

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22680029

研究課題名(和文)興奮性シナプス形成の分子機構の解明

研究課題名(英文)Formation and regulation of excitatory synapses

研究代表者

林 崇(Hayashi, Takashi)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80547472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,000,000円、(間接経費) 5,400,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類の中樞神経系において主要な興奮性神経伝達を担う、グルタミン酸作動性シナプスの形成と維持・調節の分子機構について研究した。特に、シナプスにおけるタンパク質翻訳後修飾の解析を進めた。そして、グルタミン酸受容体およびその結合タンパク質がチロシンリン酸化やパルミトイルを受け、これらの分子修飾により、グルタミン酸受容体のシナプス局在と細胞内の輸送が制御される機構を明らかにした。また、知的障害・自閉症原因遺伝子であるシナプス接着分子IL1RAPL1に関する解析を行ない、IL1RAPL1が下流のRhoAシグナル系を介して、興奮性シナプスの形成とそれに続く成熟・安定化の過程を制御することを示した。

研究成果の概要(英文)：Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the central nervous system. Through this program, we focused on the formation and the regulation of glutamatergic excitatory synapses. Our findings revealed that the localization and trafficking of ionotropic glutamate receptors are regulated by tyrosine phosphorylation and palmitoylation in excitatory synapses. In addition, we showed that RhoA-mediated signaling pathway regulates IL1RAPL1-dependent formation and stabilization of glutamatergic synapses. Mutations of IL1RAPL1 and some palmitoyl acyl transferases are associated with mental disorders, indicating the crucial role of these molecules in the proper formation and regulation of glutamatergic synapses.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学/神経化学・神経薬理学

キーワード：シナプス形成 グルタミン酸 受容体 翻訳後修飾 精神疾患 恒常的可塑性 スパイン 1分子観察

## 1. 研究開始当初の背景

興奮性シナプスの形成とその機能維持の機構は、シナプス伝達やシナプス可塑性から個体の学習・記憶、更には行動発現に至る、脳神経系の正常な働きを支える基盤をなすと考えられる。また、脳の機能変調としての多くの精神神経疾患において、シナプス形成と機能調節には多様な変化が生じている。このシナプス形成と機能維持・調節の過程には、神経細胞内の様々なタンパク質の分子修飾や情報伝達系による複雑な制御機構があると予想される。

中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸である。グルタミン酸作動性シナプスを構成するイオンチャンネル型グルタミン酸受容体には、AMPA型 (AMPA受容体)、Kainate型 (KA受容体)、delta型 (delta受容体)、NMDA型 (NMDA受容体)のサブファミリーが存在し、その分子実体として、それぞれ、AMPA受容体はGluA (GluR $\alpha$ )、KA受容体はGluK (GluR $\beta$ とGluR $\gamma$ )、delta受容体はGluD (GluR $\delta$ )、NMDA受容体はGluN (NR2/GluR $\epsilon$ とNR1/GluR $\zeta$ )の各サブユニットが同定されている。この内、AMPA受容体が、速い興奮性シナプス伝達を担う。シナプスにおけるAMPA受容体の質的あるいは量的な変化は、シナプスの機能調節と可塑性の本質である。また、NMDA受容体は、電位依存的にカルシウムイオンを透過させる特性を持ち、シナプス可塑性の誘導に重要である。

一般に、タンパク質の機能は、遺伝子の指定するアミノ酸一次配列や発現部位・発現量のみで単純に規定されるものではなく、様々な翻訳後修飾により、空間的かつ時間的にダイナミックな制御がなされている。脳神経系においても、多くのイオンチャンネルや神経特異的受容体が、リン酸化等により制御されることが明らかにされてきた。そして、イオンチャンネルや受容体および関連分子のリン酸化やパルミトイル化といった可逆的翻訳後修飾は、シナプス可塑性を担うものとして、最も考え易い基礎的な分子機構の一つである。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体に関しては、AMPA受容体のセリン・スレオニンリン酸化、NMDA受容体のセリン・スレオニンリン酸化とチロシンリン酸化による制御が、既に知られていた。更に、研究代表者は、AMPA受容体のチロシンリン酸化 (Hayashi T. *et al.* Nature 397, 72-76 (1999); Hayashi T. *et al.* J. Neuroscience 24, 6152-6160 (2004))とパルミトイル化 (Hayashi T. *et al.* Neuron 47, 709-723 (2005); Lin D.T. *et al.* Nature Neuroscience 12, 879-887 (2009))およびNMDA受容体のパルミトイル化 (Hayashi T. *et al.* Neuron 64, 213-226 (2009))による新規制御機構を明らかにした。これらAMPA受容体とNMDA受容体のリン酸化とパルミトイル化修飾に伴い、受容体合成分子群との結合あるいは解離が起こる。その結果、それぞれの分子修飾は、受容体のイオンチャンネルとして

の性質や局在および輸送機構を制御する。各グルタミン酸受容体の分子修飾は、シナプス機能の制御のみならず、より長期的には、シナプスの構造変化をもたらすような細胞内情報伝達系のシナプス後膜における情報起点となるものと考えられるが、その分子機構は現在未解明である。

一方、ヒトゲノム解析の進展により、各種の精神神経疾患の原因因子あるいは危険因子と考えられる遺伝子が、次々に明らかにされてきた。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。脳神経系でのタンパク質翻訳後修飾と精神疾患との関係については、幾つかのキナーゼおよびホスファターゼやパルミトイル化を触媒するパルミトイル・アシルトランスフェラーゼ (PAT)が、精神疾患の関連遺伝子である可能性が注目されていた。例えば、リン酸化については、ホスファターゼであるカルシニューリンが、日本人の統合失調症発症関連遺伝子として同定された (Yamada K. *et al.* PNAS. 104, 2815-2820 (2007))。また、パルミトイル化については、PATの内、DHHC-5が双極性障害 (Fallin M.D. *et al.* Am. J. Hum. Genet. 75, 204-219 (2004))、DHHC-8が統合失調症 (Otani K. *et al.* Neurosci. Lett. 390, 166-170 (2005); Mukai J. *et al.* Nat. Neurosci. 11, 1302-1310 (2008))、DHHC-9/15が知的障害 (Raymond F.L. *et al.* Am. J. Hum. Genet. 80, 982-987 (2007)); Mansouri M.R. *et al.* Eur. J. Hum. Genet. 13, 970-977 (2005))の原因遺伝子であると示唆する報告があった。グルタミン酸受容体と精神疾患との関わりは未だ明確ではないが、研究代表者らは、ヒトAMPA受容体サブユニットGluA3上のアミノ酸変異とX連鎖知的障害との関連性を見出した (Wu Y. *et al.* PNAS. 104, 18163-18168 (2007))。勿論、精神疾患は環境要因を含めた複雑な発症過程を経ており、一遺伝子の一個所の変異のみで単純に説明できるものではなく、脳神経系で発現する分子群の複雑な変調状態が原因として想定される。また、それに伴うシナプス形成の異常もその要因となるものと思われる。

更に、興奮性シナプス形成の破綻と精神疾患発症の観点から見た場合、精神疾患原因遺伝子Interleukin1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1)の変異と、X連鎖知的障害および自閉症との関連が報告されていた (Carrie A. *et al.* Nat. Genet. 23, 25-31 (1999); Piton A. *et al.* Hum. Mol. Genet. 17, 3965-3974 (2008))。IL1RAPL1は、分子構造的にはインターロイキン (IL)-1/Toll受容体 (TIR)ファミリーに属するが、免疫系ではなく、脳神経系にのみ発現し、特に、興奮性シナプス後膜側に局在して、シナプス形成に関与する。マウスでは、海馬CA1領域および歯状回、小脳顆粒細胞層、嗅球等で高発現を示す (Allen Institute for Brain Science)。

研究代表者は、本研究において、上述の興

奮性シナプスに関する研究成果をふまえ、正常あるいは疾患状態にある興奮性シナプスを制御する分子機構の解明を目指した。

## 2. 研究の目的

脳神経系におけるシナプスの形成および維持・調節の分子レベルの素過程として、シナプスで発現するタンパク質の分子修飾や細胞内情報伝達系による制御が考えられる。本研究は、哺乳類中枢神経系の代表的な神経伝達物質受容体である、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の翻訳後修飾による制御機構に着目し、正常あるいは疾患状態にある興奮性シナプスでの分子修飾と細胞内情報伝達機構の解明を目指した。

また、脳機能の変調状態としての多くの精神疾患は、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異常と精神疾患発症との関連は依然として不明なままである。本研究では、従来解明の進んでいなかった、パルミトイル化に関わる精神疾患原因遺伝子産物の機能についても解析を行なった。また、興奮性シナプスの形成に関わる知的障害・自閉症原因遺伝子IL1RAPL1下流の細胞内情報伝達系の解析を行なった。殊に、以下の四つの具体的目標に焦点を絞り、研究を進めた。

(1) 神経細胞には、その機能を安定的に確保するため、慢性的な神経活動入力への過剰/不足に対して、シナプスの反応性を減弱/増強させ、シナプスを維持しようとする恒常性がある。AMPA受容体の翻訳後修飾による、シナプスの恒常的可塑性の制御機構を明らかにする。

(2) 精神疾患に関連するPATの機能解析を通し、興奮性シナプスにおけるタンパク質パルミトイル化の意義付けを行なう。

(3) 電気生理学的手法により、NMDA受容体のパルミトイル化に伴う、シナプス発現の制御機構を明らかにする。

(4) IL1RAPL1依存的な興奮性シナプスの形成と維持・調節を制御している細胞内情報伝達系を解明する。

当研究で得られた成果から、哺乳類の脳におけるタンパク質翻訳後修飾が、神経機能をいかに制御しているかについて、理解が深まるものと考えられる。また、興奮性シナプスの分子制御機構の解明という生物学的意義に加え、未だ何ら本質的な原因が明瞭でない多くの精神疾患の発症機構も含め、脳神経系の分子レベルでの変化を理解する一助になると考えられる。他にも、本研究の意義として、知的障害、統合失調症、自閉症等の精神疾患の創薬標的分子を考える上での基礎的な神経薬理学的知見を提供した点も挙げられる。将来的には、これらの研究成果を基盤として、健常人の学習・記憶・忘却の過程や意識の変化をより深く分子レベルで理解し、それを脳機能の変調としての精神疾患の診断および治療に応用することが期待される。

## 3. 研究の方法

AMPA受容体およびNMDA受容体の分子修飾機構の解析と各グルタミン酸受容体からの細胞内情報伝達機構の解析を進めるとともに、知的障害・自閉症原因遺伝子IL1RAPL1が、興奮性シナプスの形成と成熟に与える影響の解析を行なった。

(1) AMPA受容体のチロシンリン酸化によるシナプスの恒常的可塑性制御

代謝型グルタミン酸受容体mGluRの結合タンパク質であるHomer1aのノックアウトマウスおよび野生型マウスから、大脳皮質あるいは海馬の初代培養神経細胞と急性スライス切片を作製し、これらを用いて、各種の刺激条件下におけるAMPA受容体サブユニットGluA1/2/3、mGluR5および即時型遺伝子産物Homer1とArcの各タンパク質の発現量と局在、また、各受容体の細胞表面発現とGluA2チロシンリン酸化の変化を、生化学、免疫細胞化学、電気生理学的手法により解析した。

(2) AMPA受容体結合タンパク質のパルミトイル化によるシナプス機能制御

タンパク質翻訳後修飾の一種であるS-パルミトイル化は、飽和脂肪酸の可逆的な付加反応である。これを触媒するPATは、ヒトでは20種類以上が同定されている。中でも、それぞれ双極性障害と統合失調症の関連遺伝子であるDHHC-5とDHHC-8は、神経系で高発現を示す。DHHC-5とDHHC-8は、他のPATsと比較して特に長いC末端細胞内領域を有し、C末端にタンパク質相互作用に関与するPDZドメインのII型リガンド配列(EISV)を持つ。両者のC末端共通アミノ酸配列を用いたツー・ハイブリッド・スクリーニング法および免疫共沈実験とGST融合タンパク質を用いた結合実験により、DHHC-5/8のC末端部位に会合し得るタンパク質を同定し、その結合様式を解析した。次いで、HEK 293T細胞に目的タンパク質をトランスフェクションした系で、結合タンパク質のパルミトイル化がDHHC-5/8によって亢進されるかどうかを生化学的に検討した。同時に、大脳皮質および海馬の初代培養神経細胞中で、AMPA受容体および結合タンパク質のパルミトイル化依存的な局在変化を免疫染色法により解析した。更に、海馬の培養神経細胞に、pH感受性の改変GFPであるpHluorinのタグを付けたAMPA受容体GluA2サブユニット(pH-GluA2)をトランスフェクションし、pH-GluA2の神経細胞表面発現を、蛍光顕微鏡によるライブイメージング法で継時観察した。また、小脳の初代培養神経細胞を用い、長期抑圧への影響を電気生理学的手法で解析した。これらの実験により、パルミトイル化修飾による、AMPA受容体の局在と輸送の制御機構を検討した。

(3) NMDA受容体パルミトイル化のシナプス局在・輸送における意義付け

NMDA受容体自体のパルミトイル化により、シナプスでのNMDA受容体の局在と輸送がいかに制御されるかを解明し、また、その生理的意義を明らかにするため、電気生理学的手法を用いた解析を行なった。培養海馬スライスに、電気生理学的標識タグ(N598R)を入れたGluN1と、蛍光標識としてGFPタグを付けたGluN2AもしくはGluN2Bの野生型あるいはパルミトイル化部位(システイン・クラスター I もしくは II)の非修飾型変異体を共発現させた。そして、GFP蛍光により、トランスフェクションしたNMDA受容体を発現している海馬CA1領域錐体細胞を同定し、whole cell recordingを行なった。GluN1/GFP-GluN2AおよびGluN1/GFP-GluN2Bの野生型および非パルミトイル化変異体から記録される反応を比較して、GluN2AとGluN2Bのシステイン・クラスター I および II のそれぞれのパルミトイル化が、NMDA受容体のシナプス後膜組み込みに与える影響を解析した。

#### (4) IL1RAPL1による、興奮性シナプスの形成および成熟・安定化

IL1RAPL1は、一回膜貫通部位と一つの細胞内TIRドメインを持つ膜タンパク質である。マウス脳可溶性液から、融合タンパク質を使った共沈澱実験で、細胞内C末端領域の結合候補タンパク質群を分離し、それぞれを、マス・スペクトル法で同定した。更に、細胞外からIL1RAPL1全長と各遺伝子を導入・発現させたHEK 293T細胞中で、抗体染色法により共局在を確認し、また、抗体および融合タンパク質を使った共沈澱実験で会合を確認した。そして、マウス大脳皮質の初代培養神経細胞を使い、各分子の野生型と変異体の過剰発現実験や、siRNAを用いて内在性目的タンパク質の発現量をノックダウンする実験、特異的阻害剤により分子機能を低下させる実験等により、これらのIL1RAPL1会合分子群下流の細胞内情報伝達系を調べた。また、全反射顕微鏡を用いた1分子観察法により、細胞外pHluorinタグを指標として、AMPA受容体各サブユニットのシナプス発現変化を可視化解析し、IL1RAPL1と下流の細胞内情報伝達系が、興奮性シナプスの形成と成熟に与える影響を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) AMPA受容体のチロシンリン酸化によるシナプスの恒常的可塑性制御

シナプスには、記憶・学習の基盤となるシナプス可塑性に加え、神経ネットワークを構成する個々の神経細胞の機能を安定的に確保するために、慢性的な入力に対してシナプスを恒常的に維持・調節しようとする性質がある。興奮性シナプスにおけるAMPA受容体の局在と輸送の制御は、シナプスの可塑性と恒常性の双方に重要であるが、シナプス可塑性での理解が進んだのに比して、恒常性における意義とその調節機構は未解明であった。

AMPA受容体サブユニットGluA2のC末端細胞内領域中のチロシン残基876は、中枢神経系で高発現を示すSrcファミリーチロシンキナーゼによりリン酸化され、神経細胞中でAMPA受容体の細胞表面発現や輸送を制御する。代謝型グルタミン酸受容体が、結合する即時型遺伝子産物Homer1およびその下流の情報伝達系を介し、AMPA受容体GluA2サブユニットをチロシン脱リン酸化することにより、AMPA受容体の局在と輸送過程を制御していた。これにより、AMPA受容体のチロシンリン酸化による、恒常的可塑性の分子制御機構が明らかになった (Hu J.H. *et al.* Neuron (2010))。

##### (2) AMPA受容体結合タンパク質のパルミトイル化によるシナプス機能制御

DHHC-5/8が、その共通C末端配列を介してAMPA受容体結合タンパク質のGRIP1と会合し、かつGRIP1bのパルミトイル化と膜局在を調節することで、AMPA受容体の神経細胞内輸送を制御していることを明らかにした。また、DHHC-8は、AMPA受容体結合タンパク質のPICK1にも会合し、PICK1のパルミトイル化を亢進した。更に、小脳の顆粒細胞平行線維-プルキンエ細胞間のシナプスにおいて、DHHC-8によるPICK1のパルミトイル化依存的に、AMPA受容体の細胞内への取り込みが促進され、シナプスに発現するAMPA受容体が減少し、長期抑圧を誘導していることを明らかにした。これは、パルミトイル化依存的なシナプス可塑性の最初の報告であると共に、長期抑圧に重要なパルミトイル化タンパク質を同定した初めての研究である。また、DHHC-5/8の解析結果から、脳内の興奮性シナプスにおけるパルミトイル化依存的なグルタミン酸受容体の局在および輸送制御の不全が、興奮性シナプスの機能変調をもたらし、ひいては双極性障害や統合失調症の様な精神疾患を誘発する可能性が示唆された (Thomas G.M. *et al.* Neuron (2012); Thomas G.M. *et al.* J. Neuroscience (2013))。

##### (3) NMDA受容体パルミトイル化のシナプス局在・輸送における意義付け

NMDA受容体GluN2AおよびGluN2Bサブユニットに二ヶ所ずつ存在するパルミトイル化部位それぞれに関し、電気生理学的手法を用いた解析を行なった。その結果、GluN1/GluN2AからなるNMDA受容体とGluN1/GluN2BからなるNMDA受容体は、共に、システイン・クラスター I の非パルミトイル化状態では、受容体のシナプス発現量は低下した。このことから、GluN2システイン・クラスター I のパルミトイル化により、NMDA受容体の神経細胞表面での発現が上昇するのみならず、シナプス後膜へのNMDA受容体の組み込みも促進されていると考えられた。また、ゴルジ体局在を制御するシステイン・クラス

ターIIの非パルミトイル化変異体は、野生型と比較して、シナプスでのNMDA受容体発現量は、有意な差を示さなかった。GluN2システイン・クラスターIIのパルミトイル化に伴い、NMDA受容体はゴルジ体に局在する。この部位の脱パルミトイル化により、NMDA受容体はゴルジ体から神経細胞表面に移行し、表面発現量が上昇する。今回の実験結果より、システイン・クラスターIIの脱パルミトイル化に伴ってゴルジ体から細胞表面まで輸送されたNMDA受容体が、シナプス後膜に組み込まれるには、システイン・クラスターIのパルミトイル化を含む、更に厳密な制御機構が存在すると考えられた。以上の研究を通じ、NMDA受容体自体のパルミトイル化によるシナプス局在と細胞内輸送過程の詳細な制御機構およびその生理的意義を明らかにした (Mattison H.A. *et al.* PLoS One (2012))。

#### (4) IL1RAPL1による、興奮性シナプスの形成および成熟・安定化

IL1RAPL1下流の情報伝達系を明らかにするため、アフィニティークロマトグラフィー法により、マウス終脳からIL1RAPL1の細胞内領域に結合するタンパク質群を精製し、マス・スペクトル法を使って結合タンパク質を決定した。そして、結合タンパク質の一つとして、RhoGEFであるMcf21を同定した。興奮性シナプスの存在するスパインにおいて、アクチンはスパイン構造を規定する重要な構成因子であり、その重合と脱重合は、Rac、RhoA、Cdc42等のRho様Gタンパク質によって制御される。次いで、マウス大脳皮質の初代培養神経細胞を用いた解析を行ない、IL1RAPL1が、Mcf21およびRhoA下流のROCKキナーゼを介し、スパインと興奮性シナプスの形成を制御することを見出した。従って、IL1RAPL1は、シナプスからスパイン構造を制御するアクチン系に至る細胞内情報伝達系を調節していると考えられた。更に、全反射顕微鏡を用いて、大脳皮質培養神経細胞中のAMPA受容体サブユニットの挙動を観察し、これを指標にして、興奮性シナプスの形成と成熟の過程を可視化解析した。その結果、IL1RAPL1は、下流のRhoAシグナル系依存的に、GluA1のシナプス組み込み低下とGluA2/3の組み込み上昇を制御していた。以上より、IL1RAPL1-RhoAシグナル系が、大脳皮質神経細胞の興奮性シナプス形成とそれに続く成熟および安定化を促進することが示された。従って、IL1RAPL1や下流のRhoAを介したシグナル系に変異が生じた場合、スパインおよび興奮性シナプスの形成異常と機能不全が起これ、これが知的障害や自閉症を誘発する分子レベルの発症機構になっている可能性が考えられた (Hayashi T. *et al.* PLoS One (2013))。

#### 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6件)

1. Thomas G.M., Hayashi T., Hugarir R.L., Linden D.J.

DHHC8-dependent PICK1 palmitoylation is required for induction of cerebellar long-term synaptic depression.

*Journal of Neuroscience.* 33, 15401-15407 (2013) 査読有

doi: 10.1523/JNEUROSCI.1283-13.2013.

2. Thomas G.M., Hayashi T.

Smarter neuronal signaling complexes from existing components: How regulatory modifications were acquired during animal evolution.

*Bioessays.* 35, 929-939 (2013) 査読有

doi: 10.1002/bies.201300076.

3. Hayashi T., Yoshida T., Ra M., Taguchi R., Mishina M.

IL1RAPL1 regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway.

*PLoS One.* 8, e66254 (2013) 査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0066254.

4. Mattison H.A., Hayashi T., Barria A.

Palmitoylation at two cysteine clusters on the C-terminus of GluN2A and GluN2B differentially control synaptic targeting of NMDARs.

*PLoS One.* 7, e49089 (2012) 査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0049089.

5. Thomas G.M., Hayashi T., Chiu S.L., Chen C.M., Hugarir R.L.

Palmitoylation by DHHC5/8 targets GRIP1 to dendritic endosomes to regulate AMPA-R trafficking.

*Neuron.* 73, 482-496 (2012) 査読有

doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.021.

6. Hu J.H., Park J.M., Park S., Xiao B., Dehoff M.H., Kim S., Hayashi T., Schwarz M.K., Hugarir R.L., Seeburg P.H., Linden D.J., Worley P.F.

Homeostatic scaling requires group I mGluR activation mediated by Homer1a.

*Neuron.* 68, 1128-1142 (2010) 査読有

doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.008.

[学会発表] (計11件)

1. 林 崇

パルミトイル化修飾に伴うグルタミン酸受容体複合体のシナプス輸送制御  
Palmitoylation-dependent synaptic delivery of glutamate receptor complex

第36回日本分子生物学会年会 ワークショップ発表 (招待講演)、2013年12月4日、神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)

2. Hayashi T.

Mental retardation/autism spectrum disorder

related gene product IL1RAPL1 regulates formation and stabilization of glutamatergic synapses.

US-Japan Brain Research Collaborative Program - Current Trends and Future Directions of Synaptic Plasticity Research, シンポジウム発表 (招待講演)、2013年7月20日、ワシントン州立大学 (米国シアトル市)

3. 林 崇、吉田 知之、三品 昌美  
精神疾患原因遺伝子IL1RAPL1によるRhoAを介したグルタミン酸作動性シナプス制御  
IL1RAPL1 regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway

Neuro2013 (第36回日本神経科学・第56回日本神経化学会・第23回日本神経回路学会合同大会) 口頭発表、2013年6月20日、国立京都国際会館 (京都府京都市)

4. 林 崇、吉田 知之、三品 昌美  
知的障害・自閉症関連蛋白質IL1RAPL1によるRhoAを介した興奮性シナプス制御  
IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway.

第86回日本薬理学会年会 口頭発表、2013年3月23日、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

5. George J., Karnam S., Hayashi T., Haganir R.L., Thomas G.M.

PDZ domain-containing proteins are binding partners and substrates for a specific subgroup of palmitoylacyltransferases.

Biochemical Society Focused Meeting, Regulation of protein trafficking and function by palmitoylation, 2012年8月24日、セント・アンズカレッジ (英国オックスフォード市)

6. 林 崇、吉田 知之、三品 昌美  
知的障害・自閉症関連蛋白質IL1RAPL1による興奮性シナプスでのAMPA型グルタミン酸受容体局在・輸送機構の調節  
Mental retardation/Autism spectrum disorder related gene product IL1RAPL1 regulates membrane trafficking of the AMPA receptor in glutamatergic synapses

第85回日本薬理学会年会 口頭発表、2012年3月16日、国立京都国際会館 (京都府京都市)

7. 林 崇

翻訳後修飾によるイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の機能制御  
Post-translational protein modification and regulation of AMPA receptors and NMDA receptors.

第34回日本分子生物学会年会 シンポジウム発表 (招待講演)、2011年12月13日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

8. 林 崇

イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の

パルミトイル化依存的な輸送・局在制御  
Post-translational palmitoylation and regulation of ionotropic glutamate receptors in neurons.

第84回日本薬理学会年会 The 11th Southeast Asian Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists 口頭発表、2011年3月23日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

9. Thomas G, Hayashi T, Chen CM, Haganir RL  
Palmitoylation by DHHC5/8 regulates GRIP1 dendritic targeting and AMPA-R trafficking.  
Society for Neuroscience 40<sup>th</sup> annual meeting、2010年11月13日、サンディエゴコンベンションセンター (米国サンディエゴ市)

10. 林 崇

脂肪酸結合によるイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の局在と輸送の新規制御機構

第123回日本薬理学会関東部会 口頭発表、2010年10月23日、自治医科大学地域医療情報研修センター (栃木県下野市)

11. 林 崇

パルミトイル化によるグルタミン酸受容体の輸送・局在制御  
Post-translational palmitoylation and regulation of AMPA receptors and NMDA receptors.

Neuro2010 (第33回日本神経科学・第53回日本神経化学会・第20回日本神経回路学会合同大会) シンポジウム発表 (招待講演)、2010年9月4日、神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)

[図書] (計1件)

1. 林 崇

脳科学辞典、担当項目「チロシンキナーゼ」  
脳科学辞典編集委員会編、2013年4月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 崇 (HAYASHI TAKASHI)

東京大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80547472

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし