

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04012

研究課題名(和文) 生後発達期シナプス刈り込みのエピジェネティクスによる制御

研究課題名(英文) Epigenetic regulation of developmental synapse elimination

研究代表者

狩野 方伸 (Kano, Masanobu)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：40185963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：生後発達期の神経系におけるシナプス刈り込みは、動物が環境に適応するために神経回路を最適化する仕組みと考えられる。シナプス刈り込みには神経の活動が必須と考えられるが、神経の活動がどのような遺伝子発現を経てシナプス刈り込みを引き起こし、永続的な神経回路の変化として固定化されるのかはよくわかっていなかった。本研究では、マウスの小脳でみられるシナプス刈り込みをモデルとして、その仕組みを追及し、これに関わるエピジェネティック因子や転写因子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シナプス刈り込みは、大脳皮質を含めた生後発達期の神経系で普遍的にみられる現象であり、正常な脳機能の発達に必須である。したがって、そのメカニズムの解明は、脳機能の発達の仕組みを理解するうえで極めて重要である。さらに、生後発達期のシナプス刈り込みの障害が自閉スペクトラム症の、また、思春期における過剰なシナプス刈り込みが統合失調症の発症に関連すると広く考えられており、これらの病態解明や治療法開発の点からも極めて重要である。シナプス刈り込みに関わることが知られている因子の中に精神神経疾患の関連遺伝子が含まれていることから、その重要性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Synapse pruning in the developing nervous system is widely thought to be crucial for shaping mature neural circuits, which enables animals to adapt their environments. It is not well understood how neural activity triggers synapse pruning and induces persistent changes in neural circuits through gene expression. In this study, we pursued the mechanisms of synapse pruning in the mouse cerebellum during postnatal development and identified several epigenetic factors and transcription factors that are involved in synapse pruning.

研究分野：神経科学一般、神経生理学

キーワード：シナプス刈り込み 生後発達 小脳 プルキンエ細胞 登上線維 エピジェネティクス 遺伝子発現
マウス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生後発達期の神経系におけるシナプス刈り込みは、動物が環境に適応するために神経回路を最適化する仕組みと考えられる。小脳の登上線維とプルキンエ細胞の間のシナプスの生後発達は、その代表的モデルであるが(Kano and Hashimoto, 2009)、プルキンエ細胞の活動がどのような遺伝子発現を経てシナプス刈り込みを引き起こし、永続的な神経回路の変化として固定化されるのかはよくわかっていなかった。そのメカニズムの一つとして、エピジェネティクスの関与が考えられる。エピジェネティクスとは、DNAの塩基配列の変化を伴わない、DNAやヒストンの修飾による遺伝子発現制御のことで、ゲノムに書き込まれた情報の読み取り方もいえる。これらによって転写因子の働きが影響されて、遺伝子発現の変化が起きると考えられる。そこで、本研究では、神経活動によってヒストン修飾、DNAメチル化、および転写因子の働きが影響されて、登上線維シナプス刈り込みに関わる可能性について、追求することを目指した。

本研究の開始時点で、ヒストンのアセチル化を促進するヒストンアセチル転移酵素(HAT)のうちでプルキンエ細胞に発現するものについて、登上線維シナプス刈り込みに関わるか否かのスクリーニングを開始していた。また、DNAをメチル化するDNAメチル基転移酵素(DNMT)のうち、DNMT3aをプルキンエ細胞においてノックダウンすると、登上線維シナプス刈り込みが障害されるという予備の結果を得ていた。これらを踏まえ、生後発達期小脳の登上線維シナプス刈り込みのエピジェネティクスによる制御について、systematicに追求することを目指した。

2. 研究の目的

本研究では、プルキンエ細胞の活動によるヒストン修飾、DNAメチル化、およびこれらにより制御される可能性のある転写因子の小脳登上線維シナプス刈り込みへの関与に注目する。生後発達期のマウスにおいて、上記の過程に関連する可能性のある候補分子をプルキンエ細胞特異的にノックダウンまたはノックアウトし、登上線維シナプス刈り込みに異常がみられるかを網羅的にスクリーニングする。これらにより、発達脳において、神経活動がエピジェネティック因子や転写因子を介する遺伝子発現制御によって、機能的神経回路再編成を達成するメカニズムの一端の理解を目指した。

3. 研究の方法

プルキンエ細胞の活動によるヒストン修飾やDNAメチル化に関連する候補遺伝子を、発達期のマウス小脳のプルキンエ細胞においてノックダウンした。候補分子の発現を阻害するmicroRNAと、EGFPなどの蛍光タンパクを発現するためのプラスミドを、母親マウスの子宮の中で、胎生12日の胎児マウスの第4脳室に注入し、電圧をかけて脳室壁で分裂中のプルキンエ細胞に導入した(子宮内電気穿孔法)(Uesaka et al., 2014)。マウスを生後4週まで成長させ、小脳スライスを作製してプルキンエ細胞からホールセル記録を行い、登上線維シナプスを電気生理学的に解析した。プルキンエ細胞にシナプス結合する登上線維の本数と、応答の振幅と時間経過を解析することで、登上線維シナプス刈り込みに障害があるかを調べた(Nakayama et al., 2012)。

プルキンエ細胞特異的なノックダウンによって登上線維シナプス刈り込みに異常を生じる遺伝子が見つかった場合、その遺伝子のプルキンエ細胞特異的なノックアウトマウスを得て、生後4~5週で小脳スライスを作製して、登上線維シナプスを電気生理学的に解析した。登上線維シナプス刈り込みに異常がみられた場合には、生後2週および3週目で同様の電気生理学的解析を行い、生後発達期のどの時点で登上線維シナプスに異常がみられるかを調べた。また、生後4~5週で登上線維シナプスのマーカー分子であるvesicular glutamate transporter 2 (VGluT2)の免疫染色を行い、登上線維シナプスを形態学的に解析した。

4. 研究成果

(1) プルキンエ細胞の活動によるヒストン修飾の役割

クラスIIヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は静止状態の細胞では核内に存在し、染色体上でMEF2(Myocyte enhancer factor 2)に結合してその転写を抑制している。神経活動による細胞内カルシウム濃度上昇によってクラスII HDACはリン酸化され、MEF2から解離して細胞質に移動する。これによりMEF2による転写が起こり、Arcをはじめとする多くの神経可塑性関連遺伝子の発現が引き起こされると考えられている。そこで、4種類のMEF2(MEF2a、MEF2b、MEF2c、MEF2d)のいずれかが登上線維シナプス刈り込みに関与するかを、それぞれをプルキンエ細胞特異的にノックダウンして調べた。その結果、*Mef2c*および*Mef2d*のプルキンエ細胞特異的なノックダウンによって、登上線維シナプス刈り込みが障害されることが明らかになった。そこで、*Mef2c*と*Mef2d*のfloxed mouseを入手し、プルキンエ細胞特異的にCre recombinaseを発現するマウスと交配して、プルキンエ細胞特異的なノックアウトマウスを作製した。まずプルキンエ細胞特異的な*Mef2d*ノックアウトマウス(*Mef2d*-cKO)を電気生理学的に解析したところ、生後3週目以降、*Mef2d*-cKOでは野生型マウスに比べて2本以上の登上線維からシナプス入力を受けるプルキンエ細胞が有意に多く、登上線維シナプス刈り込みが障害されていることが明らかになった。また、生後30日において、vesicular glutamate transporter 2 (VGluT2)の免疫組織学によって登上線維シナ

プス終末を可視化して解析したところ、*Mef2d*-cKO ではプルキンエ細胞樹状突起への登上線維の伸展が軽度障害されており、プルキンエ細胞の細胞体に過剰な登上線維シナプスが残っていることが明らかになった。続いて *Mef2c*-cKO を確立し電気生理学的解析を開始したが、本研究期間中に、明確な結果を得るには至らなかった。

続いて、MEF2 を制御する HDAC を特定するために、プルキンエ細胞に発現する 6 種類のクラス II HDAC をそれぞれプルキンエ細胞においてノックダウンし、シナプス刈り込みへの影響を調べた。その結果、2 種類のクラス II HDAC が登上線維シナプス刈り込みを促進するという結果を得た。

さらに、プルキンエ細胞に発現する HAT のスクリーニングを行った。まず複数の HAT を同時にプルキンエ細胞において RNAi ノックダウンし、登上線維シナプス刈り込みに異常がみられることを確認した。続いて、これらのうちから個々の HAT を単独でノックダウンしたところ、2 種類の HAT が登上線維シナプス刈り込みに関与する可能性があることが明らかになった。

(2) プルキンエ細胞の活動による DNA メチル化の役割

DNA の 5-シトシンをメチル化して遺伝子発現抑制をもたらす酵素 (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) が登上線維シナプス除去に関与するかを、これらの遺伝子を発達期のプルキンエ細胞特異的に RNAi ノックダウンし、生後 4 週に電気生理学的解析を行って調べた。その結果、*Dnmt3a* に加えて、*Dnmt1* および *Dnmt3b* のプルキンエ細胞特異的ノックダウンによって、登上線維シナプス刈り込みに障害がみられることがわかった。

そこで、*Dnmt1*, *Dnmt3a*, *Dnmt3b* の flox mouse を入手して、プルキンエ細胞特異的に Cre recombinase を発現するマウスと交配して、これらのプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウスを作製した。これらの 3 種類のマウスにおいて、生後 4 週でプルキンエ細胞から記録をして電気生理学的解析を行ったところ、いずれのプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウスにおいても、登上線維シナプス刈り込みは正常であった。この結果は、*Dnmt1*, *Dnmt3a*, または *Dnmt3b* をプルキンエ細胞において受精卵の段階から欠損させると、別の DNMT がその機能欠損を代償する可能性を示している。そこで、次に、*Dnmt3a* と *Dnmt3b* のプルキンエ細胞特異的ダブルノックアウトマウスを作製した。生後 4 週のプルキンエ細胞から記録をして電気生理学的解析を行ったところ、*Dnmt3a* と *Dnmt3b* のダブルノックアウトマウスでは野生型マウスに比べて 2 本以上の登上線維によって支配されるプルキンエ細胞の割合が有意に高く、登上線維シナプス刈り込みが障害されていることが明らかになった (図 1)。

以上、本研究において、発達期小脳の登上線維シナプス刈り込みに関与するいくつかのエピジェネティック因子および転写因子を同定した。今後、これらの因子が登上線維シナプス刈り込みのどの段階に関わるのか、どのような遺伝子の発現を制御しているのか、これらの因子のプルキンエ細胞での欠損がどのような行動異常をきたすのか、などについて研究を進める必要がある。

< 引用文献 >

- Kano M and Hashimoto K. *Curr Opin Neurobiol* 19: 154-161, 2009
 Nakayama H, Miyazaki T, Kitamura K, Hashimoto K, Yanagawa Y, Obata K, Sakimura K, Watanabe M, and Kano M. *Neuron* 74: 384-396, 2012
 Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, and Kano M. *Science* 344: 1020-1023, 2014

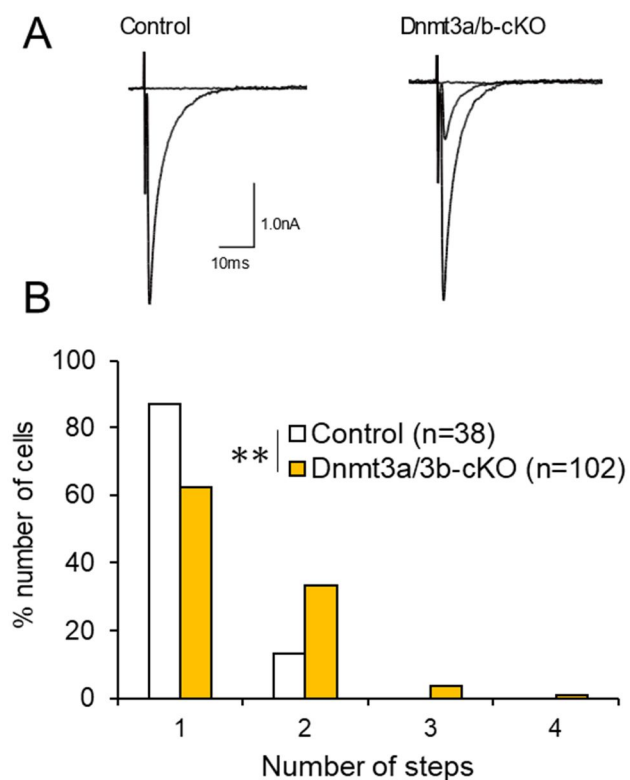


図 1 *Dnmt3a* と *Dnmt3b* のプルキンエ細胞特異的ダブルノックアウトマウスの登上線維シナプス刈り込みの障害

A. トレースはプルキンエ細胞からの登上線維応答の代表例。反応のステップの数がそのプルキンエ細胞に結合する登上線維の本数を反映する。
 B. プルキンエ細胞が何本の登上線維によって支配されるか、その度数分布を示す。括弧内の数字は細胞のサンプル数を示す。** $p < 0.01$, Mann-Whitney U test

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Nagumo Yasuyuki, Ueta Yoshifumi, Nakayama Hisako, Osaki Hironobu, Takeuchi Yuichi, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu, Miyata Mariko	4. 巻 31
2. 論文標題 Tonic GABAergic inhibition is essential for nerve injury-induced afferent remodeling in the somatosensory thalamus and ectopic sensations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107797 ~ 107797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kumar Deependra, Koyanagi Iyo, Carrier-Ruiz Alvaro, ... Sugaya Yuki, Kasuya Masatoshi, Yu Tzong-Shiue, Vogt Kaspar E., Muratani Masafumi, Ohnishi Takaaki, Singh Sima, Teixeira Catia M., Cherasse Yoan, Naoi Toshie, Wang Szu-Han,Kano Masanobu, Yanagisawa Masashi, Sakaguchi Masanori	4. 巻 107
2. 論文標題 Sparse activity of hippocampal adult-born neurons during REM sleep is necessary for memory consolidation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 552 ~ 565.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Toshimitsu, Suzuki Toshifumi, Raveau Matthieu, Miyake Noriko, Sudo Genki, Tsurusaki Yoshinori, Watanabe Takaki, Sugaya Yuki, Tatsukawa Tetsuya, Mazaki Emi, Shimohata Atsushi, Kushima Itaru, Aleksic Branko,Kano Masanobu, Shimoji Takeyoshi, Matsumoto Naomichi, Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 7
2. 論文標題 A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1117 ~ 1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kuboyama Kazuya, Inoue Takafumi, Hashimotodani Yuki, Itoh Takuya, Suzuki Tohsuke, Tetsuzawa Aya, Ohtsuka Yosuke, Kinoshita Ryo, Takara Ren, Miyazawa Tohru, Gusain Pooja, Kano Masanobu, Yamada Maki K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Traceable stimulus-dependent rapid molecular changes in dendritic spines in the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15266 ~ 15266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72248-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagahama Kenichiro, Sakoori Kazuto, Watanabe Takaki, Kishi Yusuke, Kawaji Keita, Koebis Michinori, Nakao Kazuki, Gotoh Yukiko, Aiba Atsu, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu	4. 巻 32
2. 論文標題 Setd1a insufficiency in mice attenuates excitatory synaptic function and recapitulates schizophrenia-related behavioral abnormalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108126 ~ 108126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Hiroaki, Sakoori Kazuto, Konno Kohtarou, Nagahama Kenichiro, Suzuki Honoka, Watanabe Takaki, Watanabe Masahiko, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5140 ~ 5140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18861-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoang Huu, Sato Masa-aki, Shinomoto Shigeru, Tsutsumi Shinichiro, Hashizume Miki, Ishikawa Tomoe, Kano Masanobu, Ikegaya Yuji, Kitamura Kazuo, Kawato Mitsuo, Toyama Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Improved hyperacuity estimation of spike timing from calcium imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17844 ~ 17844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74672-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashiro Kunihiko, Hori Kei, Lai Esther S.K., Aoki Ryo, Shimaoka Kazumi, Arimura Nariko, Egusa Saki F., Sakamoto Asami, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Watanabe Takaki, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu, Hoshino Mikio	4. 巻 23
2. 論文標題 AUTS2 governs cerebellar development, Purkinje cell maturation, motor function and social communication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101820 ~ 101820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Carrier-Ruiz Alvaro, Sugaya Yuki, Kumar Deependra, Vergara Pablo, Koyanagi Iyo, Srinivasan Sakthivel, Naoi Toshie, Kano Masanobu, Sakaguchi Masanori	4. 巻 2
2. 論文標題 Calcium imaging of adult-born neurons in freely moving mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100238 ~ 100238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Rai Yurie, Watanabe Takaki, Matsuyama Kyoko, Sakimura Kenji, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu	4. 巻 462
2. 論文標題 Phospholipase C 3 is required for climbing fiber synapse elimination in aldolase C-positive compartments of the developing mouse cerebellum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 36 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.04.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Masatoshi, Takeuchi Atsuya, Manita Satoshi, ..., Kano Masanobu, Fujii Hajime, Deisseroth Karl, Kitamura Kazuo, Bito Haruhiko	4. 巻 177
2. 論文標題 Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1360.e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakao Harumi, Kishimoto Yasushi, Hashimoto Kouichi, Kitamura Kazuo, Yamasaki Miwako, Nakao Kazuki, Watanabe Masahiko, Kano Masanobu, Kirino Yutaka, Aiba Atsu	4. 巻 9
2. 論文標題 mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43744-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kano Masanobu, Watanabe Takaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 F1000Research	6. 最初と最後の頁 1191 ~ 1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12688/f1000research.18903.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Martinez-Torres Sara, Cutando Laura, Pastor Antoni, Kato Aiko, Sakimura Kenji, de la Torre Rafael, Valjent Emmanuel, Maldonado Rafael, Kano Masanobu, Ozaita Andres	4. 巻 81
2. 論文標題 Monoacylglycerol lipase blockade impairs fine motor coordination and triggers cerebellar neuroinflammation through cyclooxygenase-2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 399 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2019.06.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsutsumi Shinichiro, Hidaka Naoki, Isomura Yoshikazu, Matsuzaki Masanori, Sakimura Kenji, Kano Masanobu, Kitamura Kazuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e47021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.47021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanigami Hayate, Yoneda Mitsugu, Tabata Yuki, Echigo Ryosuke, Kikuchi Yui, Yamazaki Maya, Kishimoto Yasushi, Sakimura Kenji, Kano Masanobu, Ohno-Shosaku Takako	4. 巻 421
2. 論文標題 Endocannabinoid Signaling from 2-Arachidonoylglycerol to CB1 Cannabinoid Receptor Facilitates Reward-based Learning of Motor Sequence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.09.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakairi Hakushun, Kamikubo Yuji, Abe Masayoshi, Ikeda Keisuke, Ichiki Arata, Tabata Toshihide, Kano Masanobu, Sakurai Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 G protein-coupled glutamate and GABA receptors form complexes and mutually modulate their signals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 567 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscemneuro.9b00599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Ryo, Koebis Michinori, Nagai Taku, Shimizu Kimiko, Liao Jingzhu, Wulaer Bolati, Sugaya Yuki, Nagahama Kenichiro, Uesaka Naofumi, Kushima Itaru, Mori Daisuke, Maruyama Kazuaki, Nakao Kazuki, Kurihara Hiroki, Yamada Kiyofumi, Kano Masanobu, Fukada Yoshitaka, Ozaki Norio, Aiba Atsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-0723-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Farkas Erzsevet, Varga Edina, Kovacs Balazs, ..., Watanabe Masahiko, Kano Masanobu, ..., Charli Jean-Louis, Joseph-Bravo Patricia, Fekete Csaba	4. 巻 23
2. 論文標題 A Glial-Neuronal Circuit in the Median Eminence Regulates Thyrotropin-Releasing Hormone-Release via the Endocannabinoid System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100921 ~ 100921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.100921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kikuchihara Saori, Sugio Shouta, Tanaka Kenji F., Watanabe Takaki, Kano Masanobu, Yamazaki Yoshihiko, Watanabe Masahiko, Ikenaka Kazuhiro	4. 巻 147
2. 論文標題 Ectopic positioning of Bergmann glia and impaired cerebellar wiring in Mlc1-over-expressing mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 344 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14486	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimotodani Yuki, Karube Fuyuki, Yanagawa Yuchio, Fujiyama Fumino, Kano Masanobu	4. 巻 25
2. 論文標題 Supramamillary nucleus afferents to the dentate gyrus co-release glutamate and GABA and potentiate granule cell output	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2704 ~ 2715.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Kenji, Kita Yoshihiro, Tokuoka Suzumi M., Hamano Fumie, Yamazaki Maya, Sakimura Kenji, Kano Masanobu, Shimizu Takao	4. 巻 33
2. 論文標題 Monoacylglycerol lipase deficiency affects diet induced obesity, fat absorption, and feeding behavior in CB1 cannabinoid receptor-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2484 ~ 2497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801203R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Yusuke, Kassai Hidetoshi, Nakayama Hisako, Fukaya Masahiro, Maeda Tatsuya, Nakao Kazuki, Hashimoto Kouichi, Sakagami Hiroyuki, Kano Masanobu, Aiba Atsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Hyperactivation of mTORC1 disrupts cellular homeostasis in cerebellar Purkinje cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38730-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugaya Yuki, Kano Masanobu	4. 巻 75
2. 論文標題 Control of excessive neural circuit excitability and prevention of epileptic seizures by endocannabinoid signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 2793 ~ 2811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-018-2834-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kano Masanobu, Watanabe Takaki, Uesaka Naofumi, Watanabe Masahiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Multiple phases of climbing fiber synapse elimination in the developing cerebellum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 722 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-018-0964-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 37件)

1. 発表者名 Masanobu Kano
2. 発表標題 Shaping mature neural circuits through synapse pruning
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jianling Zhang, Takaki Watanabe, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 The transcription factor ZFP64 facilitates climbing-fiber synapse elimination along signaling pathway mediated by P/Q-type voltage-dependent Ca ²⁺ channel in the developing cerebellum
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaki Watanabe, Kazuto Sakoori, Honoka Suzuki, Tsubasa Akamatsu, Kyoko Matsuyama, Shutaro Inoue, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Protocadherin 10 delays developmental climbing fiber synapse elimination in a subset of aldolase C-positive Purkinje cells in the cerebellum
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Henry Paul Denny, Ao Dong, Kaikai He, Yulong Li, Yuki Sugaya, Masanobu Kano
2. 発表標題 Visualizing network level endocannabinoid signaling in the hippocampus
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Hidaka, Koji Ikezoe, Shinichiro Tsutsumi, Yoshikazu Isomura, Masanobu Kano, Kazuo Kitamura
2. 発表標題 Cerebellar climbing fiber signals represent voluntary forelimb lever-pull trajectories
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichiro Nagahama, Kazuto Sakoori Takaki Watanabe, Michinori Koebis, Naofumi Uesaka, Atsu Aiba, Masanobu Kano
2. 発表標題 Loss of the psychiatric disorder-related epigenetic factor reduces excitatory synaptic inputs to pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex and causes abnormal behavior in mice
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Inoue, Atsuya Takeuchi, Satoshi Manita, ..., Masanobu Kano, Hajime Fujii Deisseroth Karl, Kazuo Kitamura, Haruhiko Bito
2. 発表標題 Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Kuboyama, Takafumi Inoue, Yuki Hashimoto, Takuya Itoh, Tohsuke Suzuki, Yosuke Ohtuska, Ryo Kinoshita, Pooja Gusain, Masanobu Kano, Shigeo Okabe, Maki K Yamada
2. 発表標題 AiCE mouse: A novel tool to probe LTP-related change in dendritic spines
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Saito, Michinori Koebis, Yuki Sugaya, Masanobu Kano, Atsu Aiba
2. 発表標題 Assessment of visual evoked potential in a mouse line with 22q11.2 deletion, a putative mouse model of schizophrenia
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaki Watanabe, Yurie Rai, Honoka Suzuki, Tsubasa Akamatsu, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Climbing fiber synapse elimination in aldolase C-positive Purkinje cells is delayed compared to aldolase C-positive Purkinje cells and requires phospholipase C 3 in the developmental cerebellum
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alvaro Carrier Ruiz, Yuki Sugaya, Masanobu Kano
2. 発表標題 Modulation of dentate granule cell activity during fear memory extinction in freely moving mice
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanobu Kano
2. 発表標題 Neural mechanisms of synapse remodeling in the developing brain
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi, Iyo Koyanagi, Alvaro Carrier-Ruiz, Pable Vergara, ... Masanobu Kano, Masashi Yanagisawa, Deependra Kumar
2. 発表標題 Function of adult-born neurons in maturation of fear memory engram during sleep
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohtarou Konno, Chihiro Nakamoto, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Masahiko Watanabe
2. 発表標題 Expression mapping, quantification, and complex formation of GluD1 and GluD2 glutamate receptors in adult mouse brain
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kano, Masanobu
2. 発表標題 Synapse remodeling in developing Purkinje cells
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kano, Masanobu
2. 発表標題 Cellular and Circuit Mechanisms of Developmental Synapse Pruning in the Cerebellum
3. 学会等名 NUS Neuroscience & Technology Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaki Watanabe, Honoka Suzuki, Kazuto Sakoori, Shutaro Inoue, Tsubasa Akamatsu, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Protocadherin 10 delays developmental climbing fiber synapse elimination in a subset of aldolase C-positive Purkinje cells in the cerebellum
3. 学会等名 第97回日本生理学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Sugaya, Kenji Sakimura, Masanobu Kano
2. 発表標題 The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol in dentate granule cells suppresses kainate-induced seizures
3. 学会等名 第97回日本生理学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masanobu Kano
2. 発表標題 Neural circuit mechanisms of synapse elimination in the developing cerebellum
3. 学会等名 The 9th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masanobu Kano
2. 発表標題 Neural circuit mechanisms underlying activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Myeong Jeong Choo, Naofumi Uesaka, Masahiko Watanabe, Kenji Sakimura, Masanobu Kano
2. 発表標題 Retrograde BDNF signaling required for synapse elimination in the developing cerebellum
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichiro Nagahama, Kazuto Sakoori, Takaki Watanabe, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Impaired synapse development in mouse medial prefrontal cortex by deletion of a histone-modifying enzyme implicated in psychiatric disorder
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tzu-Huei Kao, Kyoko Matsuyama, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Roles of synaptic transmission in climbing fiber to Purkinje cell synapse elimination during postnatal cerebellar development
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Alvaro Carrier Ruiz, Yuki Sugaya, Masanobu Kano
2 . 発表標題 Dentate granule cell activity during fear memory extinction in freely moving mice
3 . 学会等名 第41回日本神経科学大会 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Linmeng He, Shuo Chen, Adam Xachary Weitemier, Xiyu Wang, Yanqiu Tao, ... Masanobu Kano, ... Kenji F Tanaka, Thomas J McHugh
2 . 発表標題 Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics
3 . 学会等名 第41回日本神経科学大会 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Chen, A. Z. Weitemier, X. Zeng, L. He, X. Wwang, Y. Tao, A. Huang, Y. Hashimoto-dani, M. Kano, H. Iwasaki, L. K. Parajuli, S. Okabe, D. Loong, A. H. All, I. Tsutsui-Kimura, K. F. Tanaka, X. Liu, T. J. Mchugh
2 . 発表標題 Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics
3 . 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 D. Kumar, I. Koyanagi, A. C. Ruiz, P. Vergara, Y. Sugaya, S. Srinivasan, M. Kasuya, T.-S. Yu, K. Vogt, M. Muratani, T. Ohnishi, S. Singh, C. M. Teixeira, P. Nondhalee, T. Naoi, T. J. Mchugh, S. G. Kernie, M. Kano, T. Ssakurai, M. Yanagisawa, M. Sakaguchi
2 . 発表標題 Function of the adult-born neurons in memory consolidation during sleep
3 . 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 N. Hidaka, S. Tsutsumi, K. Ikezoe, Y. Isomura, M. Kano, K. Kitamura
2 . 発表標題 Activity of cerebellar climbing fibers represents forelimb movements during voluntary lever-pull task in mice
3 . 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 M. Choo, R. Hira, M. Matsuzaki, K. Ikezoe, G. J. Augustine, M. Kano, K. Kitamura
2 . 発表標題 Organization of the functional inputs from the sensorimotor cortex to the cerebellum revealed by transcranial optogenetic mapping
3 . 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Masanobu Kano
2 . 発表標題 Mechanisms underlying climbing fiber synapse elimination during postnatal cerebellar development
3 . 学会等名 The 75th FUJIIHARA Seminar: Cerebellum as a CNS Hub - from its evolution to therapeutic strategy (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Masanobu Kano
2 . 発表標題 Molecular, cellular and circuit mechanisms of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum
3 . 学会等名 International Symposium: Current Perspectives on Functional and Dysfunctional Neural Circuits (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masanobu Kano
2 . 発表標題 Discovery and investigation of cerebellar long-term depression at Masao Ito ' s lab
3 . 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kenichiro Nagahama, Kazuto Sakoori, Takaki Watanabe, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2 . 発表標題 Reduced synaptic inputs in prefrontal cortex by lack of a mental disorder-related epigenetic factor
3 . 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kushibe Kyoko, Celine Mercier, Takaki Watanabe, Taisuke Miyazaki, Miwako Yamasaki, Masahiko Watanabe, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2 . 発表標題 Fndc3b promotes climbing fiber synapse elimination partly by inhibiting STAT3 in the cerebellum
3 . 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naofumi Uesaka, Tzu-Huei Kao, Masanobu Kano
2 . 発表標題 Activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum
3 . 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaki Watanabe, Shutaro Inoue, Tsubasa Akamatsu, Honoka Suzuki, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano
2. 発表標題 Accelerated climbing fiber synapse elimination in cerebellar Purkinje cells lacking protocadherin 10
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alvaro Carrier Ruiz, Yuki Sugaya, Masanobu Kano
2. 発表標題 Modulation of dentate granule cell activity during fear memory extinction in freely moving mice
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関