

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：34315

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22123008

研究課題名（和文）大脳新皮質の層構造と機能

研究課題名（英文）Neocortical layer structure and function

研究代表者

三品 昌美（Mishina, Masayoshi）

立命館大学・総合科学技術研究機構・教授

研究者番号：80144351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 81,600,000円

研究成果の概要（和文）：知的障害と自閉症の原因分子であるIL1RAPL1がシナプス前部のPTPと相互作用することにより、大脳皮質神経細胞のシナプス形成を制御していることを明らかにした。また、IL-1RacPも興奮性シナプス形成を制御していることを示した。さらに、IL1RAPL1欠損マウスでは、大脳皮質および海馬の錐体神経細胞のスパイン密度が有意に減少し、空間参照記憶、空間作業記憶及び恐怖条件付け学習に障害が認められることを明らかにした。平行して、文脈依存恐怖学習に線条体中型有棘神経細胞が必須であり、ドパミンD1受容体を介する線条体直接路が文脈依存恐怖記憶の形成に重要であることを見出した。

研究成果の概要（英文）：We found that IL1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1) responsible for intellectual disability and autism spectrum disorder and IL-1 receptor accessory protein (IL-1RacP) mediate synapse formation of cortical neurons by interacting with presynaptic protein tyrosine phosphatase (PTP). Correspondingly, spine densities of pyramidal neurons in the neocortex and hippocampus are decreased in IL1RAPL1 knockout mice. Furthermore, IL1RAPL1 knockout mice exhibited impairments of learning abilities in spatial reference and working memory tests and fear conditioning tests. We also showed that medium spiny neurons and dopamine D1 receptor in the striatum are required for the contextual fear conditioning.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 大脳新皮質 シナプス 脳神経疾患 遺伝子 学習 知的障害 自閉症

1. 研究開始当初の背景

脳神経回路網の要であるシナプスがどのような分子機構で形成されるかは脳科学の最重要課題の一つである。高等動物においては末梢の神経筋接合部の形成の分子機構に関する理解が大きく進展したが、中枢のシナプス形成の機構に関しては、多くの研究が積み重ねられ膨大な情報が蓄積しているにもかかわらず、依然として謎のまま残されている。シナプスに存在する複数の細胞接着分子が培養細胞系でシナプスの形成に重要であることが示唆されているが、最有力候補の neuroligin-neurexin 系ですら遺伝子 KO マウスを用いた *in vivo* の解析では neuroligin 1-3 の triple KO マウスにおいてシナプス形成に顕著な障害が認められず、大脳のシナプス形成機構は未解決のまま残されていた。

2. 研究の目的

大脳新皮質の神経細胞が互いに特異的に連結し、機能的特性を発揮する機構を解析し、本新学術領域研究「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

知的障害原因分子 IL1RAPL1 や NMDA 受容体および関連分子がシナプス形成を制御するメカニズムを明らかにし、さらにこれらのシナプス形成分子が大脳新皮質の神経ネットワークや構造形成さらには学習や情動などの脳機能に及ぼす影響を解析する。

4. 研究成果

(1) IL1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1) は非症候性 X 染色体連鎖知的障害(nonsyndromic intellectual disability)の原因遺伝子として同定され、その後、自閉症家系においてもその遺伝子変異が報告されている。培養大脳皮質神経細胞に IL1RAPL1 を発現させると神経細胞のシナプス数が増加し、IL1RAPL1 を knockdown するとシナプス数が減少することを見出した。また、*in vivo* においてもマウスの大脳皮質に IL1RAPL1 を発現させると神経終末の VGlut1 が著しく増加し、IL1RAPL1 KO マウスでは大脳皮質神経細胞のスパイン数が減少することから、IL1RAPL1 は大脳皮質神経細胞のシナプス形成を制御すると考えられた。さらに、HEK293T 細胞に発現させた IL1RAPL1 は培養大脳皮質神経細胞のシナプス前部の分化を誘導する活性を示し、IL1RAPL1 のシナプス形成誘導能は興奮性シナプスに特異的であった。IL1RAPL1 の細胞外領域のみで大脳皮質神経細胞のシナプス前部の分化誘導活性を示すことから、細胞外領域に結合するタンパク質を affinity chromatography で精製し、受容体型チロシン脱リン酸化酵素 (PTP) δ を同定した。大脳皮質神経細胞を PTP δ KO マウスから調整すると IL1RAPL1 のシナプス形成誘導能は消

失したことから、IL1RAPL1 と PTP δ がシナプス間接着分子として働くことにより、大脳皮質神経細胞のシナプス形成を制御していることが明らかとなった。したがって、IL1RAPL1 の欠損は神経ネットワーク形成の不全を引き起こし、精神遅滞と自閉症の引き金となっていると推定される。

(2) IL1RAPL1 は脳に特異的に発現し、免疫系のインターロイキン 1 (IL-1) の受容体としては機能しない。今回、構造的に類似した IL1 受容体ファミリーの全てについてシナプス形成誘導能を検定した。その結果、免疫・炎症反応に重要な役割を担っている IL-1 受容体複合体を構成する IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) がシナプス前部の PTP δ と相互作用し、シナプス間接着分子として働くことにより大脳皮質神経細胞の興奮性シナプス形成を制御していることを明らかにした。脳に発現する IL-1RAcP は末梢と同じ IL-1RAcP と C 末端が異なる IL-1RAcPb のアイソフォームが存在し、両者ともシナプス前部形成誘導能は示したが、IL-1RAcPb のみがシナプス後部形成誘導能も示した。さらに、免疫グロブリン様ドメインに存在する mini-exon でコードされる数アミノ酸の挿入がシナプス形成能に必須であることを見いだした。したがって、IL-1RAcP は免疫・炎症反応と脳神経細胞のシナプス形成に重要な役割を果たしていると考えられ、免疫系と神経系との間に分子的連関が見いだされたことは興味深い。

(3) 純系 C57BL/6 遺伝子背景の下に IL1RAPL1 欠損マウスを作成し、脳機能に及ぼす影響を解析した。欠損マウスは空間参照記憶や作業記憶、恐怖記憶の遠隔記憶が障害され、行動の柔軟性が減少していた。さらに欠損マウスは自発的活動が亢進し、広い空間や高さに対する不安が軽減していた。これらの結果から、IL1RAPL1 の欠損は学習、記憶、行動の柔軟性、社会性、自発活動、不安といった様々な脳機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。興奮性シナプス形成を制御する IL1RAPL1 は脳に広く発現していることから多様な神経回路の興奮-抑制のバランスさらには機能に影響すると考えられる。学習・記憶の障害や多動性は、IL1RAPL1 遺伝子に変異を有する知的障害の患者の症状に対応している。IL1RAPL1 欠損マウスでは恐怖記憶獲得時の *in vivo* 扁桃体 LTP 誘導の低下が見られことが報告されており、IL1RAPL1 の欠損によって脳の興奮性シナプスの形成障害が起こり、神経活動の興奮と抑制のバランスが崩れ、シナプス可塑性が低下することによって知的障害が引き起こされるのではないかと考えられる。また、行動の柔軟性や社会性の変化は、IL1RAPL1 遺伝子の変異を有する自閉症患者の症状に関連すると思われる。

(4) 情動は動物の評価、意思決定、行動に

重要な役割を担っている。中でも恐怖記憶は、動物の生存を脅かす様な状況への適応行動に必須である。行き過ぎた恐怖学習は、時に精神障害の原因ともなっている。音や部屋等の文脈と電気ショックとの連合学習、すなわち恐怖条件付け学習のパラダイムを用いた多くの研究の積み重ねから、扁桃体、海馬及び内側前頭皮質が恐怖記憶の獲得、保持、想起、消去に重要であることが明らかにされている。一方、神経伝達物質ドパミンが報酬や恐怖などの情動に深く関与していることもよく知られている。ドパミン神経は恐怖記憶に関与することが知られている上記の脳領域に投射しているが、最も密に投射しているのは線条体である。線条体の側座核が報酬や予測を担うドパミンによる行動制御に深く関わっていることも明らかとなっている。我々は、線条体の中型有棘神経細胞を誘導的に除去出来るマウスシステムを樹立し、文脈依存恐怖学習に線条体神経細胞が必須であることを明らかにした。さらに、線条体特異的にドパミン D1 受容体あるいは D2 受容体を欠損するマウスを作成し、文脈依存恐怖学習は線条体 D2 受容体の有無には影響されないが、線条体 D1 受容体の存在に大きく依存することを見いだした。したがって、ドパミン神経は D1 受容体を介して恐怖に関わる負の情動シグナルを線条体に伝え、線条体直接路が文脈依存恐怖記憶の形成に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 32 件)

Atsushi Yamagata, Tomoyuki Yoshida, Yusuke Sato, Sakurako Goto-Ito, Takeshi Uemura, Asami Maeda, Tomoko Shiroshima, Shiho Iwasawa-Okamoto, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina and Shuya Fukai (2015) Mechanisms of splicing-dependent *trans*-synaptic adhesion by PTP6-IL1RAPL1/IL-1RacP for synaptic differentiation. **Nat. Commun.** 6, 6926 (E-pub, 11 pages) (査読有り). DOI: 10.1038/ncomms7926

Jakob von Engelhardt, Christina Bocklisch, Lars Tönges, Anne Herb, Masayoshi Mishina and Hannah Monyer (2015) GluN2D-containing NMDA receptors mediate synaptic currents in hippocampal interneurons and pyramidal cells in juvenile mice. **Front. Cell. Neurosci.** 9, 96 (E-pub, 16 pages) (査読有り). DOI: 10.3389/fncel.2015.00095

Rachel Anne Daut, Erica Faye Busch, Jessica Ihne, Daniel Fisher, Masayoshi Mishina, Seth Grant, Marguerite Camp and Andrew Holmes (2015). Tolerance to ethanol intoxication after chronic ethanol: role of GluN2A and PSD-95. **Addict. Biol.**

20, 259-262 (査読有り).

DOI: 10.1111/adb.12110

Misato Yasumura, Tomoyuki Yoshida, Maya Yamazaki, Manabu Abe, Rie Natsume, Kouta Kanno, Takeshi Uemura, Keizo Takao, Kenji Sakimura, Takefumi Kikusui, Tsuyoshi Miyakawa and Masayoshi Mishina (2014). IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. **Sci. Rep.** 4, 6613 (E-pub, 12 pages) (査読有り).

DOI: 10.1038/srep06613

Kristin Marquardt, Monica Saha, Masayoshi Mishina, Jared W. Young and Jonathan L. Brigman (2014). Loss of GluN2A-containing NMDA receptors impairs extra-dimensional set-shifting. **Genes Brain Behav.** 13, 611-617 (査読有り). DOI: 10.1111/gbb.12156.

Miwako Yamasaki, Rieko Okada, Chihiro Takasaki, Shima Toki, Rie Natsume, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina, Tetsuo Shirakawa and Masahiko Watanabe (2014). Opposing role of NMDA receptor GluN2B and GluN2D in somatosensory development and maturation. **J. Neurosci.** 34, 11534-11548 (査読有り).

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1811-14.2014

Takeshi Harayama, Miki Eto, Hideo Shindou, Yoshihiro Kita, Eiji Otshubo, Daisuke Hishikawa, Satoshi Ishii, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina and Takao Shimizu (2014) Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo. **Cell Metab.** 20, 295-305 (査読有り).

DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.019.

Yuichiro Hayashi, Yoko Nabeshima, Katsunori Kobayashi, Tsuyoshi Miyakawa, Koichi Tanda, Keizo Takao, Hidenori Suzuki, Eisaku Esumi, Shigeru Noguchi, Yukiko Matsuda, Toshikuni Sasaoka, Tesuo Noda, Jun-ichi Miyazaki, Masayoshi Mishina, Kazuo Funabiki and Yo-ichi Nabeshima (2014) Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. **Mol. Brain** 7, 44 (E-pub, 17 pages) (査読有り).

DOI: 10.1186/1756-6606-7-44

Masaru Ikegami, Takeshi Uemura, Ayumi Kishioka, Kenji Sakimura and Masayoshi Mishina (2014) Striatal dopamine D1 receptor is essential for contextual fear conditioning. **Sci. Rep.** 4, 3976 (E-pub, 10 pages) (査読有り).

DOI: 10.1038/srep03976

Hideko Yamamoto, Etsuko Kamegaya, Wakako Sawada, Ryota Hasegawa, Toshifumi Yamamoto, Yoko Hagino, Yukio Takamatsu, Kazuhide Imai, Hisashi Koga, Masayoshi Mishina and Kazutaka Ikeda (2013). Involvement of the N-methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity. **Mol. Brain** 6, 56 (E-pub, 16 pages) (査読有り). DOI:10.1186/1756-6606-6-56

Katsunori Tomiyama, Risako Kato, Yaeko Hara, Masayuki Kobayashi, Masayoshi Mishina, Yuchio Yanagawa, Anthony Kinsella, Noriaki Koshikawa and John L. Waddington (2013) Phenotypic characterization of orofacial movement topography in mutants with disruption of amino acid mechanisms: glutamate N2A/B/D [GluR ϵ 1/2/4] subtypes and the GABA synthesizing enzyme GAD65. **Neuroscience** 250, 743-754 (査読有り). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.038

Ning Bai, Tomomi Aida, Michiko Yanagisawa, Sayaka Katou, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina and Kohichi Tanaka (2013) NMDA receptor subunits have different roles in NMDA-induced neurotoxicity in the retina. **Mol. Brain** 6, 34 (E-pub, 9 pages) (査読有り). DOI:10.1186/1756-6606-6-34

Masayuki Miyazaki, Yukihiro Noda, Akihiro Mouri, Kazuto Kobayashi, Masayoshi Mishina, Toshitaka Nabeshima and Kiyofumi Yamada (2013) Role of convergent activation of glutamatergic and dopaminergic systems in the nucleus accumbens in the development of methamphetamine psychosis and dependence. **Int. J. Neuropsychopharmacol.** 16, 1341-1350 (査読有り). DOI:10.1017/S1461145712001356

Takashi Hayashi, Tomoyuki Yoshida, Moonjin Ra, Ryo Taguchi and Masayoshi Mishina (2013) IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway. **PLoS ONE** 8, e66254 (E-pub, 12 pages) (査読有り). DOI:10.1371/journal.pone.0066254

Ning Bai, Hideki Hayashi, Tomomi Aida, Kazuhiko Namekata, Takayuki Harada, Masayoshi Mishina and Kohichi Tanaka (2013) Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity. **Mol. Brain** 6, 22 (E-pub, 11 pages) (査読有り).

DOI:10.1186/1756-6606-6-22

Ayumi Kishioka, Takeshi Uemura, Fumiaki Fukushima and Masayoshi Mishina (2013) Consolidation of auditory fear memories formed by weak unconditioned stimuli requires NMDA receptor activation and *de novo* protein synthesis in the striatum. **Mol. Brain** 6, 17 (E-pub, 9 pages) (査読有り).

DOI: 10.1186/1756-6606-6-17

Keita Sasaki, Tatsuro Yamasaki, Idowu O Omotuyi, Masayoshi Mishina and Hiroshi Ueda (2013) Age-dependent dystonia in striatal Gy7 deficient mice is reversed by the dopamine D2 receptor agonist pramipexole. **J. Neurochem.** 124, 844-854 (査読有り).

DOI: 10.1111/jnc.12149

Lauren Debrouse, Benita Hurd, Carly Kiselycznyk, Aaron Plitt, Alyssa Todaro, Masayoshi Mishina, Seth Grant, Marguerite Camp, Ozge Gunduz Cinar and Andrew Holmes (2013) Probing the modulation of acute ethanol intoxication by pharmacological manipulation of the NMDAR glycine coagonist site. **Alcohol. Clin. Exp. Res.** 37, 223-233 (査読有り).

DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01922.x.

Masayoshi Mishina, Takeshi Uemura, Misato Yasumura and Tomoyuki Yoshida (2012) Molecular mechanism of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation. **Front. Neural Circuits** 6, 90 (E-pub, 9 pages) (査読有り).

DOI: 10.3389/fncir.2012.00090

Sung-Jin Lee, Takeshi Uemura, Tomoyuki Yoshida and Masayoshi Mishina (2012) GluR δ 2 assembles four neuroligins into *trans*-synaptic triad to trigger synapse formation. **J. Neurosci.** 32, 4688-4701 (査読有り).

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5584-11.2012

²¹ Tomoyuki Yoshida, Tomoko Shiroshima, Sung-Jin Lee, Misato Yasumura, Takeshi Uemura, Xigui Chen, Yoichiro Iwakura and Masayoshi Mishina (2012) Neuronal isoform of an essential subunit of receptors for interleukin-1 family cytokines organizes synaptogenesis in the brain. **J. Neurosci.** 32, 2588-2600 (査読有り).

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4637-11.2012

²² Misato Yasumura, Tomoyuki Yoshida, Sung-Jin Lee, Takeshi Uemura, Jae-Yeol Joo and Masayoshi Mishina (2012) Glutamate receptor δ 1 induces preferentially inhibitory presynaptic differentiation of cortical neurons by interacting with neuroligins through cerebellin precursor protein (Cbln) subtypes. **J. Neurochem.** 121, 705-716 (査読有り).

DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07631.x
23 Xigui Chen, Tomoyuki Yoshida, Hiroshi Sagara, Yoshinori Mikami and Masayoshi Mishina (2011) Protein tyrosine phosphatase σ regulates the synapse number of zebrafish olfactory sensory neurons. **J. Neurochem.** 119, 532-543 (査読有り).
DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07411.x
24 Lindsay De Biase, Shin Kang, Emily Baxi, Masahiro Fukaya, Michele Pucak, Masayoshi Mishina, Peter Calabresi, and Dwight Bergles (2011) NMDA receptor signaling in oligodendrocyte progenitors is not required for oligodendrogenesis and myelination. **J. Neurosci.** 31, 12650-12662 (査読有り).
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2455-11.2011
25 Megumi Kaneko, Kazuhiko Yamaguchi, Mototsugu Eiraku, Motohiko Sato, Norio Takata, Yoshimoto Kiyohara, Masayoshi Mishina, Hajime Hirase, Tsutomu Hashikawa and Mineko Kengaku (2011) Remodeling of monopolar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. **PLoS ONE** 6, e21018 (E-pub, 13 pages) (査読有り).
DOI: 10.1371/journal.pone.0020108
26 Jae-Yeol Joo, Sung-Jin Lee, Takeshi Uemura, Tomoyuki Yoshida, Misato Yasumura, Watanabe Masahiko and Masayoshi Mishina (2011) Differential interactions of cerebellin precursor protein (Cbln) subtypes and neurexin variants for synapse formation of cortical neurons. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 406, 627-632 (査読有り).
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.108
27 Miwako Yamasaki, Taisuke Miyazaki, Hirotugu Azechi, Manabu Abe, Rie Natsume, Teruki Hagiwara, Atsu Aiba, Masayoshi Mishina, Kenji Sakimura and Masahiko Watanabe (2011) Glutamate receptor $\delta 2$ is essential for input pathway-dependent regulation of synaptic AMPAR contents in cerebellar Purkinje cells. **J. Neurosci.** 31, 3362-3374 (査読有り).
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5601-10.2011
28 Rylan S. Larsen, Rebekah J. Corlew, Maile A. Henson, Adam C. Roberts, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Stuart A. Lipton, Nobuki Nakanishi, Isabel Pérez-Otaño, Richard J. Weinberg, and Benjamin D. Philpot (2011) NR3A-containing NMDARs promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity. **Nature Neurosci.** 14, 338-344 (査読有り).
DOI: 10.1038/nn.2750
29 Taisuke Miyazaki, Miwako Yamasaki,

Tomonori Takeuchi, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina and Masahiko Watanabe (2010). Ablation of glutamate receptor GluR $\delta 2$ in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing aberrant invasion to parallel fiber innervation territory. **J. Neurosci.** 30, 15196-15209 (査読有り).
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0934-10.2010
30 Yoko Hagino, Shinya Kasai, Wenhua Han, Hideko Yamamoto, Toshitaka Nabeshima, Masayoshi Mishina and Kazutaka Ikeda (2010). Essential role of NMDA receptor channel $\epsilon 4$ subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. **PLoS ONE** 5(10) e13722 (E-pub, 7 pages) (査読有り).
DOI:10.1371/journal.pone.0013722
31 Takae Ohno, Hitoshi Maeda, Naoyuki Murabe, Tsutomu Kamiyama, Noboru Yoshioka, Masayoshi Mishina and Masaki Sakurai (2010). Specific involvement of postsynaptic GluN2B-containing NMDA receptors in the developmental elimination of corticospinal synapses. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 15252-15257 (査読有り).
DOI: 10.1073/pnas.0906551107
32 Takeshi Uemura, Sung-Jin Lee, Misato Yasumura, Tomonori Takeuchi, Tomoyuki Yoshida, Moonjin Ra, Ryo Taguchi, Kenji Sakimura, and Masayoshi Mishina (2010) *Trans*-synaptic interaction of GluR $\delta 2$ and neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. **Cell** 141, 1068-1079 (査読有り).
DOI:10.1016/j.cell.2010.04.035

〔学会発表〕(計 13 件)

Tomoyuki Yoshida, Tomoko Shiroshima, Maya Yamazaki, Manabu Abe, Atsushi Yamagata, Shuya Fukai, Hisashi Mori, Kenji Sakimura, Yoichiro Iwakura and Masayoshi Mishina. Regulatory mechanism of central synapse formation by IL-1 receptor family proteins. The 37th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2014 年 11 月 26 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) .

Masayoshi Mishina, Masaru Ikegami, Takeshi Uemura, Ayumi Kishioka and Kenji Sakimura. Striatal dopamine D1 receptor is essential for contextual fear conditioning. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2014 年 9 月 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) .

Misato Yasumura and Masayoshi Mishina. Phenotypic analysis of IL1RAPL1 knockout mice. The 87th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society,

2014年3月21日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)。

Masayoshi Mishina. Synapse formation in the brain and developmental disorders. The 12th Meeting of Asia Pacific Federation of Pharmacologists, July 10, 2013, Shanghai (China).

Misato Yasumura, Tomoyuki Yoshida, Keizo Takao, Maya Yamazaki, Manabu Abe, Takeshi Uemura, Tsuyoshi Miyakawa, Kenji Sakimura and Masayoshi Mishina. Behavioral phenotypes of IL1RAPL1 knockout mice. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2013年6月22日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)。

Takashi Hayashi, Tomoyuki Yoshida and Masayoshi Mishina. IL1RAPL1 regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2013年6月20日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)。

Takashi Hayashi, Tomoyuki Yoshida and Masayoshi Mishina. IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway. The 86th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society, 2013年3月23日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)。

Tomoyuki Yoshida, Tomoko Shiroshima, Sung-Jin Lee, Misato Yasumura, Takeshi Uemura, Xigui Chen, Yoichiro Iwakura and Masayoshi Mishina. Interleukin-1 receptor accessory protein functions as a neuronal cell adhesion molecule to organize synaptogenesis. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2012年9月20日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)。

Tomoyuki Yoshida, Misato Yasumura, Takeshi Uemura, Sung-Jin Lee, Moonjin Ra, Ryo Taguchi, Yoichiro Iwakura, Masayoshi Mishina. IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism organizes synaptogenesis through *trans*-synaptic interaction with PTP6. The 4th Molecular and Cellular Cognition Society-Asia Symposium, September 19, 2011, Seoul (Korea).

Masayoshi Mishina (2011). Synapse formation in the brain. The 4th Molecular and Cellular Cognition Society-Asia Symposium, September 19, 2011, Seoul (Korea).

Masayoshi Mishina. Molecular insights into synapse formation from

GluRδ2-neurexin and IL1RAPL1-RPTP systems. ISN-ESN-2011 Satellite Meeting: The Synapse from Physiology to Pathology, September 7, 2011, Stresa (Italy).

Tomoyuki Yoshida and Masayoshi Mishina. IL1RAPL1 involved in mental retardation and autism regulates synapse formation. The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2010年9月4日, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)。

Masayoshi Mishina, Takeshi Uemura, Sunjin Lee, Misato Yasumura and Tomoyuki Yoshida. Identification of a novel ligand for glutamate receptor δ2. The 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, July 22, 2010, Copenhagen (Denmark).

{ 図書 } (計 2 件)

三品昌美他、分子脳科学、化学同人(2015)、312頁

Masayoshi Mishina, Tomoyuki Yoshida, Misato Yasumura and Takeshi Uemura (2013) "**Cortical Development: Neural Diversity and Neocortical Organization**" pp. 229-247, Springer Japan.
DOI: 10.1007/978-4-431-54496-8_11

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三品 昌美 (MISHINA, Masayoshi)
立命館大学・総合科学技術研究機構・教授
研究者番号: 80144351

(2) 分担研究者

植村 健 (UEMURA, Takeshi)
信州大学・医学部・講師
研究者番号: 00372368

(3) 連携研究者

吉田 知之 (YOSHIDA, Tomoyuki)
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授
研究者番号: 90372367