

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		不随意的震えのメカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		A comprehensive analysis of mouse models			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)サカタ	名)テツシ	研究期間 B	2015 ~ 2016 年
	漢字 CB	定方	哲史	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Sadakata	Tetsushi	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		群馬大学・講師			
<p>概要 EA (600 字 ~ 800 字程度にまとめてください。)</p> <p>我々が細胞内トラフィッキングに關与する small G タンパク質であるクラス II ARF 遺伝子の KO マウス(以下、Tremor マウス)を作製したところ、生後 3 週目から前脚と頸部に強い振戦を示した。我々がこのマウスの示す振戦がヒトのどの疾患の病態を示しているのかについて各種薬剤を用いて検討した結果、Tremor マウスに <math>\beta</math> 遮断薬である propranolol や抗てんかん薬である gabapentin を投与すると振戦の軽減が見られた。このことから本態性振戦モデルマウスの可能性が高いことが分かってきた。</p> <p>この Tremor マウスに関する解剖学的解析を行ったところ、小脳プルキンエ細胞の樹状突起上に AMPA 受容体の免疫染色性の異常に大きな塊が見られた。これを電子顕微鏡にて観察したところ、多層化した小胞体のような殆ど報告例の無い構造物が見られた。</p> <p>また、小脳の体積の減少、プルキンエ細胞の樹状突起上におけるスパイン密度の増加、小脳登上線維の長さの減少等、解剖学的な異常が小脳において集中してみられた。</p> <p>小脳プルキンエ細胞の電気生理学的解析を行ったところ、Tremor マウスの活動性が大きく低下していた。この反応性がプルキンエ細胞の軸索起始部に局在する Nav1.6 の KO マウスの電気生理学的特性に似ていることから、我々は、Nav1.6 について解剖学的に調べてみた。その結果、Tremor マウスにおいては、プルキンエ細胞における Nav1.6 の免疫反応性が著しく低下していた。</p> <p>そこで我々は、Tremor マウスにアデノ随伴ウイルスによりプルキンエ細胞でのみクラス II ARF を発現させ(rescue 実験)、形質の変化を解析した。その結果、Nav1.6 の発現量は上昇し、振戦の頻度は減少した。</p> <p>以上の結果より、クラス II ARF の欠失により、プルキンエ細胞において Nav1.6 のトラフィッキング異常が起き、プルキンエ細胞の電気生理学的特性が変化することで震戦が起きる可能性が示唆された。</p>					
キーワード FA	ARF	本態性振戦	Nav1.6		

(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>	Interaction of Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 1 (CAPS1) with septin family proteins in mouse brain.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Hosono M, Shinoda Y, Hirano T, Ishizaki Y, Furuichi T, Sadakata T.	雑誌名 <sup>G</sup> C	Neuroscience Letters					
	ページ <sup>GF</sup>	232 ~ 235	発行年 <sup>G</sup>	2	0	1	6	巻号 <sup>GD</sup>	617
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Analysis of gene expression in Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (Cadps2) knockout cerebellum using GeneChip and KEGG pathways.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Sadakata T, Shinoda Y, Ishizaki Y, Furuichi T.	雑誌名 <sup>G</sup> C	Neuroscience Letter					
	ページ <sup>GF</sup>	88 ~ 93	発行年 <sup>G</sup>	2	0	1	7	巻号 <sup>GD</sup>	639
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>

We generated class II ARF KO mouse, which showed tremor. Histological analyses clarified large ER-like structure in the cerebellar molecular layer. The mouse also showed the decreased volume of cerebellum, increased spine density of Purkinje cells and decreased length of climbing fiber. Exogenous expression of ARF proteins in Purkinje cells by AAV partly rescued tremor. These results shows impaired trafficking of Purkinje cells results in tremor.