

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21790181

研究課題名(和文) タンパク質品質管理機構におけるアルギニンメチル化酵素の役割

研究課題名(英文) Role of arginine-methyltransferase for quality control of protein maturation

研究代表者

松崎 伸介 (MATSUZAKI SHINSUKE)

大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授

研究者番号：60403193

研究成果の概要(和文)：我々は、小胞体(ER)ストレス下、アルギニンメチル化酵素(PRMT1)mRNAが発現上昇していることを見出し、ERストレス誘導剤ツニカマイシンにより時間依存的にPRMT1蛋白質が誘導されること、この発現誘導はXBP1によることを明らかにした。一方、PRMT1のノックダウン(KD)細胞では、刺激のない状態で分子シャペロンGRP78発現が高く、ゴルジ体の異常な形態の観察とゴルジ体関連蛋白質GM130,TGN38,Fut8の発現上昇が観察された。これらの変化は、PRMT1-YFPの強制発現により回復したことから、PRMT1はERの機能調節を介してゴルジ体の構造と機能に影響を与えていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We discovered upregulation of Protein Arginine Methyltransferases (PRMT) under endoplasmic reticulum (ER) stress condition. Protein level of PRMT1 is increased by ER stressor tunicamycin, time-dependently. PRMT1 is upregulated by XBP1 overexpression. In contrast, cells knocked-down (KD) of PRMT1 showed increase of ER-chaperone GRP78 under untreated condition (non-stress condition). Moreover, these cells cause abnormal localization Golgi complex, resulting increase of the Golgi-related proteins such as GM130, TGN38, Fut8. Finally, to transfect PRMT1-YFP into PRMT1- KD cells, the abnormal accumulation of Golgi complex was recovered. These results suggest that PRMT1 regulates the structure and the function of Golgi complex, associated to ER function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：解剖学一般(含組織学・発生学)

キーワード：小胞体ストレス、アルギニンメチル化酵素、タンパク質品質管理、ジメチルアルギニン、PRMT1

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、神経変性疾患において小胞体(以下ER)ストレスが神経細胞死を誘導する機構についての検討を進めていく中で、

アルツハイマー病の発症がERストレスと深く関連していること(Katayama et al., Nat Cell Biol, 1999)、またその病因論としてERストレスによりcaspase-4が活性化され

細胞死カスケードが進行する可能性が考えられることを(Hitomi et al., JCB, 2004; Yukioka and Matsuzaki et al., Neurochem Int., 2007)報告してきた。さらに、ERストレスにより筋萎縮性側索硬化症でみられる不溶性タンパク質の凝集が促進されることなども報告した(Yamagishi et al., PLoS ONE, 2007)。これらのことから、ERストレスが神経変性疾患全般において主要な発症機構ではないかと考えた。近年、ERストレスにより蓄積する異常タンパク質を細胞から除去する機構として、分子シャペロンの誘導、ユビキチン化による蛋白分解経路の促進、また翻訳関連タンパク質のリン酸化によるタンパク質合成の抑制などのタンパク質品質管理機構が知られており、それらに対する詳細な検討が進められている。このように神経変性疾患における細胞死が小胞体ストレスによる小胞体機能の異常を起源とすることが明らかとなりつつあるが各疾患において細胞死の形態、時系列など顕著な違いが見られる。このことは小胞体ストレスによって惹起される細胞死の機構が各疾患により大きく異なっている可能性を示唆する。そこで我々は小胞体ストレスにより小胞体シャペロン系以外に活性化或いは不活性化される系が存在すると想定し、小胞体ストレスにより変動する因子群を網羅的に解析した。その結果、タンパク質メチル化酵素である protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) およびPRMT3の変動を確認した。**この事実はタンパク質の品質管理機構として、タンパク質のメチル基転移を介する新たな制御機構の存在を示すものである。**現在、ERストレスの下流で誘導されるYY1- ATF6(核型)がGRP78 プロモーターに結合する際に来る複合体にPRMT1/P300が含まれており、ヒストンのメチル化及びアセチル化を誘導し、その結果GRP78の発現を上昇させ、小胞体を守る方向に作用する可能性が示されている(Baumeister et al., 2005)。しかし、現状において小胞体ストレスにおけるPRMT1及びPRMT3が小胞体ストレス下で上昇する意義については全く知られていない。**そこで、我々は、(1)ERストレス制御におけるPRMT1/3の役割、(2)小胞体機能とPRMT1/3を介したアルギニンメチル化、(3)神経変性疾患とPRMT1/3の関係、を中心に検討を進めていくこととした。**

我々が所有する家族性アルツハイマー病関連因子発現細胞(Exon9欠損型presenilin1発現細胞:PS1ΔE9細胞)及び、筋萎縮性側索硬化症(ALS)関連因子発現細胞(L84V型変異SOD1発現細胞:SOD1-L84V細胞)を用いて検討したところ、SOD1-L84V細胞においては培養状態でPRMT1/3の発現が上昇しているこ

とを明らかとした。さらに、PS1ΔE9細胞、SOD1-L84V細胞ともにERストレスによるPRMT1/3発現変化を検討したところ、それぞれのコントロール細胞に当たる正常PS1、正常SOD1発現細胞に比して、著しくPRMT1/3が誘導されることも明らかとした。**これらの結果は、神経変性疾患における細胞死経路にPRMT1/3が関与している可能性を示唆している。**さらに、ERストレス後のPRMT1/3の変動を経時的に検討したところ、ER負荷後3-4時間で発現が誘導されてくることを明らかにした。さらに、PRMT1/3の免疫染色による細胞内分布を確認したところ、PRMT1についてはERストレス4時間以降では核内への集積傾向が確認された。このことは、**ERストレス応答によるPRMT1/3の誘導の可能性、及び、ERストレス応答下でのPRMT1の核内での働きを示すものである。**そこで、PRMT1ノックダウン細胞(PRMT1 KD細胞)を構築し、小胞体ストレス関連因子の変動を観察した。その結果、PRMT1 KD細胞では、培養状態で既にGRP78の発現が高く、ERストレスにより劇的なGRP78の変動が誘導されることが確認した。さらに、ERストレス下での細胞死に関わるcaspase-4の切断が著明に促進することも確認した。これまでの報告で、アルギニンメチル化酵素としての働きについてはPRMT1が全体の約80%を示すと報告されていること、ERストレスによる挙動がPRMT1において著明であることを鑑みて、本研究ではとりわけPRMT1とERストレスの関係について注目し検討を進めることを予定している。

## 2. 研究の目的

上記説明のように、これまでの研究結果に基づき、**私は小胞体機能制御機構におけるPRMT1の重要性に注目している。**そこで、本研究期間中に小胞体機能制御におけるPRMT1の意義の解明をすすめることを目標とする。また、これらの検討が発展し、タンパク質品質管理機構の新たな調節因子の解明、神経変性疾患治療へと応用されることを最終目標としている。

## 3. 研究の方法

### 細胞培養

PC12細胞は、Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)+10%ウマ血清、5% FBS培地、5% CO<sub>2</sub>, 37°Cの条件で培養した。

ラット初代培養神経細胞は妊娠18日令の胎児を取り出し、nerve cell culture system MB-X9901(住友ベークライト, Tokyo, Japan)を使用して神経細胞を調整し、poly-L-lysine コートを施したディッシュに播種し、MEM +5% FCS培地、5% CO<sub>2</sub>, 37°Cで培養した。

各種ノックアウトマウス由来線維芽細胞

PERK, ATF6, IRE1 $\alpha$ 各ノックアウトマウス由来線維芽細胞(MEF)およびコントロール MEF (全ての MEF は不死化済)は、広島大学の今泉和則博士より供与されたものを使用した。培養条件は、定法に従って、DMEM+10%FBS 培地、5% CO<sub>2</sub>, 37°Cで培養した。

#### プラスミドの構築

PRMT1, XBP1 発現ベクターは、PCR で取得し、pcDNA3(-), pYFP 発現ベクターに組み込んだ。IRE1 $\alpha$ , ATF6, PERK 発現ベクターは既報で用いたコンストラクトを用いた。

#### タンパク質抽出とサンプル調整

定法に従って、抽出を行った。すなわち、10cm dish に 500~700ml の抽出 buffer (10mM tris-HCl, pH7.4, 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% NP-40, proteinase inhibitor cocktail (Roche)) を添加し、1 時間 4°C に静置。20000g で 30 分間 4°C で遠心分離し、その上清を用いた。得られた蛋白質抽出液を定法に従って Laemli サンプル buffer で SDS 化し、電気泳動に用いた。

#### ウェスタンブロッティング

検出目的の蛋白質の分子量に応じて 7%~15% までのポリアクリルアミドゲルを使用した。電気泳動は、ゲル一枚当たり 30mA の定電流・電圧フリーで泳動し、PVDF 膜 (immobilon-P; ミリポア) にウェット方式あるいはセミドライ方式で転写し、5%スキムミルクにてブロッキング後、特異的 1 次抗体で 24 時間、4°C にて反応させた。翌日、TBS-T 溶液で 3 回 wash し、それぞれに対応した HRP 標識された二次抗体で 2 時間反応させ、化学発光 (ECL) キット (ECL-plus; GE 社)、X 線フィルムにて可視化した。

#### 免疫組織化学

各種細胞を Zamboni 固定液 (4%パラホルムアルデヒド、ピクリン酸、NaCl in 0.1M PBS) で固定。0.02MPBS で 3 回 Wash。各種目的に応じた特異的抗体を抗体希釈液 (0.1MPBS + 3%BSA + 0.03%TritonX) で希釈し、各細胞群に添加、4°C 24 時間で反応させる。翌日、0.02MPBS で 3 回 Wash し、二次抗体として目的に応じた蛍光ラベル化二次抗体を上記抗体希釈液で希釈し、細胞に添加する。2 時間後、上記カバーガラスを軽く PBS で洗浄し、スライドグラスに Perma Fluor Mountant Medium を用いて貼り付け、顕微鏡システム BIOZERO (Keyence 社) により細胞を観察した。

#### 電子顕微鏡による観察

既報に準じて行った (Yamada et al., PLoS ONE, 2010)。すなわち、免疫電顕は、4%パラホルムアルデヒドと 0.05%グルタルアルデヒドで、形態電顕は 4%パラホルムアルデヒドと 2%グルタルアルデヒドでそれぞれ固定後、ABC 法を用いて、DAB 発色後、エポン包埋して、検鏡した。

#### 使用抗体

抗 PRMT1 抗体 (ウサギポリクローナル、upstate 社; 1:1000)、抗 GM130 抗体 (マウスモノクローナル、BD science 社; 1:500)、抗 TGN38 抗体 (マウスモノクローナル、BD science 社; 1:500)、抗 Bip/GRP78 抗体 (マウスモノクローナル、BD bioscience 社)、抗 Fut8 抗体 (マウスモノクローナル、谷口直之博士より供与; 1:500) Alexa488 抗マウス IgG 抗体、Alexa594 抗マウス IgG 抗体、Alexa488 抗ウサギ IgG 抗体、Alexa594 抗ウサギ IgG 抗体 (以上 Molecular Probe 社)。

#### その他の使用試薬及びキット

tunicamycin (TM) (Sigma-Aldrich)、MTS アッセイキット (CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation assay; Promega) RNeasy total RNA 抽出キット (Qiagen)、superscriptII 逆転写酵素 (cDNA 合成キット、Invitrogen)、Taq ポリメラーゼ (Takara)、制限酵素; BamHI、EcoRI、NotI、LipofectAMINE2000 (Invitrogen)、OPTI-MEM (Invitrogen)、QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen)、QIAquick DNA miniprep Kit (Qiagen)、Qiagen Midi DNA purification kit (Qiagen)

#### 4. 研究成果

我々は、神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞に ER ストレス負荷を加えて上昇する因子群から PRMT1 を見出したので、実際、神経細胞に ER ストレス負荷をした際の PRMT1 の発現変化を観察した。すなわち、マウス大脳皮質初代培養神経細胞に ER ストレス誘導剤としてツニカマイシン(TM) 2 $\mu$ g/ml を添加したところ、刺激 4h, 16h と経時的に PRMT1 の発現が上昇した (図 1)。

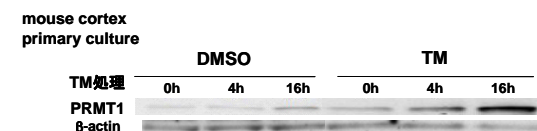


図 1

次いで PRMT1 を誘導する ER ストレス応答の経路を特定する目的で 3 つの主要な応答経路の下流を解析した。すなわち①PERK による翻訳抑制の経路、及び、②ATF6 や③IRE1 $\alpha$  などによる分子シャペロン誘導経路がよく知られている。我々は、このそれぞれ 3 つの因子のノックアウトマウス由来線維芽細胞 (MEF) を用いて、PRMT1 の発現を確認した。各 MEF に TM2 $\mu$ g/ml 添加し、8h, 12h, 24h 後に蛋白質を回収し、PRMT1 抗体でブロットした。その結果、分子シャペロンを制御する ATF6 と IRE1 $\alpha$  の MEF で PRMT1 の顕著な発現低下が見られた (図 2)。

これに対して PRMT1 は翻訳制御に関わる分子 PERK の KO-MEF では WT と差が無かったことから、IRE1 $\alpha$ , ATF6 2 つの因子の下流で働く転写

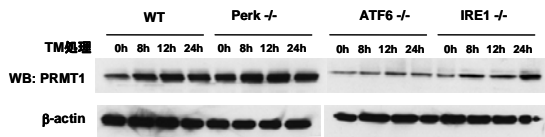


図 2

因子 XBP 1 が PRMT1 発現誘導因子として考えられた。そこで、ATF6 と IRE1 $\alpha$  の KO-MEF に XBP1 を強制発現したところ、PRMT 1 の発現上昇が観察され、TM による発現誘導が回復した。data not shown)。以上のことから、PRMT 1 は転写因子 XBP 1 によって発現制御を受けていることが考えられる。

一方、PRMT1 の細胞内の働きを検討する目的で PC12 細胞を用いた PRMT1 発現減弱細胞（ノックダウン細胞;KD）を作製した。PC12 細胞では、PRMT1 は細胞質に局在することが分かっていたので、免疫電子顕微鏡法で詳細に細胞質局在を確認したところ、PRMT1 はトランスゴルジネットワーク (TGN) と輸送小胞に特に豊富に存在していた。そこで、ゴルジ体局在の膜タンパク質に注目して、PRMT1KD 細胞を免疫染色により観察したところ、GM130, TGN38 ともにゴルジ体が核の脇に固まって集積し、電子顕微鏡でもこの異常なゴルジ体の集積形態が観察された (図 3, 4)。

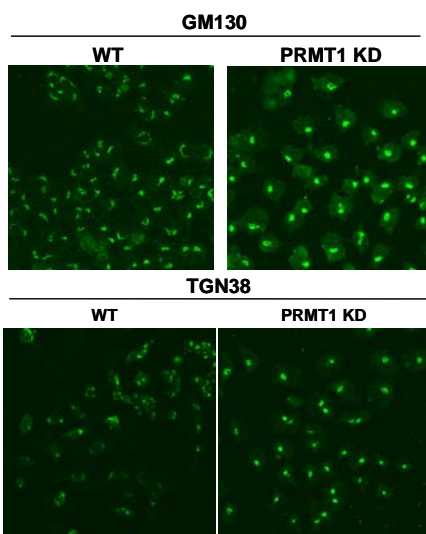


図 3

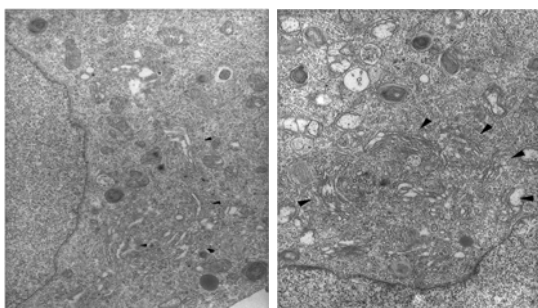


図 4

そこで、この異常なゴルジ体の形態が、ゴルジ体の機能に影響を与えているかどうかを調べる目的で、ゴルジ体膜蛋白質

(GM130, TGN38) およびゴルジ体特異的糖転移酵素 Fut8 の発現をウェスタンブロット法により調べたところ、GM130, TGN38, Fut8 のいずれも過剰発現が見られたことから、膜蛋白質、分泌蛋白質の機能異常が考えられる (図 5)。

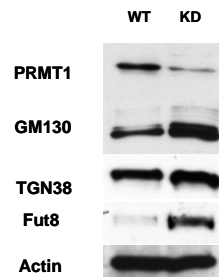


図 5

そこで、この形態異常が PRMT1 の欠失によって起きているとしたら PRMT1 の強制発現によってレスキューできるかどうかを確認した。すなわち、PRMT1 に YFP タグをつけたプラスミドを上記 PRMT1-KD-PC12 細胞に強制発現したところ、KD 細胞で見られたゴルジ体の集積は、ほぼ完全に回復した (図 6)。

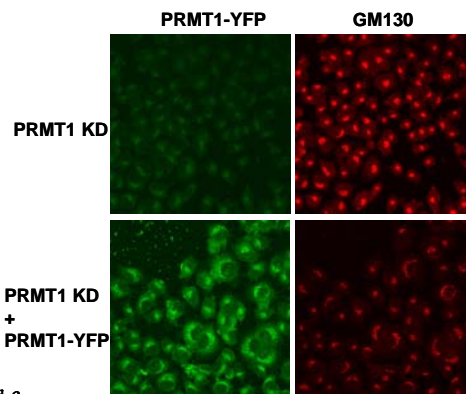


図 6

以上のことから、我々の研究成果として、ER ストレスにより PRMT1 の発現制御が行われており、PRMT1 はゴルジ体の機能、形態維持に深く関与し、ひいてはタンパク質の品質管理に関与している可能性を示唆した。

## 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 12 件)

- ① Nihonmatsu-Kikuchi N, Hashimoto R, Hattori S, Matsuzaki S, Shinozaki T, Miura H, Ohota S, Tohyama M, Takeda M, Takebayashi Y Reduced rate of neural differentiation in the dentate gyrus of adult dysbindin null (Sandy) mouse. PLoS ONE. 2011 Jan 18;6(1):e15886. 査読あり
- ② Koyama Y, Hiratsuka T, Matsuzaki S, Yamagishi S, Kato S, Katayama T, Tohyama M. Familiar amyotrophic lateral sclerosis (FALS)-linked SOD1 mutation accelerates neuronal cell death by

- activating cleavage of caspase-4 under ER stress in an in vitro model of FALS. *Neurochem Int.* 2010 Dec;57(7):838-43. (equally contributed author) 査読あり
- ③ Hiratsuka T, Matsuzaki S, その他6名 (8人中2番目). Yokukansan inhibits neuronal death during ER stress by regulating the unfolded protein response. *PLoS ONE.* 2010 Oct 12;5(10):e13280. (corresponding author and equally contributed author) 査読あり
- ④ Kanazawa S, Fujiwara T, Matsuzaki S, Shingaki K, Taniguchi M, その他6名(11人中3番目). bFGF regulates PI3-kinase-Rac1-JNK pathway and promotes fibroblast migration in wound healing. *PLoS ONE.* 5(8). pii: e12228. Aug; 2010、査読あり
- ⑤ Shingaki K, Matsuzaki S, Taniguchi M, Kubo T, その他9名 (13人中2番目). Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurospine-induced hyperkeratosis in inflamed skin. *Br J Dermatol.* 163(3):466-75. 2010 (equally contributed author) 査読あり
- ⑥ Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Yamada K, Kuwahara R, Kumamoto N, Matsuzaki S, Ito A, Katayama T, Tohyama M. DISC1 regulates cell-cell adhesion, cell-matrix adhesion and neurite outgrowth. *Molecular Psychiatry.* 15(8):778, 798-809, 2010. 査読あり
- ⑦ Okuda H, Kuwahara R, Matsuzaki S, Miyata S, Kumamoto N, Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kawamoto K, Hashimoto R, Takeda M, Katayama T, Tohyama M. Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain. *PLoS ONE.* 2010 Jan 19;5(1):e8773. (corresponding author and equally contributed author) 査読あり
- ⑧ Yamada K, Matsuzaki S, Hattori T, Kuwahara R, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Kumamoto N, Yamada K, Yoshikawa T, Katayama T, Tohyama M. Increased stathmin1 expression in the dentate gyrus of mice causes abnormal axonal arborizations. *PLoS ONE.* 2010 Jan 6;5(1):e8596. 査読あり
- ⑨ Matsuzaki S, Hiratsuka T, Kuwahara R, Katayama T, Tohyama M. Caspase-4 is partially cleaved by calpain via the impairment of Ca<sup>2+</sup> homeostasis under the ER stress. *Neurochem Int.* 2010 Jan;56(2):352-6. (First author and corresponding author) 査読あり
- ⑩ Katayama T, Hattori T, Yamada K, Matsuzaki S, Tohyama M. Role of the PACAP-PAC1-DISC1 and PACAP-PAC1-stathmin1 systems in schizophrenia and bipolar disorder: novel treatment mechanisms? *Pharmacogenomics.* 10(12):1967-78. Dec, 2009. 査読あり
- ⑪ Miyoshi K, Kasahara K, Miyazaki I, Shimizu S, Taniguchi M, Matsuzaki S, Tohyama M, Asanuma M. Pericentrin, a centrosomal protein related to microcephalic primordial dwarfism, is required for olfactory cilia assembly in mice. *FASEB J.* 2009 Oct;23(10):3289-97. 査読あり
- ⑫ Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N. Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Oct 5;150B(7):967-76. 査読あり
- [学会発表] (計 12件)
- ① Shinsuke Matsuzaki, Taiichi Katayama, Masaya Tohyama, Brian Raught and Paul Fraser, SUMO1 Conjugates Identified in an Over-expressing Transgenic Mouse Model and their Links to Disease and Synaptic Function, The 10th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. 2011年3月9-13日 (バルセロナ)
- ② Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kuwahara R, Matsuzaki S, et al., "DISC1 regulates cell-cell adhesion, cell-matrix adhesion and neurite outgrowth". International Symposium "DISC1 2010" (Edinburgh), 2010年9月4日, Edinburgh First John McIntyre Conference Centre, Edinburgh, Scotland (UK)
- ③ 桑原 隆亮, 松崎 伸介, 他., Analysis of Protein Arginine Methyltransferase under ER stress. 第53回日本神経化学学会大会 (Neuro2010), 2010年9月4日, 神戸国際会議場 (神戸市)

- ④ 山田 浩平、松崎 伸介、他、海馬齒状回でのstathmin1 の増加は異常な軸索伸展を惹起する、第 53 回日本神経化学学会大会 (Neuro2010), 2010 年 9 月 3 日, 神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑤ 平塚 徹、松崎 伸介、他、Inhibitory effect of Ferulic acid against ER stress could suggest the clinical validity of Yokukansan, a Japanese herbal medicine., 第 53 回日本神経化学学会大会 (Neuro2010), 2010 年 9 月 2 日, 神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑥ 平塚徹、松崎伸介、他., 抑肝散に含まれるフェルラ酸はERストレスによる神経細胞死を抑制する, 第 27 回和漢医薬学会学術大会, 2010 年 8 月 29 日, 京都薬科大学 (京都市)
- ⑦ Shinsuke Matsuzaki, Taiichi Katayama, Masaya Tohyama, Brian Raught and Paul Fraser., Neuronal Sumoylation and Its Contributions to Form, Function and Disease、EMBO Workshop, Proteolysis & Neurodegeneration (5th Inproteolys Meeting), 2010 年 5 月 4-7 日 (マドリッド)
- ⑧ 桑原 隆亮,松崎 伸介, 服部 剛志, 森泰丈, 河本 恵介, 清水 尚子, 山田 浩平, 片山 泰一, 遠山 正彌、ERストレス下での翻訳後修飾、第 3 2 回 神経科学大会、2009 年 9 月 16-18 日 (名古屋市)
- ⑨ 平塚 徹,松崎 伸介, 宮田 信吾, 片山泰一, 遠山 正彌、小胞体ストレスを起源とするアルツハイマー氏病発症機構への抑肝散の効果、第 32 回 神経科学大会、2009 年 9 月 16-18 日 (名古屋市)
- ⑩ 服部 剛志, 清水 尚子, 山田 浩平, 桑原隆亮, 大野 浩司,松崎 伸介, 片山 泰一, 伊藤 彰, 遠山 正彌、DISC1 の細胞接着性への影響の検討、第 32 回 神経科学大会、2009 年 9 月 16-18 日 (名古屋市)
- ⑪ 山田 浩平、松崎 伸介、服部 剛志、橋本 均、新谷 紀人、馬場 明道、片山泰一、遠山 正彌、統合失調症関連因子 PACAP による神経分化調節機構の解析、第 52 回日本神経化学学会シンポジウム、2009 年 6 月 22-24 日 (渋川市)
- ⑫ 橋本亮太、高雄啓三、服部聡子、室谷知孝、遠山桂子、中西和男、松崎伸介、石塚智子、熊本奈都子、高村明孝、大井一高、福本素由己、山森英長、安田由華、遠山正彌、大和谷厚、功刀浩、宮川剛、武田雅俊、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンと記憶との関連：ヒトと動物モデルの表現型の検討、第 31 回 日本生物学的精神医学会、2009 年 4 月 23-25 日 (京都市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松崎 伸介 (MATSUZAKI SHINSUKE)  
大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授  
研究者番号：60403193