

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H01564

研究課題名(和文) 中枢神経系無髄神経の包括的分子機能解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of unmyelinated fibers in central nervous system

研究代表者

貫名 信行 (Nukina, Nobuyuki)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：10134595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,200,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系の無髄神経の分布に関してNav1.2をマーカーにして検討を行った。脳梁・分界条の線維に無髄が存在することを免疫電顕を含めて確認した。その起始細胞を大脳皮質4層神経細胞に蛍光タンパク質を発現するマウスを用いて検討し、一部Nav1.2抗体の染色性と一致することを同定し、無髄神経の起始細胞が存在することが示唆された。

Nav1.2のコンディショナルノックアウトマウスについては線条体中型有棘神経細胞特異的なScn2aコンディショナルノックアウトマウスを用いて行動試験を行った結果、活動性低下、不安の減少、後肢のアタキシア様運動異常および社会的新奇性に対する嗜好性の軽度な不全が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中枢神経系における無髄神経の役割についてはほとんど知られていない。進化の過程で有髄神経が形成されるため、なぜ無髄神経が中枢神経が発達した哺乳類においても残存しているかは謎である。我々はNav1.2が軸索にびまん性に存在することが無髄神経の特徴であることを見出し、中枢神経に由来知られている以上に無髄神経が存在することを示した。この知見は無髄神経という伝導速度の遅い線維の情報処理における役割を検討するという全く新しい研究領域を切り開く可能性を持つ。また無髄神経に関連する疾患の存在も今後見出されていく可能性があり、医学的な意義も大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：Unmyelinated fibers in the central nervous system are known to exist in hippocampal mossy fibers, cerebellar parallel fibers and striatal projection fibers. Previously, we and others reported diffuse distribution of Nav1.2, a voltage-gated sodium channel β -subunit encoded by the SCN2A gene, on unmyelinated striatal projection fibers. Mutations in the SCN2A gene are associated with epilepsies and autism. In this study, we investigated the distribution of Nav1.2 on the unmyelinated fibers in the corpus callosum and stria terminalis by immunohistochemistry and immunoelectron microscopy analysis, suggesting that diffuse localization of Nav1.2 on mid-axonal regions can be a useful marker for unmyelinated fibers.

Furthermore, Scn2a KO/+ mice exhibited a spectrum of phenotypes commonly observed in models of schizophrenia and autism spectrum disorder, suggesting that Nav1.2 has a pathological role in psychiatric disorders.

研究分野：病態脳科学

キーワード：無髄神経 Nav1.2

1. 研究開始当初の背景

われわれはハンチントン病における遺伝子発現異常を検討し、sodium channel beta4 subunit(以下 beta4 subunit)が早期からモデルマウスにおいて減少していること、また剖検脳においても発現が低下していることを見出した(Oyama F et al J Neurochem 2006)。Beta4 subunit はナトリウムイオンが通過するチャンネルポア部分を形成する α subunit に付帯し、イオンチャンネルの機能を制御していると考えられている。一方われわれは beta subunit1-4 が細胞接着因子類似の構造を持っており、アルツハイマー病のアミロイド前駆タンパク質(APP)と同様に β セクレターゼと γ セクレターゼによって切断されることを報告した(Wong HK et al J Biol Chem 2005)。また beta4 subunit の発現低下がどのような病態を引き起こすかを明らかにするため、ノックアウトマウスを作製し、その欠損によって線条体 medium spiny neurons(MSN)の resurgent current が減弱することを示した(Miyazaki et al Nat Commun 2014)。一方 beta4 subunit の局在を検討していたところ、beta4 subunit は錐体路や小脳などでは Ranvier node や axon initial segment に局在するが、線条体においては軸索に瀰漫性に存在し、他の系のような局在を認めなかった。さらに beta4 subunit のプロモーターによって蛍光タンパク質 Venus を発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、Venus が発現した軸索には sodium channel の Ranvier node への局在が認められなかった。Beta4 subunit は線条体においては medium spiny neuron(MSN)に発現しており、黒質、淡蒼球のそれぞれに投射するニューロンに発現している。この投射線維において Ranvier node が存在しないことを様々な方法で確認することにより、また免疫電顕の検索によって、線条体投射線維が無髄線維であることを明らかにした(Miyazaki et al Nat Commun 2014)。この研究をまとめていく過程で、中枢神経系における無髄線維の役割は全く明らかになっておらず、脊椎動物において伝導効率の良い有髄線維が形成されたのに対して、無髄線維は単純に遅れた系と考えられており、その存在意義の考察すらなされていないことに気づいた。しかしながら、小脳の平行線維、海馬の苔状線維など系特異的に無髄線維が存在することはむしろ進化の過程で残存してきた意義があるはずである。本研究は中枢神経系の無髄神経の役割を明らかにすべく、その実態を分子レベルで明らかにし、正常機能、病態での意義を解明する新しい学問領域を切り開くことを目指した。

2. 研究の目的

(1) 中枢神経系における無髄神経の回路分布を明らかにする。これまでは無髄神経の同定は電顕による以外、有髄のマーカである Ranvier node のマーカが存在しないことによるネガティブ所見しかなかった。我々は前述の研究過程において Nav1.2(sodium channel α subunit)が線条体無髄神経軸索に発現することを示し、この性質が小脳平行線維、海馬苔状線維においても当てはまることから、この抗体が中枢神経の無髄神経のマーカとなる可能性がある。この点を確認するとともに、新たな中枢神経における無髄神経を同定する。

(2) 無髄神経系に特徴的な sodium channel などの構成分子群を解明する。無髄神経のプロテオーム解析を行い、この構成成分を明らかにし、系特異性、あるいは無髄神経共通のマーカを明らかにし、その分布を解明する。

(3) 無髄神経特異的 Nav1.2 の機能を明らかにする。Nav1.2 の突然変異がてんかんの主要な病因遺伝子であることを研究分担者の山川は明らかにしてきた。山川は Nav1.2 のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、大脳皮質において細胞特異的にノックアウトすることによりてんかんの発症機序メカニズムを明らかにしている。これを無髄神経の系特異的なノックアウトを行うことにより、Nav1.2 の無髄神経における欠損の機能的役割を明らかにする。

(4) 無髄神経維持に必要な分子メカニズムを明らかにする。ミエリン塩基性タンパク質(MBP)は中枢神経の髄鞘形成に関わるオリゴデンドロサイトに発現する分子であるが、無髄神経系では当然ながら MBP 発現と軸索が解離している。ところが我々が線条体中型有髄神経細胞(MSN)を分離し、遺伝子発現を DNA array によって検討したところ、MBP が発現しているという結果を得た。この奇妙な結果を検討したところ、MBP はゲノム上 Golli と呼ばれる分子の下流にあり、Golli と MBP の一部が融合した分子が発現することが知られており、実際発現していたのは Golli であった。Golli は小脳平行線維や海馬の苔状線維に発現することも知られており(Landry et al. J.Neurosci 1996)、無髄特異的分子である可能性が高い。さらに発達過程で有髄神経の多い領域の神経細胞で発現が減少する。Golli は興味深いことに脊椎動物で有髄神経がないヤツメウナギにおいても発現しており、ヤツメウナギにおいては真の MBP はゲノムにみられない(Werner HB Front Cell Neurosci 2013)。この事実は MBP シークエンスが Golli の下流に挿入された後、有髄神経が現れた可能性を示唆している。これまでに Golli のノックアウトマウスは作製されているが、軽度の有髄線維の異常以外認められていない。そこで Golli のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、無髄神経特異的にノックアウトしたときに有髄化などの変化が起こるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 中枢神経における無髄神経の同定:

すでに beta4 subunit による瀰漫性の染色が無髄神経の特徴であることを報告しているが (Miyazaki et al Nat commun2014)、これは beta4 発現細胞についてののみいえることであり、新たな無髄神経の同定にはより広範囲の神経細胞に関して特徴的な染色を示すマーカーが必要であった。この点に関しては sodium channel subunit の一つである Nav1.2 が線条体投射線維、小脳平行線維、海馬苔状線維を瀰漫性に染めることから、より広範な無髄神経のマーカーとなることが示唆される。そこで我々は Nav1.2 に対するホルマリン固定標本でも染色可能なモノクローン抗体を作製した。なお有髄線維では Ranvier node には Nav1.6 が存在する。現在 Nav1.2 の染色性から中枢神経のいくつかの線維束が無髄であることが示唆されており、これについて免疫電顕などの手法で確定する。

(2) 無髄神経系の特徴的な sodium channel などの構成分子群の同定:

線条体投射線維の Nav1.2, beta4 結合タンパク質の解析: すでに線条体投射線維に発現していることが分かっているこれらの分子をもとに結合タンパク質を同定する。線条体投射線維を切り出し、Nav1.2、Beta4 subunit などで免疫沈降し、その結合タンパク質を同定する。

(3) コンディショナルノックアウトマウスによる Nav1.2 の機能解析:

Nav1.2^{flox/flox} マウスは研究分担者山川らによって作製済みである。線条体特異的に Cre リコンビネースを発現する Gpr88 promoter Cre マウス (Hisatsune et al. Transgenic Res2013) と掛け合わせて Nav1.2 を線条体特異的にノックアウトしたマウスを作製する。線条体投射線維における Nav1.2 の欠損を確認し、生理学的、行動学的検索、病理学的、生化学的検索を行う。

(4) Goli 1 コンディショナルノックアウトマウス作製:

新学術領域研究(学術研究支援基盤形成)先端モデル動物支援プラットフォームに作製を依頼し、Goli 1 ノックアウトを確認した上で、病理学的解析を行う。

4. 研究成果

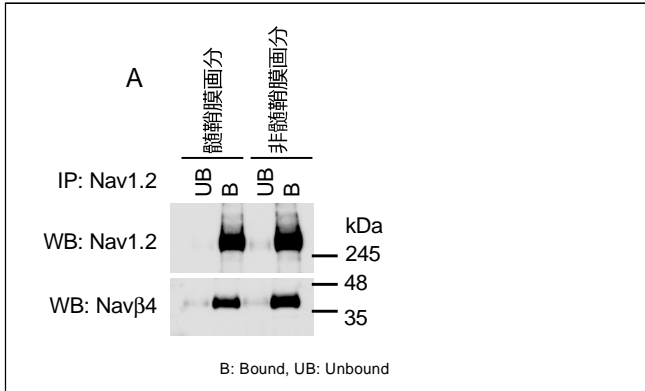
(1) 中枢神経における無髄神経の分布の検討:

本研究では、無髄線維の軸索には Nav1.2 がびまん性に存在すると仮説を立てて、8 週齢のマウスの脳において無髄線維の脳内での分布の検討を行った。免疫組織化学染色において抗 Nav1.2 抗体で軸索がびまん性に染色された脳梁と分界条に注目した。抗 Nav1.2 抗体でびまん性に染色された軸索について免疫電子顕微鏡解析を行い、無髄線維に Nav1.2 が特異的に局在していることを確認した。軸索起始部、軸索末端では有髄神経でも Nav1.2 が存在することが報告されており、また有髄神経の有髄化以前には軸索に Nav1.2 がびまん性に存在することから、Nav1.2 のびまん性分布は無髄部分のマーカーであると考えられる。一方脳梁と分界条はともに軸索起始部、軸索末端を含まない mid-axon からなる。このことから mid-axon において Nav1.2 がびまん性に存在することが無髄線維の有用なマーカーになることを提唱した (Yamano et al. 2021)。

次に、脳内ネットワークにおける無髄線維の役割を調べるために、その起始細胞の同定を試みた。先行研究より、脳梁は大脳皮質、分界条は扁桃体から投射している事が分かっている。海馬の苔状線維や小脳の平行線維の起始細胞は、顆粒細胞と呼ばれる小さな細胞体であり、線条体投射線維の起始細胞は中型有棘細胞である。どちらも細胞体の大きさが 10 μ m 前後で、比較的細胞体の直径が小さい。したがって、脳梁や分界条の無髄線維の起始細胞が、大脳皮質や扁桃体の小型細胞である可能性を検討した。免疫組織化学染色にて脳梁と分界条の Nav1.2 陽性の軸索をたどって、起始細胞の位置を推定した。その結果、脳梁後部の無髄線維の一部は大脳皮質一次視覚野に由来し、分界条の無髄線維の一部は扁桃体中心核に存在することが示唆された。大脳皮質一次視覚野からの投射を可視化するために、まず、大脳皮質一次視覚野に順行性トレーサーを打ち、軸索を蛍光標識した。大脳皮質一次視覚野の小さい細胞体から投射する線維の一部は Nav1.2 陽性線維と共同在することがわかった。次に、大脳皮質の 6 層のうち、どの層から投射しているのかを解明するために、大脳皮質において時に小さい細胞体を有する大脳皮質一次視覚野 4 層に着目した。大脳皮質一次視覚野 4 層の細胞体を蛍光標識するマウスを用い、軸索を蛍光標識した。大脳皮質一次視覚野 4 層の小さい細胞体からの軸索の一部は Nav1.2 陽性線維と共同在していた。しかし、免疫電子顕微鏡解析によると、大脳皮質一次視覚野 4 層から投射される軸索は無髄線維と細い有髄線維が混在していた。よって大脳皮質一次視覚野 4 層の小さい細胞体からの投射線維の一部が無髄線維であることが示唆された。分界条についても扁桃体中心核からの線維について扁桃体中心核小型細胞特異的にマーカーを発現するマウスを用いては脳梁と同様の実験を行い、検討すべきであると考えている。

(2) 無髄神経特異的構成タンパク質の同定:

線条体投射線維は無髄線維に富むことがわかっているので、解剖学的に投射線維を含む領域を切り出し、ショ糖密度勾配法で髄鞘に富む分画とそれ以外の分画に分けた。髄鞘に富む分画は MBP に富むことで確認し、非髄鞘膜分画には MBP が存在しないことを確認した。この画分から Nav1.2 抗体を用いて免疫沈降を行うと両分画で beta subunit が沈降した分画に存在することを確認した。両分画を質量分析によってプロテオミクス解析を行い、無髄神経特異タンパク質の道程を目指している。現在 Nav1.2 コンディショナルノックアウトマウスを用いた両分画のプロテオミクス解析を行い、線条体投射線維特異的 Nav1.2 結合タンパク質の同定を目指している。



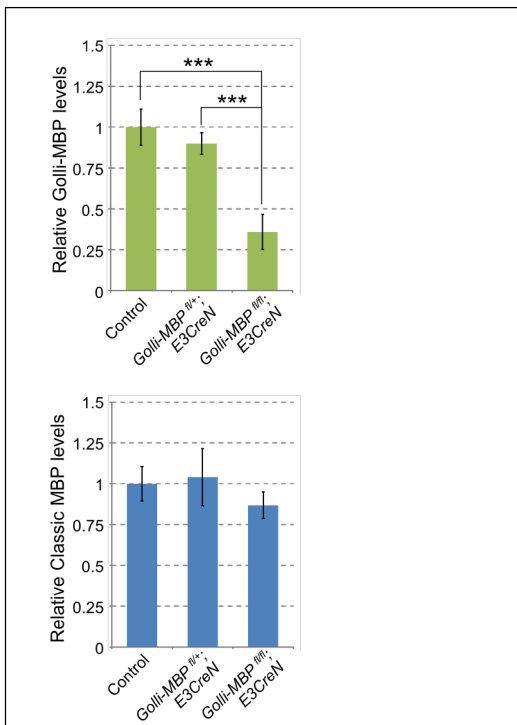
なお線条体中型有棘細胞は線条体投射線維を出しており、無髄神経細胞であるが、この細胞を取り出して、mRNA 発現を網羅的に検討した(Miyazaki et al J.Biol Chem.

(3) コンディショナルノックアウトマウスによる Nav1.2 の機能解析:

線条体特異的に Cre リコンビネースを発現する Gpr88 promoter Cre マウスと掛け合わせで Nav1.2 を線条体特異的にノックアウトしたマウスを作製し、解析した。Scn2a 変異ヘテロマウスが軽度の社会行動障害、恐怖条件付けの強化、恐怖の減衰の欠損を示すことを報告した (Tatsukawa et al.Mol Autism. 2019)。

(4) GoIli コンディショナルノックアウトマウス作製:

GoIli-MBP flox マウスは、Jacobs らの GoIli-MBP ノックアウトマウス作製のストラテジーを参考に作製した (Jacobs EC, et al. J Neurosci. 2005)。Jacobs ら GoIli-MBP をノックアウトするため、Mbp 遺伝子のエクソン 2 を欠損した。これによって Classic MBP の発現には影響を与えず、GoIli-MBP の翻訳産物のみを排除したマウスが作製可能となった。本研究では、ゲノム編集により Mbp 遺伝子エクソン 2 の両端に loxP 配列を挿入した flox マウスを作製した (GoIli-MBP flox マウスの作製は、JSPS 科研費 JP 16H06276 (AdAMS) の助成を受けており、大阪大学微生物研究所の伊川正人先生との共同開発によるものである)。



この Flox マウスと E3CreN マウスを掛け合わせ、小脳顆粒細胞、大脳皮質において GoIli をノックアウトしたマウスを得た。行動解析、組織化学的解析において明確な異常を現在のところ見いだせていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kasahara Junya, Imamura Yukio, Hiyama Akiko, Yamanaka Tomoyuki, Miyazaki Haruko, Nukina Nobuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Proteomic analysis of subcellular compartments containing disseminated alpha-synuclein seeds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamanaka Tomoyuki, Miyazaki Haruko, Tosaki Asako, Maity Sankar N., Shimogori Tomomi, Hattori Nobutaka, Nukina Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Gene expression profiling in neuronal cells identifies a different type of transcriptome modulated by NF- κ B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78682-8	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 Yanaizu Motoaki, Washizu Chika, Nukina Nobuyuki, Satoh Jun-ichi, Kino Yoshihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 CELFB2 regulates the species-specific alternative splicing of TREM2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75057-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 -
1. 著者名 Miyazaki Haruko, Yamanaka Tomoyuki, Oyama Fumitaka, Kino Yoshihiro, Kurosawa Masaru, Yamada-Kurosawa Mizuki, Yamano Risa, Shimogori Tomomi, Hattori Nobutaka, Nukina Nobuyuki	4. 巻 295
2. 論文標題 FACS-array-based cell purification yields a specific transcriptome of striatal medium spiny neurons in a murine Huntington disease model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 9768 ~ 9785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka Tomoyuki, Nishiyama Risa, Shimogori Tomomi, Nukina Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Proteomics-Based Approach Identifies Altered ER Domain Properties by ALS-Linked VAPB Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64517-z	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 Yoshinaga Saki, Yamanaka Tomoyuki, Miyazaki Haruko, Okuzumi Ayami, Hiyama Akiko, Murayama Shigeo, Nukina Nobuyuki	4. 巻 522
2. 論文標題 Preserved proteinase K-resistant core after amplification of alpha-synuclein aggregates: Implication to disease-related structural study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 655 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.142	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 Tanaka Goki, Yamanaka Tomoyuki, Furukawa Yoshiaki, Kajimura Naoko, Mitsuoka Kaoru, Nukina Nobuyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Sequence- and seed-structure-dependent polymorphic fibrils of alpha-synuclein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 30065-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2019.02.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Goki, Yamanaka Tomoyuki, Furukawa Yoshiaki, Kajimura Naoko, Mitsuoka Kaoru, Nukina Nobuyuki	4. 巻 508
2. 論文標題 Biochemical and morphological classification of disease-associated alpha-synuclein mutants aggregates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 729 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Park Hongsun, Miyazaki Haruko, Yamanaka Tomoyuki, Nukina Nobuyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Non-coding RNA Neat1 and Abhd11os expressions are dysregulated in medium spiny neurons of Huntington disease model mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 30551-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2018.10.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuzumi Ayami, Kurosawa Masaru, Hatano Taku, Takanashi Masashi, Nojiri Shuuko, Fukuhara Takeshi, Yamanaka Tomoyuki, Miyazaki Haruko, Yoshinaga Saki, Furukawa Yoshiaki, Shimogori Tomomi, Hattori Nobutaka, Nukina Nobuyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-018-0587-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takasugi Nobumasa, Araya Runa, Kamikubo Yuji, Kaneshiro Nanaka, Imaoka Ryosuke, Jin Hao, Kashiya Taku, Hashimoto Yoshie, Kurosawa Masaru, Uehara Takashi, Nukina Nobuyuki, Sakurai Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 TMEM30A is a candidate interacting partner for the -carboxyl-terminal fragment of amyloid-precursor protein in endosomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0200988 ~ 0200988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200988	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 Matsumoto Gen, Inobe Tomonao, Amano Takanori, Murai Kiyohito, Nukina Nobuyuki, Mori Nozomu	4. 巻 8
2. 論文標題 N-Acyl dopamine induces aggresome formation without proteasome inhibition and enhances protein aggregation via p62/SQSTM1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27872-6	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 Yamanaka Tomoyuki, Nukina Nobuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 ER Dynamics and Derangement in Neurological Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Hiroyuki, Tatsukawa Tetsuya, Shimohata Atsushi, Yamagata Tetsushi, Suzuki Toshimitsu, Amano Kenji, Mazaki Emi, Raveau Matthieu, Ogiwara Ikuo, Oba-Asaka Atsuko, Hensch Takao K., Itohara Shigeyoshi, Sakimura Kenji, Kobayashi Kenta, Kobayashi Kazuto, Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Impaired cortico-striatal excitatory transmission triggers epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09954-9	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 Tatsukawa Tetsuya, Raveau Matthieu, Ogiwara Ikuo, Hattori Satoko, Miyamoto Hiroyuki, Mazaki Emi, Itohara Shigeyoshi, Miyakawa Tsuyoshi, Montal Mauricio, Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Scn2a haploinsufficient mice display a spectrum of phenotypes affecting anxiety, sociability, memory flexibility and amphetamine CX516 rescues their hyperactivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-019-0265-5	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 Ogiwara Ikuo, Miyamoto Hiroyuki, Tatsukawa Tetsuya, Yamagata Tetsushi, Nakayama Tojo, Atapour Nafiseh, Miura Eriko, Mazaki Emi, Ernst Sara J., Cao Dezhi, Ohtani Hideyuki, Itohara Shigeyoshi, Yanagawa Yuchio, Montal Mauricio, Yuzaki Michisuke, Inoue Yushi, Hensch Takao K., Noebels Jeffrey L., Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Nav1.2 haploinsufficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0099-2	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 Shimizu H, Tosaki A, Ohsawa N, Ishizuka-Katsura Y, Shoji S, Miyazaki H, Oyama F, Terada T, Shirouzu M, Sekine SI, Nukina N, Yokoyama S.	4. 巻 292
2. 論文標題 Parallel homodimer structures of the extracellular domains of the voltage-gated sodium channel 4 subunit explain its role in cell-cell adhesion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 13428-13440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.786509.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 宮崎晴子、立川哲也、山川和弘、眞名信行
2. 発表標題 A novel unmyelinated fiber projection to substantia nigra
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会, web開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nukina N
2. 発表標題 Rapid Dissemination of Alpha-synuclein Seeds through Neural Circuits: the Mechanism of Prion-like Propagation
3. 学会等名 the IUBMB focused meeting on Neurodegeneration Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山川和弘
2. 発表標題 てんかんと自閉症の本態を探る
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貫名信行
2. 発表標題 ハンチントン病の病態メカニズム
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎晴子、貫名信行
2. 発表標題 Mass spectrometry analysis for MBP (+) and MBP (-) membrane fraction from striatonigral fiber enriched region in mouse brai
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 H. PARK, H. MIYAZAKI, T. YAMANAKA, N. NUKINA
2. 発表標題 Analysis of non-coding RNA expression in medium spiny neurons of Huntington's disease model mice
3. 学会等名 Neuroscience2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Risa Yamano, Haruko Miyazaki, Nobuyuki Nukina.
2. 発表標題 The distribution and the origin of unmyelinated fibers in the central nervous system.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	山川 和弘 (Yamakawa Kazuhiro) (30241235)	名古屋市立大学・薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究 分担者	宮崎 晴子 (Miyazaki Haruko) (80525890)	同志社大学・研究開発推進機構・助教 (34310)	

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
---------	---------