

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：成熟脳におけるシナプス形成機構の解明と制御

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

柚崎 通介（慶應義塾大学医学部・教授）

主たる共同研究者

渡辺 雅彦（北海道大学・教授）

崎村 建司（新潟大学・教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 期待を超える十分な成果が得られている

○総合評価コメント：

免疫系・代謝系・神経系にまたがるC1qファミリータンパク質のCbln及びC1qLサブファミリー分子群による中枢シナプスの形成・維持機構に関する研究で、機能解析、形態解析、及び遺伝子改変動物の作製を分担する3グループが緊密に連携して、主として次のような優れた成果を挙げた。（1）Cbln1は、小脳平行線維－プルキンエ細胞シナプスにおいて、ニューレキシン（neurexin）/Cbln1/グルタミン酸受容体GluD2の三者複合体をつくることにより、シナプス形成・維持因子として機能することを明らかにし、さらにCbln1がneurexinを介してシナプス前部の形態形成を誘導する過程を可視化した。（2）上記シナプスにおける可塑性変化である長期抑圧の誘発におけるGluD2の役割を明らかにした。（3）C1qL1は、小脳の登上線維－プルキンエ細胞シナプスが安定化するために必須の因子であることを示し、プルキンエ細胞樹状突起側の受容体が脳特異的血管新生抑制因子Bai3であることを同定した。（4）海馬に発現するCbln1、Cbln4のシナプス形成への関与を調べ、受容体としてGluD1を同定した。これらは、国際的に最先端の業績であり、多数の原著論文としてトップジャーナルに掲載された。また、（1）や（3）のように当初の予想を凌ぐ画期的な新知見が含まれ、さらに、プロジェクトの後半から英国の構造生物学の研究者と連携することにより、C1qL1の構造解析に成功し、シナプスの形成・維持に干渉するキメラタンパク質の合成を効率的に行う方法を創出した。これらのことから、期待を超える十分な成果が得られていると評価する。今回新しいシナプス形成・維持因子として同定されたC1qファミリー分子群とそれらの受容体遺伝子は多種類の精神・神経疾患と関連することが示唆されていることから、今後の臨床研究への展開が期待される。