

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14849

研究課題名(和文)カルシウム/Rhoシグナルによるシナプス可塑性の制御機構の解明

研究課題名(英文)Study on the regulatory mechanism of synaptic plasticity by calcium / Rho signal

研究代表者

船橋 靖広 (Funahashi, Yasuhiro)

藤田医科大学・総合医科学研究所・講師

研究者番号：00749913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではリン酸化プロテオミクス解析を行い、グルタミン酸受容体(NMDA受容体)の下流でリン酸化が亢進する数百種類以上のタンパク質とそのリン酸化部位を同定した。グルタミン酸がCaMKを介してRhoAの制御因子ARHGEF2をリン酸化することでARHGEF2を活性化し、RhoA/Rho-Kinase経路を活性化することを見出した。さらに、Rho-Kinaseがポストシナプスの足場タンパク質SHANK3をリン酸化することで、DLGAP3との結合を増加し、NMDA受容体やAMPA受容体との相互作用を増加すること、及び情動行動とその学習・記憶を制御することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳内の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の下流で働くCaMKやRho-Kinaseの基質とそれらのリン酸化部位が明らかになった。さらに、CaMKやRho-Kinaseとそれらの基質による情動行動と学習・記憶の制御機構の一端が明らかになった。これらの成果は基礎神経科学において重要というだけでなく、認知症などの神経疾患の病因・病態解明や診断・治療法の確立等の医学分野に貢献する可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：We performed phosphoproteomics to identify CaMKII substrates and found that CaMKII phosphorylated ARHGEF2 (RhoGEF) and stimulated its RhoGEF activity downstream of NMDAR. Glutamate induced CaMKII-mediated ARHGEF2 phosphorylation and Rho-kinase/ROCK activation in the striatum/nucleus accumbens (NAc). Inhibition of Rho-kinase in dopamine D2 receptor (D2R)-expressing medium spiny neurons (MSNs) in the NAc attenuated aversive learning. We also found that Rho-kinase phosphorylated SHANK3 and increased its interaction with NMDAR and AMPA receptors via DLGAP3. Manipulation of SHANK3 in D2R-MSNs regulated aversive learning in a phosphorylation-dependent manner. These results demonstrated that NMDA-induced phosphorylation of SHANK3 via the CaMKII-Rho-kinase pathway regulates aversive learning.

研究分野：神経化学・神経薬理学

キーワード：Rhoファミリー CaMK Rho-Kinase リン酸化 プロテオミクス解析 グルタミン酸 学習・記憶 シナプス可塑性

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

神経細胞はその発生過程や成熟して神経回路を構成し、高次脳機能を司る場面でも、様々な細胞外シグナルによって制御されている。脳内の神経回路において、個々の神経細胞は投射先へ軸索を伸ばし、他の多くの神経細胞の樹状突起とシナプス結合し、電気信号を化学信号へ変換することによって、次の神経細胞に情報を伝えている。そのため、プレシナプスではシナプス小胞に蓄えられた神経伝達物質が、活動電位に呼応して放出される。放出された神経伝達物質はポストシナプス上の受容体に作用する。例えば、主要な神経伝達物質の1つであるグルタミン酸は AMPA 型および NMDA 型グルタミン酸受容体を介して膜電位を調節すると共に、Ca²⁺流入を介して CaMK や PKC などのキナーゼを活性化する。さらに、その下流で Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の活性化を介して Rho-Kinase や PAK などのキナーゼを活性化する。これらのキナーゼは神経細胞内で、受容体・イオンチャネル、シグナル分子、転写因子などの様々な標的蛋白質(基質)をリン酸化することで、樹状突起スパインの形態可塑性やそれに引き続く長期増強を誘発し、学習・記憶の形成に関与すると考えられている。しかしながら、これらのキナーゼがどのような基質をリン酸化するのか完全には理解されていないため、シナプス可塑性、学習・記憶の制御機構については依然として不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、1)グルタミン酸シグナルの下流で働くキナーゼ(特に CaMK と Rho-Kinase)の脳内基質を網羅的に同定し、2)神経細胞のシナプス可塑性に関与する基質を特定し、その作用機構を明らかにする。さらに、3)CaMK や Rho-Kinase とこれらのリン酸化基質による情動行動、学習・記憶の制御機構を明らかにする。

3. 研究の方法

GST 融合タンパク質の精製: pGEX-14-3-3、pGEX-Check2-FHA、pGEX-Pin1-WW、pGEX-ARHGEF2(84-130 aa)、pGEX-ARHGAP21(740-922 aa)、pGEX-ARHGAP39(339-489 aa)、pGEX-SHANK3-SH3-PDZ(461-812 aa)をそれぞれ大腸菌(BL21 株)に形質転換し、LB 培地(アンピシリンを含む)を用い 37 °C で培養した。OD600 が 0.5-0.8 の時に IPTG(終濃度 0.1 mM)を添加し、25 °C で 4 時間培養した。菌体を回収、破碎後、超遠心(35,000 rpm、4 °C、1 時間)を行い、上清を分取した。上清に含まれる GST 融合タンパク質をグルタチオンセファロース 4B ビーズによってアフィニティ精製した。

線条体スライス培養法: マウス(C57BL/6J、7 週齢、雄)を解剖して取り出した脳を振動刀マイクロトームで冠状断し、厚さ 350 μm の脳組織スライスを作成した。脳組織スライスから線条体領域を切り抜き、30 °C で 30 分間培養した。その後、高濃度の塩化カリウム溶液(40 mM KCl)やグルタミン酸受容体作動薬(100 μM NMDA)を処置し、15 秒後にスライス標本を凍結した。あるいは、Rho-kinase 阻害剤(20 μM Y27632)を 60 分間前処置後、脱リン酸化酵素阻害剤(350 nM Calyculin-A)を処置し、60 分後にスライス標本を凍結した。その後、抽出バッファーを加え、超音波ホモジナイザーにより、タンパク質を抽出した。

リン酸化プロテオミクス解析: GST-14-3-3、GST-Check2-FHA、GST-Pin1-WW などのリン酸化タンパク結合タンパク質を、グルタチオンセファロース 4B ビーズと混合してビーズに固相化した。次に、線条体のスライス標本から調製した抽出液とアフィニティビーズを 1 時間反応させた後、ビーズを洗浄バッファーで 3 回洗浄した。ビーズに結合したタンパク質をグアニジンにより溶出後、ジチオトレイトールとヨードアセトアミドを加えて還元・アルキル化処理を行った。次に、この溶液をクロロホルム・メタノール沈殿法により脱塩し、Speedvac で乾燥、1M 尿素溶液に再溶解させ、トリプシン/Lys-C を加えて 37 °C で一晩、酵素消化処理を行った。最後に、リン酸化ペプチドを Titansphere Phos-TiO tip により濃縮、SPE c-tip により脱塩を行った。得られたペプチドを Orbitrap Fusion 質量分析計により分析した。

in vitro リン酸化アッセイ: GST-ARHGEF2、GST-ARHGAP21、GST-ARHGAP39 と CaMK または、GST-SHANK3-SH3-PDZ と Rho-Kinase-CAT を [γ-³²P]ATP 存在下、30 °C で 30 分間反応させ、オートラジオグラフィにより検出した。

GST-RhoA-G17A Pull down アッセイ: GST-RhoA-G17A をグルタチオンセファロース 4B ビーズと混合してビーズに固相化した。次に、COS7 細胞に HA-ARHGEF2 と GFP-CaMK (野生型あるいは活性化型)を発現させ、タンパク質を抽出した。抽出液とアフィニティビーズを 1 時間反応させた後、ビーズを洗浄バッファーで 3 回洗浄した。ビーズに 1XSDS サンプル溶液を加え、99 °C で 10 分加熱処理を行なった。

アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによる遺伝子導入: Cre 依存的に Flex 配列内の目的タンパク質を発現させることが出来る AAV-Cre-Flex システムを用いて、Rho-Kinase のドミナントネガティブ変異体(Rho-Kinase-DN)や SHANK3 のドミナントネガティブ変異体(SHANK3-DN)を Adora2a-

Cre マウスの側坐核の D2R-MSN に発現させた。

受動回避試験：マウスが明室から暗室に進入した際に嫌悪刺激(電気刺激)を与えることにより、暗室への進入と痛みである恐怖を関連付けて学習・記憶させる試験である。

(1 日目) 馴化：マウスを明室に入れ、マウスが暗室に入ったらマウスを箱から取り出した。

(2 日目) 条件付け：マウスを明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定した。進入と同時に扉を閉めると共に電気刺激(0.7 mA、3 秒)を与えた。

(3 日目) 試験：1 日後、明室にマウスを入れ、明室に留まった時間を最大 300 秒として測定した。

4. 研究成果

(1) リン酸化プロテオミクス解析によるリン酸化基質の網羅的探索

Ca²⁺シグナルの下流でリン酸化されるリン酸化基質とそのリン酸化サイトを同定するために、線条体スライス培養法を用いて、高カリウム(KCl)や NMDA 受容体作動薬(NMDA)による刺激を行った。これまでの研究で、CaMK が NMDA 受容体 NR2B サブユニットや AMPA 受容体 GluR1 サブユニットなどをリン酸化すること、CaMK の自己リン酸化が亢進することが報告されているため、KCl や NMDA 刺激によりこれらのタンパク質のリン酸化が亢進するかどうかをウエスタンブロット法により確認した。その結果、対照群と比較して、KCl や NMDA 刺激群では、NR2B の S1303、GluR1 の S831、CaMK の T286 のリン酸化が亢進していた。次に、網羅的かつ高感度でリン酸化基質を濃縮するため、リン酸化スレオニンあるいはリン酸化セリンと結合する 14-3-3 タンパク質や Check2 の FHA ドメイン、Pin1 の WW ドメインを固相化したアフィニティビーズを作製した。KCl や NMDA で刺激したマウスの線条体のスライス標本から調製した抽出液とアフィニティビーズを反応させ、得られたリン酸化タンパク質をトリプシン/Lys-C により消化した。得られたリン酸化ペプチドを質量分析計にて解析した。対照群と比較して薬剤投与群で 2 倍以上リン酸化が亢進したタンパク質を基質候補とした。その結果、KCl 刺激によってリン酸化が亢進する 390 種の基質候補を得た。同定した基質候補のうち、124 種類は 14-3-3 特異的、67 種類は FHA ドメインに特異的、105 種類は WW ドメインに特異的に得られた基質であった。また、NMDA 刺激によってリン酸化が亢進する 395 種の基質候補を得た。同定した基質候補のうち、98 種類は 14-3-3 特異的、60 種類は FHA ドメインに特異的、151 種類は WW ドメインに特異的に得られた基質であった。リン酸化プロテオミクス解析データを基にパスウェイ解析を行った結果、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の関連経路を含む数種類のシグナル伝達経路が同定された。

また、Rho-kinase によりリン酸化されるリン酸化基質とそのリン酸化サイトを同定するために、線条体のスライス培養法を用いて、脱リン酸化酵素阻害剤(Calyculin-A)と Rho-kinase 阻害剤(Y27632)を組み合わせた処置を行なった。これまでの研究で Rho-kinase が MYPT1 をリン酸化することが報告されている。対照群と比較して、Calyculin-A 処置群では、MYPT1 の T850 のリン酸化が亢進し、Y27632 でそのリン酸化が抑制されることを確認した。マウスの線条体のスライス標本から調製した抽出液と 14-3-3 アフィニティビーズを反応させ、得られたリン酸化タンパク質をトリプシンにより消化した。得られたリン酸化ペプチドを質量分析計にて解析した。その結果、Rho-kinase の基質候補として 221 種を同定した。リン酸化プロテオミクス解析データを基にパスウェイ解析を行った結果、ポストシナプス関連タンパク質(SHANK3、DLG2、DLG4、DLGAP2、DLGAP3、SYNGAP など)の関連経路が同定された。

(2) シナプス可塑性の制御メカニズムの解析

リン酸化プロテオミクス解析データを基にしたパスウェイ解析の結果から、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の制御タンパク質(GEF や GAP)に着目し、*in vitro*リン酸化アッセイを行なったところ、CaMK が ARHGEF2、ARHGAP21 及び ARHGAP39 を直接リン酸化した。これらのリン酸化は質量分析により同定されたリン酸化部位をアラニンに置換した変異体 (ARHGEF2 T103A、ARHGAP21 S875A 及び ARHGAP39 S380A)でリン酸化が優位に抑制された。よって、CaMK が ARHGEF2 の T103、ARHGAP21 の S875、ARHGAP39 の S380 を直接リン酸化することが明らかになった。

次に、これらのタンパク質の生体内でのリン酸化の変動を解析するため、ARHGEF2 の T103、ARHGAP21 の S885 及び ARHGAP39 の S390 のリン酸化を認識する抗リン酸化抗体を独自に作製した。線条体スライス培養を用い、KCl や NMDA 刺激を行なったところ、ARHGEF2、ARHGAP21 及び ARHGAP39 のリン酸化が亢進した。これらのリン酸化の亢進は CaMK 阻害剤(KN-93)や NMDA 受容体阻害剤(MK-801)の前処置により抑制された。これらの結果は、NMDA 受容体の下流で、CaMK II が ARHGEF2、ARHGAP21 及び ARHGAP39 をリン酸化することを示唆している。

ARHGEF2 のリン酸化がそのグアニンヌクレオチド交換活性に影響を及ぼし、RhoA の活性化を制御するかどうかを調べるために、COS7 細胞に HA-ARHGEF2 と GFP-CaMK (野生型あるいは活性化型)を発現させ、RhoA のヌクレオチドフリー変異体(RhoA-G17A)を用いた Pull down アッセイを実施した。RhoA のヌクレオチドフリー変異体は活性化した Rho-GEF に高い親和性をもつことが知られている。対照群と比較して、CaMK の活性化型を共発現させることにより、RhoA-G17A で沈殿した ARHGEF2 の量が増加した。これらの結果は、CaMK が ARHGEF2 をリン酸化し、その GEF 活性を増強することを示唆している。以上の結果より、NMDA 受容体を介した Ca²⁺流入により CaMK が RhoA 制御タンパク質をリン酸化することで RhoA シグナル伝達経路を活性化することが示唆された。

一方、Rho-Kinase の基質候補として同定した SHANK3 のリン酸化部位(T551、S694、S781)をアラニンに置換した変異体を作成し、*in vitro* リン酸化アッセイを行なった結果、Rho-Kinase により Shank3 の Sh3-PDZ を含む領域(461-812 aa)がリン酸化され、SHANK3 のリン酸化部位欠損変異体(T551A/S694A/S781A)ではリン酸化が優位に抑制された。次に、SHANK3 の T551、S694、S781 のリン酸化をそれぞれ認識する抗リン酸化抗体を作製し、線条体スライス培養を用いて内在性の SHANK3 のリン酸化の変動を解析した。Calyculin-A の処置により SHANK3 の S551、S694、S781 のリン酸化が亢進し、そのリン酸化の亢進は Y27632 の処置により抑制された。また、KCl や NMDA 刺激により SHANK3 の S551、S694、S781 のリン酸化が亢進し、そのリン酸化の亢進は Y27632 の処置により抑制された。したがって、グルタミン酸シグナルの下流で Rho-Kinase により SHANK3 がリン酸化されることが示唆された。

Rho-Kinase による SHANK3 のリン酸化部位変異体を作成し、ポストシナプスの足場タンパク質 DLGAP3 との相互作用を解析した。SHANK3 のリン酸化部位をアラニンに置換したリン酸化部位欠損変異体(T551A/S694A/S781A)は野生型と比較して、DLGAP3 との結合が低下し、リン酸化部位をアスパラギン酸に置換した擬似リン酸化変異体(T551D/S694D/S781D)は野生型と比較して、DLGAP3 との結合が増加した。さらに、Rho-Kinase による SHANK3 リン酸化により、NMDA 受容体や AMPA 受容体との相互作用も促進された。以上の結果より、Rho-Kinase による SHANK3 のリン酸化が DLGAP3 を介して、NMDA 受容体や AMPA 受容体との相互作用を調節することで、シナプス機能を制御することが示唆された。

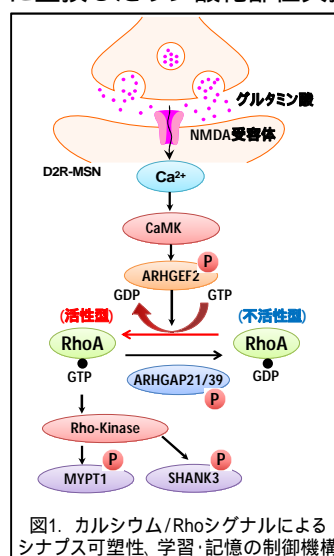
(3)情動行動と学習・記憶の解析

快・不快などの情動に関する神経基盤では、大脳基底核と前頭前皮質、扁桃体や腹側海馬などの関連領域で形成される神経回路(大脳皮質-大脳基底核ループ)が重要な役割を果たしている。報酬や忌避刺激およびその予測誤差は腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の発火頻度を変え、側坐核に情報を伝える。また、前頭前皮質、扁桃体や腹側海馬から、グルタミン酸神経伝達を介して側坐核に情報が伝わる。側坐核にはドーパミン D1 受容体を発現する中型有棘神経細胞(D1R-MSN)、ドーパミン D2 受容体を発現する中型有棘神経細胞(D2R-MSN)が存在する。D1R-MSN は報酬行動を、D2R-MSN は忌避行動を制御すると考えられている。本研究では、側坐核の D2R-MSN において、Rho-kinase が忌避学習・記憶に関与するかどうかを受動回避学習試験により検討した。D2R-MSN 特異的に Rho-kinase の活性を抑制するため、cre リコンビナーゼ依存的に Rho-kinase のドミナントネガティブ変異体を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV-Flex-Rho-kinase-DN)を作製した。AAV-Flex-Rho-kinase-DN を Adora2a-cre マウスの側坐核に注入し、D2R-MSN 特異的に Rho-kinase を抑制し、受動回避学習試験を行った。対照マウスと比較して Rho-kinase-DN を発現するマウスでは学習・記憶能力が優位に低下した。

次に、Rho-Kinase による SHANK3 のリン酸化が学習・記憶に関与するかどうかを検討するため、cre 依存的に SHANK3 の SH3-PDZ 領域(DN 変異体)を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)を Adora2a-cre マウスの側坐核に注入することにより、ドーパミン D2 受容体を発現する中型有棘神経細胞(D2R-MSN)において SHANK3 の機能を抑制するマウスを作製し、受動回避学習試験を行った。対照マウスと比較して SHANK3 の SH3-PDZ 領域(DN 変異体)を発現するマウスでは学習・記憶能力が優位に低下した。一方、SH3-PDZ 領域内のリン酸化部位をアラニンに置換したリン酸化部位欠損変異体(T551A/S694A/S781A)では学習・記憶能力の低下は認められなかった。

また、受動回避学習試験において、電気ショック(嫌悪刺激)訓練後のマウスの側坐核を採取し、CaMK の基質である ARHGEF2、ARHGAP21 及び ARHGAP39、Rho-kinase の基質である SHANK3 や MYPY1 のリン酸化レベルをウェスタンブロットにて解析したところ、電気ショック負荷により側坐核におけるこれらのタンパク質のリン酸化レベルが有意に上昇した。

以上の結果より、マウスに嫌悪刺激が与えられると、グルタミン酸が前頭皮質から側坐核へ投射する神経細胞の神経終末で放出される。D2R-MSN 細胞膜上の NMDA 受容体が活性化され、Ca²⁺が D2R-MSN の細胞内に流れ込み、Ca²⁺の細胞内濃度が上昇する。D2R-MSN の細胞内で CaMKII RhoA Rho-kinase 経路が活性化され、SHANK3 を含む様々な基質が Rho-kinase によってリン酸化されることでシナプス可塑性および学習・記憶を制御することが示唆された(図1)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Funahashi Yasuhiro, Watanabe Takashi, Kaibuchi Kozo	4. 巻 63
2. 論文標題 Advances in defining signaling networks for the establishment of neuronal polarity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 76 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2019.12.009	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 Funahashi Yasuhiro, Ariza Anthony, Emi Ryosuke, Xu Yifan, Shan Wei, Suzuki Ko, Kozawa Sachi, Ahammad Rijwan Uddin, Wu Mengya, Takano Tetsuya, Yura Yoshimitsu, Kuroda Keisuke, Nagai Taku, Amano Mutsuki, Yamada Kiyofumi, Kaibuchi Kozo	4. 巻 29
2. 論文標題 Phosphorylation of Npas4 by MAPK Regulates Reward-Related Gene Expression and Behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3235 ~ 3252.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.116	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 Nishino Tasuku, Tamada Kota, Maeda Akane, Abe Takaya, Kiyonari Hiroshi, Funahashi Yasuhiro, Kaibuchi Kozo, Takumi Toru, Konishi Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Behavioral analysis in mice deficient for GAREM2 (Grb2-associated regulator of Erk/MAPK subtype2) that is a subtype of highly expressing in the brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-019-0512-x	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 Takano Tetsuya, Funahashi Yasuhiro, Kaibuchi Kozo	4. 巻 7
2. 論文標題 Neuronal Polarity: Positive and Negative Feedback Signals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2019.00069	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 Ariza Anthony, Funahashi Yasuhiro, Kozawa Sachi, Omar Faruk Md., Nagai Taku, Amano Mutsuki, Kaibuchi Kozo	4. 巻 -
2. 論文標題 Dynamic subcellular localization and transcription activity of the SRF cofactor MKL2 in the striatum are regulated by MAPK	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15303	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Rijwan Uddin Ahammad, Yasuhiro Funahashi, Emran Hossen, Md. Omar Faruk, Md Hasanuzzaman Shohag, Sachi Kozawa, Hiroki Kato, Shinichi Nakamuta, Tomoki Nishioka, Daisuke Tsuboi, Mutsuki Amano, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Phosphoproteomics of NMDA pathway leads to Rho-Kinase mediated synaptic plasticity through Shank3 phosphorylation.
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会・第19回日本タンパク質科学学会年会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Ryosuke Emi, Yifan Xu, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Mutsuki Amano, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mengya Wu, Yasuhiro Funahashi, Tetsuya Takano, Daisuke Tsuboi, Rijwan Uddin Ahammad, Mutsuki Amano, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Discovery of a key missing signaling between RhoA/Rho-kinase and Ras during LTP
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mengya Wu, Yasuhiro Funahashi, Tetsuya Takano, Daisuke Tsuboi, Rijwan Uddin Ahammad, Mutsuki Amano, Kozo Kaibuchi
2 . 発表標題 Discovery of a key missing signaling between RhoA/Rho-kinase and Ras during LTP
3 . 学会等名 2019 ISN-ASN meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Anthony Ariza, Yasuhiro Funahashi, Kozo Kaibuchi
2 . 発表標題 MAPK mediated phosphorylation of MKL2 regulates nuclear localization and transcriptional activity in striatal neurons
3 . 学会等名 Neuroscience2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Ryosuke Emi, Yifan Xu, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Rijwan Uddin Ahammad, Mengya Wu, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Mutsuki Amano, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi
2 . 発表標題 Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors
3 . 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Rijwan Uddin Ahammad, Yasuhiro Funahashi, Md. Omar Faruk, Emran Hossen, Kozo Kaibuchi
2 . 発表標題 Phosphorylation of Shank3 by Rho-Kinase regulates surface translocation of NMDA and AMPA receptors in PSD
3 . 学会等名 WCP2018 KYOTO (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Rijwan Uddin Ahammad, Yasuhiro Funahashi, Md. Omar Faruk, Emran Hossen, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Phosphorylation of Shank3 by Rho-Kinase regulates surface translocation of NMDA and AMPA receptors in PSD
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rijwan Uddin Ahammad, Yasuhiro Funahashi, Xinjian Zhang, Emran Hossen, Md. Omar Faruk, Md Hasanuzzaman Shohag, Yifan Xu, Wang Huanhuan, Shinichi Nakamuta, Keisuke Kuroda, Daisuke Tsuboi, Tomoki Nishioka, Mutsuki Amano, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Phosphoproteomics of NMDA pathway leads to Rho-Kinase mediated synaptic plasticity through Shank3 phosphorylation.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Ryosuke Emi, Yifan Xu, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Rijwan Uddin Ahammad, Mengya Wu, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Mutsuki Amano, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yifan Xu, Yasuhiro Funahashi, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi
2. 発表標題 Inhibition of PKA impacts brain reward system
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

藤田医科大学 総合医科学研究所 神経・腫瘍のシグナル解析プロジェクト研究部門
http://www.fujita-hu.ac.jp/ICMS/research_category/res06-22054/index.html

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
研究協力者	貝淵 弘三 (Kaibuchi Kozo) (00169377)	藤田医科大学・総合医科学研究所・教授 (33916)	
研究協力者	天野 睦紀 (Amano Mutsuki) (90304170)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究協力者	黒田 啓介 (Kuroda Keisuke) (80631431)	名古屋大学・医学系研究科・特任准教授 (13901)	
研究協力者	西岡 朋生 (Nishioka Tomoki) (70435105)	名古屋大学・医学系研究科・助教 (13901)	
研究協力者	坪井 大輔 (Tsuboi Daisuke) (80584672)	藤田医科大学・総合医科学研究所・講師 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	張 心健 (Zhang Xinjian) (10850430)	藤田医科大学・その他部局等・助教 (33916)	

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