

を手にした脊椎動物は、自己に対する攻撃性を同時に制御する必要性に迫られてきた。T細胞の制御においても、促進系と抑制系のペアで進化せざるを得なかったと考えられる。TNFSF-TNFRSFを、エフェクター／メモリーT細胞（促進系）とTreg（抑制系）の両側に配置することで両者間のバランスを保つような仕組みが出来上がったのだろう（図3）。

おわりに

T細胞を制御するために、なぜこのように多くのTNFSF-TNFRSFのペアが産み出されてきたのか？ それぞれの作用には冗長性があり、一見無駄のように思える。T細胞は、入力されるシグナル強度によって、様々な免疫学的な機能を出力する細胞集団である。それぞれのTNFRSFから入力されたシグナルは、時空間的に制御され、個別の受容体からのシグナルが協調することで、量的、質的なシグナル制御が可能となる。すなわち、体内の様々な場所で、低域から高域の幅のあるシグナル制御や組合せによって生じる特別なシグナル制御が行われており、これらによって緻密な遺伝子発現の制御が可能になると考えられる。免疫学的な自己は、後天的に、外環境との相互作用によって柔軟に決定される。自己を攻撃せず、かつ生体に有害な非自己の記憶を長期間維持するために、T細胞はTNFSF-TNFRSFによる制御機構を發展させたのかもしれない。ヒトの獲得免疫の本質に迫るため、ヒトの疾患を治療するために、さらなる研究の進展が望まれる。

謝辞

本研究は、ラホヤアレルギー免疫研究所のMichael Croft博士の研究室で行ったものであり、Amnon Altman博士、Carl Ware博士をはじめとする共同研究者の方々に感謝の意を表する。

- 1) Collette, Y., Gilles, A., Pontarotti, P., & Olive, D. (2003) *Trends Immunol.*, 24, 387–394.
- 2) Kasahara, M. (2010) *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 92, 7–36.
- 3) Kishore, U., Gaboriaud, C., Waters, P., Shrive, A.K., Greenhough, T.J., Reid, K.B., Sim, R.B., & Arlaud, G.J. (2004) *Trends Immunol.*, 25, 551–561.
- 4) Ware, C.F. (2008) *Cytokine Growth Factor Rev.*, 19, 183–186.
- 5) Glenney, G.W. & Wiens, G.D. (2007) *J. Immunol.*, 178, 7955–7973.
- 6) Watts, T.H. (2005) *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 23–68.
- 7) Croft, M. (2009) *Nat. Rev. Immunol.*, 9, 271–285.
- 8) Croft, M., So, T., Duan, W., & Soroosh, P. (2009) *Immunol. Rev.*, 229, 173–191.

- 9) Ishii, N., Takahashi, T., Soroosh, P., & Sugamura, K. (2010) *Adv. Immunol.*, 105, 63–98.
- 10) So, T., Soroosh, P., Eun, S.Y., Altman, A., & Croft, M. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 2903–2908.
- 11) So, T., Choi, H., & Croft, M. (2011) *J. Immunol.*, 186, 3547–3555.
- 12) Saito, T., Yokosuka, T., & Hashimoto-Tane, A. (2010) *FEBS Lett.*, 584, 4865–4871.
- 13) Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C.M., & Hafler, D.A. (2010) *Nat. Rev. Immunol.*, 10, 490–500.
- 14) So, T., Lee, S.W., & Croft, M. (2008) *Cytokine Growth Factor Rev.*, 19, 253–262.
- 15) Gaspal, F.M., Withers, D., Saini, M., Bekiaris, V., McConnell, F.M., White, A., Khan, M., Yagita, H., Walker, L.S., Anderson, G., & Lane, P.J. (2011) *J. Exp. Med.*, 208, 1579–1584.

宗 孝紀

(東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座
免疫学分野)

Regulation of T-lymphocyte signaling by TNF superfamily members: an evolutionary perspective
Takanori So (Department of Microbiology and Immunology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-8575, Japan)

BDNFの分泌制御と脳神経回路の形成 ～CAPS2によるBDNF分泌促進とその機能的役割～

1. はじめに

脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) は、成熟脳に強く発現する神経栄養因子ファミリータンパク質の一つとして1982年にBardeらによって豚の脳から単離された分泌性タンパク質である。BDNFは主にグルタミン酸作動性ニューロンにおいて前駆体 (pro-BDNF) として発現し、小胞体-ゴルジ経路を経て有芯小胞に包含後、分泌部位に輸送され、分泌前あるいは分泌後にプロセッシングを経て成熟体となる¹⁾。分泌されたBDNFは、受容体型チロシンキナーゼであるTrkB受容体に結合して、遺伝子発現の誘導に至るシグナル伝達経路を活性化し、神経細胞の分化と成熟、樹状突起の分枝、シナプス新生や可塑性といった、神経回路の発達と機能の根源的な現象に強く関与していることが知られている²⁾。最近では、BDNFの発現量や分泌量が、統合失調症・うつ病・発達障害、及びアルツハイマー病やパーキンソン病など、様々な

精神・神経疾患に影響を与えている可能性が示唆されてきた³⁾。

このようなBDNFの重要性にも関わらず、その分泌機構について、Ca²⁺依存性、シナプス特異性の有無、分泌制御タンパク質の種類など、明らかになっていないものは多い。そこで本稿では前半でBDNF分泌に関するこれまでの知見について概説し、後半では主に我々が近年明らかにしたcalcium-dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2)によるBDNF分泌制御に焦点をあて、さらにBDNF分泌の障害によって神経回路形成にどのような影響があるか、それらがどのような精神・神経疾患に影響しているかについて論じる。

2. BDNFの分泌機構

2-1. BDNFの分泌誘導

分泌性小胞の開口放出には、活動依存的(調節的)に誘導されるものと、活動非依存的(構成的)に起きるものとが存在する。前者は細胞内Ca²⁺上昇を必要とし、後者は特別なトリガーを必要としないとされ、BDNFは主に前者の調節の様式で分泌される⁴⁾(図1)。BDNFの活動依存的分泌は当初、培養細胞からの培地中への分泌をELISAによって測定する方法で確認され⁵⁾、細胞外Ca²⁺を無くしても分泌が起こり、細胞内Ca²⁺をキレートすると分泌が抑制されることから、BDNFの活動依存的分泌には細胞外

Ca²⁺は必要ないと考えられていた。しかし、緑色蛍光タンパク質GFP(あるいはGFP誘導体)を融合した組換えBDNFを用いた細胞イメージング法の導入によって、リアルタイムでの時空間的な分泌の可視化が可能になると、少なくともポストシナプス部位での活動依存的BDNF分泌には細胞外Ca²⁺が必要であるということが証明された(図1A)⁶⁾。活動非依存的分泌については殆ど研究されていないが、BDNFシグナル経路の持続的な活性化や、脳内のBDNF濃度を一定に保つことにつながると予想され、今後の研究が待たれる。

2-2. BDNFの細胞局所的分泌

BDNFが神経細胞のどの領域から分泌されるかという問題は、とりわけ記憶やシナプス可塑性を研究する研究者らに注目されてきた。なぜなら、BDNFの活動依存的分泌が、記憶を司るシナプス機構の一つと考えられている長期増強(Long-term potentiation: LTP)に必須であり⁴⁾、活動したシナプスを識別するしくみ、いわゆるシナプスタグ仮説を直接担う候補分子の一つと考えられているからである。前述したBDNFの生細胞蛍光イメージング解析により、海馬細胞樹状突起においてシナプス内(図1A)及びシナプス外(図1B)からの活動依存的な分泌が示されている⁶⁾。一方、海馬細胞のプレシナプスからの分泌は、間接的に示唆している報告はあるものの、直接的に証明した報告は無い(図1C)。著者らの最近の研究では、軸索から

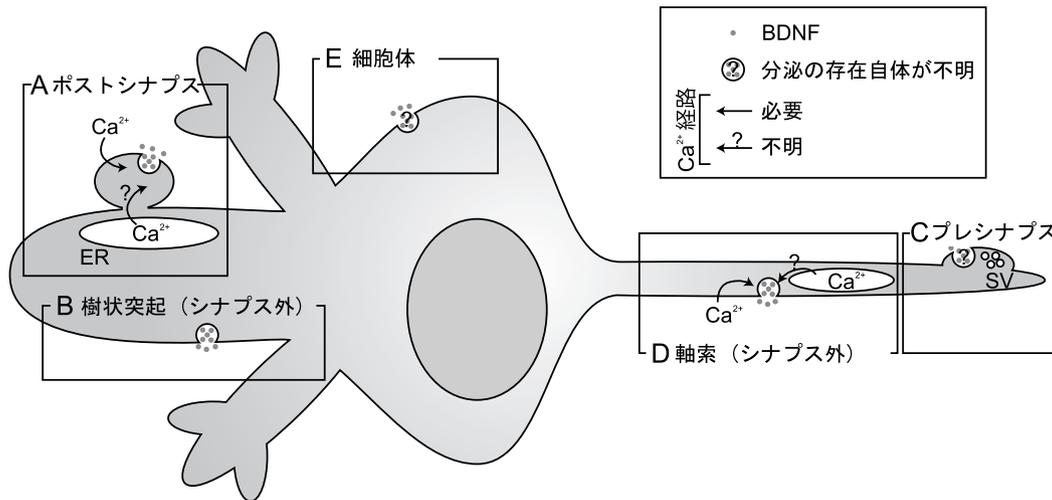


図1 神経細胞におけるBDNF分泌とそのカルシウム要求性

細胞体及びプレシナプス部位からの分泌の存在は明らかにされていない。A: ポストシナプス部位での分泌。細胞外及び細胞内Ca²⁺ストアからのCa²⁺が必要。B: 樹状突起部位(シナプス外)での分泌。C: プレシナプス部位での分泌。D: 軸索部位(シナプス外)での分泌。細胞外Ca²⁺が必要だが、細胞内Ca²⁺ストアからのCa²⁺が必要かどうかは不明。E: 細胞体部位での分泌。NGFの研究では構成的な分泌が起こっているとされるがBDNFでは不明。

の活動依存的 BDNF 分泌は少なくともシナプス外では起こっていることが示唆された (図 1D)⁷⁾。著者らの経験では、培養海馬ニューロンに強制発現させた外因性 BDNF は軸索と樹状突起に分布し、シナプス部位にもシナプス外にも局在する。従って、それぞれの部位に特徴的な様式で分泌される可能性が考えられる (但し、人為的に発現させた外因性のタンパク質の局在は、必ずしも内因性の局在とは一致しない場合があることに注意すべきである)。例えば海馬培養細胞の BDNF 分泌について、通常の刺激ではより樹状突起からの分泌が優位であり、軸索からの分泌にはより強い刺激が必要であるとの報告がある⁸⁾。最初に見つかった神経栄養因子である NGF の研究では、活動非依存的な分泌は主に細胞体及びその近傍で起こることが示されている⁹⁾ (同じことが BDNF でも起こっているかどうかは不明である: 図 1E)。さらに、これらの部位依存的分泌様式は細胞の違いによっても異なる可能性がある。

2-3. BDNF の分泌関連分子

BDNF の分泌関連分子として最初に示されたものは開口放出の必須タンパク質群である SNARE タンパク質 (syntaxin-SNAP25-VAMP/synaptobrevin) であろう^{6,8)}。蛍光タンパク質融合 BDNF を用いた実験において、テタヌス毒素 (SNARE タンパク質の一つであるシナプトブレビン 2 を分解する毒素) がその分泌を完全に抑制することから、BDNF の分泌には SNARE タンパク質が関与していると考えられる (図 2)。

近年、Dean らによって、軸索・樹状突起両方からの

BDNF 分泌を抑制的に制御するタンパク質としてシナプトタグミン-4 (SYT4) が報告された¹⁰⁾。SYT4 は、開口放出における小胞膜と形質膜の融合ステップに関わるシナプトタグミンファミリータンパク質の一つである。これは Ca^{2+} 非依存的に SNARE タンパク質複合体と結合し、活動依存的に増加する細胞内 Ca^{2+} によってその結合が促進される。SYT4 KO マウスでは、野生型マウスに比べて有為に BDNF の分泌が増加し、逆に SYT4 を強制発現させた細胞では、BDNF 分泌が減少する。さらに SYT4 KO マウスでは LTP の増強が見られる。これらの結果から、SYT4 は BDNF 分泌を抑制的に制御すると示唆された (図 2)。

それでは、BDNF 分泌を促進的に制御しているタンパク質は何であろう。著者らは近年、BDNF 分泌を促進する分子として、CAPS2 を同定した^{7,11)}。これについて次項で紹介する。

2-4. BDNF の分泌制御分子としての CAPS2

CAPS2 は有芯小胞 (dense core vesicle: DCV) の開口放出に関する CAPS1 のホモログである。CAPS2 はカルシウム結合 C2 様ドメイン、膜結合 PH 様ドメイン、有芯小胞結合ドメイン (DCVBD)、及び開口放出の調節に関与する Munc13-1 相同ドメイン (MHD) を持つ、分子量約 140 kD のタンパク質である (図 3A)。マウス脳では、CAPS2 は小脳顆粒細胞に最も強く発現しており、海馬や大脳皮質をはじめ、脳の全領域に渡って特異的に分布している。シヨ糖密度勾遠心で調製した小脳の細胞内画分を解析すると、CAPS2 はシナプス小胞画分ではなく主にクロモグラ

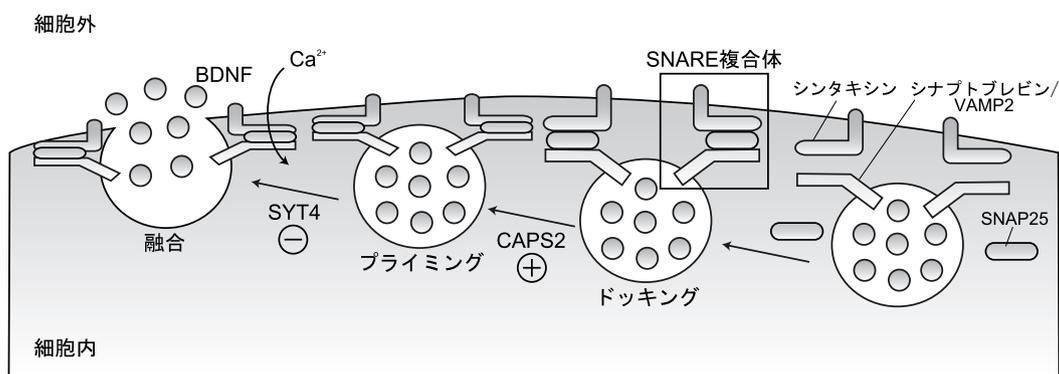


図 2 BDNF 含有小胞の分泌関連分子の作用メカニズム

BDNF 含有小胞は SNARE 複合体 (シンタキシン, SNAP25, シナプトブレビン/VAMP) を介して細胞膜にドッキングし、CAPS2 が SNARE 複合体と相互作用することでプライミングが促進されると考えられている。次に、神経活動 (細胞内 Ca^{2+} の増加) が起きると小胞膜と細胞膜の融合が誘導され、BDNF が開口放出されると考えられる。しかし、このシナプス小胞に類似した開口放出の分子機構が BDNF 分泌でも起きているかについては明らかな証拠は少ない。SYT4 は Ca^{2+} 依存的に SNARE 複合体に強固に結合することで、膜融合を阻害しているのではないかと考えられる。

ニンB (CGB) を含有する有芯小胞画分に選択的に回収される¹¹⁾. CAPS2 抗体標識ビーズで膜小胞画分を部分精製すると, CGBに加えてBDNF及び別の神経栄養因子であるニューロトロフィン-3 (NT-3) が回収された¹¹⁾. そこで著者らはCAPS2が神経栄養因子の分泌を制御している可能性があると考え, PC12細胞 (CAPS1は発現しているがCAPS2は発現していない) にBDNFをCAPS2と共発現させた場合と, BDNF単独で発現させた場合で, 培地への

BDNF分泌量を比較したところ, CAPS2を共発現させた細胞でBDNFの分泌増加が観察された¹¹⁾ (図3B). さらに, CAPS2 KOマウス脳由来の初代神経培養細胞でもBDNFの分泌量とCa²⁺依存的なBDNF分泌活性が低下していることが明らかとなった. これらの結果から, CAPS2がBDNFやNT-3の分泌を促進的に制御することが示唆された (図2).

次にCAPS2による時空間的, 及び速度論的な分泌促進

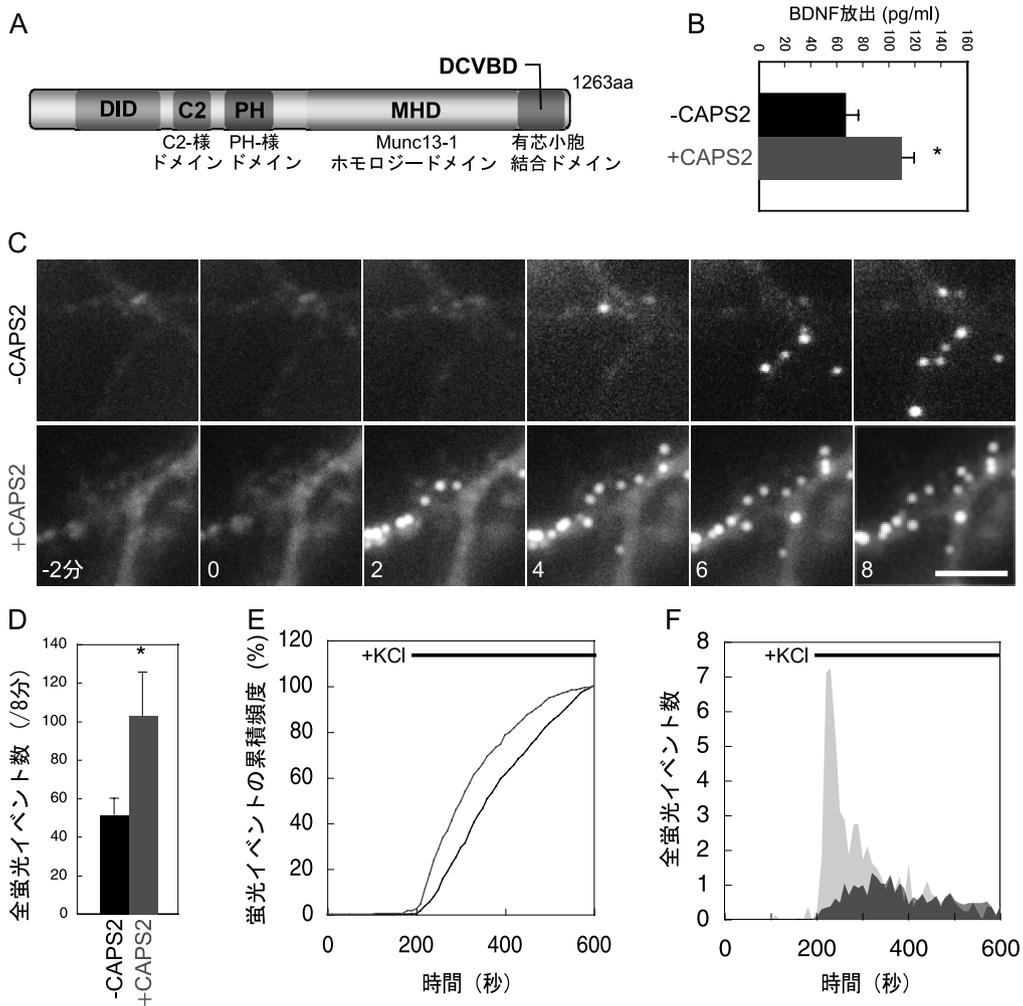


図3 CAPS2によるBDNFの分泌促進

A: CAPS2の分子構造。B: PC12細胞にBDNFのみ及びBDNFとCAPS2を強制発現したもので培地中のBDNFの分泌量を比較。CAPS2を発現した細胞において有為にBDNFの分泌量が増加している。C: CAPS2 KOマウス由来の海馬培養細胞にBDNF-pHluorinのみを発現あるいはBDNF-pHluorinとCAPS2を共発現した二つの実験系において, 高濃度KCl刺激によるBDNF-pHluorinの分泌をタイムラプスイメージング。数字はKCl投与からの時間。(スケール=2 μm) D: KCl刺激後に観察された総蛍光イベント数。CAPS2存在下で蛍光イベント数の増加が観察される。E: 全蛍光イベントの累積頻度分布。灰色 (+CAPS2) 黒色 (-CAPS2)。上部の黒線はKCl投与。F: 全蛍光イベント数のヒストグラム。灰色 (+CAPS2) 黒色 (-CAPS2)。上部の黒線はKCl投与。

の様子を調べるため、著者らは pH 感受性の GFP 誘導体 pHluorin を BDNF に融合した BDNF-pHluorin を、CAPS2 KO マウス由来の培養海馬細胞に発現させ、脱分極刺激依存的な BDNF 分泌の生細胞蛍光イメージング実験を行った⁷⁾ (図 3C-F)。内因性 CAPS2 と発現させた外因性の CAPS2-mCherry (赤色蛍光タンパク質) は、いずれも軸索上で内因性 BDNF 及び発現させた外因性の BDNF-pHluorin と共局在する。しかし、これらの共局在点はプレシナプスマーカーの Bassoon の局在とは殆ど一致しない。このことから、筆者らが用いた海馬培養細胞では、CAPS2 は軸索上で主にプレシナプス外の部位において BDNF の分泌を制御していることが示唆された⁷⁾。次に CAPS2 KO 由来海馬培養細胞に CAPS2 を強発現させた場合と発現させない場合で、高濃度 KCl 処理による脱分極刺激で誘導される細胞内 Ca^{2+} 増加に依存した BDNF 分泌を比較すると、CAPS2 を強発現した場合で有意に BDNF 分泌の時定数が小さくなり (速度が速くなり)、分泌の頻度及び量が増加した⁷⁾ (図 3C-F)。この結果から、CAPS2 は活動依存的な BDNF 分泌を速度論的に増強にする正の制御因子であることが明らかになった。また、CAPS2 が存在しない場合でも高濃度 KCl による BDNF 分泌は起きることから、CAPS2 は BDNF 分泌の促進に重要であるが基本メカニズムに必須ではないと考えられる。CAPS2 による BDNF 分泌促進の分子メカニズムは現在解析中である。

3. BDNF 分泌異常による神経回路障害と精神・神経疾患

3-1. BDNF と CAPS2 の欠損による神経回路の形成と機能の障害

冒頭で述べたように、BDNF は神経細胞やシナプスの様々な機能に深く関与している。このため、BDNF 分泌が異常になると、神経回路の形成や機能が障害されると予想される。BDNF KO マウスは生後数週間以内に死亡するため、解析が困難であったが、幼若期における解析、部位特異的 KO 及びコンディショナル KO マウスやヘテロマウス、遺伝子ノックダウン等による解析により、BDNF 異常と神経回路の形成・機能異常との関連性が明らかとなっていった。例えば、興奮性ニューロンへの影響については、大脳皮質で BDNF を KO すると皮質ニューロンの樹状突起形成に異常をきたし、海馬の歯状回で新生する神経細胞の分化、樹状突起形成が阻害される¹²⁾。しかし、BDNF KO マウスの海馬 CA1 ニューロンの樹状突起やシナプス数及びシナプス伝達にはあまり変化がないことから、影響を受

けやすい細胞や回路があると考えられる¹²⁾。抑制性ニューロンへの影響については、BDNF ヘテロ KO マウスの視覚野において GABA シナプス数と GABA 伝達が減少する¹²⁾。また、海馬 CA1 領域における GABA ニューロン数及びシナプス数も減少する。幼若 KO マウスの小脳では、プルキンエ細胞の樹状突起や小脳皮質層の形成不全が観察される¹³⁾。シナプス機能については海馬 CA3-CA1 シナプスにおける LTP の減少、小脳平行線維-プルキンエ細胞シナプスの paired-pulse facilitation (PPF: 対パルス促進) 現象の低下が観察される。

著者らが明らかにした CAPS2 KO マウスの脳神経回路形成異常が、BDNF 欠損モデルの多くの表現型に類似していることは興味深い。例えば、CAPS2 KO マウスでは、発達初期における大脳皮質と海馬のパルプアルブミン陽性抑制性ニューロン数の減少 (発達・分化の遅れか) が観察される。また海馬 CA1 領域では、GABA シナプス数の減少と GABA 神経終末のシナプス小胞数の減少、及び微小抑制性シナプス後電流の振幅と頻度の減少が見られる。さらに CA3-CA1 シナプスにおいて LTP の後期相 (L-LTP) の減少が観察される。小脳では、プルキンエ細胞の樹状突起の形成不全、顆粒細胞の増殖と細胞移動の遅滞が見られる。また、平行線維-プルキンエ細胞シナプスの微細形態の異常と PPF 現象が低下している。

前述の PC12 細胞を用いた BDNF 分泌実験及び初代培養海馬ニューロンを用いた BDNF 分泌イメージング解析の結果、そして BDNF KO マウスの解析から、CAPS2 欠損による BDNF 分泌能力の低下が、海馬と小脳の神経回路で見られるこれらの異常に関係すると示唆される⁷⁾。

3-2. BDNF 分泌と精神・神経疾患

最近、BDNF 遺伝子の一塩基多型 (66 番目の Val が Met に置換) が、アルツハイマー病、パーキンソン病、鬱病、躁鬱、不安症、摂食障害など様々な神経・精神疾患と関連することが示唆されている³⁾。アミノ酸 Val-66 は BDNF が前駆体から成熟体にプロセッシングされる際に切断される pro ドメインに位置し、Met への置換によって BDNF の分泌小胞へのソーティングが障害され、細胞内輸送と分泌が顕著に減少する。前述の CAPS2 KO マウス研究が示すように、BDNF の分泌障害は神経回路の形成と機能に様々な異常をもたらす。脳の発達障害が関係する精神・神経疾患の直接的・間接的な要因になると示唆される。著者らによる CAPS2 KO マウスの行動解析から、CAPS2 の欠損は不安様行動の増加と社会行動の低下につながることを示唆されている^{7,14)}。また、自閉症患者で CAPS2 の選択的スプラ

イシング重型の異常発現と非同義的な一塩基多型、及びコピー数多型や発現減少を報告している¹⁵⁾。これらのことから、CAPS2によるBDNF分泌制御は正しい脳発達に重要で、その異常は精神・神経疾患に関連すると考えられる。

4. おわりに

BDNFが発見されて30年になろうとしている。その間の実験技術の進歩は目覚ましく、BDNF研究は、ニューロンの分化・成熟、シナプス可塑性から、記憶・学習や精神・神経疾患に至るまで幅広い領域に広がりを見せている。現在BDNFは疾患治療や分子診断のターゲット分子として注目されており、BDNF分泌の生理学的挙動の基礎研究は今後益々重要になるであろう。特に*in vivo*における内因性BDNFの細胞内挙動及び局所分泌は、早急に明らかにされるべき課題である。また、BDNFの影響については互いに相反する結果が報告されていることも少なくない。そのいくつかは実験条件の違い(*in vivo*か*in vitro*か、実験のタイムスパンや使用する細胞タイプなど)によってもたらされているように思える。これはおそらくBDNFが微量で作用する生理活性物質であることと、BDNF分泌が発達脳内で時空間的、量的に制御されて特異的な神経回路の形成に作用しているためであると考えられ、これらを精査した実験系での解析が必要である。今後、BDNF分泌の研究は、神経回路の形成・機能とその疾患との関連性の追求、及び治療応用への基礎基盤の創出といった、基礎と臨床双方の観点でますます重要になると考える。

謝辞

本稿で紹介した筆者らの研究は主に理研脳科学総合研究センター・分子神経形成研究室で行われたものです。研究員であった定方哲史博士(現所属:群馬大学)をはじめとする共同研究者の方々に感謝致します。また、本文の執筆にあたりご協力いただいた広島大学の松本知也博士およびMax Planck Instituteの小池誠一博士に感謝致します。

- 1) Lessmann, V. & Brigadski, T. (2009) *Neurosci. Res.*, 65, 11–22.
- 2) Lewin, G.R. & Barde, Y.A. (1996) *Annu. Rev. Neurosci.*, 19, 289–317.
- 3) Chao, M.V., Rajagopal, R., & Lee, F.S. (2006) *Clin. Sci. (Lond.)*, 110, 167–173.
- 4) Kuczewski, N., Porcher, C., Lessmann, V., Medina, I., & Gaiarsa, J.L. (2009) *Mol. Neurobiol.*, 39, 37–49.
- 5) Canossa, M., Griesbeck, O., Berninger, B., Campana, G., Kolbeck, R., & Thoenen, H. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,

- 94, 13279–13286.
- 6) Hartmann, M., Heumann, R., & Lessmann, V. (2001) *EMBO J.*, 20, 5887–5897.
- 7) Shinoda, Y., Sadakata, T., Nakao, K., Katoh-Semba, R., Kinameri, E., Furuya, A., Yanagawa, Y., Hirase, H., & Furuichi, T. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 373–378.
- 8) Matsuda, N., Lu, H., Fukata, Y., Noritake, J., Gao, H., Mukherjee, S., Nemoto, T., Fukata, M., & Poo, M.M. (2009) *J. Neurosci.*, 29, 14185–14198.
- 9) Brigadski, T., Hartmann, M., & Lessmann, V. (2005) *J. Neurosci.*, 25, 7601–7614.
- 10) Dean, C., Liu, H., Dunning, F.M., Chang, P.Y., Jackson, M.B., & Chapman, E.R. (2009) *Nat. Neurosci.*, 12, 767–776.
- 11) Sadakata, T., Mizoguchi, A., Sato, Y., Katoh-Semba, R., Fukuda, M., Mikoshiba, K., & Furuichi, T. (2004) *J. Neurosci.*, 24, 43–52.
- 12) Gottmann, K., Mittmann, T., & Lessmann, V. (2009) *Exp. Brain Res.*, 199, 203–234.
- 13) Schwartz, P.M., Borghesani, P.R., Levy, R.L., Pomeroy, S.L., & Segal, R.A. (1997) *Neuron*, 19, 269–281.
- 14) Sadakata, T., Washida, M., Iwayama, Y., Shoji, S., Sato, Y., Ohkura, T., Katoh-Semba, R., Nakajima, M., Sekine, Y., Tanaka, M., Nakamura, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Mori, N., Detera-Wadleigh, S.D., Ichikawa, H., Itohara, S., Yoshikawa, T., & Furuichi, T. (2007) *J. Clin. Invest.*, 117, 931–943.
- 15) Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J.K., Tian, Y., Horvath, S., Mill, J., Cantor, R.M., Blencowe, B.J., & Geschwind, D.H. (2011) *Nature*, 474, 380–384.

篠田 陽^{1,2}, 古市 貞一^{2,3,4}

¹European Neuroscience Institute,

²理研脳科学総合研究センター,

³東京理科大学理工学部応用生物科学科,

⁴JST-CREST)

Regulation of BDNF secretion and neural network formation—Enhancement of BDNF secretion by CAPS2 and its functional role

Yo Shinoda^{1,2} and Teiichi Furuichi^{2,3,4} (¹European Neuroscience Institute, Grisebachstr5, 37077 Göttingen, Germany, ²RIKEN BSI, Wako, Saitama 351-0198, Japan, ³Department of Applied Biological Science, Tokyo University of Science, Noda, Chiba 278-8510, Japan, ⁴JST-CREST, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan)

アミロイドベータ前駆体タンパク質の代謝に糖鎖が与える影響

1. はじめに

アルツハイマー病は、最も典型的な老人性認知症であ