

脳ではグルタミン酸などの神経伝達物質は小型のシナプス小胞に貯蔵され、ペプチド性の神経伝達物質は、大型の有芯小胞に貯蔵されている。脳以外においては、膵臓のインスリンなどが有芯小胞に含まれている。どちらの小胞でも神経伝達物質は小胞膜と形質膜との融合による Ca^{2+} 依存的な開口放出によって放出されるが、シナプス小胞の開口放出機構が詳細に研究されているのに対し、有芯小胞の開口放出機構は殆ど分かっていない。

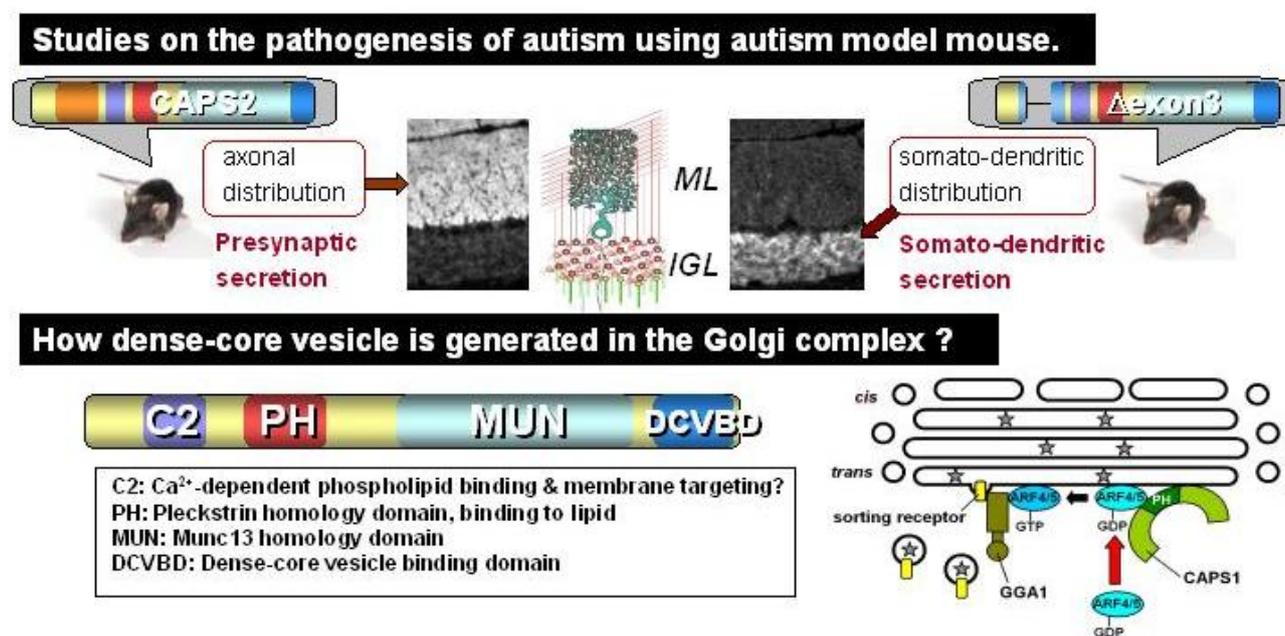
CAPS1 は有芯小胞特異的に細胞質側から会合することが知られている殆ど唯一の分子であり、その放出を Ca^{2+} 依存的に制御している可能性が示唆されているが、詳細については不明である。我々は CAPS1 の paralog である CAPS2 を新規遺伝子としてクローニングし、(1) CAPS2 が神経ネットワーク形成に最も重要な分子の一つである BDNF の分泌に関与すること (2) CAPS2 KO マウスが BDNF の分泌低下により様々な形態学的・生理学的異常を示すこと (3) CAPS2 KO マウスが自閉症様形質を示すこと (4) 自閉症患者特異的に exon 3 がスキップした CAPS2 の発現が見られることなどを報告してきた。

さらに exon 3 がスキップした CAPS2 タンパク質は軸索終末部に輸送されないことが明らかになり、特定の自閉症患者においては BDNF が健常者と異なったパターンで分泌され、神経ネットワークの形成に異常をきたす可能性が示唆された。

我々は最近、自閉症で見られた CAPS2 exon 3 skip を起こすマウスを作製した。よりヒト自閉症に近いモデルであるこのマウスを解析することで、発症メカニズムの解明につながると考えられる (図)。

また、CAPS ファミリータンパク質の構造機能相関、および有芯小胞トラフィックにおける CAPS の機能的役割と細胞内動態を多角的なアプローチで解析し、有芯小胞がいかんしてゴルジ体から生まれるかを明らかにすることを目的とした研究も展開する。

最近我々は CAPS1 がクラス II ARF の GDP 結合型に特異的に結合し、ゴルジ体から有芯小胞が生成する過程において働いていることを明らかにした。さらに CAPS のゴルジ体膜への結合やその他の CAPS 結合タンパク質候補を中心とし、ゴルジ体から有芯小胞が生まれる分子メカニズムの詳細に迫ることを目的とする (図)。



連絡先：定方哲史 (sadakata-1024(アットマーク)umin.ac.jp)