

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24240055

研究課題名(和文) シナプス前性タンパク質のリン酸化による脳の機能制御機構の解明

研究課題名(英文) Studies on regulatory mechanisms of brain function by protein kinase C-mediated SNAP-25 phosphorylation.

研究代表者

高橋 正身 (TAKAHASHI, MASAMI)

北里大学・医学部・名誉教授

研究者番号：10318826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,200,000円

研究成果の概要(和文)：開口放出に必須なSNAP-25タンパク質のリン酸化の制御機構と脳機能での役割を明らかにした。リン酸化部位に変異を加えた変異マウスでは不安様行動が見られるが、その発症には多様な機序が存在することを明らかにした。また変異マウスで見られる脳のてんかん化の過程を、自由行動下での脳波の長期連続測定によって明らかにした。さらに抗てんかん薬の効果を脳波の連続測定で検証できる薬液の長期連続投与システムを考案した。

研究成果の概要(英文)：Regulatory mechanisms and functional roles of SNAP-25 phosphorylation were studied using a knock-in mouse with a single amino acid substitution at a PKC-dependent phosphorylation site. We found that the dephosphorylation of SNAP-25 was mediated by PP2A through Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent mechanisms, and SNAP-25 phosphorylation played a role in stress response of animals. The SNAP-25 mutant mouse exhibited several distinct phenotypes, including anxiety-like behavior and epileptogenesis. We found that anxiety-like behaviors appeared through several different mechanisms and dopamine D2 receptor was involved in some mechanisms. We conducted long-term continuous video electroencephalogram recordings of the mice and revealed the process of epileptogenesis and epileptic maturation in detail. We developed a unique drug administration system to free-moving mouse during continuous electroencephalogram recording, which would be useful for the discovery of new antiepileptic drugs.

研究分野：神経科学

キーワード：タンパク質リン酸化 プロテインキナーゼC SNAREタンパク質 開口放出 てんかん 不安行動 脳波測定

1. 研究開始当初の背景

SNAP-25 は t-SNARE タンパク質として神経伝達物質やホルモン分泌に不可欠な役割を果たしている。さらに最近では、SNAP-25 は開口放出によるレセプターやトランスポーター、接着分子などの細胞膜タンパク質の細胞膜への組み込みにも重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。これまでに我々は SNAP-25 が脳内でプロテインキナーゼ C (PKC) によって Ser¹⁸⁷ がリン酸化を受けることを見出し、SNAP-25 を介した脳機能の制御にタンパク質リン酸化機構がかかわっている可能性を明らかにした。さらに SNAP-25 のリン酸化の役割を明らかにするため、1 アミノ酸置換による S187A 変異マウスを作成したところ、不安様行動の発症や、てんかん発症、脂質代謝異常、ストレス脆弱性などの多様な表現型が現れることを見出した。しかしこれらの表現型がリン酸化部位の変異とどのように関わっているのか、SNAP-25 のリン酸化が脳のどのような機能に関わっているのかなどは未解明のまま残されていた。

2. 研究の目的

本研究では SNAP-25 のリン酸化の制御機構と脳機能での役割を明らかにするため、以下の目的を設定した。

- (1) SNAP-25 のリン酸化を制御するシグナル機構を明らかにする。
- (2) SNAP-25 のリン酸化がかかわる脳の高次機能を明らかにする。
- (3) SNAP-25 変異マウスでみられるフェノタイプの発症機序を明らかにする。本研究では SNAP-25 変異マウスで見られた多彩なフェノタイプの内、以下の2つのフェノタイプを中心に解析を行った。
てんかんの発症機序を明らかにする。
不安様行動の発症機序を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) マウス

C57BL/6N マウスに 13 回バッククロスした *Snap25*^{S187A/S187A} マウス (Kataoka et al., 2011) のヘテロ接合体を体外受精法で掛け合わせた後、仮親である ICR マウスに移植してホモ接合体と同腹のコントロールマウスを作成した。

(2) 行動解析

ストレス付加は 50 ml プラスチック遠心管に閉じ込めたマウスを冷水に肩まで浸ける拘束浸水ストレスを主に用いた。不安様行動の計測には、明暗選択試験、オープンフィールド試験および高架十字迷路試験を用い、赤外線ビーム法あるいはビデオトラッキング法で定量的な解析を行った。

(3) 脳波解析

深麻酔下でマウス頭部に慢性電極を装着した。大脳皮質にはビス電極を、海馬には双極電極を用いた。12 時間 12 時間の明暗サイクル (08:00 および 20:00 開始) 中に置いた専用ケージで脳波の連続測定とビデオカメ

ラによる常時観察を行った。暗期の行動観察には赤外線カメラを用いた。脳波の解析ソフトは Multi Scope 2100 を用いた。

(4) シナプトゾーム解析

マウスの脳を 4 低温下でテフロンホモジナイザーを用いてホモジナイズした後、定法に従って遠心分画を行い P2 分画を得た。酸素で飽和させた Low-K⁺ buffer 中に懸濁し 37 で 10 分間インキュベーションした後、さまざまな薬物処理を行った。

(5) イムノプロット

脳ホモジネートや粗シナプトゾームを SDS サンプルバッファーで溶解させ、SDS-PAGE でタンパク質を分離し、様々な特異抗体を用いてイムノプロット解析を行った。陽性バンドの定量化は化学発光検出系を使用し、LAS-4000 を用いて定量した。

(6) 組織化学解析

全身麻酔したマウスを還流固定法で 4% PFA で固定した後、脳を取り出し一昼夜 4 °C で 4% PFA で後固定した。パラフィン包埋後 3 μm 厚の切片を作成し、必要に応じて 5 μg/ml of proteinase K で 3 分間抗原賦活化を行ったのち、様々な特異抗体で抗体染色を行った。

4. 研究成果

(1) SNAP-25 リン酸化制御のシグナル機構

C57BL/6N 正常マウス脳から粗シナプトゾームを調整し、フォルボールエステル phorbol 12,13-dibutyrate (PDB) 処理で PKC 依存的なリン酸化を引き起こさせた。その後イオノマイシン処理をすると、外液に Ca²⁺ 存在下でのみ SNAP-25 や同じシナプス前タンパク質である GAP-43 の脱リン酸化が引き起こされたが、Ca²⁺ 依存的なホスファターゼである calcineurin/PP2B の阻害剤 (FK506 あるいは cyclosporine A) では抑制されなかった。SNAP-25 の脱リン酸化は PP1 および PP2A を阻害する calyculin A や PP2A に選択的なオカダ酸で抑制されたが PP1 に選択的な tautomycin では抑制されなかった。それに対して GAP-43 の脱リン酸化はこれらの阻害剤では抑制されなかった。外液の Ca²⁺ 非存在下で PDB 処理すると、SNAP-25 のリン酸化はオカダ酸によって濃度依存的に亢進したが GAP-43 のリン酸化には変化が見られなかった。以上の結果から PP2A は Ca²⁺ 依存のおよび非依存の二つの異なる機序で SNAP-25 の脱リン酸化に寄与しているが、GAP-43 の脱リン酸化には寄与していないことが明らかとなった。

(2) ストレス反応への SNAP-25 のリン酸化の関与

正常な C57BL/6N マウスを拘束浸水ストレスにさらすと脳内の SNAP-25 のリン酸化レベルが増大し、ストレスを解除するとリン酸化レベルは再び低下した。ストレスを加えない際およびストレスを加えた際の SNAP-25 のリン酸化レベルは大脳皮質や海馬、扁桃体などのストレス反応に関わりの深い脳内部位で高かった。またリン酸化のレベルはストレス

強度に依存して高くなった。アドレナリンを静注すると SNAP-25 のリン酸化は増加したが、副腎を摘出したマウスでもストレスを加えると SNAP-25 のリン酸化レベルは増加した。以上の結果から SNAP-25 のリン酸化は中枢神経系あるいは末梢神経系を関与する複数の機序でストレス反応に関与していることが明らかとなった。

(3) *Snap25^{S187A/S187A}* マウスで見られるフェノタイプの発症機序

連続的脳波測定による脳のてんかん化およびてんかんの重篤化の過程解明。

様々な週齢の *Snap25^{S187A/S187A}* マウスに慢性電極を装着し、自由行動下で最長 10 週間の脳波の連続測定とビデオによる行動観察を行った。生後 3 週頃まででは海馬では異常脳波は認められなかったが、大脳皮質では棘-徐波複合が多発していた。棘-徐波複合の周波数は 6.92 ± 0.71 Hz、平均の持続時間は 1.73 ± 0.39 であり、視床と皮質で観察されるが海馬では見られないことや、ethosuximide で抑制されることなどから欠神発作と考えられた。生後 23.1 ± 3.6 日で何らの前兆なしに全身発作が発症したが、持続的ではなく 41.3 ± 14.8 h 以内に全身発作の発症が見られなくなった。全身発作発症が停止した後も、大脳皮質や海馬でスパイクが多発したが徐々にスパイク数は減少し、スパイクが見られない quiet period が現れた。その後大脳皮質や海馬でスパイクが再び見られるようになり、生後 30.2 ± 2.9 日から全身発作が再び多発するようになり、70 週齢の老齢マウスでも全身発作が多発していた。1 日当たりの全身発作の発症数は一定ではなく周期的に変化していた。全身発作の多発を繰り返すうちに、脳波に以下のような様々な進行性的変化が見られた。全身発作の発症数の変動周期は徐々に短くなっていき、1 日当たりの全身発作の発症数は増大した。また全身発作の持続時間は長くなり、脳波の波形にも顕著な変化が認められた。さらに全身発作の発症がない場合にも海馬や大脳皮質で見られるスパイクの波形が変化し、数も増加した。これらの変化は生後 20 週くらいで最大になったが、その後は少なくとも 70 週齢になるまで顕著な変化は生じていなかった。

Snap25^{S187A/S187A} マウスで見られる脳内タンパク質と脳内構造の異常

イムノプロット解析や DNA のマイクロアレイ解析を行うと *Snap25^{S187A/S187A}* マウスの海馬では様々なタンパク質の発現変化が生じていることが明らかとなった。さらに免疫組織解析を行うと海馬や大脳皮質でアストログリア細胞の活性化や海馬歯状回の内分子層でニューロペプチド Y 陽性線維のスプラウティングが起こっていることも明らかとなった。しかしこれらの多くは S187A の遺伝子変異に基づくものではなく、てんかん発症に起因した 2 次的な変化であると考えられた。

Snap25^{S187A/S187A} マウスの脳のてんかん化や

SNAP-25 は細胞膜タンパク質の細胞膜への組み込みにも関与していることから、*Snap25^{S187A/S187A}* マウスで見られるてんかん発症の原因がタンパク質の発現変化ではなく、膜タンパク質の細胞内局在性の異常によるものである可能性を探るため、全身発作が発症する前の生後 2 週齢と全身発作が多発した後の生後 4 週齢のマウス脳の細胞分画を行い、GluN1, GluN2A, GluN2B, GluA1 および GluA2 グルタミン酸レセプターの局在を調べた。その結果 GluN1, GluA1 および GluA2 の細胞内局在に正常マウスと *Snap25^{S187A/S187A}* マウスで有意な違いが見られたが、全身発作の発症前に違いが見られたのは GluA2 のみであった。以上の結果は SNAP-25 のリン酸化部位の変異によって GluA2 レセプターの細胞膜への組み込みに異常が生じていることが全身発作発症の原因となっている可能性が考えられた。

自由行動下で脳波の連続測定を行っているマウスへの薬物の連続投与法の開発

Snap25^{S187A/S187A} マウスのホモ変異体はほぼ同一の時間経過で脳がてんかん化するが、2 年近く生存することから、てんかん化の進行の過程の解明や抗てんかん薬の開発などに有用なモデルマウスであると考えられる。てんかんの発症や進行の解析には脳波測定が不可欠であるが、てんかん発作はいつ起こるか予想がつかないため、解析には長期間の脳波の連続測定が必要である。さらに抗てんかん薬などの効果を調べるには通常腹腔内あるいは皮下投与を行うが、てんかんの発症や進行は長期間にわたるため、薬物投与も繰り返し行う必要がある。しかし脳波の連続測定中に動物を捕獲し腹腔内投与を行うことには困難が伴うことや捕獲拘束によるストレスが脳波に影響を及ぼす可能性も考えられる。さらに実験者がいない夜間にも薬物投与を続ける必要がある。このようなことから長期間の薬物連続投与と脳波の連続測定を行える実験系が必要である。

このような問題を解決するため我々は脳波測定の慢性電極を固定するソケットを利用し、シリンジポンプで常時連続的に薬液を皮下あるいは腹腔内投与するシステムを開発し特許申請を行った。この装置を用いることにより、自由行動下で脳波の連続測定を行っているマウスに、最長 22 日間の薬液投与と脳波測定を行うことに成功し、ethosuximide が *Snap25^{S187A/S187A}* マウスでの全身発作の発症を有意に ($p = 0.00011$) 遅らせる作用があることを明らかにした。

Snap25^{S187A/S187A} マウスで見られる不安様行動の発症機序の解析

Snap25^{S187A/S187A} マウスで見られる行動異常の原因とモノアミン動態の関係を明らかにするため、カテコールアミン遊離を引き起こすメタンフェタミン投与の効果調べたところ、変異マウスで見られる行動異常の中で新規環境下での自発運動の急速な低下が減弱するが不安様行動には変化が見られない

ことが明らかとなった。さらにドーパミン D2/D3 レセプターのアゴニストであるキンピロールを 80 mg/kg で投与した場合にも、新規環境下での自発運動の急速な低下が減弱したが不安様行動には影響が見られないことが明らかとなった。以上の結果から D2/D3 受容体を介したドーパミンの作用は新規環境下での自発運動の制御に関与しているが、不安様行動の発現には関与していないと結論された。

生後発達期の *Snap25^{S187A/S187A}* マウスを用いて不安様行動の解析を行ったところ、不安様行動は先天的なものではなく生後 3 週頃に突如出現する後天的なものであることが明らかとなった。*Snap25^{S187A/S187A}* マウスでは生後 3 週頃に全身発作が多発することから、生後 19 日から脳波の連続測定と行動解析を行ったところ、全身発作の多発後数日以内に強い不安様行動が出現すること、抗てんかん薬であるバルプロ酸を投与しておくとな不安様行動の発症時期が有意に遅れることなどが明らかとなった。以上の結果から *Snap25^{S187A/S187A}* マウスで見られる不安様行動は、全身発作の発症によって引き起こされる 2 次的なものであると結論された。

C57BL/6 マウスで見られる不安様行動の発症機序の解析

正常な C57BL/6 マウスに 10 mg/kg のキンピロールを投与すると、明暗選択テストやオープンフィールドテストで不安様行動が誘発された。明暗選択テストでの不安様行動は D2/D3 レセプターのアンタゴニストであるハロペリドールを同時投与するとみられなくなることや、D2 レセプターノックアウトマウスでは見られないことから D2 レセプターが関与していると結論された。それに対しオープンフィールドテストでみられる不安様行動はハロペリドールで影響されず、D2 レセプターのノックアウトマウスでもみられることから D2 レセプターの関与なしに現れることが明らかとなった。

正常な C57BL/6N マウスにピロカルピン投与でてんかん重積を起こすと不安様行動が出現する。てんかん重積を 1.5 あるいは 4.5 時間起こさせると、いずれの場合にも少なくとも 3 日後には強い不安様行動を示すことが明らかとなった。てんかん重積を 4.5 時間起こさせたマウスでは不安様行動は生涯変わることなく示したが、てんかん重積を 1.5 時間起こさせたマウスでは重積後 3 日目で最も強い不安様行動を示した後は徐々に不安様行動は減少していった。1.5 時間および 4.5 時間のてんかん重積マウスの脳波の連続測定を行ったところ、4.5 時間てんかん重積マウスではてんかん重積後 4 日目から自発性の全身発作を多発し脳がてんかん化したと判断されたのに対し、1.5 時間てんかん重積マウスでは重積後数日間は全身発作が見られるものの重積後 1 週間以降は全身発作は見られなくなった。しかし 1.5 時間てんかん重積

マウスでは、その後も海馬を中心に正常マウスでは見られないスパイククラスターが多発し続けており、発作の形では現れない脳の障害が起こっていることが明らかとなった。イムノプロット法で海馬のタンパク質の変化を調べると、グルタミン酸レセプターや足場タンパク質、シナプス前タンパク質の発現量は、1.5 時間および 4.5 時間でてんかん重積マウスのいずれにおいても重積後数日までに 20~50%低下したが回復することはなかった。それに対し脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現はてんかん重積後 4 日目に大きく増加していたが、1.5 時間でてんかん重積マウスでは 18 日目には元のレベルに戻るのに対し、4.5 時間でてんかん重積マウスでは高いまま維持されており、明暗選択テストでの不安様行動の指標と BDNF の発現量の間には強い負の相関 ($r = -0.75$) が認められた。

これらの結果から、不安様行動の発症には様々な機序が存在し、その中にはドーパミン D2 レセプターや BDNF が関与する機序が存在することが明らかとなった。

(4) 総括

SNAP-25 リン酸化の意義

シナプトゾームを用いてプロテインキナーゼ C 依存的な SNAP-25 のリン酸化にどのような神経伝達物質のレセプターが関与しているかを特定することはできなかったが、脱リン酸化が Ca^{2+} 依存のおよび非依存的に PP2A で制御されていることを明らかにすることができた。さらに SNAP-25 のリン酸化は中枢神経系および末梢神経系を介した複数の経路でストレス反応に関与していることも明らかとなった。

脳のでんかん化の機序

Snap25^{S187A/S187A} マウスでは大脳皮質や視床で欠神発作が多発していることが明らかとなった。欠神発作の発症には T 型 Ca チャネルの異常が関与していると考えられているが、特異抗体を用いた免疫組織化学では野生型マウスとの間に T 型 Ca チャネルの発現量や局在性に顕著な差異は認められず、欠神発作の発症機序の解明は今後の課題として残されている。これ以外に *Snap25^{S187A/S187A}* マウスでは生後 3 週頃に自発性の全身発作が見られることが明らかとなった。発症原因としてはニューロペプチド Y やセロトニンの放出異常の可能性や、開口放出によるレセプターやトランスポーターの細胞膜への移行異常などが考えられた。前者についてはマイクロダイアリシス法で変異マウスの扁桃体でドーパミンやセロトニン遊離が半減していること、後者については海馬での AMPA 型グルタミン酸レセプターである GluA2 の局在性に異常が生じていることを見出したが、全身発作発症との関連性については今後の課題として残されている。

不安様行動の発症機序

C57BL/6 マウスや *Snap25^{S187A/S187A}* マウスを用いた解析から、不安様行動の発症には多様

な機序が存在することが明らかとなった。*Snap25^{S187A/S187A}* マウスやピロカルピン投与マウスで見られる不安様行動は全身発作の多発やてんかん重篤によって数日以内に生じる何らかの脳内構造の変化に起因しており、BDNF の発現変化が関わっている可能性が明らかとなった。これ以外の機序としては、ドーパミンの D2 レセプターの活性化によってある種の不安様行動も誘起されることが明らかとなった。高ストレス社会である近代社会では不安障害の患者が急増しているが、今回得られた知見は多様な不安障害の発症機序や治療方法の開発に何らかの貢献をすることが期待できる。

新しい抗てんかん薬開発への有用性

Snap25^{S187A/S187A} マウスは生後 3 週頃に全身発作を多発した後、一定の過程を経て脳のてんかん化および重篤化が起きる。生後 3 週くらいで約 15% のホモ変異体が死亡するが、その後の死亡率は高くなく多くは 2 年近く生存する。脳に損傷が起こると脳に何らかの変化が生じ、その結果脳がてんかん化すると考えられているがその過程の詳細は明らかではなかった。*Snap25^{S187A/S187A}* マウスでは生後 3 週頃に起こる全身発作の多発が脳のてんかん化を起こす原因であると考えられるが、今回我々は自由行動下での脳波の長期測定を行い脳のてんかん化と重篤化に伴う脳波の変化を捉えることに成功した。脳の損傷が起こった後、自発性のてんかん発作が起きるようになって脳がてんかん化するまでの間に潜伏期が存在するか否かは議論の分かれるところであったが、今回我々は脳波の連続測定によりスパイクの発生も見られない quiet period が存在することを実証した。また自発発作が起きるようになった後も、様々な進行性の脳波の変化が起きていることも明らかにした。さらに薬液の連続投与システムを開発し、生後 3 週以前から ethosuximide を連続投与しておくことと *Snap25^{S187A/S187A}* マウスの全身発作の発症が有意に遅れることも明らかにした。今回開発した薬液の連続投与システムは、マウスにストレスを与えることなく、脳波や行動への薬物の効果を長期間にわたって調べることができるばかりではなく、従来用いられているオスモティックポンプとは異なり随時投与量を変えたり、薬の種類を変えたり、断薬することが可能である。*Snap25^{S187A/S187A}* マウスと自由行動下での脳波の連続測定と薬液投与システムを用いることは、難治性てんかんの治療薬の開発にきわめて有効な手段となることを期待できる。

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 11 件)

Otsuka S, Ohkido T, Itakura M, Watanabe S, Yamamori S, Iida Y, Saito M, Miyaoka H, Takahashi M. Dual

mechanisms of rapid expression of anxiety-related behavior in pilocarpine-treated epileptic mice. *Epilepsy Res.* 査読有 (2016) 123:55-67.

doi:

10.1016/j.epilepsyres.2016.04.007.

Watanabe S, Yamamori S, Otsuka S, Saito M, Suzuki E, Kataoka M, Miyaoka H, Takahashi M. Epileptogenesis and epileptic maturation in phosphorylation site-specific SNAP-25 mutant mice. *Epilepsy Res.* 査読有 (2015) 115: 30-44.

doi:

10.1016/j.epilepsyres.2015.05.004.

Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Lume M, Matsumoto T, Hara T, Yamawaki S, Takahashi M, Shiosaka S, Itami C, Uegaki K, Saarma M, Kojima M. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 査読有 (2015) 112:E3067-3074.

doi: 10.1073/pnas.1422336112.

Ando K, Kudo Y, Aoyagi K, Ishikawa R, Igarashi M, Takahashi M. Calmodulin-dependent regulation of neurotransmitter release differs in subsets of neuronal cells. *Brain Res.* 査読有 (2014) 1535:1-13.

doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.018.

Yamamori S, Sugaya D, Iida Y, Kokubo H, Itakura M, Suzuki E, Kataoka M, Miyaoka H, Takahashi M. Stress-induced phosphorylation of SNAP-25. *Neurosci Lett.* 査読有 (2014) 561:182-187.

doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.044.

Itakura M, Watanabe I, Sugaya T, Takahashi M. Direct association of the unique C-terminal tail of transmembrane AMPA receptor regulatory protein -8 with calcineurin. *FEBS J.* 査読有 (2014) 281:1366-1378.

doi: 10.1111/febs.12708.

Zhang Z, Zhang Y, Mou Z, Chu S, Chen X, He W, Guo X, Yuan Y, Takahashi M, Chen N. Tyrosine 402 phosphorylation of Pyk2 is involved in ionomycin-induced neurotransmitter release. *PLoS One.* 査読有 (2014) 9:e94574.

doi: 10.1371/journal.pone.0094574.

Iida Y, Yamamori S, Itakura M, Miyaoka H, Takahashi M. Protein phosphatase 2A dephosphorylates SNAP-25 through two distinct mechanisms in mouse brain

synaptosomes. Neurosci Res. 査読有 (2013)75:184-189.

doi: 10.1016/j.neures.2013.01.002.

Ohira K, Kobayashi K, Toyama K, Nakamura HK, Shoji H, Takao K, Takeuchi R, Yamaguchi S, Kataoka M, Otsuka S, Takahashi M, Miyakawa T. Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. Mol Brain. 査読有(2013)12:12.

doi: 10.1186/1756-6606-6-12.

Itakura M, Tsujimura J, Yamamori S, Ohkido T, Takahashi M. NMDA receptor-dependent recruitment of calnexin to the neuronal plasma membrane. Neurosci Lett. 査読有 (2013) 550:173-178.

doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.064.

Nakata Y, Yasuda T, Fukaya M, Yamamori S, Itakura M, Nihira T, Hayakawa H, Kawanami A, Kataoka M, Nagai M, Sakagami H, Takahashi M, Mizuno Y, Mochizuki H. Accumulation of -synuclein triggered by presynaptic dysfunction. J Neurosci. 査読有 (2012)32:17186-1719.

doi: 10.1523/JNEUROSCI.2220-12.2012.

[学会発表](計8件)

Saori Yamamori et al., PKC-dependent phosphorylation of SNAP-25 is essential for the positive regulation of dopamine release in mouse brain、北米神経科学会大会、2013年11月11日、サンディエゴ(米国)

高橋正身 他、てんかんを自然発症するモデルマウスの脳波の長期間解析、第47回日本てんかん学会学術集会、2013年10月11日、北九州国際会議場(福岡県北九州市)

片山憲和、高橋正身 他、海馬CA1領域でのシナプス前短期可塑性におけるSNAP-25のリン酸化の役割、Neuro2013、2013年6月21日、国立京都国際会館(京都府京都市)

熊ノ郷晴子、高橋正身 他、齧歯類BDNFアンチセンスRNAの機能解析、Neuro2013、2013年6月20日、国立京都国際会館(京都府京都市)

Saori Yamamori et al.、Stress induced phosphorylation of SNAP-25、北米神経科学会大会、2012年10月17日~10月17日、ニューオリンズ(米国)

大城戸太郎、高橋正身 他、Calcium-binding protein calretinin is highly expressed in CA3 neurons of epileptized brain in pilocarpine model、The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of

the Japanese Society for Neurochemistry、2012年9月29日~10月02日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

板倉誠 他、ピロカルピンによって誘発されたてんかん重積後に、NMDA型受容体はサブユニット特異的に減少する、第35回日本神経科学会大会、2012年9月18日~9月21日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

飯田諭宜、高橋正身 他、SNAP-25リン酸化部位変異マウスが示す異常行動の一部には、カテコール、アミンが関与する、第35回日本神経科学会大会、2012年9月18日~9月21日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称:

発明者: 渡辺 滋

権利者: 渡辺 滋

種類: 特許

番号: 特願 2014-197454

出願年月日: 2014年09月26日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 正身 (TAKAHASHI, Masami)

北里大学・医学部・名誉教授

研究者番号: 10318826

(2) 連携研究者

宮岡 等 (MIYAOKA, Hitoshi)

北里大学・医学部・教授

研究者番号: 40209862

板倉 誠 (ITAKURA, Makoto)

北里大学・医学部・准教授

研究者番号: 30398581

岡田 大助 (OKADA, Daisuke)

北里大学・医学部・講師

研究者番号: 10211806

山森 早織 (YAMAMORI, Saori)

北里大学・医学部・講師

研究者番号: 30464803

東 貞宏 (AZUMA, Sadahiro)

北里大学・医学部・助教

研究者番号: 80348507

片岡 正和 (KATAOKA, Masakazu)

信州大学・工学部・准教授

研究者番号: 90332676

(3) 研究協力者

渡辺 滋 (WATANABE, Shigeru)