

平成22年4月8日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005-2009
課題番号：17023001
研究課題名（和文）競合的シナプス回路成熟の構造基盤と分子基盤
研究課題名（英文）Structural and molecular bases for development and maturation of competitive synaptic wiring
研究代表者 渡辺 雅彦(WATANABE MASAHIKO)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：70210945

研究成果の概要（和文）：

ニューロンには莫大な数の同種および異種線維が入力し、それぞれが競合して機能的な神経回路が確立する。本研究では運動を制御する小脳の神経回路発達に焦点を当てその細胞分子メカニズムの解明に取り組んだ。その結果、小脳プルキンエ細胞に発現する GluD2 と顆粒細胞から放出される Cbln1 が共同して平行線維シナプスの形成・維持を促進する一方、登上線維支配を制限することにより単一支配の確立と維持に関わることを実証した。

研究成果の概要（英文）：

An enormous number of homotypic and heterotypic inputs innervate given neurons, and establish functional neural circuits through their competition. In this study, I undertook cellular and molecular mechanisms underlying the competitive circuit development in the cerebellum, a center of motor learning and coordination. I have identified that glutamate receptor GluD2 on Purkinje cells and Cbln1 released from granule cells coordinately regulate the formation and maintenance of parallel fiber synapses, and the establishment and maintenance of climbing fiber mono-innervation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	24,700,000	0	24,700,000
2006年度	23,000,000	0	23,000,000
2007年度	28,700,000	0	28,700,000
2008年度	19,100,000	0	19,100,000
2009年度	21,200,000	0	21,200,000
総計	116,700,000	0	116,700,000

研究分野：神経解剖学

科研費の分科・細目：特定領域研究・神経回路機能

キーワード：

1. 小脳 2. シナプス 3. グルタミン酸 4. 発達 5. 遺伝子改変動物

1. 研究開始当初の背景

プルキンエ細胞に対する平行線維と登上線維によるシナプス回路発達の過程は、回路発達研究に最も適したモデル系のひとつである。我々は、平行線維シナプスに選択的なグルタミン酸受容体 GluD2 の遺伝子ノックアウトマウスの解析から、この分子が平行線維シナプス側の強化分子として機能し、その欠失により平行線維終末とプルキンエ細胞スパインの間のシナプス結合率が低下しフリ

ースパインが生じることを見出した (Kurihara et al., 1997, *J. Neurosci.* 17:9613-9623)。さらに、このリースパインを目掛けて、登上線維支配の遠位拡大が生じ、これが周囲のプルキンエ細胞に及ぶことにより登上線維による多重支配が生じた (Hahimoto et al., 2001; *J. Neurosci.* 21:9701-9712; Ichikawa et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:8487-8503)。これらの事実は、プルキンエ細胞のシナプス回路が異種入力

線維間の競合を基盤として樹状突起に対するドメイン的支配が確立し、ここで $\delta 2$ が平行線維シナプス側の強化分子機構として機能していることを示している。さらに、我々は、プルキンエ細胞に豊富な P/Q 型カルシウムチャンネルが登上線維間の同種入力線維および登上線維と平行線維の異種入力線維間の競合を制御することにより、1本の主要な登上線維による支配を強化する分子機構であることも発見した (Miyazaki et al., 2004, *J. Neurosci.* 24:1734-1743)。

2. 研究の目的

これらの研究成果に基づき、小脳プルキンエ細胞のシナプス回路発達は同種競合と異種競合を基盤として成立することを世界で初めて提唱することができた。本研究では、その分子細胞基盤を包括的に理解することを目的とし、平行線維シナプスと登上線維支配の発達期における形成成熟機構と成体期における維持機構を解明することを企画した。

3. 研究の方法

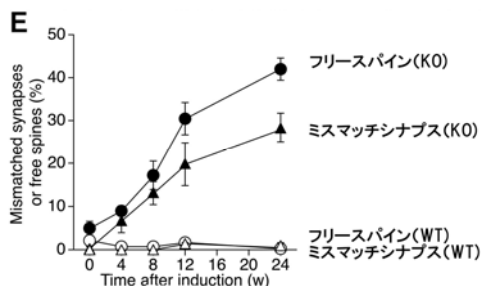
(1) 分子局在解析：シナプス回路制御分子 (GluD2, Cbln1, Cbln3) に対する特異抗体を、グルタチオン S 転移酵素融合蛋白を抗原としてウサギ、モルモット、ヤギを免疫し、特異的なアフィニティー精製抗体を得た。これを用いて蛍光抗体法および免疫電顕法により細胞発現とシナプス局在を解析した。

(2) シナプス回路の形態学的解析：遺伝子欠損マウスの組織構築およびシナプス回路構築を、種々のマーカー抗体を用いた蛍光多重染色法、免疫電顕法、電子顕微鏡解析法、神経トレーサー標識法などを用いて解析した。なお、解析に用いた遺伝子欠損マウスは、ヌル型 GluD2 欠損マウス、薬剤誘導型 GluD2 欠損マウス、ヌル型 Cbln1 欠損マウスである。

4. 研究成果

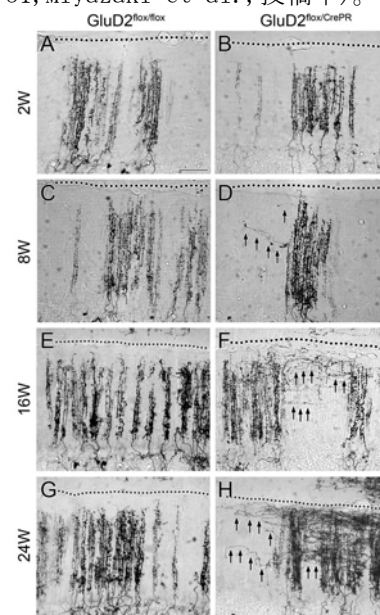
プルキンエ細胞に選択的に発現する GluD2 と顆粒細胞で合成され平行線維から分泌される Cbln1 が競合的な小脳回路の形成と維持に関わることを明らかにできた。

(1) **GluD2 は成体期における平行線維シナプスを維持する**：薬剤誘導型 GluD2 欠損マウスを開発し、成体期における分子欠損が平行線維シナプスの脱落減少が進行性に起こることを明らかにした (論文 3)。



(2) **GluD2 のN末端部が平行線維シナプス形成を制御し、C末端部が可塑性を制御する**：GluD2 は平行線維シナプス形成促進作用に加え小脳長期抑圧として知られるシナプス可塑性にも関与する。それぞれの機能がこの分子のNおよびC末端部が果たしていることを明らかにした (論文 30, 32, 50, 53)。

(3) **GluD2 は成体期における登上線維の多重支配への逆行を防止し運動機能を維持する**：発達期において1本の優勢な登上線維が伸長して樹状突起を支配し、他の余剰な登上線維は刈り取られる。一方、成体期には支配する1本の主枝と、神経支配を行わない多数の側枝が存在する。成体期に GluD2 を欠損させると、この側枝が異所性支配を起こして多重支配に逆戻りし、運動失調が発症する (論文 29, 51, Miyazaki et al., 投稿中)。



(4) **Cbln1~4 の分子ファミリーは多様な時空間発現分布を示す**：胎児期からマウス脳に4種の Cbln の発現が転写レベルで見られ、小脳顆粒細胞に豊富な Cbln1 と Cbln3 に加え、Cbln2 や Cbln4 は大脳や間脳に発現する (論文 17)。

(5) **Cbln1 は小脳顆粒細胞が産生し平行線維シナプスに選択的に局在する**：Cbln1 は、ホモ6量体および Cbln3 とのヘテロ6量体として顆粒細胞から放出される。免疫組織化学法を用いて生体における局在を調べると、プルキンエ細胞の平行線維シナプスのシナプス間隙に選択的に存在し、GluD2 と共存する (論文 23, 47, 49)。

(6) **Cbln1 は平行線維・プルキンエ細胞シナプス形成と小脳運動機能に必須である**：Cbln1 欠損マウスでは平行線維シナプスの約80%が消失し、フリースパインが多数出現す

る。さらに登上線維支配の遠位化と多重支配が起こり、重篤な運動失調が生じる。この表現型はGluD2欠損のそれと一致した(論文9)。

(7) Cbln1 は成体期における平行線維シナプスを維持する : Cbln1 欠損成体マウスの硬膜下に Cbln1 を外来性に投与すると、24時間以内に平行線維シナプス形成が始まり、運動失調が回復することから、成体期において Cbln1 は平行線維シナプスの維持に関わっていることが明らかになった(論文40)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 127 件)

1. Yamasaki M, Matsui M, Watanabe M: Preferential localization of muscarinic M1 receptor on dendritic shaft and spine of cortical pyramidal cells and its anatomical evidence for volume transmission. **J. Neurosci** in press. 査読有
2. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Itoh-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor d2, a bidirectional synaptic organizer. **Science**, in press. 査読有
3. Perna-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Guangchen J, Neugebauer V, Marcasino G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU: Endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-dependent heterosynaptic plasticity in spinalcord. **Science**, 325:760-764, 2009. 査読有
4. Akashi K, Kakizaki T, Kamiya H, Fukaya M, Yamasaki M, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K: NMDA receptor GluN2B (GluRe2/NR2B) subunit is crucial for channel function, postsynaptic macromolecular organization, and actin cytoskeleton at hippocampal CA3 synapses. **J. Neurosci** 29:10869-10882, 2009. 査読有
5. Yasaka T, Hughes DI, Polgar E, Nagy GG, Watanabe M, Riddell JS, Todd AJ: Evidence against AMPA receptor-lacking glutamatergic synapses in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. **J. Neurosci** 29:13401-13409, 2009. 査読有
6. Torashima T, Iizuka A, Horiuchi H, Mitsumura K, Yamasaki M, Koyama C, Takayama K, Iino M, Watanabe M, Hirai H: Rescue of abnormal phenotypes in d2 glutamate receptor-deficient mice by the extracellular N-terminal and intracellular C-terminal domains of the d2 glutamate receptor. **Eur J Neurosci**, 30:355-365, 2009. 査読有
7. Hildebrand ME, Isope P, Miyazaki T, Nakaya T, Garcia E, Feltz A, Schneider T, Hescheler J, Kano M, Sakimura K, Watanabe M, Dieudonne S, Snutch TP: Functional coupling between mGluR1 and Ca_v3.1 T-type calcium channels underlies parallel fiber-induced fast calcium signaling within Purkinje cell dendritic spines. **J. Neurosci**. 29: 9668-9682, 2009. 査読有
8. Hashimoto K, Ichikawa R, Kitamura K, Watanabe M, Kano M: Translocation of a "winner" climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of "losers" from the soma in developing cerebellum. **Neuron** 63:106-118, 2009. 査読有
9. Kakegawa W, Miyazaki T, Kohda K, Matsuda K, Emi K, Motohashi J, Watanabe M, Yuzaki M: The N-terminal domain of GluRδ2 recruits presynaptic terminals and regulates synaptogenesis in the cerebellum *in vivo*. **J. Neurosci**. 29:5738-5748, 2009. 査読有
10. Matsuda K, Kondo T, Iijima T, Matsuda S, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 binds to specific postsynaptic sites at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellum. **Eur J Neurosci**, 29:707-717, 2009. 査読有
11. Zhang J, Xu T, Hallett PJ, Watanabe M, Grant SGN, Isacson O, Yao W-D: PSD-95 uncouples dopamine-glutamate interaction in the D1/PSD-95/NMDA receptor complex. **J. Neurosci**, 29:2948-2960, 2009. 査読有
12. Miura E, Matsuda K, Morgan JI, Yuzaki M, Watanabe M: Cbln1 accumulates and colocalizes with Cbln3 and GluRd2 at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the mouse cerebellum. **Eur J Neurosci**, 29:693-706, 2009. 査読有
13. Shinohara Y, Hirase H, Watanabe M, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R: Left-right asymmetry of the hippocampal synapses with different subunit allocation of glutamate receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105:19498-19503, 2008. 査読有
14. Shi TJ, Liu SX, Hammarberg H, Watanabe M, Xu ZQ, Hökfelt T: Phospholipase Cβ3 in mouse and human dorsal root ganglia and spinal cord is a possible target for treatment of neuropathic pain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 105:20004-20008, 2008. 査読有

15. Fukaya M, Uchigashima M, Nomura S, Hasegawa Y, Kikuchi H, Watanabe M: Predominant expression of phospholipase Cb1 in telencephalic principal neurons and cerebellar interneurons, and its close allocation with related signaling molecules in somatodendritic neuronal elements. **Eur J Neurosci**, 28:1744-1759, 2008. 査読有
16. Shimizu H, Fukaya M, Yamasaki M, Watanabe M, Manabe T, Kamiya H: Use-dependent amplification of presynaptic Ca²⁺ signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105:11998-12003, 2008. 査読有
17. Watase K, Barrett CF, Miyazaki T, Ishiguro T, Ishikawa K, Hu Y, Unno T, Sun Y, Kasai S, Watanabe M, Gomez CM, Mizusawa H, Tsien RW, Zoghbi HY: Spinocerebellar ataxia type 6 knock-in mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant Cav2.1 channels. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105:11987-11992, 2008. 査読有
18. Takeuchi, T., Ohtsuki, G., Yoshida, T., Fukaya, M., Wainai, T., Yamashita M, Yamazaki Y, Mori, M., Sakimura, K., Kawamoto, S., Watanabe, M., Hirano, T., Mishina, M. Enhanced cerebellar LTD induction and OKR adaptation in mice lacking delphilin. **PLoS One**, 3(5):e2297, 2008. (on-line journal) 査読有
19. Ito-Ishida A, Miura E, Emi K, Matsuda K, Iijima K, Narumi S, Kondo T, Kohda K, Watanabe M, Yuzaki M: Cbln1 Regulates Rapid Formation and Maintenance of Excitatory Synapses in Mature Cerebellar Purkinje Cells in vitro and in vivo. **J. Neurosci**, 28:5920-5930, 2008. 査読有
20. Patrizi A, Scelfo B, Viltono L, Briatore F, Fukaya M, Watanabe M, Strata P, Varoqueaux F, Brose N, Fritschy JM, Sassoè-Pognetto M: Synapse formation and clustering of neuroligin-2 in the absence of GABAA receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105:13151-13156, 2008. 査読有
21. Cueni L, Canepari M, Lujan R, Watanabe M, Bond CT, Adelman JP, Luthi A: Dual coupling of T-type Ca²⁺ channels shapes sleep-related oscillations in thalamic dendrites. **Nature Neurosci**, 11:683-692, 2008. 査読有
22. Takasaki C, Okada R, Mitani A, Fukaya M, Yamasaki M, Fujihara Y, Shirakawa T, Tanaka K, Watanabe M. Glutamate transporters regulate lesion-induced period plasticity in the developing somatosensory cortex. **J. Neurosci**, 28:4995-5006, 2008. 査読有
23. Matsuda S, Miura E, Matsuda K, Kakegawa W, Kohda K, Watanabe M, Yuzaki M: Accumulation of AMPA receptors in autophagosomes in neuronal axons lacking adaptor protein AP4. **Neuron** 57:730-745, 2008. 査読有
24. Lin MT, Lujan R, Watanabe M, Adelman JP, Maylie J: SK2 channel plasticity contributes to LTP at Shaffer collateral-CA1 synapses. **Nature Neurosci.**, 11:170-177, 2008. 査読有
25. Nyilas R, Dudok B, Urbán GM, Mackie K, Watanabe M, Cravatt BF, Freund TF, Katona I: Enzymatic machinery for endocannabinoid biosynthesis associated with calcium stores in glutamatergic axon terminals. **J Neurosci** 28:1058-1063, 2008. 査読有
26. Ludanyi A, Erass L, Czirjak S, Vajda J, Halasz P, Watanabe M, Palkovits M, Magloczky Z, Freund TF, Katona I: Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. **J Neurosci** 28:2976-2990, 2008. 査読有
27. Kakegawa W, Miyazaki T, Emi K, Matsuda K, Kohda K, Motohashi J, Mishina M, Kawahara S, Watanabe M, Yuzaki M. Differential regulation of synaptic plasticity and cerebellar motor learning by the C-terminal PDZ-binding motif of GluRd2 **J Neurosci** 28:1460-0468, 2008. 査読有
28. Labouebe G, Lomazzi M, Cruz HG, Lujan R, Li M, Yanagawa Y., Obata K., Watanabe M, Wickman K, Slesinger P, Lüscher C: RGS2 modulates GABAB receptor-GIRK channel coupling in dopamine neurons of the ventral tegmental area. **Nature Neurosci**, 10:1559-1568, 2007. 査読有
29. Uemura T, Kakizawa T, Yamasaki M, Sakimura K, Watanabe M, Iino M, Mishina M. Regulation of long-term depression and climbing fiber territory by GluRd2 at parallel fiber synapses through its carboxyl terminal domain in cerebellar Purkinje cells. **J Neurosci** 27:12096-12108, 2007. 査読有
30. Nishiyama H, Fukaya M, Watanabe M, Linden D: Axonal motility and its modulation by activity are branch-type specific in the intact adult cerebellum. **Neuron** 56:472-487, 2007. 査読有
31. Makara JK, Katona I, Nyiri G, Nemeth B, Watanabe M, Vente J de, Freund TF, Hajos

- N: Involvement of nitric oxide in depolarization-induced suppression of inhibition in hippocampal pyramidal cells. **J. Neurosci.** 27:10211-10222, 2007. 査読有
32. Uchigashima M, Fukaya M, Watanabe M, Kamiya H: Evidence against GABA release from glutamatergic mossy fiber terminals in the developing hippocampus. **J. Neurosci.** 27:8088-8100, 2007. 査読有
 33. Uchigashima M, Narushima M, Fukaya M, Katona I, Kano M, Watanabe M: Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. **J. Neurosci.**, 27:3663-3676, 2007. 査読有
 34. Kakizawa, S, Kishimoto, Y., Hashimoto, K., Miyazaki, T, Furutani, K., Shimizu H, Fukaya M, Nishi, M., Sakagami, H., Ikeda A, Kondo, H., Kano, M., Watanabe, M., Iino, M., Takeshima, H. Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. **EMBO J.** 26:1924-1933, 2007. 査読有
 35. Kakegawa W, Miyazaki T, Hirai H, Motohashi J, Mishina M, Watanabe M, Yuzaki M: Ca²⁺ permeability of the channel pore is not essential for the d2 glutamate receptor to regulate synaptic plasticity and motor coordination. **J. Physiol. (London)** ;579:729-735, 2007. 査読有
 36. Iijima T, Miura E, Matsuda K, Kondo T, Kamekawa Y, Watanabe M, Yuzaki M: Characterization of a transneuronal cytokine family Cbln. regulation of secretion by heteromeric assembly. **Eur. J. Neurosci.** 25:1049-1057, 2007. 査読有
 37. Nomura S, Fukaya M, Tsujioka T, Wu D, Watanabe M: Phospholipase Cb is distributed in both somatodendritic and axonal compartments and localized around perisynapse and smooth endoplasmic reticulum in mouse Purkinje cell subsets. **Eur. J. Neurosci.** 25:659-672, 2007. 査読有
 38. Narushima M, Uchigashima M, Matsui M, Manabe T, Watanabe M, Kano M: Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. **J. Neurosci.** 27:496-506, 2007. 査読有
 39. Matsugami TR, Tanemura K, Mieda M, Nakatomi R, Yamada K, Kondo K, Ogawa M, Obata K, Watanabe M, Hashikawa T, Tanaka K: Indispensability of glutamate transporter GLAST and GLT1 to brain development. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103:12161-12166, 2006. 査読有
 40. Fukaya M, Tsujita M, Yamazaki M, Kushiya E, Abe M, Akashi K, Natsume R, Kano M, Kamiya H, Watanabe M, Sakimura K: Abundant distribution of TARP g-8 in synaptic and extrasynaptic surface of hippocampal neurons and its major role in AMPA receptor expression on spines and dendrites. **Eur. J. Neurosci.** 24:2177-2190, 2006. 査読有
 41. Moriguchi S, Nishi M, Komazaki S, Sakagami H, Miyazaki T, Masumiya H, Saito S, Watanabe M, Kondo H, Yawo H, Fukunaga K, Takeshima H: Functional uncoupling between Ca²⁺ release and afterhyperpolarization in mutant hippocampal neurons lacking junctophilins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103:10811-10816, 2006. 査読有
 42. Miura E, Iijima T, Yuzaki M, Watanabe M: Distinct expression of Cbln family mRNAs in developing and adult mouse brains. **Eur. J. Neurosci.** 24:750-760, 2006. 査読有
 43. Nakazawa T, Komai S, Watabe AM, Kiyama Y, Fukaya M, Arima-Yoshida F, Horai R, Sudo K, Ebine K, Delawary M, Goto J, Umemori H, Tezuka T, Iwakura Y, Watanabe M, Yamamoto T, Manabe T: NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. **EMBO J.** 25:2867-2877, 2006. 査読有
 44. Yoshida T, Fukaya M, Uchigashima M, Kamiya H, Kano M, Watanabe M: Localization of diacylglycerol lipase-a round postsynaptic spine suggests close proximity between production site of an endocannabinoid, 2-arachidonoyl-glycerol, and presynaptic cannabinoid CB1 receptor. **J. Neurosci.** 26: 4740-4751, 2006. 査読有
 45. Miura E, Fukaya M, Sato T, Sugihara K, Asano M, Yoshioka K, Watanabe M: Expression and distribution of JNK/SAPK-associated scaffold protein JSAP1 in developing and adult mouse brain. **J. Neurochem.** 97:1431-1446, 2006. 査読有
 46. Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno-Shosaku T, Kano M: CB1 is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic site in the hippocampus and cerebellum. **J. Neurosci.** 26:2991-3001, 2006. 査読有
 47. Tohgo A, Eiraku M, Miyazaki T, Miura E,

- Ono K, Kawaguchi S, Nishi M, Watanabe M, Hirano T, Kengaku M, Takeshima H: Impaired cerebellar functions in mutant mice lacking DNER. **Mol. Cell. Neurosci.** 31:326-333, 2006. 査読有
48. Sarna JT, Marzban H, Watanabe M, Hawkes R: Complementary stripes of phospholipase CB3 and CB4 expression by Purkinje cell subsets in the mouse cerebellum. **J. Comp. Neurol.** 496:303-313, 2006. 査読有
49. Kakizawa S, Miyazaki T, Iino M, Watanabe M, Kano M: Maintenance of presynaptic function by AMPA receptor-mediated excitatory postsynaptic activity in adult brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 102:19180-19185, 2005. 査読有
50. Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe M, Yuzaki M, Morgan JI: Clbn1 is essential for synaptic integrity and information processing in the cerebellum. **Nature Neurosci.** 8:1534-1541, 2005 査読有.
51. Klausberger T, Marton LF, O'Neill J, Huck JHJ, Dalezios Y, Fuentealba P, Suen W-Y, Papp E, Kaneko T, Watanabe M, Csicsvari J, Somogyi P: Complementary roles of cholecystokinin and parvalbumin expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. **J. Neurosci.** 25:9782-9793, 2005. 査読有
52. Fukaya M, Yamazaki M, Sakimura K, Watanabe M: Spatial diversity in gene expression for VDCCg subunit family in developing and adult mouse brains. **Neurosci. Res.** 53: 376-383, 2005. 査読有
53. Wu Y, Kawakami R, Fukaya M, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M, Ito I, Shigemoto R: Target-cell-specific left-right asymmetry of NMDA receptor content in Schaffer collateral synapses in e1 knock-out mice. **J. Neurosci.** 25:9213-9226, 2005. 査読有
54. Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawauchi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A, Fuse T, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, Bito H, Terashima T, Wright CVE, Kawaguchi Y, Nakao K, Nabeshima Y: Ptf1a, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. **Neuron** 47:201-213, 2005. 査読有
55. Takayasu Y, Iino M, Kakegawa W, Maeno H, Watase K, Wada K, Miyazaki T, Watanabe M, Tanaka K, Ozawa S: Differential roles of glial and neuronal glutamate transporters in Purkinje cell synapses. **J. Neurosci.** 25:8788-8793, 2005. 査読有
56. Takeuchi T, Miyazaki T, Watanabe M, Mori H, Sakimura K, Mishina M: Control of synaptic connection by glutamate receptor d2 n the mature cerebellum. **J. Neurosci.** 25:2146-2156, 2005. 査読有
57. Fukaya M, Hayashi Y, Watanabe M: NR2-to-NR3B subunit conversion of NMDA receptor in early postnatal motoneurons. **Eur. J. Neurosci.** 21:1432-1436, 2005. 査読有
58. Hirai H, Miyazaki T, Kakegawa W, Matsuda S, Mishina M, Watanabe M, Yuzaki M: Rescue of abnormal phenotypes of the d glutamate receptor-null mice by mutant d transgenes. **EMBO Rep** 6:90-95, 2005. 査読有
- [学会発表] (計 13 件)
1. Watanabe M: Coordinated molecular organization of 2-arachidonoyl glycerol-mediated endocannabinoid signaling triggered by mGluR activation. 6th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors. Sicily (Italy), September 14-19, 2008.
2. Watanabe M: Glutamate transporters provide a 'winner-takes-more' strategy to activity-dependent synapse refinement. The 38th Seiriken/Soukandai International Conference (Stock and flow of functional molecules in synapses. Okazaki (Japan), March 17-19, 2008.
- [図書] (計 4 件)
1. 渡辺雅彦: 効率のよいポリクローナル抗体作成法: GST融合蛋白を用いた実験戦略、「組織細胞化学 2005」、(日本組織細胞化学会編)、学際企画、23-36 ページ、2005
2. 渡辺雅彦: ニューロンとグリア: その種類と機能、「脳神経外科学大系 1。神経科学」(山浦晶 総編集)、50-67 頁、中山書店、2006 年
3. 渡辺雅彦: みる見るわかる脳・神経科学入門講座 改訂版、前編、後編、羊土社、2008 年
- [その他]
ホームページ等
<http://www.med.hokudai.ac.jp/~anat-2w/>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
渡辺 雅彦 (WATANABE MASAHIKO)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 70210945
(2) 研究分担者
(3) 関係研究者