

巨大分泌タンパク質リーリンの機能制御機構と生理的意義の解明

河野 孝夫

Regulatory Mechanisms and Physiological Significance of Reelin Function

Takao Kohno

*Department of Biomedical Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Nagoya City University; 3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan.*

(Received May 30, 2017)

Reelin is a large secreted glycoprotein that regulates embryonic neuronal lamination and adult synaptic function. Secreted Reelin binds to lipoprotein receptors expressed on neurons. The Reelin-receptor interaction induces phosphorylation of an intracellular adaptor protein Dab1, which is required for normal embryonic brain development and adult brain functions. It has been suggested that Reelin hypofunction plays a role in the pathogenesis of several neuropsychiatric diseases, such as schizophrenia, autism, and Alzheimer's disease. Thus upregulation of Reelin activity may ameliorate the symptoms of neuropsychiatric diseases. However, the regulatory mechanism underlying the functions of Reelin is largely unknown and there are no good animal models of Reelin malfunction; thus, causal relations between Reelin and neuropsychiatric diseases remain unclear. Recently, our studies have shown that proteolytic cleavage of the Reelin protein regulates its activity. Herein, we will review recent findings about relations between Reelin and Alzheimer's disease, and the mechanism underlying the regulation of Reelin function by proteolytic cleavage. Also, we will discuss the prospect of treating neuropsychiatric diseases by upregulation of Reelin activity.

Key words——brain; Reelin; proteolysis; Alzheimer's disease

1. はじめに

脳が正常に機能するためには、まず脳の構造が正常に形成され、その後神経ネットワークが適切に構築される必要がある。脳構造や神経ネットワークの形成異常は、統合失調症、自閉症、アルツハイマー病などの精神神経疾患の発症と深く関与すると考えられている。しかし、脳構造や神経ネットワーク形成の具体的な機構は分子レベルではほとんど解明されておらず、精神神経疾患の発症機構を理解し、その予防法や治療法を開発する上での大きな障害である。

脳構造形成の重要なステップの1つが、神経細胞の移動である。哺乳類の脳皮質では神経細胞の大部分は、脳室帯に存在する神経幹細胞から生まれ、脳室側から表層側へ向かって放射状に移動する。そ

の際、後から移動してきた（遅生まれの）神経細胞は既に移動を終えた（早生まれの）神経細胞を追い越して表層側へ移動する。そのため、遅生まれの神経細胞ほど表層側の層に配置し、早生まれの神経細胞は脳室側に配置される。このような移動様式により、形態学的に、機能的に類似した神経細胞からなる層構造ができる。大脳皮質は6つの層からなり、この構造は神経ネットワーク形成を容易にするために必要である。

このような神経細胞移動は、様々な分泌性分子、細胞内骨格系分子、そして細胞接着因子が機能することで制御される。筆者が研究対象としているリーリンという分子は、神経細胞の移動と正常な配置に必須な分泌性タンパク質であり、成体脳では神経細胞の成熟に重要な働きを持つ。また近年、リーリンの機能低下がアルツハイマー病の発症と深く関与することが分かってきた。本総説では、まずリーリンの作用機構とアルツハイマー病との関連を概説し、筆者が明らかにしてきたプロテオリシスによるリーリンの機能制御機構について紹介する。最後に、精

名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野
(〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1)

e-mail: tkohno@phar.nagoya-cu.ac.jp

本総説は、平成28年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

神経疾患の治療を目指したリーリン機能増強法についても触れたいと思う。

2. リーリンとそのシグナル伝達

リーリンは運動失調を呈する自然発症マウスであるリーラー (*reeler*) の原因遺伝子産物として 1995 年に同定された。¹⁾ リーラーマウスには、多くの脳構造異常が認められ、小脳では層構造が正常に形成されず、海馬のアンモン角及び歯状回の神経細胞は散在し、大脳皮質の層構造は概ね上下逆転する。²⁾ リーリン遺伝子の欠損はヒトでも報告されており、脳のシワがなく精神遅滞を呈する滑脳症を引き起こす。³⁾ そのため、リーリンは神経細胞の配置、すなわち正常な神経細胞の移動に必須な分子であると言える。リーリンは、神経発生に参与する他のタンパク質と比べ、非常に巨大な分子 (マウスでは全長 3461 アミノ酸残基からなる) であり、糖鎖修飾によりその分子量は 400 kDa を超える。⁴⁾ リーリンの構造は、分泌シグナルを含む N 末端領域 (N-terminal region; NTR)、8 回の繰り返し構造 (リーリンリピート)、そして塩基性アミノ酸に富む C 末端領域 (C-terminal region; CTR) からなる [Fig. 1 (A)].¹⁾ リーリンは、リーリンリピートの 5 番目 6 番目を介し、神経細胞膜上に発現する apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2)、若しくは very low density lipoprotein receptor (VLDLR) に結合する。⁵⁻⁷⁾ リーリンがこれら受容体に結合すると、Fyn などの Src ファミリーチロシンキナーゼが活性化され、細胞内アダプタータンパク質 disabled 1 (Dab1) のチロシンリン酸化が誘導される [Fig. 1 (B)].⁸⁻¹⁰⁾ Dab1 の下流分子としては数多くの分子が挙げられており、その多くは微小管・アクチン細胞骨格系や細胞接着を制御する働きを持つ。¹¹⁾ そのため、リーリンのシグナル活性によりこれら分子の機能が調節され、神経細胞移動が制御されると考えられている。また、成体脳ではリーリンは、神経細胞の成熟に重要な機能を持つ。例えば、神経細胞の樹状突起形成¹²⁻¹⁴⁾ や、記憶や学習に重要なシナプス可塑性を正に制御する¹⁵⁻¹⁷⁾ ことが分かっており、リーリンは胎生のみならず成体でも脳の機能を制御する重要な役割を持つ。

3. リーリンとアルツハイマー病の関連

これまでに、ヒトの脳サンプルを用いた研究やゲノムワイド関連解析から、統合失調症、自閉症、ア

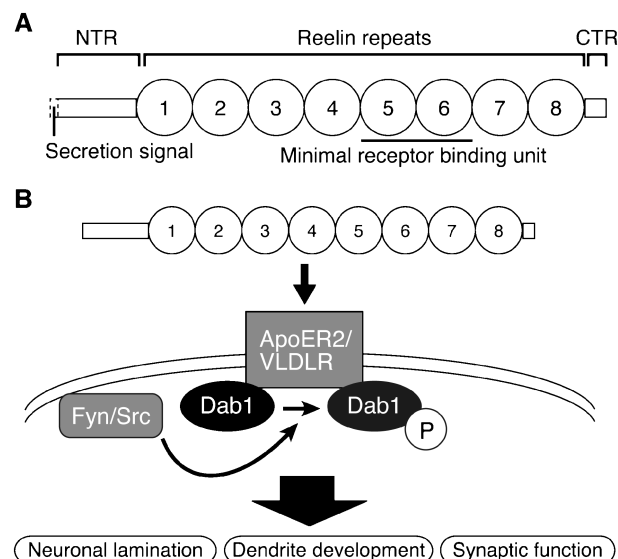


Fig. 1. Reelin and Its Signaling

(A) A schematic diagram of the structure of Reelin. Reelin consists of a signal peptide, an N-terminal region (NTR), eight Reelin repeats, and a C-terminal region (CTR). (B) A schematic diagram of Reelin signaling via ApoER2 and VLDLR. The secreted Reelin binds to ApoER2 and VLDLR. This interaction induces the tyrosine phosphorylation of Dab1. The downstream signaling of Dab1 regulates neuronal lamination, dendrite development, and synaptic function.

ルツハイマー病などの精神神経疾患発症にリーリンが関連することが分かってきた。^{18,19)} これら精神神経疾患の中でもアルツハイマー病とリーリンとの関連が近年着目されている。アルツハイマー病は神経細胞やシナプスの脱落により認知機能が低下する認知症の一種であり、アルツハイマー病患者の脳にはアミロイド β を主成分とする老人斑や、タウタンパク質を主成分とする神経原線維変化がみられる。凝集したアミロイド β やタウの過剰リン酸化は神経細胞変性を起こし、これによりシナプス可塑性や記憶形成が破綻すると考えられている。2000 年代に行われたアルツハイマー病患者由来のサンプルを用いた研究により、アルツハイマー病患者の脳脊髄液中ではリーリンの分解産物量が増加すること、^{20,21)} アルツハイマー病患者の脳では、リーリン産生細胞数が減少すること²²⁾ が報告された。これら



河野孝夫

名古屋市立大学大学院薬学研究科 講師、博士 (薬学)。2005 年名城大学薬学部卒業。2007 年名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。2010 年同博士後期課程修了。2008-2010 年日本学術振興会特別研究員 (DC2)。2010 年名古屋市立大学大学院薬学研究科 助教。2016 年より現職。

の知見は、リーリンの発現量低下がアルツハイマー病の発症に関与する可能性を示す。しかし、リーリンの発現量低下が、アルツハイマー病発症の原因であるのか、それともアルツハイマー病発症により起きた結果であるのかは不明であった。最近、アルツハイマー病モデルマウスを用いた検討により、広範な神経細胞の脱落に先立ちリーリンの発現量は減少すること、²²⁾ リーリンヘテロ欠損したアルツハイマー病モデルマウスでは、通常より早期にアミロイド β 沈着が検出されること、²³⁾ リーリンを過剰発現するアルツハイマー病モデルマウスでは、アミロイド β 沈着が減少し認知障害が回復すること²⁴⁾が分かった。また、リーリン-Dab1 シグナルの活性化は、アミロイド β の産生²⁵⁾やタウタンパク質のリン酸化⁶⁾を抑制する。リーリンがアミロイド β に直接結合することでアミロイド β の凝集を防ぐこと²⁴⁾や、アミロイド β はリーリンの高次構造に変化を与え、そのDab1リン酸化誘導能を低下させること^{26,27)}も分かってきた。以上の結果は、リーリンの量又は機能の低下は、アルツハイマー病の増悪化を引き起こすことを示し、リーリンの発現量増加はアミロイド β の毒性を抑えることで、アルツハイマー病の病態改善につながることを示唆する。

それでは、リーリンを標的としたアルツハイマー病治療を実現するためには、どうすればよいのだろうか？ 最も単純なアプローチは、リーリントタンパク質の補充である。マウスを用いた実験では、リーリンを脳室に注入することで、脳機能の増強や回復することが報告された。^{28,29)}しかし、この方法をヒトに応用することはできない。そのため、ヒトでリーリンの機能を増強するためには、リーリンの機能制御機構を理解し、別の戦略を考える必要がある。

4. リーリンの機能制御機構

リーリンの受容体結合部位は、リーリンリピートの5番目6番目で十分であるが、この部分のみでは十分にDab1のリン酸化を誘導することはできない。⁷⁾また、リーリンのNTR、若しくはCTRを欠くリーリンは、Dab1のリン酸化誘導能が著しく低下する。^{30,31)}NTRはリーリンの二量体化に必要であること³⁰⁾から、二量体化したリーリンがリーリン受容体をクラスタリングし、効率的にシグナル伝達するモデルが提唱された。³²⁾また、筆者はCTRが未知の共受容体に結合することで効率的なシグナル

伝達を行うモデルを示した。³¹⁾NTRとCTRは、リーリンの効率的なシグナル活性に必要であることは分かったが、リーリンのシグナル活性はどのように制御されるのであろうか。筆者は、リーリンがプロテアーゼによる特異的な分解（プロテオリシス）を受けることに着目した。

細胞外に分泌されたリーリンは、プロテアーゼにより3ヵ所で分解を受ける [Fig. 2(A)]。筆者は、リーリンの分解部位をアミノ酸レベルで同定し、リーリンリピート3の内部 (N-t site)³³⁾、リーリンリピートの6と7の間 (C-t site)、³⁴⁾そしてCTRの内部 (within CTR site; WC site)³⁵⁾でプロテアーゼによる特異的な分解を受けることを明らかにした [Fig. 2(A)]。プロテアーゼによる分解は、多くの分泌タンパク質や膜タンパク質の生理活性を調節する重要な役割を持つ。そのため、リーリンの機能もプロテオリシスにより制御され、脳形成や脳機能に重要な役割がある可能性が考えられた。しかし、分解を担うプロテアーゼの同定はされず、生体内におけるリーリン分解の意義は、ほとんど分かっていなかった。筆者は、この点を明らかにすることを目的に研究を行い、プロテオリシスによるリーリンの機能制御機構とその意義が分かってきた。次に分解部位毎に分かっている知見をまとめてみたい [Fig. 2(B)]。

5. N-t site におけるリーリン分解

N-t site においてリーリン分解を担う酵素については、以下のことが報告されている。①大脳皮質培養神経細胞の培養上清に含まれ、強いN-t site 分解活性を持つ。^{36,37)}②2価金属イオンを必要とするメタロプロテアーゼの一種である。³⁸⁾③活性発現にはproprotein convertase (PC) ファミリーによる成熟化が必要である。³⁷⁾④ヘパリンへ強い親和性を持つ。³⁷⁾筆者は、このプロテアーゼを大脳皮質神経細胞培養上清から部分精製し、リーリンはN-t site で分解を受けると、Dab1リン酸化誘導能が著しく低下することを見い出した。³⁷⁾すなわち、N-t site でのリーリン分解はリーリンの生理活性を負に制御する役割を持つ。また、アルツハイマー病患者の脳脊髄液や血中では、N-t site 分解により産生するリーリン断片が増加するという報告がある。^{20,21)}これらの知見を合わせて考えると、アルツハイマー病患者ではN-t site 分解亢進のため、リーリンのシグナル

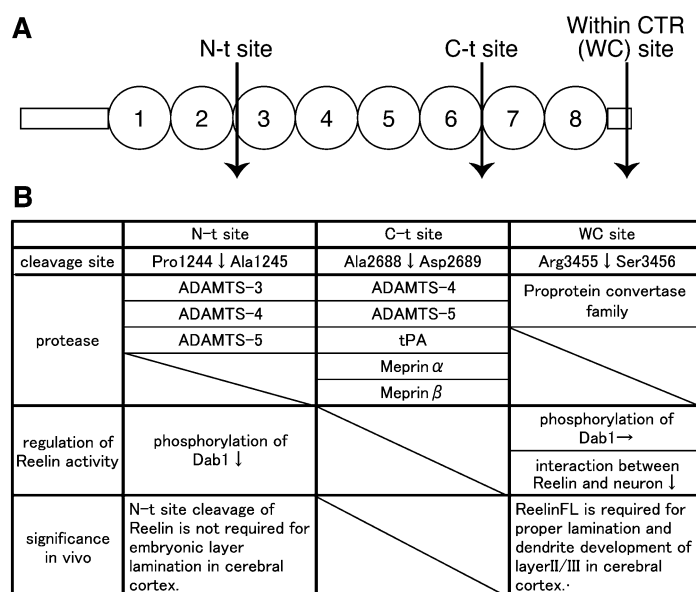


Fig. 2. Proteolytic Cleavage of Reelin

(A) Reelin is cleaved at three sites. Arrows indicate N-t, C-t, and within CTR (WC) sites. (B) Summary of Reelin cleavage.

活性が低下し、アルツハイマー病の病態を悪化させている可能性がある。しかし、N-t site 分解を担うプロテアーゼの実体は不明であった。

筆者を含むいくつかの研究グループが、リーリン分解を担うプロテアーゼの同定を試み、2012年に a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS)-4 と ADAMTS-5 がリーリン分解酵素の候補として初めて報告された。^{39,40)} しかし、部分精製して得たリーリン分解活性を含む画分には ADAMTS-4 は含まれておらず、主要なリーリン分解プロテアーゼではないことが示唆された。³⁹⁾ また、ADAMTS-5 の脳でのリーリン分解への寄与はいまだ明らかになっていない。

筆者は最近、大脳皮質神経細胞培養上清からリーリン分解活性を含む画分を精製し、質量分析により ADAMTS-3 を同定した。⁴¹⁾ ADAMTS-3 は、先に述べた性質①–④をすべて満たし、強い N-t site 分解活性を持つ。また、ADAMTS-3 ノックアウト (knock-out; KO) マウスの大脳皮質では、N-t site でのリーリン分解が著しく抑制され、Dab1 量は減少していた。Dab1 はリン酸化を受けると速やかにプロテアソーム系にて分解される⁸⁾ ことから、ADAMTS-3 KO マウスでの Dab1 量の減少は、リーリンシグナル活性が増強されていることを示す。ADAMTS-3 KO マウスは出生直後に呼吸器系の障害により大半が死に至るため、生後の解析は困難で

あった。そこで筆者は、ADAMTS-3 の生後でのリーリン分解への寄与を明らかにするために、前脳特異的 ADAMTS-3 KO マウスを作製した。このマウスを解析することで、生後脳においても ADAMTS-3 はリーリンの分解に寄与することが明らかになった。また、先に述べたように、リーリンのシグナル活性は、タウタンパク質のリン酸化を抑制する。⁶⁾ そこで、ADAMTS-3 KO マウスにおけるタウのリン酸化を調べたところ、野生型マウスに比べ、タウのリン酸化が抑制されることが分かった。以上の結果から、ADAMTS-3 は、リーリンを N-t site で分解する主要なプロテアーゼであること、またその抑制はリーリンのシグナル活性を増強可能であることが明らかになった。興味深いことに、ADAMTS-3 KO マウスでは胎生期の大脳皮質形成は正常であった。⁴¹⁾ そのため、大脳皮質形成にはリーリンの N-t site での分解は必須ではなく、リーリンシグナル活性の増強が層構造形成に悪影響を与えることはないと考えられる。成体の ADAMTS-3 KO マウスでも、リーリンの N-t site 分解は抑制されるが、その抑制効果は胎生期ほど強くない。すなわち、成体脳には ADAMTS-3 以外にも N-t site 分解に関与するプロテアーゼが存在すると考えられる。

6. C-t site におけるリーリン分解

脳における C-t site でのリーリン分解活性は N-t site に比べ弱い。³⁴⁾ そのため、N-t site 分解の研究に

比べ、C-t site 分解機構を深く追求した報告はあまりない。N-t site 分解活性を持つプロテアーゼとして報告された ADAMTS-4, ADAMTS-5 は N-t site 分解活性だけでなく、C-t site 分解活性も持つ。また、薬剤誘導性の長期増強を引き起こした際に C-t site 分解が増加し、この際のリーリン分解に tissue plasminogen activator (tPA) が関与することが報告された。⁴²⁾ しかし、何も処置をしていない tPA KO マウスでは、リーリンの分解は抑制されなかったため、通常は他のプロテアーゼがリーリン分解を担うことが示唆された。筆者も、C-t site でのリーリン分解活性を持つプロテアーゼとして、Meprin α と Meprin β を報告した。³⁴⁾ しかし、Meprin β KO マウスの大脳、小脳では、C-t site におけるリーリン分解が抑制されなかったため、生体内でのリーリン分解への寄与は低いと思われる。以上のように、C-t site 分解を担うプロテアーゼの有力な候補はいまだない。

7. 第三の分解部位 WC site におけるリーリン分解

これまでに紹介した N-t site 及び C-t site は 1999 年に報告され、リーリンの同定から数年で発見された。なぜなら、リーリンの NTR に対する抗体を用いたウェスタンブロッティングにてリーリンを検出すれば、簡単に N-t site 及び C-t site 分解由来の断片が検出できるためである。N-t site 及び C-t site の発見から約 15 年を経て、筆者は、N-t site 及び C-t site とは別の新規分解部位が CTR の内部に存在することを示した。³⁵⁾ 筆者は C 末端側にエピトープタグを付加した変異体リーリンを培養細胞に発現した際に、培養上清中のリーリンが抗エピトープタグ抗体で検出できないことに気付いた。これが WC site の発見のきっかけとなった。

CTR の内部には PC ファミリーの認識配列 (-Arg-X-Arg/Lys-Arg-) が存在し、リーリンは 3455 番目の Arg の C 末端側で、PC ファミリーのプロテアーゼにより分解を受ける。この分解により、CTR の C 末端から 6 アミノ酸残基のみが遊離する。すなわち、完全長 CTR を持つリーリン (リーリン FL) から、C 末端から 6 残基を欠くリーリン (リーリン $\Delta 6$) が生じる。リーリン FL とリーリン $\Delta 6$ の分子量の差は非常に小さく、電気泳動では分離することができないため、筆者が発見するまで見つからなかったと思われる。WC site でのリーリン

分解は、少なくとも *in vitro* では Dab1 リン酸化誘導能に影響しないことが分かった。しかし興味深いことに、リーリン $\Delta 6$ に比べ、リーリン FL は神経細胞の膜に強く結合すること、またリーリン FL が結合する分子は、既知のリーリン受容体とは別の分子であることが分かった。

WC site 分解の生理的意義を考えるにあたって、筆者は CTR を欠くリーリンを発現するノックイン (ΔC knock-in; ΔC -KI) マウスを作製した。³⁵⁾ ΔC -KI マウスの脳では Dab1 のリン酸化が減少する。このことから、CTR は *in vivo* でもリーリンの効率的なシグナル活性に必要であることが明らかになった。また、 ΔC -KI の大脳皮質層構造は、胎生期には正常に形成されるが、生後に第 II/III 層の神経細胞のみが散在し第 I 層に侵入すること、また第 II/III 層の神経細胞の樹状突起発達が悪いことが分かった。さらに、リーリンの異所性発現系を用いた検討により、大脳皮質の第 I 層とその直下の第 II/III 層の形成には、リーリン $\Delta 6$ では不十分であり、リーリン FL が必要であることが分かった。以上の知見から、第 II/III 層の神経細胞の樹状突起発達と配置には、リーリン FL と未知分子との結合が必要であり、この機能は PC ファミリーによるプロテオリシスにより制御されることが示唆された。³⁵⁾ また、 ΔC -KI マウスの小脳は、概ね正常に形成されるが、一部のプルキンエ細胞が正常に配置されず、凝集塊として存在することが分かった。⁴³⁾ このプルキンエ細胞の凝集塊では Dab1 と VLDLR が高発現することから、リーリンの下流シグナルが十分に活性化されず、正常な配置ができなかったと考えられる。以上からリーリン FL に結合する分子は、リーリン受容体の共受容体として働き、生後の大脳皮質形成や小脳形成に重要な役割を持つ可能性がある。WC site 分解によるリーリンの機能制御機構の詳細を明らかにする上で、この分子の同定は不可欠である。

8. リーリンの機能低下が精神神経疾患病態に与える影響

リーリン機能が低下した動物の行動を評価することは、精神神経疾患の病態生理を理解することだけでなく、新規治療法を確立することにおいても重要である。これまでに、リーリンヘテロ欠損マウスの行動解析が行われ、リーリンヘテロ欠損マウスで

は、不安様行動の減少、プレパルス抑制の低下、文脈恐怖条件付け学習の異常を示すことが報告された。⁴⁴⁻⁴⁶⁾しかし、同様にリーリンヘテロ欠損マウスを用いた他の研究の中には、上記の行動異常の再現が得られなかった報告も存在する。⁴⁷⁻⁴⁹⁾これらのことから、リーリン機能低下と精神神経疾患発症との因果関係の解明には、リーリンの機能が低下した別のモデル動物を用いた検討が必要であると考えられる。

筆者は、リーリンのシグナル活性が低下する ΔC -KI マウスの行動を網羅的に解析した。その結果、 ΔC -KI マウスは多動を示し、不安様行動と社会的行動が減少すること、また作業記憶が低下することが分かった。⁵⁰⁾これらの異常は、精神神経疾患の患者（特に、統合失調症、双極性障害、自閉症）で観察される症状の一部を含む。また最近、前脳特異的 Dab1 KO マウスが作製され、このマウスでも ΔC -KI と同様の行動異常がみられることが分かった。⁵¹⁾これら知見は、リーリンシグナルの低下が精神神経疾患のいくつかの症状を引き起こす原因であることを強く示唆する。

9. おわりに

本総説では、最近明らかになりつつあるリーリンの機能制御機構を中心に概説した。筆者が研究を始めた 10 年ほど前と比べ、「リーリンの機能制御機構とその生理的意義」に関する知見は非常に多くなった [Fig. 2(B)]。しかし、生体内でリーリンの機能を制御する真のプロテアーゼは何か？ いつ、どのような細胞でリーリンの機能がどの程度制御されるべきなのか？ また脳機能や病態にどのような影響を与えるのか？ といった点はいまだ解決されていない。この問題を明らかにするためには、地道な生化学実験を行い、生化学実験から導き出された知見の重要性を、遺伝子改変動物を用いた実験にて検証する必要がある。現在筆者は、各種プロテアーゼ KO マウスや、リーリン遺伝子改変動物を用いることで、この問題に取り組んでいる。例えば、筆者は、アルツハイマー病モデルマウスと ADAMTS-3 KO マウスを交配することで、リーリン機能増強のアルツハイマー病病態に対する効果を調べている。この研究により、リーリン機能増強によるアルツハイマー病病態の回復効果を明らかにし、リーリン機能増強の有用性が明らかになれば、ADAMTS-3 は

新たなアルツハイマー病治療標的となるであろう。さらに、筆者は N-t site に点変異を導入し、N-t site 分解抵抗性リーリンを発現するマウスを作製した。このマウスの解析を進めることで、リーリンの N-t site 分解の生理的意義や、アルツハイマー病病態に対するリーリン機能増強効果がより明確になると考えている。また、精神神経疾患様行動を示す ΔC -KI マウスは、リーリンの機能低下を表す動物モデルである。このマウスと精神神経疾患モデルマウスを交配することにより、リーリン機能低下の精神神経疾患に与える影響が明らかになると期待している。以上のように、本研究で得られた知見を基盤とし今後も研究を進めることで、脳形成や脳機能の理解のみならず、精神神経疾患発症の機構や治療法の開発につなげていきたい。

謝辞 本研究の遂行にあたり、日々熱心なご指導を頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野の服部光治教授に深く御礼申し上げます。また、多大なるご協力を頂いた共同研究者の先生方と、病態生化学分野のメンバーに心より感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) D'Arcangelo G., Miao G. G., Chen S. C., Soares H. D., Morgan J. I., Curran T., *Nature*, **374**, 719-723 (1995).
- 2) Dekimoto H., Terashima T., Katsuyama Y., *Dev. Growth Differ.*, **52**, 181-193 (2010).
- 3) Hong S. E., Shugart Y. Y., Huang D. T., Shahwan S. A., Grant P. E., Hourihane J. O., Martin N. D., Walsh C. A., *Nat. Genet.*, **26**, 93-96 (2000).
- 4) D'Arcangelo G., Nakajima K., Miyata T., Ogawa M., Mikoshiba K., Curran T., *J. Neurosci.*, **17**, 23-31 (1997).
- 5) D'Arcangelo G., Homayouni R., Keshvara L., Rice D. S., Sheldon M., Curran T., *Neuron*, **24**, 471-479 (1999).
- 6) Hiesberger T., Trommsdorff M., Howell B. W., Goffinet A., Mumby M. C., Cooper J. A., Herz J., *Neuron*, **24**, 481-489 (1999).
- 7) Yasui N., Nogi T., Kitao T., Nakano Y., Ha-

- ttori M., Takagi J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 9988–9993 (2007).
- 8) Howell B. W., Herrick T. M., Cooper J. A. *Genes Dev.*, **13**, 643–648 (1999).
- 9) Arnaud L., Ballif B. A., Förster E., Cooper J. A., *Curr. Biol.*, **13**, 9–17 (2003).
- 10) Bock H. H. Herz J., *Curr. Biol.*, **13**, 18–26 (2003).
- 11) Lee G. H. D’Arcangelo G., *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 122 (2016).
- 12) Niu S., Renfro A., Quattrocchi C. C., Sheldon M., D’Arcangelo G., *Neuron*, **41**, 71–84 (2004).
- 13) Jossin Y., Goffinet A. M., *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 7113–7124 (2007).
- 14) Matsuki T., Pramatarova A., Howell B. W., *J. Cell Sci.*, **121**, 1869–1875 (2008).
- 15) Weeber E. J., Beffert U., Jones C., Christian J. M., Forster E., Sweatt J. D., Herz J., *J. Biol. Chem.*, **277**, 39944–39952 (2002).
- 16) Beffert U., Weeber E. J., Durudas A., Qiu S., Masiulis I., Sweatt J. D., Li W. P., Adelmann G., Frotscher M., Hammer R. E., Herz J., *Neuron*, **47**, 567–579 (2005).
- 17) Chen Y., Beffert U., Ertunc M., Tang T. S., Kavalali E. T., Bezprozvanny I., Herz J., *J. Neurosci.*, **25**, 8209–8216 (2005).
- 18) Folsom T. D. Fatemi S. H., *Neuropharmacology*, **68**, 122–135 (2013).
- 19) Ishii K., Kubo K. I., Nakajima K., *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 229 (2016).
- 20) Sáez-Valero J., Costell M., Sjögren M., Andreasen N., Blennow K., Luque J. M., *J. Neurosci. Res.*, **72**, 132–136 (2003).
- 21) Botella-López A., Burgaya F., Gavín R., García-Ayllón M. S., Gómez-Tortosa E., Peña-Casanova J., Ureña J. M., Del Río J. A., Blesa R., Soriano E., Sáez-Valero J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 5573–5578 (2006).
- 22) Chin J., Massaro C. M., Palop J. J., Thwin M. T., Yu G. Q., Bien-Ly N., Bender A., Mucke L., *J. Neurosci.*, **27**, 2727–2733 (2007).
- 23) Kocherhans S., Madhusudan A., Doehner J., Breu K. S., Nitsch R. M., Fritschy J. M., Knuesel I., *J. Neurosci.*, **30**, 9228–9240 (2010).
- 24) Pujadas L., Rossi D., Andrés R., Teixeira C. M., Serra-Vidal B., Parcerisas A., Maldonado R., Giralt E., Carulla N., Soriano E., *Nat. Commun.*, **5**, 3443 (2014).
- 25) Hoe H. S., Tran T. S., Matsuoka Y., Howell B. W., Rebeck G. W., *J. Biol. Chem.*, **281**, 35176–35185 (2006).
- 26) Cuchillo-Ibáñez I., Balmaceda V., Botella-López A., Rabano A., Avila J., Sáez-Valero J., *PLoS One*, **8**, e72297 (2013).
- 27) Cuchillo-Ibáñez I., Mata-Balaguer T., Balmaceda V., Arranz J. J., Nimpf J., Sáez-Valero J., *Sci. Rep.*, **6**, 31646 (2016).
- 28) Rogers J. T., Rusiana I., Trotter J., Zhao L., Donaldson E., Pak D. T., Babus L. W., Peters M., Banko J. L., Chavis P., Rebeck G. W., Hoe H. S., Weeber E. J., *Learn. Mem.*, **18**, 558–564 (2011).
- 29) Ishii K., Nagai T., Hirota Y., Noda M., Nabeshima T., Yamada K., Kubo K., Nakajima K., *Neurosci. Res.*, **96**, 30–36 (2015).
- 30) Kubo K., Mikoshiba K., Nakajima K., *Neurosci. Res.*, **43**, 381–388 (2002).
- 31) Nakano Y., Kohno T., Hibi T., Kohno S., Baba A., Mikoshiba K., Nakajima K., Hattori M., *J. Biol. Chem.*, **282**, 20544–20552 (2007).
- 32) Strasser V., Fasching D., Hauser C., Mayer H., Bock H. H., Hiesberger T., Herz J., Weeber E. J., Sweatt J. D., Pramatarova A., Howell B., Schneider W. J., Nimpf J., *Mol. Cell. Biol.*, **24**, 1378–1386 (2004).
- 33) Koie M., Okumura K., Hisanaga A., Kamei T., Sasaki K., Deng M., Baba A., Kohno T., Hattori M., *J. Biol. Chem.*, **289**, 12922–12930 (2014).
- 34) Sato Y., Kobayashi D., Kohno T., Kidani Y., Prox J., Becker-Pauly C., Hattori M., *J. Biochem.*, **159**, 305–312 (2016).
- 35) Kohno T., Honda T., Kubo K., Nakano Y., Tsuchiya A., Murakami T., Banno H., Nakajima K., Hattori M., *J. Neurosci.*, **35**, 4776–4787 (2015).
- 36) Jossin Y., Gui L., Goffinet A. M. *J. Neurosci.*, **27**, 4243–4252 (2007).
- 37) Kohno S., Kohno T., Nakano Y., Suzuki K., Ishii M., Tagami H., Baba A., Hattori M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **380**, 93–97 (2009).
- 38) Lambert de Rouvroit C., de Bergeyck V., Cortvrindt C., Bar I., Eeckhout Y., Goffinet A.

- M., *Exp. Neurol.*, **156**, 214–217 (1999).
- 39) Hisanaga A., Morishita S., Suzuki K., Sasaki K., Koie M., Kohno T., Hattori M., *FEBS Lett.*, **586**, 3349–3353 (2012).
- 40) Krstic D., Rodriguez M., Knuesel I., *PLoS One*, **7**, e47793 (2012).
- 41) Ogino H., Hisanaga A., Kohno T., Kondo Y., Okumura K., Kamei T., Sato T., Asahara H., Tsuiji H., Fukata M., Hattori M., *J. Neurosci.*, **37**, 3181–3191 (2017).
- 42) Trotter J. H., Lussier A. L., Psilos K. E., Mahoney H. L., Sponaugle A. E., Hoe H. S., Rebeck G. W., Weeber E. J., *Neuroscience*, **274**, 299–307 (2014).
- 43) Nakamura K., Beppu M., Sakai K., Yagyu H., Matsumaru S., Kohno T., Hattori M., *Neuroscience*, **336**, 20–29 (2016).
- 44) Krueger D. D., Howell J. L., Hebert B. F., Olausson P., Taylor J. R., Nairn A. C., *Psychopharmacology* (Berl.), **189**, 95–104 (2006).
- 45) Ognibene E., Adriani W., Granstrem O., Pieretti S., Laviola G., *Brain Res.*, **1131**, 173–180 (2007).
- 46) Barr A. M., Fish K. N., Markou A., Honer W. G., *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 2568–2574 (2008).
- 47) Podhorna J., Didriksen M., *Behav. Brain Res.*, **153**, 43–54 (2004).
- 48) Qiu S., Korwek K. M., Pratt-Davis A. R., Peters M., Bergman M. Y., Weeber E. J., *Neurobiol. Learn. Mem.*, **85**, 228–242 (2006).
- 49) Teixeira C. M., Martín E. D., Sahún I., Masachs N., Pujadas L., Corvelo A., Bosch C., Rossi D., Martinez A., Maldonado R., Dierssen M., Soriano E., *Neuropsychopharmacology*, **36**, 2395–2405 (2011).
- 50) Sakai K., Shoji H., Kohno T., Miyakawa T., Hattori M., *Sci. Rep.*, **6**, 28636 (2016).
- 51) Imai H., Shoji H., Ogata M., Kagawa Y., Owada Y., Miyakawa T., Sakimura K., Terashima T., Katsuyama Y., *Cereb. Cortex*, **27**, 3485–3501 (2017).