

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6年4月26日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立大学法人京都大学
職 名 特定教授
研究代表者 川内 健史

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:23019)

1. 共同研究課題名	Rab11 活性制御因子が脳の形成・機能および内分泌代謝に果たす影響の解析		
2. 共同研究目的	リポタンパク質の輸送に関与する Rab タンパク質の制御因子の遺伝子欠失マウスを用いて、脳の発生や機能、代謝・内分泌に与える影響を明らかにすることを目指す。本研究を通して、リポタンパク質受容体などの細胞表面分子の細胞内動態制御が個体の行動や代謝に与える影響を明らかにすることができると期待される。		
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ~ 令和6年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属等	職名等	役割分担
(研究代表者) 川内 健史	京都大学大学院医学研究科健康加齢医学講座 (研究当時)*	特定准教授 (研究当時)**	研究の総括と組織解析
(分担研究者) 伊藤 志帆	京都大学大学院医学研究科健康加齢医学講座 (研究当時)* *: 現所属は以下の通り 京都大学大学院医学研究科 生体環境応答学講座	研究員(非常勤) (研究当時)*** **: 現職名は特任教授 ***: 現職名は特任助教	Rab11 活性化因子の機能解析
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、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

リポタンパク質は代謝・内分泌において重要な役割を果たすと考えられているが、リポタンパク質受容体の動態制御やその生理的意義については未解明な点が多い。代謝の変容は全身に様々な影響を与えるが、それに加えて、アポリポ蛋白質 E (ApoE) 遺伝子の多型がアルツハイマー病と関連することや、ApoE2 受容体や超低密度リポタンパク質 (VLDL) の受容体の欠損は脳の発生異常を示すことなどから、リポタンパク質受容体の動態制御異常が脳の形成と機能維持に直接関連する可能性も高い。リポタンパク質受容体の細胞内輸送には Rab ファミリー低分子量 G タンパク質が関わることが知られていることから、本研究ではリポタンパク質の輸送に関わることが示唆されている Rab11 の活性化因子 SH3BP5 および SH3BP5L と、個体での機能が不明な Rab35 に着目し、リポタンパク質の活性制御因子の生理的役割を明らかにする。具体的には、これらの遺伝子を欠失したマウスを用いて、リポタンパク質受容体が深く関与する脳の形態形成と、脳に制御される代謝・内分泌や行動にどのような変化がみられるかについて、個体レベルの解析を行う。

7. 共同研究の成果

脳特異的に Rab35 の遺伝子を欠失したマウスの解析を行ったところ、海馬において興奮性の神経細胞の配置が異常となり、層構造の乱れが確認された。しかし、海馬と同様に脳室側から神経細胞が移動することにより形成される大脳皮質の層構造については、大きな異常はみられなかった。大脳皮質においても表層の神経細胞で Rab35 は発現していたが、脳全体の Rab35 の発現量を発生ステージごとに比較すると神経細胞移動が起きる胎生期よりも生後 6 日目以降の方が発現が高かったことから、Rab35 は ApoE2 受容体や VLDL 受容体が重要な役割を果たす大脳皮質の層構造形成にはあまり関与していないことが示唆された。一方で、海馬については形態異常のみならず、脳特異的 Rab35 遺伝子欠損マウスにおいて海馬依存的と言われている空間記憶の障害が認められた。海馬の形成においても ApoE2 受容体や VLDL 受容体が重要な役割を果たすことが知られていることから、Rab35 とリポタンパク質受容体の関連については、今後解析を進めていく。また、SH3BP5 および SH3BP5L については遺伝子欠失マウスが作製できたため、今後解析を進めていく予定である。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, *Sato K. “Rab35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution” **Commun. Biol.** (2023) Vol.6 (1) 440.

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

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)

1. 伊藤志帆、鹿内弥磨、福田光則、柚崎通介、鍋島陽一、川内健史 “Rab21 は Rab5 と異なる物質輸送経路を制御する”、一般口頭発表、第 75 回日本細胞生物学会大会、奈良県コンベンションセンター、奈良、2023 年 6 月 28 日-30 日
2. 川内健史 “神経発生における細胞膜マイクロドメイン局在分子の生理機能” 蛋白研セミナー「脳神経回路の形成・動作と制御の現在と未来」、大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂、大阪、2023 年 8 月 23-24 日
3. 川内健史 “エンドサイトーシスの使い分けと生理機能” 第 423 回生命科学セミナー、広島大学 総合科学部、広島、2023 年 2 月 9 日

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)

- ・メール
- ・対面会議: 2023 年 6 月 28 日、奈良 (細胞生物学会終了後)
- ・Web 会議: 2023 年 6 月 8 日 (Zoom)