

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		非ヒストンタンパク質の可逆的アセチル化制御とその脳神経機能における意義			
研究テーマ (欧文) AZ		Functional significance of reversible-acetylation in mental disorders			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)カワグチ	名)ヨシハル	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	川口	禎晴	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Kawaguchi	Yoshiharu	研究機関名	愛知県心身障害者コロニー
研究代表者 CD 所属機関・職名		愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所・研究員			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>タンパク質のアセチル化は分子の機能特性に変化を与え、結果としてその分子が関与する生命システムに影響を及ぼす。我々はこの現象に着目して、複雑な脳の働きの解明を試みている。興味深いことに、我々は脱アセチル化酵素の一つである HDAC6 の欠損マウスが不安障害様の行動異常を示すことを見出しており、HDAC6 による可逆的アセチル化制御は情動等を司る脳の働きに深く関与すると考えている。</p> <p>本研究では HDAC6 が脳においてどのように機能しているかを明らかにするために、まず脳における HDAC6 の発現分布について調べた。HDAC6 の発現は部位特異的であり、中脳の縫線核、青斑核や黒質の神経細胞に強い発現が観察された。これらモノアミン神経系は気分障害等の精神疾患に深く関わっていることから、HDAC6 欠損マウスで見られた不安障害様行動異常は HDAC6 欠損がもたらす上記神経細胞の機能異常を反映していると推察された。続いて発生過程における HDAC6 の発現を調べた結果、HDAC6 は胎生後期から出生後 2 週間において強く発現しており、脳の発達との関連が示唆された。神経細胞における HDAC6 の細胞内分布については、HDAC6 は特に突起の先端に多く、細胞骨格タンパク質のチューブリンやアクチンの分布と一致していた。また、神経様細胞において HDAC6 の発現を減少させると細胞突起の伸長や接着性の増大が観察され、神経細胞の移動や突起伸長時における HDAC6 の機能的関与が示唆された。</p> <p>これらのことから、HDAC6 は中脳の縫線核、青斑核や黒質の神経細胞において、突起伸長や細胞移動の制御に関わる細胞骨格の動的安定性に関与することで神経ネットワークの機能発揮に貢献していると考えられた。今後は分子生物学的アプローチから HDAC6 が関与する分子機序を解明し、可逆的アセチル化制御の視点からみた脳の仕組みの分子基盤研究に貢献したい。</p>					
キーワード FA	可逆的アセチル化	HDAC6	気分障害	脳	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

Our unexpected findings that histone deacetylase 6 (HDAC6) knockout mice showed anxiety-related behavior indicate the relevance of HDAC6 activity in mental illness. In this study, we found that HDAC6 is mainly expressed in monoaminergic neurons that are well characterized in emotion and mental illness. Expression of HDAC6 in brain is increased during brain development. In neuronal cells, HDAC6 is localized to neuritis and its growth cone, where actin and tubulin are enriched. Interestingly, loss of HDAC6 causes more dendritic shape in PC12 cells. These findings suggest that HDAC6 might play important roles in construction of neuronal network derived from monoaminergic neurons by regulating cytoskeletal rearrangement.