

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 7 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		へパラン硫酸脱硫酸化酵素による高次脳機能制御機構の解明	
研究代表者	氏名	榊 正幸	
	所属機関名・部局名	筑波大学・医学医療系	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		<input type="radio"/>	共同研究員
		<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		疋田貴俊	
<p>本研究は、へパラン硫酸脱硫酸化酵素の高次脳機能における役割を解明することを目指している。へパラン硫酸は、プロテオグリカンと呼ばれる糖蛋白質に共有結合した糖鎖であり、細胞外マトリクスまたは細胞表面に存在し、細胞増殖因子、サイトカイン、受容体、細胞外マトリクス分子と相互作用することにより、多くの細胞機能を制御している。神経系では、発生期に神経細胞の分化、移動、軸索ガイダンスに必要なことが分かっているが、成獣脳における役割は不明な点が多い。研究代表者らは、細胞外でへパラン硫酸糖鎖中の 6 位の硫酸基を加水分解するエンドスルファターゼ (Sulf1 と Sulf2) を発見し、主にノックアウトマウスを用いて、それらの機能を研究している。最近の研究から、へパラン硫酸が脳機能に重要であり、成獣マウスの前脳でへパラン硫酸を欠失させると自閉症様症状が見られること、へパラン硫酸合成酵素遺伝子の異常が統合失調症や自閉症と遺伝的関連があることが報告されているが、Sulf1/2 の役割については調べられていない。Sulf1 遺伝子が成獣マウス脳で、側坐核、前頭皮質、視床室傍核など情動・報酬系およびドーパミンシグナルと関連する脳部位に強く発現していることを見出しており、Sulf1 遺伝子の情動・報酬における役割を解明するための行動実験を共同研究として実施することとした。</p> <p>2018 度に蛋白質研究所へ導入した Sulf1 ノックアウトマウス繁殖させ、回避行動試験、コカインによる条件付け場所嗜好性試験などを実施してきた。予備的な実験で最適条件を決定し、一部の実験に関しては、野生型マウスと Sulf1 ノックアウトマウス行動パラメーターに有意な差が観察された。そこで、筑波大学で体外受精により作製したマウスを用いて追加の行動実験を実施し、同様の結果を得た。</p>			