

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08237

研究課題名(和文) MDGAファミリー分子群による興奮性/抑制性シナプス形成と社会性行動の制御

研究課題名(英文) Functional analysis of MDGA family proteins on regulation of synapse formation and social behavior.

研究代表者

山本 融 (Yamamoto, Tohru)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10251480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：MDGAファミリータンパク質はMDGA1とMDGA2の2種類からなる細胞外タンパク質であり、これらはニューロリギンファミリー分子群と相互作用してその機能を抑制することにより、シナプス形成を負に制御し、その「でき過ぎ」を防いでいることを明らかにした。欠失マウスの作製・解析から、MDGA1欠失マウスにおいては、E/Iバランスの抑制側へのシフトと統合失調症様の行動異常が、また、MDGA2欠失マウスにおいては、E/Iバランスの興奮側へのシフトと、これに伴うASD様の社会性行動異常が引き起こされること、および、両欠失マウスの間で、その社会性行動に対照的な異常が認められ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

本研究により、シナプスの「でき過ぎ」を防いでいるシステムの存在とその分子の実態が明らかになるとともに、その機能に干渉することにより、種々の精神神経疾患における分子病態の背景にあると考えられているE/Iバランスを人為的に制御し得ることが示唆された。また、MDGA1・MDGA2両欠失マウスは、E/Iバランスをそれぞれ興奮側・抑制側に偏移させた疾患モデルとしても有用であることが示された。本解析により、高次脳機能統御におけるE/Iバランスの意義があらためて明らかになるとともに、精神神経疾患創薬シーズの獲得に向けた新たな探索プラットフォームを提示できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：MDGAs are GPI-anchored IgSF molecules that consist of two closely related family members: MDGA1 and MDGA2. MDGA1/2 directly associates with Neuroligins to interfere its binding to Neurexin for preventing inappropriately excess synapse formation. We found that loss of MDGA1 induces excess inhibitory synapse formation to cause sensorimotor-gating abnormalities that are early clinical symptom of schizophrenia, and loss of MDGA2 induces excess excitatory synapse formation to cause social behavioral abnormalities related to ASD. We also found that MDGA1- and MDGA2-deficient mice exhibit contrasting social behavioral abnormalities .

研究分野：神経科学

キーワード：自閉スペクトラム症 統合失調症 MDGA1 MDGA2 Neuroligin E/Iバランス シナプス形成

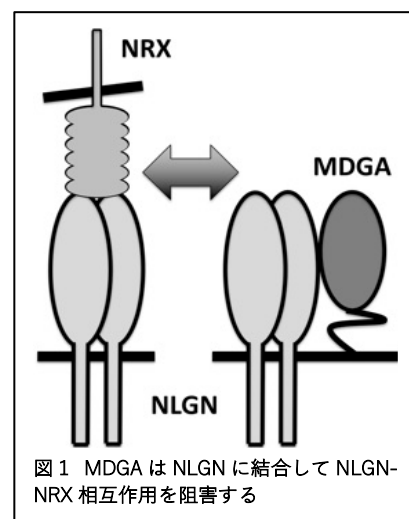
1. 研究開始当初の背景

統合失調症は成人の約1%が発症するコモンディジーズであり (*N. Engl. J. Med.* [2003] 349, 1738) 自閉スペクトラム症 (ASD) の成人有病率も1% (治療 [2012] 94, 1376) におよぶ。発症メカニズムは不明であるが、遺伝的要因と環境要因の複合により発症すると考えられており (*Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* [2011]) 家族集積性は高いものの個々の遺伝子変異の寄与は小さく、多数の関連遺伝子変異の集積により発症リスクが規定されていることが示唆されている (*Nature* [2009] 460, 744)。こうした関連遺伝子の中には、神経回路網の形成・維持に関与するものが多く存在するが、それらのなかでも、興奮性・抑制性シナプスの形成制御に関わる因子の役割が注目を集めている (*Neuron* [2015] 87, 684)。神経への興奮性入力と抑制性入力とのバランス (E/I バランス) は、脳が正常に機能していく上で極めて重要であり、その破綻が統合失調症・ASD等の高次脳機能・社会性行動障害の病理の背景にある、と推測されているからである (*Cell* [2015] 162, 375)。

研究代表者は中枢神経系の発達過程で機能単位選択的に現れる新規因子群を探索・単離し、その機能解析を進めてきた (*Brain Res.* [2006] 1101, 12; *EMBO J.* [2007] 26, 1475; *J. Biol. Chem.* [2009] 284, 36024; *J. Histochem. Cytochem.* [2011] 59, 202; *Dev. Dyn.* [2011] 240, 96; *PLoS One.* [2012] 7, e43058)。その一つ MDGA ファミリー分子群は、イムノグロブリンスーパーファミリーに属する GPI アンカー型の膜タンパク質であり、*Mdga1*・*Mdga2* の2つの遺伝子からそれぞれ特徴的なパターンで発現し、他因子と相互作用して機能すること (*Brain Res.* [2006] 1101, 12) *Mdga1* の欠失により大脳新皮質を構成する特定の興奮性神経群の放射状移動に遅れが生じるが、誕生後の脳構築は正常であること (*Dev. Dyn.* [2011] 240, 96) などを報告してきた。しかしながら、*Mdga1*・*Mdga2* の発現は誕生後も持続していること、*Mdga2* の完全欠失は生後致死となり、大脳新皮質形成過程の微細な異常からは説明しにくいこと、さらに、ヒトのゲノム解析から *Mdga1* は統合失調症との (*Am. J. Med. Genet.* [2008] 147, 1089; *Schizophr. Res.* [2011] 125, 194) *MDGA2* は ASD との (*PLoS Genet.* [2009] 5, e1000536) 連鎖が認められていることから、MDGA ファミリー分子群は、大脳新皮質形成後の神経回路網の成熟・維持の過程において、より重要な役割を果たしているものと想定し、解析を進めた。その結果、MDGA1 は、シナプス形成において中心的な役割を担っている Neurexin-Neuroigin-Shank pathway に直接的に干渉し、なかでも抑制性シナプスの形成に重要な役割を果たしている Neuroigin-2 と直接かつ選択的に結合することにより、抑制性シナプスの形成を負に制御しているであろうことが示唆された (*J. Cell Biol.* [2013] 200, 321 ; 図1)。統合失調症や ASD も、その分子病態の本態はシナプスの形成異常とみることができ、「シナプス病 Synaptopathy」としての病態把握が、その分子病態の理解のための重要なアプローチの一つと考えられている。また、先述したように、興奮性・抑制性シナプスの形成制御に関わる因子群の不具合により引き起こされる E/I バランスの偏りが、これら精神神経疾患の分子病態の背景にあるものと推測されている。こうした中で、新規に単離・解析を進めてきた MDGA1 の欠失は、E/I バランスを抑制側に偏らせることが想定され、また、MDGA2 の欠失も、シナプスの形成制御機構に何らかの影響を及ぼすことが想定された。そこで、これら MDGA ファミリー分子群のシナプス形成制御機構における役割と、その欠失が脳高次機能の発現におよぼす影響を解析することにより、これらの「ありふれた」心の病の理解に資する新しい知見が得られるものと考えた。

2. 研究の目的

Mdga1・*Mdga2* 両 MDGA ファミリー遺伝子の欠失マウスの解析を進め、MDGA ファミリー分子群のシナプス形成制御機構における役割とその重要性を明らかにする。MDGA1 は抑制性シナプス形成を選択的に抑制していることから、その欠失は抑制性シナプスの形成過多をもたらすことが想定されるが、MDGA2 に関しては、どのような形質をもたらさるのかは明らかではない。両遺伝子産物の欠失によりもたらされるシナプス形成異常がどのようなものとなるのか、興奮性/抑制性シナプスの形成制御の観点から解析する。さらに、これら欠失マウスの行動を系統的に解析し、どのような異常が認められるかを明らかにする。特に、*Mdga2* 遺伝子の欠失はヒトにおいて ASD との連鎖が報告されていることから、社会性行動の変化を中心に解析を進める。これにより、MDGA ファミリー分子群による興奮性/抑制性シナプス形成制御機構への関与とその生理的意義を解析するとともに、社会性行動とその制御における MDGA ファミリー分子群の重要性を明らかにし、これらの異常として顕現する精神神経疾患の治療標的としての有用性を検証する。



3. 研究の方法

Mdga1・*Mdga2* 両 MDGA ファミリー遺伝子の欠失マウスを解析し、それぞれのシナプス形成にどのような偏移がもたらされるかを神経解剖学的・電気生理学的に検証する。さらに、両欠失マウスの行動解析を進めることにより、こうしたシナプス形成バランスの偏移が、社会性行動を始めとする高次脳機能の発現にどのような影響をもたらすかを行動学的に解析する。さらに、こうした異常を矯正しうる薬剤を、両 MDGA ファミリー遺伝子の欠失がもたらす E/I バランスの正常化という観点から探索し、その効果を検証する。

4. 研究成果

Mdga1 欠失マウスの解析を進め、MDGA1 の欠失により (1) 抑制性シナプス数の選択的増加 (2) mIPSC 頻度の選択的増加 (3) 海馬 LTP の減退 (4) 興奮性薬剤への抵抗性 (5) 記憶学習の障害 (6) プレパルス抑制の低下 (7) モノアミン代謝の変動 が認められることを明らかにし、発表した (*Cell Rep.* [2017] 21, 3637; *Neurosci. Lett.* [2020] 716, 134677)。解析結果の概略は以下の通りである。

Mdga1 の中枢神経系における発現は、既に報告した (*Dev. Dyn.* [2011] 240, 96) 領域において、成人期を超えて継続し、中でも海馬 CA1 においてもっとも強い発現が観察された。そこで、以後の神経解剖学的・電気生理学的解析を海馬 CA1 領域を中心に行うこととし、解析を進めた。その結果、*Mdga1* は興奮性神経に選択的に発現されており、組織化学的な解析をおこなったところ、CA1 錐体細胞の細胞体に形成される抑制性シナプス数が選択的に増加していることが明らかになった。電気生理学的な解析を進めた結果、抑制性単シナプス応答の選択的上昇と mIPSC 頻度の上昇が確認されたことから、MDGA1 の欠失により E/I バランスが抑制側に偏移しうることが明らかとなった。この E/I バランスの抑制側への偏移により海馬神経回路網が抑制側に偏移しているかを確認するために、カイニン酸等による興奮性誘導に対する神経回路網の抵抗性を調べたところ、抵抗性の上昇が確認された。E/I バランスの抑制側への偏移がシナプス可塑性に影響を与えるかを検証するために、海馬 CA1 細胞における標準的プロトコールによる LTP を解析したところ、その減少が認められた。そこで、海馬依存性の学習記憶能力を行動科学的に解析したところ、その低下が観察された。さらに、統合失調症患者で認められる感覚運動情報統御の異常を検証したところ、プレパルス抑制の低下が確認されるとともに、全脳的なドーパミン系の亢進と前頭葉におけるセロトニン系の亢進が示唆された。

以上のことから、MDGA1 の欠失により E/I バランスが抑制側に偏移し、それにより統合失調症の中核症状の一つである認知機能障害が認められることを明らかにし、*Cell Rep.* と *Neurosci. Lett.* にその解析結果を発表した。また、社会性行動においては、野生型に比してより積極的な行動が観察されるとともに、社会的闘争行動において優位を占める傾向が認められた。社会的闘争行動に関しては、その制御に重要な役割を果たしている中隔核-手綱核-脚間核において *Mdga1* の発現が認められており、その欠失による抑制性シナプス形成抑制は、こうした表現形質を説明しうる。今後の解析により、こうした社会性行動の制御やその異常によりもたらされる疾患の治療に資する知見が得られるものと想定される。なお、*Mdga1* 欠失マウスを用いた行動薬理学的解析により、E/I バランスの抑制側への偏移に基づく高次脳機能障害の少なくとも一部は、新たに見出した適応外処方薬の急性投与により回復可能であることを見出している。このことから、このマウスに認められるような E/I バランス異常が主因である疾患は、成人期においても投薬により回復可能であり、こうした薬剤の探索に当該マウスが有用であることが示唆された。

さらに、*Mdga2* 欠失マウスの解析を進め、MDGA2 の欠失により (1) 興奮性シナプス数の選択的増加 (2) mEPSC 頻度・強度の選択的増加 (3) 海馬 LTP の異常 (4) 全脳の興奮性の上昇 (5) 記憶学習の障害 (6) 社会性行動の減退 が認められることを明らかにし、発表した (*Neuron* [2016] 91, 1052)。解析結果の概略は以下の通りである。

MDGA2 の Neurologin との結合を検証したところ、MDGA1 とは異なり、Neurologin-1, Neurologin-2 双方に結合活性があり、*in vitro* においては、興奮性・抑制性両シナプス形成の阻害活性を有することが示された。しかしながら、*Mdga2* 欠失マウスを作製し、その解析を進めたところ、組織化学的解析からは、興味深いことに興奮性シナプス数が選択的に増加していることが明らかとなり、その欠失は興奮性シナプス数の選択的上昇をもたらすことが示された。電気生理学的な解析からも、mEPSC の選択的な頻度・強度上昇が観察されることから、MDGA2 の欠失により E/I バランスが興奮側に偏移しうることが明らかとなった。E/I バランスの興奮側への偏移がシナプス可塑性に影響を与えるかを検証するために、海馬 CA1 細胞における標準的プロトコール

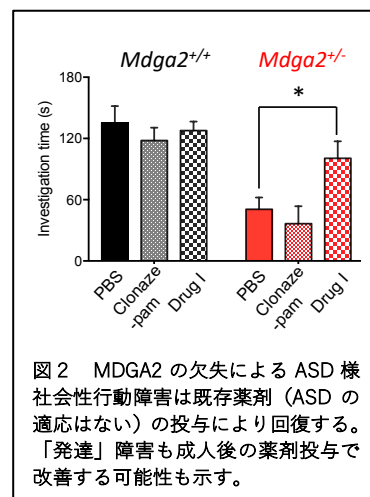
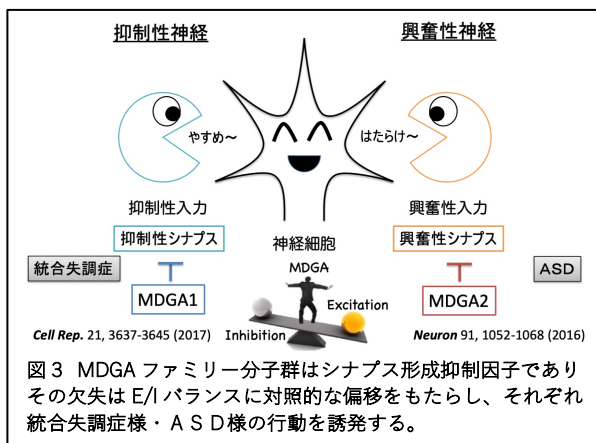


図2 MDGA2 の欠失による ASD 様社会性行動障害は既存薬剤 (ASD の適応はない) の投与により回復する。「発達」障害も成人後の薬剤投与で改善する可能性も示す。

ルによる LTP を解析したところ、その増加が認められ、また、より長期にわたり増強が維持される刺激を与えた場合にはその減少が認められた。こうした LTP の形成異常が観察されたことから、海馬依存性の学習記憶能力を行動科学的に解析したところ、その低下が観察された。さらに、社会性行動を解析したところ、対マウス選択的な無関心と反復行動といった ASD 様の社会性行動異常が観察された。また、全脳的な興奮性の亢進が生じていることが Ca^{2+} イメージングにより示された。

以上のことから、MDGA2 の欠失により E/I バランスが興奮側に偏移し、それにより ASD 様社会性行動異常が認められることを明らかにし、*Neuron* にその解析結果を発表した。このように、社会性行動においてはより消極的な行動が観察されたが、その一部は E/I バランスの正常化の観点から探索し、新たに見出した適応外処方薬の急性投与により回復可能であることを見出している (図 2)。このことから、このマウスに認められるような E/I バランス異常が主因となっている ASD に関しては、成人期においても投薬により回復可能であり、こうした薬剤の探索に当該マウスが有用であることが示唆された。

これらの解析により、MDGA ファミリー分子群は、シナプス形成の「でき過ぎ」を抑制している、シナプス形成抑制因子であり、その欠失により、MDGA1 の欠失では E/I バランスの抑制側への、また、MDGA2 の欠失では E/I バランスの興奮側への偏移がそれぞれもたらされることが示された (図 3)。また MDGA1 の欠失は統合失調症様の、MDGA2 の欠失は ASD 様の行動異常が引き起こされ、社会性行動においては、それぞれ対照的な行動傾向が認められた。本研究により、MDGA ファミリーに属する 2 種の因子は、それぞれの欠失が E/I バランス・社会性行動において、本項の記載から読み取れるように、鏡像的な表現型をもたらすことが明らかになるとともに、それぞれの異常は適応外既存薬の急性投与により、いわゆる「発達障害」の範疇にくくられる異常についても、成人期以降の投薬により改善が可能であることが示唆された。これらの結果は、MDGA ファミリー分子群の機能に介入することにより、E/I バランスを人為的に制御して社会性行動傾向を統御し得ることを示しており、これら「シナプス病」の治療薬探索の有望な新規標的を提示し得たものと考えている。さらに研究を進めていくことにより、こうした難治性精神神経疾患の分子病態の理解と治療薬の開発につなげていけるものと期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakano Y, Hirooka K, Chiba Y, Ueno M, Ojima D, Hossain MR, Takahashi H, Yamamoto T, Kiuchi Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Retinal ganglion cell loss in 1 kinesin-1 cargo Alcadein deficient mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2363-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 Hossain MR, Jamal M, Tanoue Y, Ojima D, Takahashi H, Kubota T, Ansary TM, Ito A, Tanaka N, Kinoshita H, Kishimoto Y, Yamamoto T.	4. 巻 716
2. 論文標題 MDGA1-deficiency attenuates prepulse inhibition with alterations of dopamine and serotonin metabolism: An ex vivo HPLC-ECD analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci. Lett.	6. 最初と最後の頁 134677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134677.	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 Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Masters CL, Rowe CC, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Decrease in p3-A β 37 and p3-A β 40, products of Alcadein generated by -secretase cleavages, in aged monkeys and patients with Alzheimer's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimers Dement. TCR1	6. 最初と最後の頁 740-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2019.09.015.	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 Connor SA, Ammendrup-Johnsen I, Kishimoto Y, Karimi Tari P, Cvetkovska V, Harada T, Ojima D, Yamamoto T, Wang YT, Craig AM.	4. 巻 21
2. 論文標題 Loss of Synapse Repressor MDGA1 Enhances Perisomatic Inhibition, Confers Resistance to Network Excitation, and Impairs Cognitive Function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3637-3645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.11.109.	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 Connor SA, Ammendrup-Johnsen I, Chan AW, Kishimoto Y, Murayama C, Kurihara N, Tada A, Ge Y, Lu H, Yan R, LeDue JM, Matsumoto H, Kiyonari H, Kirino Y, Matsuzaki F, Suzuki T, Murphy TH, Wang YT, Yamamoto T, Craig AM.	4. 巻 91
2. 論文標題 Altered Cortical Dynamics and Cognitive Function upon Haploinsufficiency of the Autism-Linked Excitatory Synaptic Suppressor MDGA2.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1052-1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2016.08.016.	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 Shinohara N, Nakamura T, Abe Y, Hifumi T, Kawakita K, Shinomiya A, Tamiya T, Tokuda M, Keep RF, Yamamoto T, Kuroda Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 d-Allose Attenuates Overexpression of Inflammatory Cytokines after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Gerbil.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Stroke Cerebrovasc. Dis.	6. 最初と最後の頁 2184-2188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.030.	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17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 多田 篤史, 田之上 優, 黒川 直弘, 窪田 剛志, 津島 希海, 尾嶋 大喜, Razib Hossain, 高橋 弘雄, 岸本 泰司, 山本 融
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1の欠失による精神神経疾患様行動異常と、これを抑止する薬剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 利治, 後藤 直也, 林 理沙, 羽田 沙緒里, 山本 融
2. 発表標題 Alcadein 欠損マウスにおけるAPPのアミロイド生成的代謝の促進機構
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 満間 百音、白木 柚葉、齊藤 遥、高田 律子、山本 融、高田 慎治、羽田 沙緒里、鈴木 利治
2. 発表標題 キネシン-1によるFrizzledの軸索輸送が神経終末のWntシグナルを制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 弘雄, 朝比奈 諒, 山本 融, 坪井 昭夫
2. 発表標題 神経活動依存的な転写因子Npas4は脳梗塞に伴う細胞死を抑制する
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 山本 融, 尾嶋 大喜, Razib Hossain, 多田 篤史, 黒川 直弘, 長澤 研, 琢磨 和晃, 中井 雄規, 高橋 弘雄, 富永 貴志, 岸本 泰司
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGAファミリー分子群の欠失が引き起こすE/Iバランス偏移がもたらす認知・行動異常
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 Toshiharu Suzuki, Naoya Goto, Haruka Saito, Saori Hata, Tohru Yamamoto
2. 発表標題 Enhanced - and ' -cleavages of APP in Alcadein knockout mouse brain
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野裕貴 小野葵 小林守 高砂縁 村山千明 尾嶋大喜 山本融 廣岡一行
2. 発表標題 Alcadein ノックアウトマウスは加齢で網膜神経節細胞が脱落する
3. 学会等名 第122回 日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Nakano, Aoi Ono, Mamoru Kobayashi, Yukari Takasago, Chiaki Murakami, Daiki Ozima, Tohru Yamamoto, Kazuyuki Hirooka
2. 発表標題 Retinal Ganglion Cell Loss in Alcadein Knockout Mice.
3. 学会等名 ARVO 2018: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 融 Steven A. Connor Ina Ammendrup-Johnsen 岸本 泰司 原田 岳 尾嶋 大喜 Razib Hossain Ann Marie Craig
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA1の欠損は興奮/抑制バランスの抑制側へのシフトによる学習・記憶障害をもたらす
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Steven Connor, Ina Ammendrup-Johnsen, Yasushi Kishimoto, Parisa Karimi Tari, Vedrana Cvetkovska, Takashi Harada, Daiki Ojima, Tohru Yamamoto, Yu Tian Wang, Ann Marie Craig
2. 発表標題 Synaptopathies associated with loss of MDGAs.
3. 学会等名 17th Annual Molecular and Cellular Cognition Society Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Razib Hossain, 多田 篤史, 黒川 直弘, 長澤 研, 琢磨 和晃, 尾嶋 大喜, 高橋 弘雄, 岸本泰司, 山本 融
2. 発表標題 MDGAファミリー分子群の欠失が引き起こすE/I バランス偏移に伴う認知・行動異常の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青野 仁美, 藤原 友佳, 尾嶋 大喜, 山本 融, 岸本泰司
2. 発表標題 マウスモデルを用いたプラセボおよびノセボ反応条件づけの開発と評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 融 Steven A. Connor 岸本 泰司 Ina Ammendrup-Johnsen 栗原 直和 村山 千明 尾嶋 大喜 Razib Hossain 鈴木 利治 Ann Marie Craig
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA2のヘミ欠損は興奮/抑制バランスの興奮側へのシフトによるASD様の社会性行動異常をもたらす
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 山本 融 Steven A. Connor 岸本 泰司 Ina Ammendrup-Johnsen 原田 岳 尾嶋 大喜 Razib Hossain Ann Marie Craig
2. 発表標題 MDGA1は抑制性シナプス形成抑制因子であり、その欠損は興奮性の抑制と学習・記憶能力の障害をもたらす
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Connor SA, Ammendrup-Johnsen I, Chan AW, Kishimoto Y, Murayama C, Ojima D, Kurihara N, Tada A, Ge Y, Lu H, Yan R, LeDue JM, Matsumoto H, Kiyonari H, Kirino Y, Matsuzaki F, Suzuki T, Murphy TH, Wang YT, Yamamoto T, Craig AM.
2. 発表標題 Haploinsufficiency of the neuronal surface protein MDGA2 enhances excitatory synapse development, alters cortical circuit dynamics and yields behavioral phenotypes consistent with autism in mice.
3. 学会等名 Society for Neuroscience annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本 融 Steven A. Connor 岸本 泰司 Ina Ammendrup-Johnsen 栗原 直和 村山 千明 鈴木 利治 Ann Marie Craig
2. 発表標題 シナプス形成抑制因子MDGA2のヘミ欠失マウスは興奮性入力の亢進によりもたらされる自閉症スペクトラム障害のモデルとなる
3. 学会等名 第39回分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本 融 Steven A. Connor 岸本 泰司 Ina Ammendrup-Johnsen 栗原 直和 村山 千明 尾嶋 大喜 Razib Hossain 鈴木 利治 Ann Marie Craig
2. 発表標題 MDGA2は興奮性シナプス形成抑制因子であり、そのヘミ欠損は興奮性の亢進とASD様の行動異常をもたらす
3. 学会等名 日本薬学会第137年
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 パーキンソン病の診断指標	発明者 山本 融 他	権利者 香川大学 他
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-033661	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

シナプスの形成抑制タンパク質MDGA2のヘミ欠損は自閉症スペクトラム様の異常をもたらす
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/14652>
 香川大学教員の研究成果について
http://www.kagawa-u.ac.jp/files/4714/7330/1707/0908_kenkyuseika.pdf
 香川大学医学部教員の研究成果について
<http://www.med.kagawa-u.ac.jp/topics/other/yamamoto/>

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	岸本 泰司 (KISHIMOTO Yasushi) (90441592)	徳島文理大学・香川薬学部・教授 (36102)	