

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04676

研究課題名(和文) シナプス形成の特異性と分子機構の解明

研究課題名(英文) Specificity and molecular mechanism of synapse formation

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) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：初代培養神経細胞シナプス形成誘導系と蛋白質クロスリンカー法を併用することにより、シナプス形成誘導時にPTP およびneurexinと相互作用する蛋白質を網羅的に単離することにより、従来知られていた経路とは異なるnon-canonical経路を見出した。この新規相互作用の構造基盤を明らかにし、経路特異的変異を導入したマウスの解析により、生理的意義を明らかにした。また、neurexin 1, 2, 3遺伝子を小脳顆粒細胞特異的に欠損させたtriple KOマウスを解析し、neurexinが小脳顆粒細胞の生存に必須であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シナプス形成誘導時にシナプスオーガナイザーと相互作用する分子を特異的かつ網羅的に単離するunbiased screeningにより、脳シナプス形成の分子機構の解明を推進した。シナプスオーガナイザーの変異は知的障害、自閉症、統合失調症などに密接に関連することが知られており、シナプス形成の分子機構解明は、シナプス形成の破綻が原因になることが知られている精神疾患のバイオマーカーや治療薬の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We found a non-canonical pathway of pre- and postsynaptic interactions by unbiased screening of synaptic molecules interacting synapse organizers, PTP and neurexins, using synapse inducing system in primary neuronal cultures and protein cross-linking method. The physiological significance of this new interaction between synapse organizers was revealed by analyzing mutant mice with mutations specifically disrupting the non-canonical pathway. We also found that neurexins are essential for the survival of cerebellar granule neurons by analyzing triple knockout mice lacking neurexin 1, 2 and 3.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 シナプス形成 脳神経疾患 脳・神経 遺伝子 蛋白質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高等動物の脳機能は多様な神経細胞が形成する膨大なネットワークに基づいている。高等動物の脳における精密な神経細胞間シナプス結合の形成と可塑性は脳の発達と高次機能発現に必要不可欠である。我々は、高等動物の脳における主要な興奮性神経伝達物質受容体であるグルタミン酸受容体の分子実体解明に取り組み、多様性と機能特性を分子レベルで明らかにした (Nature 1992a,b,c)。さらに、NMDA 受容体 GluR 1 が海馬シナプス長期増強と文脈依存学習の閾値を決定していることを示した (Nature 1995; J. Neurosci. 1998)。また、小脳プルキニエ細胞特異的に発現するグルタミン酸受容体 GluR 2 および GluR 2 に結合する Delphilin がシナプス長期抑圧と運動学習を制御することを見出した (Cell 1995; J. Neurosci. 2002; PLoS ONE 2008)。一方、NMDA 受容体 GluR 2 が体性感覚地図形成に関与し (Neuron 1996, 1998; J. Neurosci. 2014)、グルタミン酸受容体 GluR 2 が小脳シナプス形成にも必須であることを明らかにした (Cell 1995; J. Neurosci. 2002, 2005)。また、GluR 2 は細胞外領域を介してシナプス形成を制御し、細胞内領域を介してシナプス可塑性と運動学習を調節する分子であることを示した (J. Neurosci. 2007; Cell 2010)。

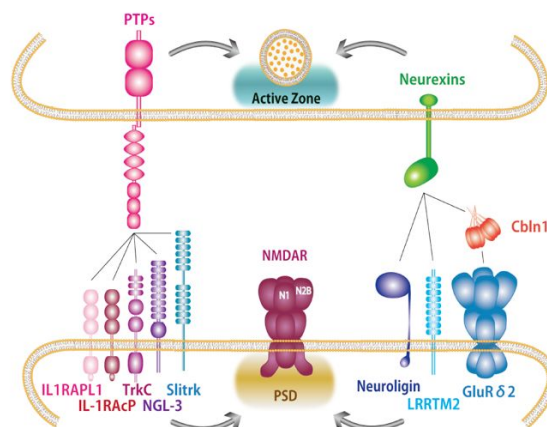
さらに、シナプス後部の GluR 2 が Cbln1 と結合しシナプス前部の neurexin を集合させることによりシナプス形成を誘導することを見出した (Cell 2010; J. Neurosci. 2012; Front. Neural Circuits 2012)。また、知的障害の原因となる Interleukin 1 receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1) がシナプス前部の protein tyrosine phosphatase (PTP) と結合することにより大脳皮質神経細胞の興奮性シナプスの形成を制御することを明らかにした (J. Neurosci. 2011, 2012; Nature Commun. 2015)。さらに、IL1RAPL1 遺伝子の欠損は興奮性シナプス形成の減弱をもたらす、脳の興奮と抑制のバランスが崩れることにより記憶・学習が障害され知的障害の病因となることを示唆した (Sci. Rep. 2014)。

ヒト NMDA 受容体 GluR 1 および GluR 2 の遺伝子変異は知的障害およびてんかんを発症することが報告されている (Nature Genet. 2010)。また、IL1RAPL1 は知的障害の原因遺伝子として単離同定され、後に自閉症とも関連することが示された (Nature Genet. 1999; Clin. Genet. 2008; Hum. Mol. Genet. 2008)。さらに、GluR 2 とシナプス形成複合体を形成する neurexin は自閉症、統合失調症および知的障害に関与することが報告されている (Nature 2008)。すなわち、シナプスの形成、成熟および可塑性を制御する分子群の障害は、精神疾患の発症と密接に関連すると考えられる。したがって、シナプスの形成の制御と分子機構を解明することは、脳の発達と高次機能を理解し、その破綻から生じる脳神経疾患を克服するために必要不可欠である。

2. 研究の目的

脳の発達と高次機能には神経細胞間の精緻なシナプス結合の形成が必須である。さらに、シナプス形成の破綻は精神疾患の病因になることが広く認識されている。我々は、小脳特異的グルタミン酸受容体 GluR 2 がシナプス前部の neurexin と Cbln1 を介してシナプス形成を制御することを明らかにした。さらに、知的障害の原因となる IL1RAPL1 が PTP と結合し大脳皮質のシナプス形成を誘導することを見出した。シナプスオーガナイザーの実体が明らかとなってきたが、これらの相互作用がどのような機構でシナプス前部の active zone やシナプス後部の PSD などのシナプス構造の形成を引き起こし、機能的なシナプス形成を導くのかは全く不明のままである。さらに、シナプス形成の特異性を決定する機構に関する情報も断片的である。

本研究では、我々が明らかにした小脳平行線維-プルキニエ細胞間シナプス特異的オーガナイザー GluR 2-Cbln1-neurexin および大脳皮質興奮性シナプス特異的オーガナイザー IL1RAPL1-PTP を基盤に、初代培養神経細胞シナプス形成誘導系と蛋白質クロスリンカー法を併用することにより、neurexin および PTP が active zone 形成を誘導する分子シグナル経路を明らかにする。現在までの知見から、シナプス前部の neurexin family と PTP family が後シナプスの多様な接着膜蛋白質と相互作用することがシナプス形成の引き金を引くと考えられる (下図) が、本研究により neurexin と PTP families の active zone 形成誘導シグナルの異同を明らかにし、シナプス形成の特異性と共通性を担う機構の解明を目指す。



3. 研究の方法

知的障害や自閉症の原因分子である IL1RAPL1 がシナプス前部の PTP と結合することにより大脳皮質神経細胞のシナプス形成を誘導する分子機構を明らかにすることを目的に、シナプス間接着膜分子であるシナプスオーガナイザー IL1RAPL1-PTP と相互作用する蛋白質を、シナプス形成誘導時にクロスリンカーを作用させることにより網羅的に単離する。大脳皮質神経細胞の初代培養細胞と PTP の N 末端領域を結合させた磁気ビーズとを共培養し、シナプス形成を誘導する。シナプス形成誘導後に、クロスリンカーを作用させることにより PTP の N 末端領域に結合する蛋白質を共有結合で安定化する。界面活性化剤処理により細胞を可溶化し、磁気により IL1RAPL1-PTP と相互作用する蛋白質のみを単離精製する。得られた複合体を還元剤 DTT で処理することによりクロスリンカーを切断した後、トリプシンなどタンパク質分解酵素で処理することによりペプチドに限定分解し、高速液体クロマトグラフィー/質量分析計でアミノ酸配列を決定する。同定されたシナプス蛋白質の cDNA を単離し、発現ベクターを用いて HEK293T 細胞などに発現させ、PTP との結合活性を検定することにより、シナプス形成誘導時にシナプスオーガナイザー IL1RAPL1-PTP と相互作用する蛋白質を網羅的に同定する。

シナプス形成誘導時にシナプスオーガナイザー IL1RAPL1-PTP と相互作用する蛋白質として単離した分子の PTP との結合活性を確認した後、大脳皮質初代培養神経細胞に発現させ、シナプス形成誘導に対する影響をアクティブゾーン蛋白質 Basoon やシナプス小胞蛋白質 VGLuT1 の集積を定量することにより検定する。また、これらの蛋白質をコードする mRNA に対する anti-sense RNA を大脳皮質初代培養神経細胞に導入することによりノックダウンし、IL1RAPL1 からのシナプス形成誘導への影響を検定する。さらに、レンチウイルスベクターを用いてマウス大脳皮質神経細胞に導入、発現させ、in vivo シナプス形成を促進するかを Basoon や VGLuT1 の集積を定量することにより検定する。PTP の下流で働く分子からアクティブゾーン形成につながる蛋白質相互作用やシグナル経路を探索することにより、シナプス形成の分子機構を明らかにする。シナプスオーガナイザー-neurexin および PTP からの分子カスケードを比較し、アクティブゾーン形成機構の全体像を明らかにする。さらに、neurexin や PTP のノックアウトマウスあるいはノックダウンした初代培養神経細胞を用いてシナプス形成誘導能を検討することにより、両者のシナプス形成系の相互作用を明らかにする。

4. 研究成果

知的障害や自閉症の原因分子であるシナプスオーガナイザー IL1 receptor accessory protein like 1 (IL1RAPL1) と相互作用する蛋白質を網羅的に探索する unbiased screening を行った。マウス大脳皮質神経細胞の初代培養細胞と IL1RAPL1 の N 末端領域を結合させた磁気ビーズとを共培養し、シナプス形成を誘導した。シナプス形成誘導後に、細胞膜透過性および非透過性のクロスリンカーを作用させることにより IL1RAPL1 の N 末端領域に結合するシナプスオーガナイザーならびにシナプスオーガナイザーと相互作用する細胞膜および細胞内蛋白質を共有結合で安定化した。界面活性化剤処理により細胞を可溶化し、磁気により IL1RAPL1 と相互作用する蛋白質群を単離精製した。得られた複合体を還元剤 DTT で処理することによりクロスリンカーを切断した後、タンパク質分解酵素で処理することによりペプチドに限定分解し、高速液体クロマトグラフィー/質量分析計でアミノ酸配列を決定した。同定されたシナプス前部蛋白質の cDNA を単離し、発現ベクターを用いて HEK293T 細胞に発現させ、シナプスオーガナイザー IL1RAPL1-PTP との結合活性を検定することにより、シナプス形成誘導時にシナプスオーガナイザー IL1RAPL1-PTP と相互作用する蛋白質群を同定することに成功した。同様に、小脳シナプスオーガナイザー-GluR 2-Cbln1-neurexin と相互作用する蛋白質群を同定した。これらの分子群を解析することにより、従来知られていた active zone 形成を誘導する PTP および neurexin がそれぞれ対応するシナプス後部の膜分子と相互作用する canonical 経路とは異なる相互作用 (non-canonical 経路) の存在を見出した。

PTP の細胞外領域は、3つの Ig ドメイン (Ig1~3) と 4 つもしくは 8 つの III 型フィブロネクチン (fibronectin: FN) ドメイン (FN1~8) が N 末端側から順に並んだ形で構成される。PTP にはスプライスバリエントが存在し、Ig2 内および Ig2 と Ig3 の境界の 2 か所に短いエクソン (ミニエクソン) に対応するペプチド [ミニエクソンペプチド A (mini-exon peptide A: meA) および、ミニエクソンペプチド B (mini-exon peptide B: meB)] が挿入される。9 残基, 6 残基, 3 残基の meA が挿入されたバリエント (A9, A6, A3) と meA が欠失したバリエント (A-) が存在し、meB については、挿入されたバリエント (B+) と欠失したバリエント (B-) の二つのバリエントが存在する。これらの組み合わせで合計 8 種類のバリエントが発現しており、PTP バリエントの発現が脳の各領域や発達時期により変化することを見いだした。IL1RAPL1 は、A9/B+ や A6/B+, A9/B- のバリエントに結合するのに対して、IL-1RAcP は、A9/B+, A6/B+, A3/B+ のバリエントに強く結合する。新たに見出した non-canonical 相互作用の構造基盤を明らかにするために、細胞外領域を培養細胞に発現させ、精製した後に結晶化させ、X 線解析により立体構造を明らかにした。この情報に基づき、相互作用に特異的な変異を導入したマウスを作成し解析することにより、新規 non-canonical 経路が自閉症様行動に対応することを明らかにした。

シナプス接着分子 neurexin family の生理機能を明らかにするために、flox-Nrxn1, flox-Nrxn2, flox-Nrxn3 マウスと小脳顆粒細胞特異的 Cre マウスと掛け合わせることで、小脳顆

粒細胞特異的 neurexin triple KO マウスを作成した。変異マウスの解析から、neurexin 分子は平行線維-プルキニエ細胞シナプスの形成のみならず小脳顆粒細胞の生存にも必須であることを見出した。さらに、neurexin triple KO マウスにおいては、神経栄養因子の取り込みが障害されていることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Mikako Ueno, Tadashi Okamura, Masayoshi Mishina and Yukihito Ishizaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Modulation of long interspersed nuclear element-1 in the mouse hippocampus during maturation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mobile Genetic Elements	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） 10.1080/2159256X.2016.1211980	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 Noriko Isoo, Takae Ohno, Mutsumi Isowaki, Satoshi Fukuda, Naoyuki Murabe, Hiroaki Mizukami, Keiya Ozawa, Masayoshi Mishina, and Masaki Sakurai	4. 巻 6
2. 論文標題 The decline in synaptic GluN2B and rise in inhibitory neurotransmission determine the end of critical period	5. 発行年 2016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/srep34196	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 Hideko Yamamoto, Etsuko Kamegaya, Yoko Hagino, Yukio Takamatsu, Wakako Sawada, Maaya Matsuzawa, Soichiro Ide, Toshifumi Yamamoto, Masayoshi Mishina and Kazutaka Ikeda	4. 巻 112
2. 論文標題 Loss of GluN2D subunit results in social recognition deficit, social stress, 5-HT2C receptor dysfunction, and anhedonia in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 188-197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuropharm.2016.07.036	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 Soichiro Ide, Yuiko Ikekubo, Masayoshi Mishina, Kenji Hashimoto and Kazutaka Ikeda	4. 巻 135
2. 論文標題 Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects of enantiomers of ketamine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 138-140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2017.11.001	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 Kelly Kawabata Galbraith, Kazuto Fujishima, Hiroaki Mizuno, Sung-Jin Lee, Takeshi Uemura, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina, Naoki Watanabe and Mineko Kengaku	4. 巻 24
2. 論文標題 MTSS1 regulation of actin-nucleating formin DAAM1 in dendritic filopodia determines final dendritic configuration of Purkinje cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 95-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.06.013	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 Nicholas J. Jury, Anna K. Radke, Dipanwita Pati, Adrina Kocharian, Masayoshi Mishina, Thomas L. Kash and Andrew Holmes	4. 巻 353
2. 論文標題 NMDA receptor GluN2A subunit deletion protects against dependence-like ethanol drinking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 124-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2018.06.029	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 該当する

1. 著者名 Paul G. Morris, Masayoshi Mishina and Susan Jones	4. 巻 12
2. 論文標題 Altered synaptic and extrasynaptic NMDA receptor properties in substantia nigra dopaminergic neurons from mice lacking the GluN2D subunit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2018.00354	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 該当する

1. 著者名 Masayuki Itoh, Mariko Yamashita, Masaki Kaneko, Hiroyuki Okuno, Manabu Abe, Maya Yamazaki, Rie Natsume, Daisuke Yamada, Toshie Kaizuka, Reiko Suwa, Kenji Sakimura, Masayuki Sekiguchi, Keiji Wada, Mikio Hoshino, Masayoshi Mishina and Takashi Hayashi	4. 巻 38
2. 論文標題 Deficiency of AMPAR-palmitoylation aggravates seizure susceptibility	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 10220-10235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1590-18.2018	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 Masayuki Itoh, Hiroyuki Okuno, Daisuke Yamada, Mariko Yamashita, Manabu Abe, Rie Natsume, Toshie Kaizuka, Kenji Sakimura, Mikio Hoshino, Masayoshi Mishina, Keiji Wada, Masayuki Sekiguchi and Takashi Hayashi	4. 巻 39
2. 論文標題 Perturbed expression pattern of the immediate early gene Arc in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation-deficient mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 61-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12044	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 Sho Hasegawa, Akira Yoshimi, Akihiro Mouri, Yoji Uchida, Hirotake Hida, Masayoshi Mishina, Kiyofumi Yamada, Norio Ozaki, Toshitaka Nabeshima and Yukihiro Noda	4. 巻 148
2. 論文標題 Acute administration of ketamine attenuates the impairment of social behaviors induced by social defeat stress exposure as juveniles via activation of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2018.12.020	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 Soichiro Ide, Yuiko Ikekubo, Masayoshi Mishina, Kenji Hashimoto, and Kazutaka Ikeda	4. 巻 22
2. 論文標題 Cognitive impairment that is induced by (R)-ketamine is abolished in NMDA GluN2D receptor subunit knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 449-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyz025	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masayoshi Mishina
2. 発表標題 From Molecular Regulators of Synapses to Learning and Memory
3. 学会等名 The 14th National Conference of Chinese Pharmacology Society (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Paul G. Morris, Masayoshi Mishina and Susan Jones
2. 発表標題 Activity-dependent downregulation of NMDA glutamate receptors (NMDARs) in mouse substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons
3. 学会等名 The 10th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takashi Hayashi, Mariko Yamashita, Hiroyuki Okuno, Manabu Abe, Maya Yamazaki, Rie Natsume, Kenji Sakimura, Mikio Hoshino and Masayoshi Mishina
2. 発表標題 Effects of antiepileptic agents on GluR palmitoylation-dependent regulation of excitatory-inhibitory balance in brain
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mariko Yamashita, Hiroyuki Okuno, Manabu Abe, Maya Yamazaki, Rie Natsume, Kenji Sakimura, Mikio Hoshino, Masayoshi Mishina and Takashi Hayashi
2. 発表標題 Maintenance of excitatory-inhibitory balance in brain by AMPA receptor palmitoylation
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masayuki Ito, Mariko Yamashita, Hiroyuki Okuno, Manabu Abe, Maya Yamazaki, Rie Natsume, Kenji Sakimura, Mikio Hoshino, Masayoshi Mishina and Takashi Hayashi
2. 発表標題 Palmitoylation-dependent regulation of AMPA receptor expression and excitation-inhibition balance in brain
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植村健, 鈴木絵美, 小池梨絵, 川瀬詩織, 栗原大河, 崎村建司, 三品昌美, 田淵克彦
2. 発表標題 小脳顆粒細胞特異的ニューレキシントリプルノックアウトマウスの作成と解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田端-今井彩子, 畦地健司, 森寿, 三品昌美, 吉田知之
2. 発表標題 マイクロエキソンの選択的スプライシングによってつくりだされるPtprdパリアントの発現解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤政之, 山下真梨子, 山田大輔, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 金子雅規, 貝塚利恵, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇
2. 発表標題 パルミトイル化サイト欠失型AMPA受容体ノックインマウスにおける興奮性神経活動の亢進と発作感受性の上昇
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手聡一郎, 池窪結子, 橋本謙二, 三品昌美, 池田和隆
2. 発表標題 ケタミンの抗うつ作用と認知機能障害におけるNMDA受容体GluN2Dサブユニットの役割
3. 学会等名 第47回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子雅規, 伊藤政之, 山下真梨子, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 貝塚利恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇
2. 発表標題 大脳異常興奮の抑制に関わるAMPA受容体パルミトイル化依存的なシナプス機能制御
3. 学会等名 第47回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Soichiro Ide, Yuiko Ikekubo, Masayoshi Mishina, Kenji Hashimoto and Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 The long-lasting antidepressant effects and the cognitive impairment effects of (R)-ketamine are abolished in NMDA receptor GluN2D subunit knockout mice
3. 学会等名 The 31st International College of Neuropsychopharmacology World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Soichiro Ide, Yuiko Ikekubo, Masayoshi Mishina, Kenji Hashimoto and Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects and the cognitive impairment effects of enantiomers of ketamine
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤政之、金子雅規、阿部学、山崎真弥、夏目里恵、山田大輔、崎村建司、関口正幸、和田圭司、三品昌美、林崇
2. 発表標題 パルミトイル化によるAMPA受容体制御の異常は発作感受性を上昇させる
3. 学会等名 第139回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤政之、山下真梨子、金子雅規、奥野浩行、阿部学、山崎真弥、夏目里恵、山田大輔、貝塚利恵、諏訪麗子、崎村建司、関口正幸、和田圭司、星野幹雄、三品昌美、林崇
2. 発表標題 AMPA受容体パルミトイル化サイトの欠損は発作感受性を上昇させる
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018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
連携研究者	吉田 知之 (YOSHIDA Tomoyuki) (90372367)	富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授 (13201)	
連携研究者	植村 健 (UEMURA Takeshi) (00372368)	信州大学・医学部・准教授 (13601)	