

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		Cbln1-GluD2 シグナリング異常をモデルとした精神疾患症状発現機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		How do the symptoms or the endophenotypes of mental disorders appear? -Studies using the conditional knockout mice that have deficits in Cbln1-GluD2 signaling.			
研究氏 代 表 者	カナ CC	姓)コウダ	名)カズヒサ	研究期間 B	2014 ~ 2016年
	漢字 CB	幸田	和久	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Kohda	Kazuhisa	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学医学部 訪問教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>近年、統合失調症や自閉症などの精神疾患は「シナプス病」と捉えられつつあるが、どの神経回路にどのような変調を来し、精神症状やエンドフェノタイプの形成に至るのかは、モデル動物を用いた研究においてもほとんど未解明である。これらを明らかにする上で、脳内発現部位が小脳に局限し、機能的解析対象が明らかになっている Cbln1-GluD2 シグナリング異常マウスは非常に有利なモデルである。本研究では、Cbln1 及びそのコンディショナル・ノックアウトマウスを用いて、Cbln1-GluD2 シグナリングの、特に小脳が関与する認知機能及びその異常の形成メカニズムの解析を行った。</p> <p>Cbln1 ノックアウトマウスでは、文脈依存的及び手掛かり依存的恐怖条件付けの獲得と保持に障害が見られた。このことは、小脳が運動協調や運動記憶などの運動関連の機能の他、認知機能における役割をも有することを示唆している。Cbln1 は小脳顆粒細胞に圧倒的に強く発現している分子であるが、<i>in situ</i> hybridization 及び免疫組織化学により詳細に再検討したところ、前脳においても、脳梁膨大後部皮質や海馬に弱いながら有意な発現が見られた。そこで、Cbln1 ノックアウトマウスで見られた恐怖条件付けの異常が小脳由来であるかどうかを、コンディショナル・ノックアウトマウスを用いて検討した。</p> <p>CaMKII-Cre マウスとの交配によって作成した前脳特異的 Cbln1 ノックアウトマウスでは、文脈依存的及び手掛かり依存的恐怖条件付けの獲得に異常は見られなかったが、保持が障害されていた。また、空間学習の障害も発見された。一方、GRN2C-Cre マウスを利用して作成した小脳特異的 Cbln1 ノックアウトマウスにおいては、文脈依存的及び手掛かり依存的恐怖条件付けの獲得に障害があった。</p> <p>以上より、Cbln1 は恐怖条件付けの各相に関与しており、特に小脳の Cbln1 は、その獲得相に必要なことが明らかになった。さらに、本研究は、小脳が運動機能のみではなく、認知機能にも重要な機能を有していることを強く示唆している。恐怖条件付け以外のパラダイムの検討を通して、小脳をモデルとした、エンドフェノタイプの形成機構に迫ることができると考えられる。</p> <p>以上の成果は Journal of Neuroscience に発表した。</p>					
キーワード FA	Cbln1	小脳	認知機能	恐怖条件付け	

(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 ^{GB}	Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice							
	著者名 ^{GA}	Otsuka S, et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Neuroscience					
	ページ ^{GF}	11801~11816	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	36
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The cerebellum is thought to be involved in cognitive functions in addition to its well-known roles in motor coordination and motor learning. Cbln1 is predominantly expressed in cerebellar granule cells and plays a crucial role in the formation and function of parallel fiber–Purkinje cell synapses. Although Cbln1 and its postsynaptic receptor, the delta2 glutamate receptor (GluD2), are suggested to be associated with mental disorders including autism spectrum disorder, whether such cognitive impairments are caused by cerebellar dysfunction remains unclear. In this study, I investigated whether and how Cbln1 signaling is involved in cognitive functions in mice.

Both acquisition and retention of cued and contextual fear memory were impaired in *Cbln1*-null mice. Detailed *in situ* hybridization and immunohistochemical analyses revealed that Cbln1 was also expressed in forebrain regions, including the retrosplenial granular cortex and the hippocampus. In forebrain-specific *Cbln1*-null mice, retention, but not acquisition, of cued and contextual fear memory was impaired. Spatial learning in the radial arm water maze was also abrogated in these mice. In contrast, acquisition of fear memory was affected in cerebellum-specific *Cbln1*-null mice. These results indicate that Cbln1 in the forebrain and cerebellum differently mediates specific aspects of fear conditioning.

These findings were published in the Journal of Neuroscience in 2016.