

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 3年 4月 30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 大阪大学大学院医学系研究科  
職 名 助教  
研究代表者 國井政孝

下記のとおり令和2年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:20023 )

1. 共同研究課題名	上皮細胞と神経細胞の極性形成や分泌の分子機構の解明			
2. 共同研究目的	複数のモデル動物を用いて、細胞の極性や分泌を制御する遺伝子の組織、個体での機能を解明するため			
3. 共同研究期間	令和 2年 4月 1日 ~ 令和 3年 3月 31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 國井政孝	大阪大学医学系研究科	助教	Rab1, SNAP23 遺伝子欠損マウスの解析	
(分担研究者) 原田彰宏	大阪大学医学系研究科	教授	上記マウスの形態学的解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	細胞構造分野	氏 名	佐藤健

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

#### 6. 共同研究計画

我々は以前共同研究により、細胞の極性を制御する複数の遺伝子を線虫を用いたスクリーニング等で同定し、その哺乳類での役割を解析する目的で、その相同遺伝子のノックアウト(KO)マウスを作製した。その中でも、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rab1 や SNARE タンパク質 SNAP23 がタンパク質の極性輸送やインスリン等の分泌に重要であることが判明し、2016年に連名で論文を Journal of Cell Biology に掲載した。本共同研究では、引き続きそれらの KO マウスの解析を大阪大学と群馬大学で行うことにより、Rab1 や SNAP23 遺伝子の進化的に保存された機能と分子機構を明らかにする。具体的には、SNAP23 の神経特異的 KO マウスにおいては大脳皮質や小脳の低形成が見られ、SNAP23 の発現が脳室面の adherens junction 部に非常に高く見られるため、cadherin の輸送や細胞膜への融合に重要な SNARE の同定を行う。また Rab1a, b の神経特異的 KO マウスも脳の形成に異常が見られ、生後間もなく死亡するため、その原因を明らかにするとともに、線虫の神経における表現型との比較を行う。

#### 7. 共同研究の成果

令和2年度の共同研究では主に神経特異的 SNAP23 KO マウスの詳細な解析を行った。SNAP23 KO マウスは大脳皮質形成不全や海馬・小脳の欠損といった重篤な異常を示した。このマウスの発生中の大脳皮質や小脳を形態学的に解析し、神経前駆細胞の極性が失われていることが形成不全の原因であることを明らかにした。神経前駆細胞の極性形成の異常の原因を解明するため、神経前駆細胞の初代培養や大脳皮質へのエレクトロポレーションによる遺伝子導入などの手法を用いて詳細な解析を行い、SNAP23 が神経前駆細胞の apical 膜へ細胞間接着分子である N-cadherin を局在化させるのに重要な働きをしていることを明らかにした。さらに、神経前駆細胞における N-cadherin の apical 膜への輸送、局在化には他の SNARE 蛋白質である VAMP8, Syntaxin1B も関与していることを明らかにした。

これらの研究成果を Journal of Cell Biology に発表した。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換 (本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出してください。)

##### ①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

Kunii M, Noguchi Y, Yoshimura SI, Kanda S, Iwano T, Avriyanti E, Atik N, Sato T, Sato K, Ogawa M, Harada A. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. J Cell Biol. 2021, 4:220(1):e201910080.

##### ②この共同研究に基づくとの記載のある論文

Kunii M, Noguchi Y, Yoshimura SI, Kanda S, Iwano T, Avriyanti E, Atik N, Sato T, Sato K, Ogawa M, Harada A. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. J Cell Biol. 2021, 4:220(1):e201910080.

##### ③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会 合同大会

2021年3月28日-3月30日

「神経幹細胞の極性形成および大脳と小脳の発生における SNAP23 の機能」

##### ④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

・SNAP23 KO マウスの解析結果について意見交換を行った