

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2020年 4月 27日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 工学研究科・合成・生物化学専攻

職 名 助教

氏 名 中尾 章人

助 成 の 種 類	2019年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	BARPノックアウトマウスを用いた精神疾患関連行動表現型における神経基盤の解明			
上記以外で助成金を 充 当 した 研 究 内 容	該当なし			
助成金充当に関 わ る 共 同 研 究 者	(所属・職名・氏名) 該当なし			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 第97回日本生理学会大会 O11-5 (誌上開催)			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品	560,000 円	
		備品	440,000 円	
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 使用用途に関する柔軟なご対応大変感謝しております。			

成果の概要／中尾章人

研究目的

近年、大規模なゲノムワイド関連解析により、電位依存性カルシウムチャネルのサブユニットが統合失調症や他の精神疾患と関連することが次々と報告されている。しかしながら、精神疾患の発症メカニズム・病態にどのように電位依存性カルシウムチャネルが関与しているかという知見は皆無に等しい。申請者は、電位依存性カルシウムチャネル相互作用分子 beta-anchoring and -regulatory protein (BARP) を欠損したマウスが、作業記憶やプレパレス抑制の上昇を含む精神疾患に関連するの特徴的な行動表現型を示し、ユニークなモデルになることを見出した (Nakao *et al.*, *Front. Behav. Neurosci.* 9, 141 (2015))。しかしながら BARP の神経ネットワークレベルにおける評価はなされていなかった。

研究成果

本研究においては、神経ネットワーク活動における BARP の役割を明らかにするため、BARP ノックアウトマウスの脳スライスを用いた多点細胞外電位記録システムによる海馬 CA3-CA1 シナプスにおける長期可塑性 long-term potentiation (LTP)、及び短期可塑性 paired-pulse facilitation (PPF) の評価を行った。プレリミナリーな結果ではあるが、BARP ノックアウトマウスは野生型のマウスと比較して、PPF は減弱する傾向がある一方で LTP には差がないことが示唆された。これらのことから、海馬 CA3-CA1 シナプスにおいて、短期可塑性に BARP が関わっていることが示唆された。PPF に関しては、プレシナプスをミリ秒スケールで連続して刺激した際に、1 回目のシナプス伝達と比較して 2 回目のシナプス伝達が促通される現象であり、プレシナプスへのカルシウム流入に BARP が関与する可能性がある。今回の知見は、BARP をノックダウンした PC12 細胞のアセチルコリン分泌に関する実験結果 (Béguin *et al.*, *J. Cell Biol.* 205, 233–249 (2014)) と一致し、実際の神経回路においても BARP が神経伝達物質放出を抑える役割を担っていることを示唆する結果となった。また、BARP ノックアウトマウスにおける短期記憶の変化には、このシナプス短期可塑性の変化が関与する可能性がある (Nakao *et al.*, *Front. Behav. Neurosci.* 9, 141 (2015))。加えて、CA3-CA1 シナプスにおける LTP のメカニズムとして、ポストシナプス側のカルシウム流入をトリガーとした AMPA 受容体の修飾の関与が提唱されているが、このカルシウムイベントには BARP は関与しないことが示唆された。

本助成金により、多点細胞外電位記録システムをアップデートすることができ、研究を加速させることができました。心より感謝申し上げます。