

日米科学技術協力事業「脳研究」分野  
グループ共同研究実施報告書

〔研究分野：その他〕

1. グループ共同研究代表者

所属機関・職名・氏名

九州大学大学院歯学研究院・教授・平田 雅人

2. 研究課題名

神経成長因子の分泌を調節する新規分子の役割解明研究

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 九州大学・大学院歯学研究院・口腔細胞工学・教授・平田 雅人

分担者 " 准教授・竹内 弘

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison・Professor・Thomas F.J. Martin

分担者 所属は同じ Post-Doctoral Fellow・Declan James

5. 研究期間 平成20年 4月 1日～平成23年 3月31日

6. 研究の概要，成果及び意義（1000字）

本研究は我々が発見し、その構造的かつ機能的特徴から PRIP (PLC-related, but catalytically inactive protein) と名付けた分子が神経成長因子などの開口分泌に如何に関わっているか探るプロジェクトの一環である。

我々は PRIP 欠損マウスで観察されたインスリンやゴナドトロピンの分泌亢進について解析していたが、本マウスでは脳内の神経伝達物質、アセチルコリンやノルアドレナリンの分泌量も増加していた。これら内容物には無関係の分泌亢進の作用機序として、ウイスコンシン大学の Martin 博士が発見した CAPS との関わりの可能性を検討するために本共同研究を行った。膜融合と開口分泌の過程を詳細に解析すべく工夫され、時間分解能にも優れている3種の実験法(1) Fusion Assay (2) Rotating Disk Electrode (RDE) Voltammetric Measurement (3) TIRFM (Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy) を中心に Martin 博士が有する CAPS と当方の PRIP 分子との関わりについて検討した。PRIP の様々なドメイン欠失変異体及び点変異体などの組み合わせた実験から、PRIP が CAPS による開口分泌促進的作用に対し、細胞膜リン脂質 PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> との直接的な結合を介して膜融合の段階で阻害することを明らかとした。一方で、PRIP による開口分泌抑制作用には CAPS 分子を介さない機構も存在することが示唆され、今後の研究にさらに広がりが生じることとなった。

神経成長因子の分泌不足が神経系の分化・成熟を遅延させ、自閉症様の表現型を呈することが報告され、また神経内分泌系としてのオキシトシンの分泌不足が自閉症様の表現型を導くことなどが明らかにされている。また CAPS 分子の欠損が神経成長因子の分泌異常を来とし、その結果、自閉症様の表現型を呈することが知られており、本研究で扱う PRIP がこれらの分泌に関わる可能性が大きい。従って、本共同研究の成果は自閉症のみならず、神経内分泌系の異常に基づく疾患の発症機序解明を進めることと成る。また、普遍的かつ重要な細胞生物学的現象である開口分泌過程に新しい分子の存在と役割を認知させるという学術的意義を持つ。

7. その他（実施上の問題点，特記事項等）

特になし