慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	補体ファミリー分子によるシナプス形成・維持・除去と可塑性制御機構の解明
Sub Title	Regulation of synapse formation, maintenance, elimination and plasticity by C1q family proteins
Author	柚崎, 通介(Yuzaki, Michisuke) 武内, 恒成(Takeuchi, Kōsei)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	脳の作動原理および精神･神経疾患の病態を理解するためには、神経回路の基盤をなすシナプスがどのように形成され、生涯にわたって改変されていくのかを解明することが必須である。本研究では、私たちが発見した新しいシナプス形成分子である補体ファミリー分子Cbln1およびC1qL1-3に焦点をあて、小脳・海馬の代表的な神経回路においてどのように分泌され、どのように機能するのかを明らかにすることに成功した。 Abnormal synaptic connections contribute to various neuropsychiatric, neurodevelopmental and neurological disorders, such as autism spectrum disorders, schizophrenia and Alzheimer's dementia. However, it has remained largely unclear how vast numbers of connections are precisely established, maintained, and modified throughout life. In this study, we addressed this question by focusing on a new class of synaptic organizers, C1q family proteins. We have demonstrated how Cbln1, C11L1-3 proteins are released and functions in representative neural circuits of the hippocampus and the cerebellum.
Notes	研究種目 : 基盤研究 (S) 研究期間 : 2015 ~ 2019 課題番号 : 15H05772 研究分野 : 総合生物、神経科学、神経生理学・神経科学一般
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15H05772seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ９ 月 １４ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(S)
研究期間：2015～2019
課題番号：１５Ｈ０５７７２

研究課題名（和文）補体ファミリー分子によるシナプス形成・維持・除去と可塑性制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of synapse formation, maintenance, elimination and plasticity by C1q family proteins

研究代表者
柚崎　通介（YUZAKI, Michisuke）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：４０３６５２２６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　 135,800,000円

研究成果の概要（和文）：脳の作動原理および精神･神経疾患の病態を理解するためには、神経回路の基盤をなすシナプスがどのように形成され、生涯にわたって改変されていくのかを解明することが必須である。本研究では、私たちが発見した新しいシナプス形成分子である補体ファミリー分子Cbln1およびC1qL1-3に焦点をあて、小脳・海馬の代表的な神経回路においてどのように分泌され、どのように機能するのかを明らかにすることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
精神・神経疾患において、脳領域間をつなぐシナプス結合に異常があることが近年明らかになってきた。本研究では、私たちが発見した補体ファミリー分子に焦点をあてて、この問いに挑んだ。近年、てんかんに伴って補体ファミリー分子Cbln1の発現が低下することによって自閉症を示すことが報告された。また、補体ファミリー分子の結晶構造に基づいて新たに開発した人工シナプスコネクターを投与すると、小脳失調やアルツハイマー病モデルマウスの症状を大幅に寛解させることもわかってきた。このように、シナプス形成分子の基礎的知見は発達障害や精神・神経疾患の病態や新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Abnormal synaptic connections contribute to various neuropsychiatric, neurodevelopmental and neurological disorders, such as autism spectrum disorders, schizophrenia and Alzheimer’s dementia. However, it has remained largely unclear how vast numbers of connections are precisely established, maintained, and modified throughout life. In this study, we addressed this question by focusing on a new class of synaptic organizers, C1q family proteins. We have demonstrated how Cbln1, C1QL1-3 proteins are released and functions in representative neural circuits of the hippocampus and the cerebellum.

研究分野：総合生物、神経科学、神経生理学・神経科学一般

キーワード：ニューロン　シナプス　神経回路　グルタミン酸受容体　補体

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

ヒトの脳を構成するシナプスは発達期に形成されるとともに、神経活動に応じて生涯にわたって改変され続ける。近年、この過程を司るさまざまなシナプス形成分子が同定された。またこれらの分子をコードする遺伝子変異によって自閉スペクトラム症や統合失調症などの発達障害や精神疾患の一部が引き起こされることが分かってきた。しかし、シナプス形成分子が、生体内のどの神経回路においてどのようにシナプス形成・維持・除去過程を制御するのか、あるいは既に存在するシナプスの性質をどのように機能的に修飾するのかについては未解明の点が多い。

自然免疫系において異物認識と除去を行う補体 C1q に似た「補体ファミリー分子」が、免疫系のみでなく、糖・脂質代謝を制御することが注目されている。私たちは同ファミリーに属する Cbln1 が、小脳においてシナプス形成・維持を行うことを世界に先駆けて発見した。その後、補体ファミリー分子が新しいシナプス制御分子であることが注目を集めてきた。

２．研究の目的

中枢神経系には Cbln1 の他に Cbln2–4, C1q-like (C1ql)1–4 等の補体ファミリー分子が発現する。そこでこれらの分子がどのようにシナプス形態と機能を制御するのかを海馬・小脳の神経回路をモデルとして明らかにする。またこれらの分子群が神経活動・炎症・代謝経路によってどのように調節されるかを解明し、神経系・免疫系・代謝系を結ぶ新しい分子機構の理解を進める。

３．研究の方法

補体ファミリーのうち、Cbln1-4、C1ql1-4、C1q の 9 つの分子に焦点を当て、以下の 3 つの目標を達成することによって、補体ファミリーによる新しいシナプス形成・制御機構の全容に迫る。

目標 1　シナプス形成・可塑性制御機構の解明

小脳（顆粒細胞－プルキンエ細胞シナプス、下オリーブ核-プルキンエ細胞シナプス）および海馬（嗅内野- CA1、嗅内野-歯状回シナプス、歯状回- CA3　シナプス）の 5 つの神経回路をモデルとして、補体ファミリー分子がシナプス前後における特異的受容体を介して、いつ、どのように成熟脳におけるシナプスの形成・消滅を支え、かつ機能的シナプス可塑性を制御するのかを解明する。

目標 2　神経活動・代謝・炎症による制御機構の解明

神経活動や炎症によるシナプス制御機構を解明するために、補体ファミリー分子が神経活動に応じて、どの細胞のどの部位から、どのような機構で放出されるのかを明らかにする。また肝・筋・脂肪細胞や単球・ミクログリアなど神経細胞以外の細胞で合成される補体ファミリー分子（C1q, C1ql2-4）がシナプス機能にどのように関与するのかを解明する。

目標 3　分子の操作による神経回路と個体行動の制御

目標 1，2 の知見を活用し補体ファミリー分子を操作することによって、成熟脳において神経回路と個体行動を制御する。

４．研究成果

Cbln1 は平行線維–プルキンエ細胞シナプスを強力に誘導する。Cbln1 はシナプス前部と後部で、それぞれ Neurexin (Nrx) および δ2 型グルタミン酸受容体 (GluD2) と結合する。私たちは Nrx-Cbln1-GluD2 三者複合体の結晶構造を解くことに初めて成功し、この強力なシナプス接着能は、これらの分子群がもつ回転対称性による avidity 効果による高い結合親和性に由来することを解明した (**目標 1**; Science ’16)。

GluD2 はグリア細胞から分泌される D-セリンと結合することによって、シナプス後部において AMPA 型グルタミン酸受容体　(AMPAR)　のエンドサイトーシスを引き起こすことを私たちはこれまでに見出した (Nat Neurosci ’11)。その結果、シナプス伝達が長期抑圧 (LTD) されることが小脳における運動学習を担うと考えられている。面白いことに、GluD2 は D-セリンに結合するだけではシナプス可塑性を誘導できず、Cbln1 と同時に結合することが必須であることが明らかになった (**図 1**; Science ’16)。このように、シナプス後部のグルタミン酸受容

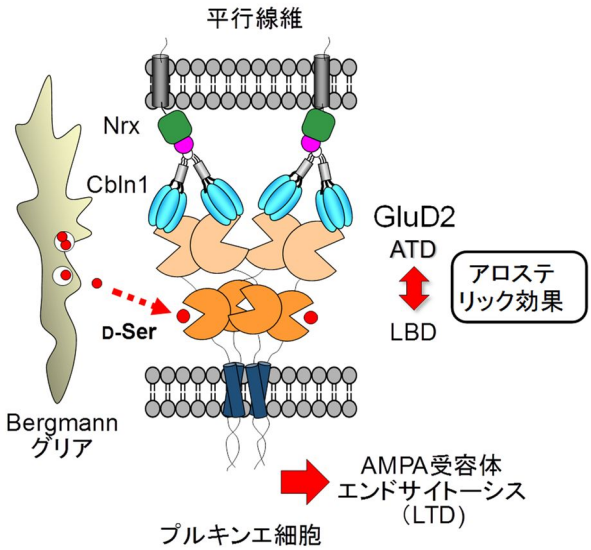

図 1 GluD2 の LTD 制御作用のシナプス前部による調節。リガンド結合ドメイン(LBD)への D-Ser 結合とアミノ末端ドメイン(ABD)への Cbln1 結合はアロステリックに相互作用する。

体の機能が、シナプス前部の分子やグリア細胞によって協調的に調節されるという新しい概念を提出した(目標１; Trends Neurosci ’17; Curr Opin Neurobiol ‘17)。

プルキンエ細胞へのもう一つの興奮性入力である登上線維は、発達期に 1 本が強化され残りが刈り込まれる。しかし、この 2 つの過程がどのように連動するのかはよく分かっていなかった。私たちは登上線維が分泌する補体ファミリー分子 C1ql1 が、プルキンエ細胞に発現する Bai3 と結合することによって、この 2 つの過程を制御することを初めて明らかにした(目標１; Neuron ‘15)。

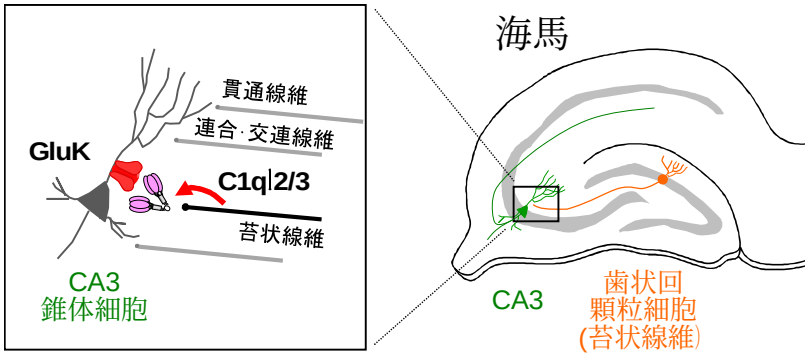

図 2 海馬 CA3 細胞における入力層選択的なカイニン酸受容体（KAR）局在は苔状線維が分泌する C1ql2/3 が決定する

Cbln1 は小脳外においてもさまざまな脳部位に発現する。私たちは嗅内野に発現する Cbln1 が貫通線維を経て海馬に分泌され、認知機能に関与することを明らかにした (目標１; J Neurosci ‘16)。

海馬 CA3 錐体細胞の樹状突起では、苔状線維とシナプスを作る透明層 にのみカイニン酸型グルタミン酸受容体 (KAR) が局在する。速い興奮性シナプス伝達は主に AMPAR によって担われるが、KAR はチャネル閉口速度が遅いことから、海馬 CA3 錐体細胞において苔状線維活動を時間的および空間的に加算する際に重要な機能を果たすと考えられている。しかし、どのようにして KAR が透明層に局在化できるのかは長年謎であった。私たちは苔状線維が分泌する C1ql2 と C1ql3 が、シナプス後部の KAR の局在を決定することを初めて明らかにした (目標１; 図２; Neuron ’16)。苔状線維は側頭葉てんかん時に過剰に発芽し、KAR 活性化を介してんかん焦点となる。私たちは発芽した苔状線維が C1ql2/3 を分泌することによって同部位に KAR を集積させることを見いだした。この発見はてんかんへの新規治療法という観点からも注目を浴びている。以上のように補体ファミリー分子群によるシナプス制御機構について新しい概念を打ち立てつつある (目標１; Ann Rev Physiol ’18)。

補体ファミリー分子の特徴は神経活動や炎症による制御を受けることである。私たちは Cbln1 が神経活動によって Ca^{2+}依存的に軸索末端から分泌されることを発見した。Cbln1 は神経活動によって分泌される初めてのシナプス形成分子である。また Cbln1 はライソゾーム酵素とともに分泌されるという新しい分泌経路をとることが分かった (目標 2; 図 3; Neuron ‘19)。 一方、炎症と密接な関係を有する補体 C1q は、中枢神経系ではシナプス刈り込みを制御する。しかしその受容体については長年の謎であった。私たちは初めて C1q 受容体の同定に成功した (目標２; in preparation)。

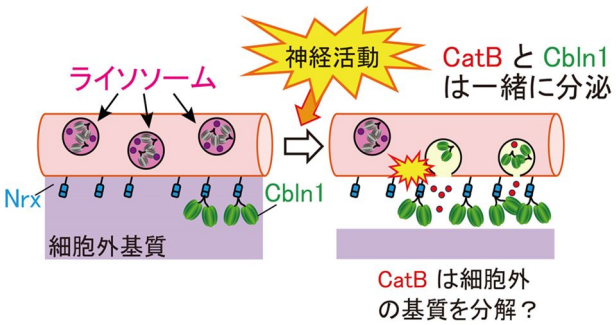

図 3 シナプスを形成するための分子 Cbln1 は、細胞外基質を分解できる酵素 CatB とともに分泌される

Cbln1 遺伝子を欠損するマウスでは平行線維—プルキンエ細胞間のシナプス数が激減して小脳失調を示す。このマウスの小脳に Cbln1 タンパク質を一回投与するだけで、成熟後のマウスであっても運動失調が一過性に回復することをこれまでに報告した。歩行の各種パラメータを解析することによって、Cbln1 による歩行失調制御とその改善メカニズムを明らかにした (目標３; Sci Rep ’18)。また補体ファミリー分子の結晶構造に基づいた Cbln1 と Nptx の人工キメラタンパク質 CPTX の開発に成功し、小脳および海馬に投与することにより神経回路を変化させるだけでなく、個体レベルでの小脳失調や Alzheimer 病モデルマウスの認知機能、さらに脊髄損傷後の運動機能を大きく改善させることを見出した (目標 3; submitted)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計22件（うち査読付論文　22件／うち国際共著　6件／うちオープンアクセス　4件）

１．著者名 Takeuchi E, Ito-Ishida A, Yuzaki M, Yanagihara D.	４．巻 8
２．論文標題 Improvement of cerebellar ataxic gait by injecting Cbln1 into the cerebellum of cbln1-null mice.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Scientific Rep.	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/s41598-018-24490-0	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 Kakegawa W, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, Yuzaki M*, Matsuda S	４．巻 99
２．論文標題 Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Neuron	６．最初と最後の頁 985-998
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2018.07.034	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 Nozawa K, Hayashi A, Motohashi J, Takeo YH, Matsuda K, Yuzaki M.	４．巻 17
２．論文標題 Cellular and Subcellular Localization of Endogenous Neuroligin-1 in the Cerebellum.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Cerebellum	６．最初と最後の頁 709-721
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12311-018-0966-x.	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 Kono M, Kakegawa W, Yoshida K, Yuzaki M.	４．巻 597
２．論文標題 Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 J Physiol.	６．最初と最後の頁 903-920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP276794,	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 Xie M-J, Ishikawa Y, Yagi H, Iguchi T, Oka Y, Kuroda K, Iwata K, Kiyonari H, Matsuda S, Matsuzaki H, Yuzaki M, Fukazawa Y, Sato M.	4．巻 9
2．論文標題 PIP3-Phldb2 is crucial for LTP regulating synaptic NMDA and AMPA receptor density and PSD95 turnover.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Scientific Rep.	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/s41598-019-40838-6.	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 Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kohda K, Yuzaki M.	4．巻 102(6)
2．論文標題 Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Neuron	6．最初と最後の頁 1184-1198.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.044.	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 Yuzaki M	4．巻 80
2．論文標題 Two classes of secreted synaptic organizers in the central nervous system	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Annu Rev Physiol	6．最初と最後の頁 243-262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1146/annurev-physiol-021317-121322	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 Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M, Watanabe M.	4．巻 114
2．論文標題 Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6．最初と最後の頁 7438-7443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1617330114	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 Wakayama S, Kiyonaka S, Arai I, Kakegawa W, Matsuda S, Ibata K, Nemoto YL, Kusumi A, Yuzaki M, Hamachi I.	4．巻 8
2．論文標題 Chemical labeling for visualizing native AMPA receptors in live neurons.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Nature Commun	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/ncomms14850	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 Kayama Y, Shibata M, Takizawa T, Ibata K, Shimizu T, Ebine T, Toriumi H, Yuzaki M, Suzuki N.	4．巻 38(5)
2．論文標題 Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Cephalalgia	6．最初と最後の頁 833-845
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0333102417712719	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 Matsushita M, Nakatake Y, Arai I, Ibata K, Kohda K, Goparaju SK, Murakami M, Sakota M, Chikazawa-Nohtomi N, Ko SBH, Kanai T, Yuzaki M, Ko MSH.	4．巻 490
2．論文標題 Neural differentiation of human embryonic stem cells induced by the transgene-mediated overexpression of single transcription factors.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6．最初と最後の頁 296-301
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2017.06.039.	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 Shiihashi G, Ito D, Arai I, Kobayashi Y, Hayashi K, Otsuka S, Nakajima K, Yuzaki M, Itohara S, Suzuki N.	4．巻 24
2．論文標題 Dendritic Homeostasis Disruption in a Novel Frontotemporal Dementia Mouse Model Expressing Cytoplasmic Fused in Sarcoma.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 EBioMedicine	6．最初と最後の頁 102-115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebiom.2017.09.005.	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 Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, Sugaya Y, Miura E, Kakegawa W, Yamasaki M, Konno K, Uchigashima M, Abe M, Watanabe I, Kano M, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M	4．巻 90
2．論文標題 Transsynaptic Modulation of Kainate Receptor Functions by C1q-like Proteins	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Neuron	6．最初と最後の頁 752-767
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2016.04.001	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 Kiyonaka S, Kubota R, Michibata Y, Sakakura M, Takahashi H, Numata T, Inoue R, Yuzaki M & Hamachi I	4．巻 8
2．論文標題 Allosteric activation of membrane-bound glutamate receptors using coordination chemistry within living cells	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Nature Chemistry	6．最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi:10.1038/nchem.2554	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 Elegheert J, Kakegawa W, Clay JE, Shanks N, Behiels E, Matsuda K, Kohda K, Miura E, Rossmann M, Mitakidis N, Motohashi J, Chang VT, Siebold C, Greger IH, Nakagawa T, Yuzaki M, Aricescu AR,	4．巻 353
2．論文標題 Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Science	6．最初と最後の頁 295-299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.aae0104	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 Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, Yuzaki M	4．巻 36
2．論文標題 Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Journal of Neuroscience	6．最初と最後の頁 11801-11816
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0322-16.2016	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	4．巻
Michisuke Yuzaki	45
2．論文標題	5．発行年
The C1q complement family of synaptic organizers: not just complementary	2017年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Current Opinion in Neurobioilogy	9-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.conb.2017.02.002	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名	4．巻
Yuzaki M, Aricescu AR	40
2．論文標題	5．発行年
A GluD Coming-Of-Age Story	2017年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Trends in Neuroscience	138-150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.tins.2016.12.004	有
オープンアクセス	国際共著
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	該当する

1．著者名	4．巻
Imaizumi K, Sone T, Ibata K, Fujimori K, Yuzaki M, Akamatsu W, Okano H.	Volume 5, Issue 6,
2．論文標題	5．発行年
Controlling the Regional Identity of hPSC-Derived Neurons to Uncover Neuronal Subtype Specificity of Neurological Disease Phenotypes	2015年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Stem Cell Reports	1010-1022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Gallimore AR, Aricescu AR, Yuzaki M, Calinescu R.A	1004664
2．論文標題	5．発行年
Computational Model of the GluA2-Y876/GluA2-S880 Master Switch for Cerebellar Long-Term Depression	2016年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
PLOS Computational Biology	-
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1371	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	該当する

１．著者名 Kakegawa W, Mitakidis N, Miura E, Abe M, Matsuda K, Takeo YH, Kohda K, Motohashi J, Takahashi A, Nagao S, Muramatsu SI, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M.	４．巻 Volume 85, Issue 2
２．論文標題 Anterograde C1ql1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum.	５．発行年 2015年
３．雑誌名 Neuron	６．最初と最後の頁 p316-329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016	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 Hayashi Y, Nishimune H, Hozumi K, Saga Y, Harada A, Yuzaki M, Iwatsubo T, Kopan R, Tomita T.	４．巻 6
２．論文標題 A novel non-canonical Notch signaling regulates expression of synaptic vesicle proteins in excitatory neurons	５．発行年 2016年
３．雑誌名 Sci Rep.	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/srep23969.	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

〔学会発表〕　計21件（うち招待講演　20件／うち国際学会　20件）

１．発表者名 柚崎　通介
２．発表標題 補体ファミリーによるシナプス調節機構の解明に向けて
３．学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Takahiro Aimi, Wataru Kakegawa and Michisuke Yuzaki
２．発表標題 C1ql1-Bai3 Signaling Dynamically Modulates Climbing Fiber Synapses in Adult Cerebellum
３．学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) Congress（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
How to Scrap & Build Synapses: New Tools to Modify Function & Structure

３．学会等名
Cold Spring Harbor Asia Conferences（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
ew Approaches to Old Problems: Towards Understanding Cerebellar LTD/LTP

３．学会等名
The 75th Fujihara Seminar（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Kono M., Kakegawa W., Yuzaki M.

２．発表標題
Where's the receptor?-Finding NMDA receptor responsible for cerebellar LTD

３．学会等名
SRCA2018（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Bridge Over Troubled Synapses: Functional & Structural Insights. Symposium on the innovative progress of neuroscientific research through the use of advanced animal models.

３．学会等名
Brain Research Institute,（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Bridge Over Troubled Synapse: C1q Proteins, GluD Receptors, and Beyond.

３．学会等名
Special Lecture, Society for Neuroscience（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Transsynaptic modulation by extracellular protein scaffolds (ESPs).

３．学会等名
The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Expanding synaptic roles of the C1q complement family proteins.

３．学会等名
Center for Functional Connectomics Seminar, (Korea Institute of Science and Technology)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Exocytosis from lysosome-like organelle at synapses,

３．学会等名
French-Japan Scientific Meeting on Neurobiology of Disease & Aging（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Bridge Over Troubled Synapses: Unexpected Roles of Complement Proteins in the CNS

３．学会等名
NUS-Keio Joint Scientific Symposium on Frontiers of Translational Medicine.（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Matsuda Keiko, Yuzaki Michisuke

２．発表標題
The C1q complement family proteins and glutamate receptors: bridge over the synaptic cleft

３．学会等名
第95回日本生理学会大会（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Transsynaptic modulation of postsynaptic receptors by the C1q complement family

３．学会等名
The US-Japan Brain Research Cooperative Program: Current Trends and Future Directions of Synaptic Plasticity Research（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2016年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
補体ファミリー分子によるシナプス形成と除去機構

３．学会等名
第39回日本神経科学学会（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2016年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Bridge Over Troubled Synapses ; Gaps Filled by C1q Proteins

３．学会等名
JSPS Core-to-Core Program & OIST Joint Symposium “Nanoscopic Synaptic Function,”（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2016年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Synaptic Menage a Trois;A Bridge Over Troubled Synapses

３．学会等名
第47回生理研国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2016年

１．発表者名
Michisuke Yuzaki

２．発表標題
Bridge over troubled synapses: unexpected roles of complement proteins in the CNS

３．学会等名
Keio-NUS symposium（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
竹尾 ゆかり， 掛川 渉， 三浦 会里子， 柚﨑 通介

２．発表標題
小脳プルキンエ細胞樹状突起発達におけるRORαの役割 Multiple roles of RORα in dendritic development of cerebellar Purkinje cells in vivo

３．学会等名
第３８回日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2015年

１．発表者名
若山 翔， 清中 茂樹 ， 柚﨑 通介， 浜地 格

２．発表標題
神経細胞内在性AMPARのライブイメージングを指向したケミカルラベル化法の開発 A novel chemical labeling technique for visualizing endogenous AMPA receptors in live neurons

３．学会等名
第３８回日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2015年

１．発表者名
鈴木 邦道， 柚﨑 通介

２．発表標題
新規の人工的シナプス接続分子、Cerebellin-Pentraxin（CPTX）を用いたシナプス形成および可塑性の制御 Modulation of synapse formation and plasticity by a novel artificial synapse connector, Cerebellin-Pentraxin (CPTX)

３．学会等名
第３８回日本神経科学大会（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2015年

１．発表者名
松田 恵子 ,Timotheus Budisantoso、渡辺 雅彦,﨑村健司,A. Radu Aricescu,柚﨑 通介

２．発表標題
苔状線維が放出するC1qタンパク質による苔状線維－CA3シナプス機能の制御 Feed-forward modulation of hippocampal mossy fiber-CA3 synaptic functions by C1q proteins

３．学会等名
第93回日本生理学会大会、フランス神経科学学会合同シンポジウム（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2016年

〔図書〕 計9件

１．著者名
掛川渉、柚﨑通介

４．発行年
2015年

２．出版社
羊土社

５．総ページ数
139

３．書名
「強きを助け弱きをくじく」－シナプス刈り込みを担う新規C1ql1シグナリング

１．著者名 掛川渉、柚﨑通介	４．発行年 2015年
２．出版社 学研メディカル秀潤社	５．総ページ数 114
３．書名 C1ql1：脳内シナプスの形態と機能を制御する新しい分子	

１．著者名 竹尾ゆかり、柚﨑通介	４．発行年 2015年
２．出版社 医歯薬出版株式会社	５．総ページ数 100
３．書名 Purkinje細胞の樹状突起形成機構－新しい方法で古い転写因子RORαの役割解明に挑む	

１．著者名 掛川渉、松田恵子、柚﨑通介	４．発行年 2016年
２．出版社 中外医学社	５．総ページ数 276
３．書名 「補体C1qファミリー分子」とシナプス形成・維持	

１．著者名 柚﨑通介	４．発行年 2020年
２．出版社 老年精神医学雑誌	５．総ページ数 110
３．書名 記憶形成にかかわる脳メカニズムの最新知見	

１．著者名 掛川渉、松田信爾、柚﨑通介	４．発行年 2019年
２．出版社 中外医学社	５．総ページ数 148
３．書名 小脳学習における長期抑圧LTD）の役割	

１．著者名 掛川渉、柚﨑通介	４．発行年 2018年
２．出版社 羊土社	５．総ページ数 204
３．書名 スクラップ＆ビルドによる小脳神経回路の動的制御	

１．著者名 掛川渉、柚﨑通介	４．発行年 2018年
２．出版社 医学書院	５．総ページ数 185
３．書名 記憶・学習の分子機構－そのときシナプスでは何が起きているのか？	

１．著者名 河野まや、掛川渉、柚﨑通介	４．発行年 2018年
２．出版社 中外医学社	５．総ページ数 120
３．書名 中枢神経の可塑性とは	

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應義塾大学医学部生理学　柚﨑研究室 http://www.yuzaki-lab.org/

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	武内　恒成 (TAKEUCHI Kosei) (90206946)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	