

Title	特異的シナプスをつなぎ、作り上げる、新規人工タンパク質による神経回路制御
Sub Title	Connecting and building up specific synapses and regulating neural circuits with novel artificial proteins.
Author	松田, 恵子(Matsuda, Keiko)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>分泌型シナプスオーガナイザーなど、これまでの我々の研究から明らかとなった機能ドメインを基にし、シナプス内在因子の特異的機能に根差した、人工シナプスコネクターを構築し、脊髄損傷モデルなど、破綻した神経回路網を、機能的に再構築する新しい治療戦略として応用することが本研究の目的であった。これまで、C1ql3のカイニン酸受容体結合ドメインと、Cbln1に内包されるプレシナプスシナプス形成分子であるNeurexinとの結合ドメイン、CRRを融合させたコネクターであるCRR-C1ql3の機能を明らかとしてきた。C1ql3とターゲットを同じくするC1ql2は、錐体外路起始核である赤核をはじめとする細胞に発現し、受容体であるカイニン酸受容体は脊髄運動ニューロン樹状突起に局在する。このコネクターは錐体外路-脊髄運動ニューロンをターゲットとする可能性が考えられた。カイニン酸受容体を足場としてシナプス形成を誘導することがわかり、脊髄損傷モデルにおいてその改善を増強する作用があった。</p> <p>また、内在のシナプスオーガナイザーのみならずシナプス分子に対するナノボディによる、コネクター分子の開発も促進できた。プロトタイプとしてGluD2に対するナノボディが内在のパートナー分泌型分子であるCbln1と同様に機能することを明らかとした。これまでのところ、興奮性シナプスをターゲットとし、AMPA型グルタミン酸受容体ナノボディ、抑制性シナプスにはGABAa2サブユニットに対するナノボディとCbln1のCRR領域を融合させたコネクターが、culture neuronのみならず、vivoでもシナプス機能を増強することを見出した。</p> <p>これまで、プレシナプスとの相互作用には、NeurexinS4領域に結合するCbln1のCRR領域しか利用できるドメインが存在していなかったが、すべてのNeurexinに結合するナノボディを得ることができ、これを利用することでより汎用性が高くシナプス形成を誘導することが可能となった。</p> <p>The purpose of this study is desining of artificial synaptic connectors based on the functional domains of secreted synaptic organizers identified in our previous studies. In addition, application of these molecules will read functional reconstruct of disrupted neural networks such as in spinal cord injury models</p> <p>We have previously demonstrated the function of CRR-C1ql3, a connector that fuses the kainate receptor-binding domain of C1ql3 with the CRR domain, that is a binding domain of Neurexin, a presynaptic synaptogenic molecule encapsulated in Cbln1. C1ql2, which shares a similar target with C1ql3, is expressed in cells including the red nucleus, an extrapyramidal tract initiating nucleus, and its receptor, the kainate receptor, is localized in the dendrites of spinal motoneurons. The connector was found to induce synaptogenesis using kainate receptors as a scaffold, and acted to enhance its improvement in a spinal cord injury model.</p> <p>The invention of connector molecules with nanobodies for synaptic molecules was also facilitated. As a prototype, nanobodies to GluD2 were shown to function in a similar manner to their endogenous partner, the secreted molecule Cbln1. So far, we have established connectors that target excitatory synapses with AMPA-type glutamate receptor nanobodies and inhibitory synapses with nanobodies for the GABAa2 subunit fused to the CRR region of Cbln1 enhance synaptic function not only in culture neurons but also in vivo.</p> <p>Until now, the only domain available for presynaptic interaction was the CRR region of Cbln1 that binds to the Neurexin S4 region, but we have obtained a nanobody that binds to all Neurexins, which can be used to induce synaptogenesis with greater versatility.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0040

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	1,500 千円
	氏名	松田 恵子	氏名 (英語)	Keiko Matsuda		
研究課題 (日本語)						
特異的シナプスをつなぎ、作り上げる、新規人工タンパク質による神経回路制御						
研究課題 (英訳)						
Connecting and building up specific synapses and regulating neural circuits with novel artificial proteins.						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
松田恵子 (Keiko Matsuda)		医学部・生理学・専任講師				
石川理子 (Ayako Ishikawa)		医学部・生理学・助教				
掛川渉 (Wataru Kakegawa)		医学部・生理学・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>分泌型シナプスオーガナイザーなど、これまでの我々の研究から明らかとなった機能ドメインを基にし、シナプス内在因子の特異的機能に根差した、人工シナプスコネクターを構築し、脊髄損傷モデルなど、破綻した神経回路網を、機能的に再構築する新しい治療戦略として応用することが本研究の目的であった。これまで、C1ql3のカイニン酸受容体結合ドメインと、Cbln1に内包されるプレシナプスシナプス形成分子であるNeurexinとの結合ドメイン、CRRを融合させたコネクターであるCRR-C1ql3の機能を明らかとしてきた。C1ql3とターゲットを同じくするC1ql2は、錐体外路起始核である赤核をはじめとする細胞に発現し、受容体であるカイニン酸受容体は脊髄運動ニューロン樹状突起に局在する。このコネクターは錐体外路-脊髄運動ニューロンをターゲットとする可能性が考えられた。カイニン酸受容体を足場としてシナプス形成を誘導することがわかり、脊髄損傷モデルにおいてその改善を増強する作用があった。</p> <p>また、内在のシナプスオーガナイザーのみならずシナプス分子に対するナノボディによる、コネクター分子の開発も促進できた。プロトタイプとしてGluD2に対するナノボディが内在のパートナー分泌型分子であるCbln1と同様に機能することを明らかとした。これまでのところ、興奮性シナプスをターゲットとし、AMPA型グルタミン酸受容体ナノボディ、抑制性シナプスにはGABA_A2サブユニットに対するナノボディとCbln1のCRR領域を融合させたコネクターが、culture neuronのみならず、vivoでもシナプス機能を増強することを見出した。</p> <p>これまで、プレシナプスとの相互作用には、NeurexinS4領域に結合するCbln1のCRR領域しか利用できるドメインが存在していなかったが、すべてのNeurexinに結合するナノボディを得ることができ、これを利用することでより汎用性が高くシナプス形成を誘導することが可能となった。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The purpose of this study is desining of artificial synaptic connectors based on the functional domains of secreted synaptic organizers identified in our previous studies. In addition, application of these molecules will read functional reconstruct of disrupted neural networks such as in spinal cord injury models</p> <p>We have previously demonstrated the function of CRR-C1ql3, a connector that fuses the kainate receptor-binding domain of C1ql3 with the CRR domain, that is a binding domain of Neurexin, a presynaptic synaptogenic molecule encapsulated in Cbln1. C1ql2, which shares a similar target with C1ql3, is expressed in cells including the red nucleus, an extrapyramidal tract initiating nucleus, and its receptor, the kainate receptor, is localized in the dendrites of spinal motoneurons. The connector was found to induce synaptogenesis using kainate receptors as a scaffold, and acted to enhance its improvement in a spinal cord injury model.</p> <p>The invention of connector molecules with nanobodies for synaptic molecules was also facilitated. As a prototype, nanobodies to GluD2 were shown to function in a similar manner to their endogenous partner, the secreted molecule Cbln1. So far, we have established connectors that target excitatory synapses with AMPA-type glutamate receptor nanobodies and inhibitory synapses with nanobodies for the GABA_A2 subunit fused to the CRR region of Cbln1 enhance synaptic function not only in culture neurons but also in vivo.</p> <p>Until now, the only domain available for presynaptic interaction was the CRR region of Cbln1 that binds to the Neurexin S4 region, but we have obtained a nanobody that binds to all Neurexins, which can be used to induce synaptogenesis with greater versatility.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
H Owada, K matsuda, M Yuzaki	Bridging synaptic gaps: development of new synthetic synapse connectors based on endogenous synapse organizers	Neuro 2022	2022年7月1日			