

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21249012

研究課題名（和文） 中枢シナプスの調節分子探索

研究課題名（英文） REGULATORY MOLECULES OF CENTRAL SYNAPSES

研究代表者

三品 昌美 (MISHINA MASAYOSHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80144351

研究成果の概要（和文）：中枢におけるシナプス形成の分子機構解明は、脳の発達、脳高次機能および精神疾患の理解に必須である。本研究において、シナプス後部の GluR δ 2 はシナプス前部の Neurexin と分泌蛋白質 Cbln1 を介して結合することにより小脳のシナプス形成を誘導することを明らかにした。本研究により、網羅的プロテオミクス解析とシナプス形成解析系を組み合わせることにより、シナプス形成と機能に関わる分子を探索することが可能であり、脳神経薬理学の新たな展開に貢献することが示された。

研究成果の概要（英文）：Elucidation of molecular mechanisms that regulate synapse formation is prerequisite for the understanding of neural wiring, higher brain functions and mental disorders. Here, we show that glutamate receptor GluR δ 2 mediates cerebellar synapse formation by interacting with presynaptic neurexins through Cbln1. These results suggest that the combination of systematic proteomics and functional synapse formation assays provide efficient screening of molecules responsible for synapse formation and function, contributing to the development of brain neuropharmacology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	12,700,000	3,810,000	16,510,000
2010年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
2011年度	12,200,000	3,660,000	15,860,000
年度			
年度			
総計	36,400,000	10,920,000	47,320,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：グルタミン酸受容体、中枢シナプス、シナプス形成、精神疾患

1. 研究開始当初の背景

グルタミン酸受容体は中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質受容体であり、記憶・学習をはじめとする脳高次機能、疼痛、発達期の神経回路形成に重要な役割を担っている。さらに、神経細胞死、薬物依存、統

合失調症や脳の発達障害など脳の病態とも深い関わりが示唆されている。したがって、グルタミン酸受容体は創薬標的として魅力的な存在である。NMDA型グルタミン酸受容体の co-agonist であるグリシンの誘導体を陰性症状にも有効な統合失調症の治療薬として用いる試みが進められている (Nature Rev.

Drug Discovery 2003; Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003)。しかしながら、多様な生理機能を有するグルタミン酸受容体を対象とする創薬には制約が多い。この壁を打ち破る一つの有力な突破口はグルタミン酸受容体と共同して働くシナプス分子を標的とする手法である。近年、シナプス後部のグルタミン酸受容体は多様な PSD 蛋白と巨大な複合体を形成してシナプスにおける情報伝達を担っていることが明らかとなってきた (Nature Rev. Neurosci. 2004)。脳における様々な特徴を有するシナプスの多様性の基礎にはシナプス分子の多様性があるものと考えられる。一方、ヒトゲノム解析の進展により、統合失調症、自閉症、精神遅滞などの精神神経疾患の原因あるいは危険因子と考えられる遺伝子が次々と明らかにされ、これらの疾患関連分子はいずれも中枢シナプスの形成や機能に関与すると想定されている (Neuron 2003; Nature Rev. Drug Discovery 2003)。このような状況の下、多数の中枢シナプス分子と疾患関連分子から創薬標的の同定に至る隘路は、機能解析である。シナプス機能の解析に、ノックアウトマウス作成による機能解析は有用であるが、時間と労力を必要とする。特に、神経細胞特異的ノックアウトマウス作成は、多数の候補分子からスクリーニング的に機能を解析するには有効ではない。一方、培養細胞を用いた *in vitro* 解析系は迅速であるが、ノックアウトマウスによる *in vivo* の解析結果と必ずしも一致せず、問題が多い。すなわち、多数の中枢シナプス分子および疾患関連分子の機能解析において一番のネックは生体内における適切な機能解析系がないことである。本研究では、プロテオミクス解析とゼブラフィッシュ *in vivo* 機能解析系を組み合わせる方法論を駆使し、シナプス形成と機能に関わる鍵分子を探索し創薬標的分子を提示することにより、脳神経薬理学の新たな展開を図る。

2. 研究の目的

我々は、cDNAクローニングと発現によりグルタミン酸受容体のGluR ϵ とGluR ζ サブファミリーがNMDA受容体を構成することを明らかにし (Nature 1992a)、GluR ϵ の分子的多様性がNMDA受容体の機能的多様性の基盤となっていることを明らかにした (Nature 1992b, c)。さらに、遺伝子ノックアウトマウスの作成により、GluR ϵ 1 が海馬シナプス可塑性の閾値と文脈依存学習の閾値を決定していることを見出した (Nature 1995; J. Neurosci. 1998)。続いて、欠損マウスにGluR ϵ 1 遺伝子を脳部位特異的に導入することにより中脳水道灰白質と腹側被蓋野の

GluR ϵ 1 がモルヒネ耐性に、側坐核のGluR ϵ 1 がモルヒネ依存の形成に重要であることを明らかにした (J. Neurosci. 2003)。また、クローニングにより新たに見いだしたグルタミン酸受容体GluR δ 2 が小脳シナプス可塑性と運動学習に必須であることを示した (Cell 1995)。一方、GluR ϵ 2 が脳の感覚地図形成に (Neuron 1996)、GluR ϵ 1 が視覚中枢の方向選択性の発達に (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003)、GluR δ 2 が小脳シナプスの形成と整備に (Cell 1995; J. Neurosci. 1998, 2001, 2002) 重要であることを見出し、記憶・学習の分子機構としてシナプス形成のメカニズムが使われているとの仮説を持つに至った。さらに、C57BL/6 マウスの純系脳部位時期特異的標的遺伝子組換え法を樹立し、線条体、海馬CA3 領域あるいは小脳プルキニエ細胞特異的にNMDA受容体あるいはGluR δ 2 を欠損したマウスの作成に成功している。成体脳において誘導的にGluR δ 2 を欠損させたマウスの解析から、GluR δ 2 がシナプス前部のアクティブゾーンを制御し、シナプス結合に重要であることを示した (J. Neurosci. 2005)。また、グルタミン酸受容体のC末端を介する蛋白相互作用の重要性を示した (Neuron 1998; Nature 1999; J. Neurosci. 2007, 2008)。さらに、GluR δ 2 結合蛋白質を探索しDelphininと命名した新規分子などを見いだした (J. Biol. Chem. 2000; J. Neurosci. 2002)。小脳プルキニエ細胞特異的Delphinin欠損マウスでは小脳LTDの閾値が低下し運動学習が亢進することを見出し、OKR適応学習ネットワークにおいて平行繊維-プルキニエ細胞間シナプスの可塑性が律速段階となり学習に中心的役割を担っていることを示した (PLoS ONE 2008)。また、CaMKI γ が樹上突起の形成を、終脳特異的に発現するTelencephalinがNMDA受容体の下流でスパイン成熟を制御することを見いだした (J. Neurosci. 2006; J. Cell Biol. 2007; Neuron 2007)。

平行して、脊椎動物のモデル生物である胚が透明なゼブラフィッシュに着目し、DNA架橋剤TMPを用いた高頻度変異法を開発し、ゲノム間サブトラクションにより視蓋神経叢の形成遺伝子を単離した (Development 2004)。また、メダカ由来のトランスポゾンTo12を用いる高効率遺伝子トラップ法と遺伝子導入法を開発した (Dev. Cell 2004)。さらに、神経回路網特異的可視化および遺伝子操作法を開発し、PKA-CREBシグナルがシナプス小胞の集積を制御し、Calcineurin-NFATシグナルが終末の形態変化を調節していることを明

らかにした(J. Neurosci. 2002a, b, 2005)。また、精神遅滞原因分子IL1RAPL1がシナプス形成期における嗅覚神経終末の分化を制御することを見いだした(Mol. Cell. Neurosci. 2008)。

本申請は、これらの実績を基盤として、網羅的プロテオミクス解析による分子探索と*in vivo*シナプス機能解析系を組み合わせる方法論を駆使し、シナプス形成と機能に関わる鍵分子を探索し創薬標的分子を提示することにより、脳神経薬理学の新たな展開を図ることを目的とする。具体的には、GluR δ 2がシナプス結合に必須であることを明らかにした小脳プルキニエ細胞シナプスに的を絞り、GluR δ 2の細胞外領域あるいは細胞内領域に結合する分子をプロテオミクス解析により探索する。平行して、シナプス結合あるいは小脳可塑性に影響を及ぼす小脳プルキニエ細胞あるいは顆粒細胞特異的な遺伝子改変マウスの小脳から変動するシナプス分子をプロテオミクス解析により探索する。絞り込まれた候補分子をゼブラフィッシュの小脳特異的あるいは嗅神経特異的遺伝子操作系と可視化系を用いてシナプス形成に及ぼす機能を解析することにより、シナプス形成に関わる分子群と機能を系統的に解析する。絞り込まれた鍵分子について小脳プルキニエ細胞あるいは顆粒細胞特異的なノックアウトマウスを作製し、シナプス形成、シナプス機能、高次機能を解析する。

本研究の特色は、プロテオミクス解析とゼブラフィッシュ*in vivo*機能解析系の組み合わせにより、生命科学の著しい進展により得られた多数の中枢シナプス分子と疾患関連分子から創薬標的の同定に至る隘路を打ち破ろうとする点にある。多くの精神神経疾患は脳神経系の発達障害に起因すると考えられているが、中枢におけるシナプス形成の機構は依然として不明なままである。シナプス形成に関わる分子として多くの候補があげられているが、*in vivo*での機能に関する知見は乏しい。我々が発見したGluR δ 2の欠損マウスにおいてはシナプス結合が障害される。GluR δ 2に結合する分子をプロテオミクス解析により網羅的に探索するとともに、シナプス結合に影響を及ぼす小脳プルキニエ細胞あるいは顆粒細胞特異的な遺伝子改変マウスの小脳から変動するシナプス分子をプロテオミクス解析により探索する。これらの手法は、独自の遺伝子組換えマウスを駆使するもので、他の追従を許さない。我々が開発した脊椎動物ゼブラフィッシュの神経回路可視化系と神経特異的遺伝子操作系は、中枢シナプス分子がシナプス形成に及ぼす機能を解析し、シナプス形成の鍵分子を絞り込む

のに極めて有用である。脊椎動物のモデル生物としてのゼブラフィッシュの有用性は広く認知されるようになってきたが、多くの研究は初期発生に集中しており、中枢シナプスに焦点を当て開発した機能解析系はユニークである。プロテオミクス解析による網羅的スクリーニングから得られる中枢シナプスを構成する多数の分子群が、神経情報の入力からシナプス再編に至る過程で如何なる役割を果たすのかを迅速に*in vivo*で解析する重要な系を提供する。我々は線条体あるいは海馬CA3領域特異的にNMDA受容体あるいはTrkB受容体を欠損したマウスを得ることに成功しており、本法を海馬、線条体へと展開することが十分可能となる。本研究は、脳神経疾患の解明と創薬標的の提示により、脳神経疾患の克服に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

本研究は、プロテオミクス解析による中枢シナプス分子の探索と部位特異的遺伝子ノックアウトマウスおよびゼブラフィッシュ*in vivo*シナプス機能解析系を組み合わせ、シナプス形成と機能に関わる鍵分子を探索し創薬標的分子を提示することにより、脳神経薬理学の新たな展開を図ることを目的とする。具体的には、GluR δ 2がシナプス結合に必須であることを明らかにした小脳プルキニエ細胞シナプスに的を絞り、GluR δ 2の細胞外領域あるいは細胞内領域に結合する分子をプロテオミクス解析により探索する。平行して、シナプス結合あるいは小脳可塑性に影響を及ぼす小脳プルキニエ細胞あるいは顆粒細胞特異的な遺伝子改変マウスの小脳から変動するシナプス分子をプロテオミクス解析により探索する。絞り込まれた候補分子をゼブラフィッシュの小脳特異的あるいは嗅神経特異的遺伝子操作系と可視化系を用いてシナプス形成に及ぼす機能を解析することにより、シナプス形成に関わる分子群と機能を系統的に解析する。絞り込まれた鍵分子について小脳プルキニエ細胞あるいは顆粒細胞特異的なノックアウトマウスを作製し、シナプス形成、シナプス機能、高次機能を解析する。

4. 研究成果

グルタミン酸受容体GluR δ 2がシナプス結合に必須であることを明らかにした小脳プルキニエ細胞シナプスに的を絞り、GluR δ 2の細胞外領域あるいは細胞内領域に結合する分子をプロテオミクス解析により探索した。グルタミン酸受容体GluR δ 2のN末端ドメインを結合させた磁気ビーズと小脳顆粒細胞を共培養すると、ビーズの周囲にシナプ

ス前終末が分化誘導される。この共培養系においてシナプス前終末を誘導させた後にクロスリンカーを用いて GluR δ 2 の N 末端ドメインと架橋されたシナプス前終末タンパク質を磁石により濃縮・回収し、高性能液体クロマトグラフィー/質量分析機で網羅的に解析した。その結果、シナプス形成に関与する可能性を持つ膜蛋白質として neurexin, PTP σ , FAT2 を、顆粒細胞から分泌される蛋白質として Cbln1 を同定した。これらの蛋白質を細胞に発現させ、GluR δ 2 を発現させた細胞と共培養し、相互作用を検定した結果、GluR δ 2 は neurexin と Cbln1 を介して結合することを見いだした。培養細胞系で neurexin をノックダウンすると GluR δ 2 によるシナプス形成誘導が障害されることを示した。また、Cbln1 を欠損した培養細胞でも GluR δ 2 によるシナプス形成誘導が障害され、Cbln1 を添加することにより回復することを示した。同時に、Cbln1 遺伝子に Cre 組換え酵素の標的配列を導入したマウスを作製し、小脳顆粒細胞特異的に Cre 組換え酵素とプロゲストロン受容体との融合蛋白質である CrePR (誘導型 Cre) を発現する ECP25 マウスと掛け合わせ、プロゲストロン受容体アンタゴニストの投与により誘導的に Cbln1 を欠損させる系を確立した。Cbln1 を誘導欠損させることにより、Cbln1 がシナプスの形成と維持の両者に必須であることを示した。Cbln1 欠損マウス小脳に Cbln1 蛋白質を導入することによりシナプス結合が回復するが、GluR δ 2 細胞外領域あるいは neurexin 細胞外領域の存在下では Cbln1 によるシナプス形成能が阻害されることを明らかにした。これらの結果から、シナプス後部の GluR δ 2 はシナプス前部の neurexin と分泌蛋白質 Cbln1 を介して結合することによりシナプス形成を誘導することを明らかにした (Cell, 2010)。

脳の様々な領域で発現している Cbln 分子群を結合させた磁気ビーズを培養大脳神経細胞に添加すると、Cbln1 と Cbln2 が抑制性のシナプス形成を優先的に誘導した。一方、Cbln4 のシナプス形成誘導活性は微弱であった。Cbln 分子群のシナプス形成誘導能は大脳の各領域に広く分布している neurexin 1, 2, 3 と相互作用することにより発揮されることが示された。精製した蛋白質を用いた免疫沈降法および surface plasmon resonance analysis 法により、Cbln 分子群と neurexin 分子群は互いに結合し、Cbln1 と Cbln2 は高い親和性を有していることを明らかにした。さらに、大脳に分布する グルタミン酸受容体 GluR δ 1 を発現させた HEK293T 細胞と大脳神経細胞を共培養し、主として抑制性のシナプス形成を誘導することを示した。GluR δ 1 は Cbln 分子群と結合することから、GluR δ 1-Cbln-neurexin が 3 者シナプス接着複合

体を形成することが示唆された。

また、ゼブラフィッシュ胚を用いたシナプス分子の機能解析系より、シナプス形成に伴う軸索終末へのシナプス小胞の集積と軸索終末の膜形態の変化はそれぞれホスホリパーゼ C の活性化によるイノシトール 3 リン酸を介した小胞体からのカルシウムリリースと神経活動に依存する電位依存型カルシウムチャンネルを介した細胞外からのカルシウム流入によって調節されることを明らかにした。さらに、ゼブラフィッシュ *in vivo* シナプス形成探索系を用いて、protein tyrosine phosphatase σ (PTP σ) が嗅神経細胞のシナプス形成時におけるシナプス数の制御に関わっていることを見出した。

これらの結果から脳シナプス形成を制御する分子群が明らかとなった。neurexin 分子群と GluR δ 1 は精神疾患に関与することが示唆されており、これらの成果は精神疾患の病態解明にも寄与することが期待される。本研究により、網羅的プロテオミクス解析による分子探索と *in vivo* シナプス機能解析系を組み合わせることにより、シナプス形成と機能に関わる鍵分子を探索することが可能であり、脳神経薬理学の新たな展開に貢献することが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- ① Chen, X., Yoshida, T., Sagara, H., Mikami, Y. and Mishina, M. (2011) Protein tyrosine phosphatase σ regulates the synapse number of zebrafish olfactory sensory neurons. **J. Neurochem.** 119, 532-543. 査読有
DOI:10.1111/j.1471-4159.2011.07411.x
- ② Yoshida, T., Yasumura, M., Uemura, T., Lee, S., Ra, M., Taguchi, R., Iwakura, Y. and Mishina, M. (2011) IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with PTP δ . **J. Neurosci.** 31, 13485-13499. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2136-11.2011
- ③ Biase, L. D., Kang, S., Potter, E., Fukaya, F., Pucak, M., Mishina, M., Calabresi, P. and Bergles, D. (2011) NMDA receptor signaling in oligodendrocyte progenitors is not required for oligodendrogenesis and myelination. **J. Neurosci.** 31, 12650-12662. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2455-11.2011

- ④ Kaneko, M., Yamaguchi, K., Eiraku, M., Sato, M., Takata, N., Kiyohara, Y., Mishina, M., Hirase, H., Hashikawa, T. and Kengaku, M. (2011) Remodeling of monopolar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. **PLoS ONE** 6, e20108 (E-pub). 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0020108
- ⑤ Joo, J., Lee, S., Uemura, T., Yoshida, T., Yasumura, M., Watanabe, M. and Mishina, M. (2011) Differential interactions of cerebellin precursor protein (Cbln) subtypes and neuexin variants for synapse formation of cortical neurons. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 406, 627–632. 査読有
DOI:10.1016/j.bbrc.2011.02.108
- ⑥ Yamasaki, M., Miyazaki, T., Azechi, H., Abe, M., Natsume, R., Hagiwara, T., Aiba, A., Mishina, M., Sakimura, K. and Watanabe, M. (2011) Glutamate receptor δ 2 is essential for input pathway-dependent regulation of synaptic AMPAR contents in cerebellar Purkinje cells. **J. Neurosci.** 31, 3362–3374. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.5601-10.2011
- ⑦ Larsen, R. S., Corlew, R. J., Henson, M. A., Roberts, A. C., Mishina, M., Watanabe, M., Lipton, S. A., Nakanishi, N., Pérez-Otaño, I., Weinberg, R. J., and Philpot, B. D. (2011) NR3A-containing NMDA receptors promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity. **Nature Neurosci.** 14, 338–344. 査読有
DOI:10.1038/nn.2750
- ⑧ Hayashi, R., Nakazato, Y., Takamori, S., Ebihara, S., Uematsu, M., Mishina, M., Miyazaki, J., Yokoyama, M., Konishi, S., Inoue, K., Fukuda, A., Fukumoto, M., Nakamura, K., Obata, K., and Yanagawa, Y. (2010) The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. **Mol. Brain** 3, 40 (E-pub). 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-3-40
- ⑨ Miyazaki, T., Yamasaki, M., Takeuchi, T., Sakimura, K., Mishina, M. and Watanabe, M. (2010) Ablation of glutamate receptor GluR δ 2 in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing aberrant invasion to parallel fiber innervation territory. **J. Neurosci.**, 30, 15196–15209. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.0934-10.2010
- ⑩ Hagino, Y., Kasai, S., Han, W., Yamamoto, H., Nabeshima, T., Mishina, M. and Ikeda, K. (2010) Essential role of NMDA receptor channel ϵ 4 subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. **PLoS ONE** 5, e13722 (E-pub). 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0013722
- ⑪ Ohno, T., Maeda, H., Murabe, N., Kamiyama, T., Yoshioka, N., Mishina, M. and Sakurai, M. (2010) Specific involvement of postsynaptic GluR2B-containing NMDA receptors in the developmental elimination of corticospinal synapses. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 15252–15257. 査読有
DOI:10.1073/pnas.0906551107
- ⑫ Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K. and Mishina, M. (2010) *Trans*-synaptic interaction of GluR δ 2 and neuexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. **Cell** 141, 1068–1079. 査読有
DOI:10.1016/j.cell.2010.04.035
- ⑬ Mozhui, K., Karlsson, R-M., Kash, T. L., Ihne, J., Norcross, M., Patel, S., Farrell, M. R., Hill, E., Martin, K., Camp, M., Fitzgerald, P. J., Ciobanu, D. C., Sprengel, R., Mishina, M., Wellman, C. L., Winder, D. G., Williams, R. W., and Holmes, A. (2010) Strain differences in stress responsivity are associated with divergent amygdala gene expression and glutamate-mediated neuronal excitability. **J. Neurosci.**, 30, 5357–5367. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.5017-09.2010
- ⑭ Ikeda, K., Fukushima, T., Ogura, H., Tsukui, T., Mishina, M., Muramatsu, M. and Inoue, S. (2010) Estrogen regulates the expression of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit epsilon 4 (Grin2d), that is essential for the normal sexual behavior in female mice. **FEBS Lett.** 584, 806–810. 査読有
DOI:10.1016/j.febslet.2009.12.054

⑮ Yoshida, T., Uchida, S. and Mishina, M. (2009) Regulation of synaptic vesicle accumulation and axon terminal remodeling during synapse formation by distinct Ca²⁺ signaling. **J. Neurochem.** 111, 160-170. 査読有
DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06309.x

⑯ Longordo, F., Kopp, C., Mishina, M., Lujan, R. and Luthi, A. (2009) NR2A at CA1 synapses is obligatory for the susceptibility of hippocampal plasticity to sleep loss. **J. Neurosci.** 29, 9026-9041. 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.1215-09.2009

〔学会発表〕 (計 2 件)

① Mishina, M., Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M. and Yoshida, T. (2010). Identification of a novel ligand for glutamate receptor $\delta 2$ (July 22). The 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, July 17-23, 2010, Copenhagen, Denmark. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.** 107 (Suppl. 1), 460.

② Mishina, M. (2010) Glutamate receptor signaling in learning and neural wiring. Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology (KSBMB) Annual Meeting 2010 (May 17-19, Seoul, Korea). Abstract p95.

〔その他〕
新聞報道

① 科学新聞「小脳のグルタミン酸受容体シナプス形成導く 精神疾患解明期待 東大・三品教授ら成果」2010年6月11日

② 朝日新聞「脳機能障害克服へ一歩」2010年6月4日

③ 日本経済新聞「つなぎ目構造解明 東大、自閉症薬などに道」2010年5月28日

④ 日刊工業新聞「東大、分子機構を解明 シナプス結合の形成」2010年5月28日

6. 研究組織

(1) 研究代表者
三品 昌美 (MISHINA MASAYOSHI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80144351

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし