

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：16201
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2023
課題番号：19K07065
研究課題名（和文）神経回路の新しい興奮性/抑制性バランス制御機構に着目した精神神経疾患治療薬の探索
研究課題名（英文）Exploration of novel excitatory/inhibitory balance control mechanisms in neural circuits for the treatment of neuropsychiatric disorders.
研究代表者
山本 融（Yamamoto, Tohru）
香川大学・医学部・教授
研究者番号：10251480
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：精神神経疾患の分子病態の背景にある興奮性・抑制性両入力バランス異常に着目し、興奮性・抑制性シナプス形成がそれぞれ過剰となるMDGA2・MDGA1遺伝子欠失マウスをモデル系として、その行動傾向を解析するとともに、精神神経疾患様の行動異常については、これを改善し得る薬物の探索を進めた。その結果、特に社会的文脈において、両マウスはそれぞれ対蹠的な行動特性を有することを明らかにし、さらに、こうした行動異常を改善し得る薬物を見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
各種精神神経疾患に通底する分子病態である興奮性/抑制性入力バランス偏移がどのような認知行動異常をもたらしているかを明らかにした。さらに、当該マウスモデルを用いてこうした異常を速やかに改善し得る薬物を探索し、候補となり得る薬物を得た。これにより、高次脳機能統御における興奮性/抑制性入力バランス制御の重要性をあらためて示すとともに、当該マウスモデルに類似した分子病態により引き起こされている精神神経疾患について、その治療方策の検討に資する知見を提供した。

研究成果の概要（英文）：Focusing on abnormalities in the balance between excitatory and inhibitory inputs that underlie the molecular pathology of neuropsychiatric disorders, we analysed the behavioural tendencies of mice lacking the MDGA2 or MDGA1 genes, in which excitatory or inhibitory synapse formation is excessive, respectively, as a model system and also explored drugs that could improve behavioural abnormalities resembling neuropsychiatric disorders. As a result, it was revealed that the two mouse models have contrasting behavioural characteristics, especially in the social context, and drugs that can ameliorate these behavioural abnormalities were successfully identified.

研究分野：神経科学

キーワード：E/Iバランス MDGA1 MDGA2 自閉スペクトラム症 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

精神神経疾患は特殊な疾患ではなく、代表的な疾患である統合失調症・自閉スペクトラム症(ASD)はともに成人の1%が経験する(*N. Engl. J. Med.* [2003] 349, 1738; 治療 [2012] 94, 1376) いわば「ありふれた」病気である。健やかな人生を謳歌すべき若年期に発症し、その後の可能性を狭めてしまいかねないこれら疾患の克服は、私たち自身と社会の健康を維持していく上で重要な課題の一つである。

こうした疾患で傷害される我々の意識や意志は、脳の神経間ネットワークに由来しており、その病態の発現には神経間を接続するシナプスの働きが重要な役割を果たしている。シナプスはその機能により興奮性シナプスと抑制性シナプスとに大別され、個々の神経は多数の神経群から興奮性と抑制性の両方の入力をうけて働いている。こうした興奮性・抑制性両シナプスの形成とその結果もたらされる両入力のバランス(E/I バランス)は脳が正常に機能していく上で極めて重要であり、E/I バランスの許容限度を超えた偏りが統合失調症・ASDなど高次脳機能障害をもたらす精神神経疾患の分子病理の背景にあるとして注目を集めている(*Cell* [2015] 162, 375)。

これらシナプスの形成と維持において中心的な役割を果たしている膜タンパク質が、シナプス前膜に発現される Neurexin(NRX)とシナプス後膜に発現される Neuroligin(NLGN)である。NRX-NLGN 相互作用がシナプス形成を正に制御しており、NLGN1 が興奮性シナプス形成を、NLGN2 が抑制性シナプス形成を促す主たるプレイヤーであることが既に明らかになっている(*Cell* [2017] 171, 745)。現在、そのE/I バランスに及ぼす影響や精神神経疾患発症機構との関連が精力的に解析・報告されている。

しかしながら、生体には正に制御するメカニズムがあれば、これを負に制御するメカニズムも存在し、拮抗する正負双方の制御によりシステムの安定が図られている。したがって、NRX-NLGN 系を抑制し、シナプス形成の行き過ぎをとがめるシステムも存在すると考えるのが至当であるが、そのような機構は全く知られていなかった。こうした機構が実在すれば、E/I バランス制御機構の解明に寄与できるとともに、従来進められてきたものとは異なる見地から、E/I バランスを人為的に正常化できる精神神経疾患治療薬の探索を進めることが可能になる。

研究代表者はこれまでの研究で GPI アンカー型膜タンパク質 MDGA が NLGN と直接結合し、NRX-NLGN 相互作用を負に制御していること、その結果、MDGA1 欠失マウスでは抑制性シナプス形成が選択的に亢進してE/I バランスが抑制側に偏移すること、また、MDGA2 欠失マウスでは興奮性シナプス形成が選択的に亢進してE/I バランスが興奮側に偏移すること、すなわち、NRX-NLGN 系を負に制御する機構は存在し、MDGA ファミリー分子がその分子の実体であることを明らかにした(*Neuron* [2016] 91, 1052; *Cell Rep.* [2017] 21, 3637 : 図1)。そこで、この新たに見出したE/I バランス制御機構に着目し、その異常によってもたらされたバランス偏移が認知・行動にもたらす影響をより包括的に解析するとともに、MDGA ファミリー分子が欠失した遺伝子改変マウスを新たなE/I バランス統御異常のモデル系として、これを人為的に正常化し得る薬物の探索を進めることとした。これにより、高次脳機能統御におけるE/I バランス制御の意義について新たな知見を提供できるとともに、こうした異常を改善する薬剤の探索によって精神神経疾患の新たな創薬シーズの獲得が望めるのでは、と考えた。

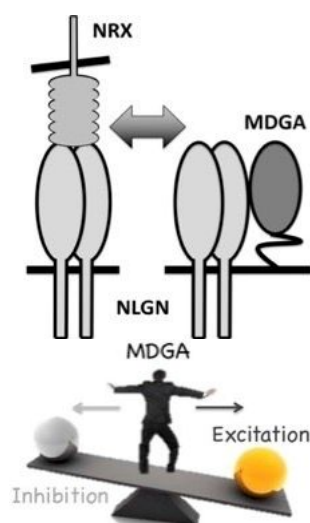


図1 MDGAはNRX-NLGN 相互作用を修飾することにより神経回路の反応性の中庸を保っている

2. 研究の目的

MDGA1/2 欠失マウスを、各種精神神経疾患に通底する分子病態を反映した新たなモデルとして用いることにより、特定の疾患モデルからは得られない知見がもたらされることが期待される。そこで、MDGA1 欠失マウスを抑制性亢進モデル、MDGA2 欠失マウスを興奮性亢進モデルとして、これら MDGA 欠失マウスにおいて認知・情動・社会性などの高次脳機能にどのような異常が生じるか、系統的に解析を加える。統合失調症・ASDなどの病名は、表面に現れた病態に基づくものであり、その分子病態は患者ごとに異なっていることが想定されているが、本研究により、E/I バランス偏移という見地から、その影響を受けやすい高次脳

	MDGA1	MDGA2
E/Iバランス	抑制	興奮
運動能力	通常	通常
学習・記憶	低下	低下
関心(対人)	亢進	低下
関心(対物)	通常	亢進
冒険	亢進	通常
執着	通常	亢進
攻撃性	亢進	通常/低下
恐怖耐性	亢進	通常/低下

図2 MDGA 欠失によるE/Iバランスの偏移と、それによる行動特性の遷移「/」は解析パラダイムによる違いを示す

機能とそれによってもたらされる病態を明らかにする。さらに、こうして見出された病態を改善する薬物を探索することにより、精神神経疾患治療薬の新たな創薬シーズの獲得を目指す。

3. 研究の方法

MDGA1・MDGA2 両欠失マウスの行動解析を進め、認知・社会性行動にどのような異常がもたらされるかを明らかにする。基本的な行動傾向についてはホームケージ試験・オープンフィールド試験、学習・記憶についてはモリス水迷路試験・恐怖条件づけ試験・新規物体認識試験、対マウス社会性行動については3チャンバー試験・対マウス相互作用試験・社会的相互作用試験、対物行動については3チャンバー試験・物体認識試験、恐怖・不安心理の評価については対マウス相互作用試験・明暗選択箱試験・新規物体認識試験・高架十字迷路試験、攻撃性についてはチューブ試験・対居住空間侵入者試験・社会優位性試験により評価する。さらに、統合失調症におけるプレパルス抑制試験など、特定の病態を反映する試験を適宜導入する。こうした基本的な形質と、その組み合わせによりあらわれる形質が、E/I バランスの興奮側・抑制側それぞれの偏移によりどのような異常として顕現するのかを考察し、神経回路の反応性の「中庸」の生理的意義を具体的に明らかにするとともに、どのような精神神経疾患のどのような病態に相当する異常がもたらされるのか解析する。

ついで、上記解析により明らかとなった精神神経疾患様病態を改善できる薬物を探索する。まずは、ドラッグリポジショニングの観点から、MDGA1・MDGA2 両欠失マウスの E/I バランスの偏りを矯正する既存薬剤をリストアップし、その効果を検証する。これまでの解析から MDGA1 欠失マウスでは統合失調症様の認知・行動異常が、MDGA2 欠失マウスでは ASD 様の社会性行動異常が確認されているため、まずは、これらの異常について検証を進め、その作用機構を電気生理学的に解析する。なお、これら薬剤は新たな治療薬の候補となり得るとともに、病態解析の手がかりともなる事が期待される。また、将来の新規薬物のスクリーニングに向けて、スループットに優れた行動解析系の構築を検討する。

4. 研究成果

MDGA1・MDGA2 両欠失マウスの行動解析結果をまとめたものを図2に示す。興味深いことに社会的文脈において互いに対蹠的な行動傾向が認められ、中でも対人恐怖に関わる行動において顕著であった。その責任回路は明らかではないが、全体的な E/I バランス偏移が対人恐怖の発現に関与するということから、全脳的に作用する既知の薬物のなかから、こうした対人的な気分を調整するものが見出されうることも推測された。抑制性入力が増進する MDGA1 欠失マウスにおいて対人恐怖の減弱が認められたが、対人関係の潤滑油ともなるアルコールの作用部位の一つが内向き K⁺ 整流チャネルである GIRK であり、アルコールによって K⁺ の流出による興奮抑制が生じる (*Nat Neurosci* [2009] 988) ことが思い起こされる。

次いで、こうした認知・行動異常を改善し得る薬物を探索したところ、MDGA1 ヘミ欠失マウスにおいて見られた LTP の減弱とこれに伴う学習記憶障害が、ともに成人期での D-サイクロセリンの急性投与によって回復することを見出した (図3)。また、MDGA2 欠失マウスにおいて見られた自閉スペクトラム症様の常同行動はバクロフェンによって、また、社会性行動異常はメマンチンの、それぞれ成人期での急性投与によってそれぞれ改善が認められた (図4)。この結果は、MDGA2 のエクソン欠失により引き起こされた自閉症 (*PLoS Genet* [2009] e1000536) についてはメマンチンが奏功しうることを示唆するとともに、E/I バランスの慢性的な偏移がその病態の中核にある場合の少なくとも一部においては、いわゆる発達障害の範疇に係る症状でも成年期での投薬による改善が見込まれることが示唆された。また、MDGA1 欠失マウスにおいては統合失調症患者において広く認められるプレパルス抑制が障害されていることが見出されたが、この障害は D-サイクロセリンの投与によっても改善は認められなかった。なお、MDGA1 ヘミ欠失マウスにおいてはプレパルス抑制の障害は認められておらず、また、MDGA1 ヘミ欠失マウスの場合とは異なり、MDGA1 欠失マウスにおいては LTP の減弱とこれに伴う学習記憶障害は D-サイクロセリンの投与によってもその改善は認められなかった。これらのことは、神経回路によって MDGA1 の減少による抑制性入力の亢進による感受性が異なることを示唆するとともに、機能の減弱に留まる場合と完全に欠失してしまう場合とでは、その状況を補償しようと

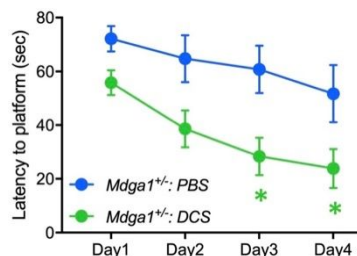


図3 MDGA1 欠失による学習記憶障害は D-サイクロセリンの急性投与により回復する

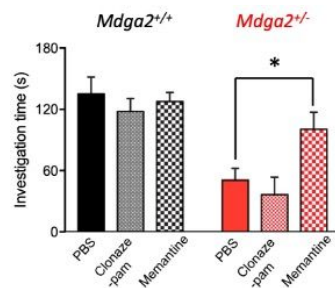


図4 MDGA2 欠失による社会性行動異常はメマンチンの急性投与により回復する

する恒常性維持機能の発現には差違が生じうることをあらためて示唆するものと思われた。事実、MDGA1において、誕生時からの恒常的な欠失と誕生後に誘導された欠失とではその表現型に差違があることが報告されており（*PNAS* [2022] e2115326119）これらの解析結果は、病態モデルとしての欠失・ヘミ欠失マウスの利用についてはそれぞれの特質に留意すべきであることをあらためて例示しているものと考えられた。

また、これらの解析結果は、高次脳機能における E/I バランス統御の重要性をあらためて示すのみならず、その適切な機能発現のための MDGA ファミリー分子群の重要性を示している。したがって、MDGA-NLGN 相互作用を薬物等により人為的に操作することができれば、これにより E/I バランスを人為的に制御することが可能であり、これら疾患および連関する精神神経症状の少なくとも一部を劇的に改善させ得ることが想定される。

この新たな機序・創薬標的を活用できれば、統合失調症・ASD等で頻見される病態を、従来薬とは異なる機序で制御する薬剤のリードになり得る化合物が見出されることが期待される。そこで、研究室レベルで簡便・微量かつ低コストで MDGA-NLGN 相互作用を半定量的に検出できるシステムの構築を試みた。検討の結果、図5に示すように、アルカリフォスファターゼとの融合タンパク質を NLGN 発現細胞にオーバーレイすることで、定量性を有し、かつハイスループット化にも堪える検出系を構築した。今後リソースを調べていくことにより、新しい興奮性/抑制性バランス制御機構に基づいた探索を進めていけるものと期待される。

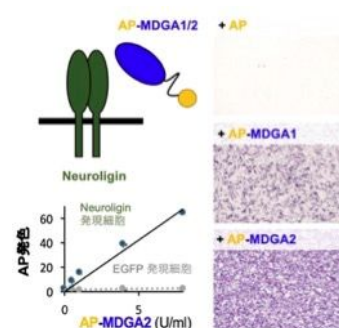


図5 MDGA-NLGN 相互作用の半定量的計測 AP-MDGA1/2 融合タンパク質の overlay assay で HTP 化可能

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shiraki Yuzuha, Mitsuma Monet, Takada Ritsuko, Hata Saori, Kitamura Akira, Takada Shinji, Kinjo Masataka, Taru Hidenori, Müller Ulrike C., Yamamoto Tohru, Sobu Yuriko, Suzuki Toshiharu	4. 巻 34
2. 論文標題 Axonal transport of Frizzled5 by Alcadein -containing vesicles is associated with kinesin-1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.e22-10-0495	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 Fertan Emre, Wong Aimee A., Montbrun Thalia S. Garvock-de, Purdon Michaela K., Roddick Kyle M., Yamamoto Tohru, Brown Richard E.	4. 巻 452
2. 論文標題 Early postnatal development of the MDGA2+/- mouse model of synaptic dysfunction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 114590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2023.114590	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 Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S., Kasuga K., Kimura A., Moteki K., Abe R., Adachi S., Kinoshita S., Yoshizawa Kumagaye K., Nishio H., Saito T., Saido T.C., Yamamoto T., Nishimura M., Taru H., Sobu Y., Ohba H., Nishiyama S., Harada N., Ikeuchi T., Tsukada H., Ouchi Y., Suzuki T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Brain p3 Alc peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid peptide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e17052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202217052	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 Rahman SMK, Hussain Z, Morito K, Takahashi N, Sikder MM, Tanaka T, Ohta KI, Ueno M, Takahashi H, Yamamoto T, Murakami M, Uyama T, Ueda N.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Formation of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2 in an ex vivo murine model of brain ischemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids	6. 最初と最後の頁 159222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2022.159222.	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 Takahashi H, Asahina R, Fujioka M, Matsui T K., Kato Si, Mori E, Hioki H, Yamamoto T, Kobayashi K, Tsuboi A	4. 巻 118
2. 論文標題 Ras-like Gem GTPase induced by Npas4 promotes activity-dependent neuronal tolerance for ischemic stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences USA	6. 最初と最後の頁 e2018850118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2018850118	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 Kokudo Y, Arakawa T, Takahashi H, Kobara H, Kamada M, Deguchi Ki, Touge T, Masaki T, Yamamoto T	4. 巻 1768
2. 論文標題 Ascending spinal tract formation in chick embryo originating from different spinal regions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147595 ~ 147595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2021.147595	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 Gotoh N, Saito Yi, Hata S, Saito H, Ojima D, Murayama Ci, Shigeta M, Abe T, Konno D, Matsuzaki F, Suzuki T, Yamamoto T	4. 巻 295
2. 論文標題 Amyloidogenic processing of amyloid protein precursor (APP) is enhanced in the brains of alcadein -deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 9650 ~ 9662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012386	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 K, Shirakawa Y, Kawada K, Fujii N, Ojima D, Kishimoto Y, Yamamoto T, Yamada MK.	4. 巻 40
2. 論文標題 Visually cued fear conditioning test for memory impairment related to cortical function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 371 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12146	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 Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Masters CL, Rowe CC, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T	4. 巻 5
2. 論文標題 Decrease in p3-A β 37 and p3-A β 40, products of A β secretase generated by -secretase cleavages, in aged monkeys and patients with Alzheimer's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimers Dement. TRCI.	6. 最初と最後の頁 740-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2019.09.015.	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 Hossain MR, Jamal M, Tanoue Y, Ojima D, Takahashi H, Kubota T, Ansary TM, Ito A, Tanaka N, Kinoshita H, Kishimoto Y, Yamamoto T.	4. 巻 716
2. 論文標題 MDGA1-deficiency attenuates prepulse inhibition with alterations of dopamine and serotonin metabolism: An ex vivo HPLC-ECD analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci. Lett.	6. 最初と最後の頁 134677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134677.	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 Nakano Y, Hirooka K, Chiba Y, Ueno M, Ojima D, Hossain MR, Takahashi H, Yamamoto T, Kiuchi Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Retinal ganglion cell loss in kinesin-1 cargo A β deficient mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2363-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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高橋 弘雄、尾嶋 大喜、多田 篤史、坪井 昭夫、山本 融
2. 発表標題 脳梗塞に対する時間依存的神経保護メカニズム
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 融、尾嶋 大喜、多田 篤史、窪田 剛志、高橋 弘雄、富永 貴志、岸本 泰司
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1/2の欠失がもたらす対蹠的な興奮/抑制バランス偏移と行動異常は成年期の薬剤投与で回復する
3. 学会等名 第46回分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 融、尾嶋 大喜、多田 篤史、窪田 剛志、高橋 弘雄、富永 貴志、岸本 泰司
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1/2の欠失は対蹠的な興奮/抑制バランス偏移と行動異常を引き起こすが、成年期の薬剤投与により回復できる
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 弘雄、尾嶋 大喜、坪井 昭夫、山本 融
2. 発表標題 脳虚血に対する時間依存的な神経保護メカニズム
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 融、尾嶋 大喜、多田 篤史、窪田 剛志、高橋 弘雄、富永 貴志、岸本 泰司
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1/2の欠失による対蹠的なE/Iバランス・行動異常と、これを抑止する薬剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 弘雄、尾嶋 大喜、多田 篤史、坪井 昭夫、山本 融
2. 発表標題 脳梗塞に対する時間依存的神経保護メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 國土曜平, 高田忠幸, 高橋弘雄, 羽田沙緒里, 鎌田正紀, 出口一志, 峠哲男, 正木勉, 鈴木利治, 山本融
2. 発表標題 パーキンソン病の新規バイオマーカーとしての血中p3-Alcadein に関する検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 弘雄, 松井 健, 森 英一朗, 山本 融, 坪井 昭夫
2. 発表標題 転写因子Npas4による低分子量Gタンパク質Gemの発現誘導は神経活動依存的な虚血耐性を引き起こす
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 融, 尾嶋 大喜, 多田 篤史, 田之上 優, 黒川 直弘, 窪田 剛志, 高橋 弘雄, 岸本 泰司, 富永 貴志
2. 発表標題 抑制性シナプス抑制因子MDGA1のヘミ欠損は海馬LTPの低下と学習・記憶異常を引き起こすが、サイクロセリンの急性投与により回復する
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 弘雄、松井 健、森 英一朗、山本 融、坪井 昭夫
2. 発表標題 転写因子Npas4による低分子量Gタンパク質Gemの発現誘導は神経活動依存的な虚血耐性を引き起こす
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 岸本 泰司, 中村 裕子, 新開 崇広, 青野 仁美, 藤原 友佳, 大畑 南美, 松崎 真也, 山本 融
2. 発表標題 マウスプラセボ鎮痛条件づけを用いたプラセボ応答の分子基盤の探索
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 山本 融, 尾嶋 大喜, 多田 篤史, 田之上 優, 黒川 直弘, 津島 希海, Md. Razib Hossain, 窪田 剛志, 高橋 弘雄, 岸本 泰司
2. 発表標題 MDGA1の欠失による抑制性シナプスの過剰形成は統合失調症様の認知・行動異常をもたらす
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 松崎 真也、萩 かれん、中澤 鈴菜、尾嶋 大喜、山本 融、窪田 剛志、岸本 泰司
2. 発表標題 MDGA1ノックアウトマウスの社会性行動に対するD-サイクロセリンの効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiharu Suzuki, Naoya Goto, Haruka Saito, Saori Hata, Tohru Yamamoto
2. 発表標題 Enhanced - and ' -cleavages of APP in Alcadein knockout mouse brain.
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 融, 尾嶋 大喜, Razib Hossain, 多田 篤史, 黒川 直弘, 長澤 研, 琢磨 和晃, 中井 雄規, 高橋 弘雄, 富永 貴志, 岸本 泰司
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGAファミリー分子群の欠失が引き起こすE/Iバランス偏移がもたらす認知・行動異常
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 弘雄, 朝比奈 諒, 山本 融, 坪井 昭夫
2. 発表標題 神経活動依存的な転写因子Npas4は脳梗塞に伴う細胞死を抑制する
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 満間 百音, 白木 柚葉, 齊藤 遥, 高田 律子, 山本 融, 高田 慎治, 羽田 沙緒里, 鈴木 利治
2. 発表標題 キネシン-1によるFrizzledの軸索輸送が神経終末のWntシグナルを制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 利治、後藤 直也、林 理沙、羽田 沙緒里、山本 融
2. 発表標題 Alcadein 欠損マウスにおけるAPPのアミロイド生成的代謝の促進機構
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田 篤史、田之上 優、黒川 直弘、窪田 剛志、津島 希海、尾嶋 大喜、Razib Hossain、高橋 弘雄、岸本 泰司、山本 融
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1の欠失による精神神経疾患様行動異常と、これを抑止する薬剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

「過猶不及」- シナプスが作られ過ぎないようにする仕組み - http://model.umin.jp/thesis/pathologic/yamamoto.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

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			
カナダ	The University of British Columbia	York University		
米国	Weill Cornell Medicine			