

Title	小脳をモデルとした糖鎖シグナルによる機能的・形態的シナプス可塑性制御
Sub Title	Sugar chain-based signals regulating morphological and functional synaptic plasticity in the cerebellum
Author	柚崎, 通介(Yuzaki, Michisuke) 松田, 信爾(Matsuda, Shinji) 松田, 恵子(Matsuda, Keiko)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>中・長期に持続する記憶・学習は、シナプス後部におけるAMPA受容体の輸送によって担われ、より長期に持続する記憶はシナプスの形態変化が伴う。本研究では小脳神経回路をモデルとし、糖鎖科学と神経科学的アプローチを融合することによって、機能的・形態的シナプス可塑性を制御する分子機構の解明を目指した。まず、シナプス可塑性のモデルである長期抑圧や長期増強時には、AMPA受容体はライソゾーム様細胞内プールから出入りし、ライソゾームに存在する糖鎖分解酵素が大きな働きをすることが分かった。またプルキンエ細胞への子宮内電気穿孔法と時期特異的遺伝子操作法を確立し、樹状突起とシナプス形態形成過程の分子機構を解明した。</p> <p>It is believed that long-term memory is initially stored as changes in the number of AMPA receptors at the postsynaptic sites and eventually converted into morphological changes at synapses for longer-term memory. However, molecular mechanisms underlying these processes have not been fully understood yet. Dendrites are surrounded by extracellular matrix (ECM) proteins, which are enriched with various sugar chains. Thus, AMPA receptor trafficking and morphological changes must be accompanied with changes of the surrounding ECM. In this study, we aimed to clarify how functional and morphological synaptic plasticity is regulated by the ECM in the cerebellum. We found that changes in neuronal activity induced AMPA receptor trafficking to/from lysosome-like organelle, which contained various kinds of glycosylase. Using a temporally-controlled gene knockout method, we also clarified how a single transcription factor regulated morphogenesis of spines and dendrites of Purkinje cells in vivo.</p>
Notes	<p>研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型) 研究期間：2011～2015 課題番号：23110009 研究分野：神経生物学</p>
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23110009seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23110009seika</a>

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.

**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：32612

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23110009

研究課題名（和文）小脳をモデルとした糖鎖シグナルによる機能的・形態的シナプス可塑性制御

研究課題名（英文）Sugar chain-based signals regulating morphological and functional synaptic plasticity in the cerebellum

研究代表者

柚崎 通介（Yuzaki, Michisuke）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：40365226

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 89,800,000円

研究成果の概要（和文）：中・長期に持続する記憶・学習は、シナプス後部におけるAMPA受容体の輸送によって担われ、より長期に持続する記憶はシナプスの形態変化が伴う。本研究では小脳神経回路をモデルとし、糖鎖科学と神経科学的アプローチを融合することによって、機能的・形態的シナプス可塑性を制御する分子機構の解明を目指した。まず、シナプス可塑性のモデルである長期抑圧や長期増強時には、AMPA受容体はライソゾーム様細胞内プールから出入りし、ライソゾームに存在する糖鎖分解酵素が大きな働きをすることが分かった。またプルキンエ細胞への子宮内電気穿孔法と時期特異的遺伝子操作法を確立し、樹状突起とシナプス形態形成過程の分子機構を解明した。

研究成果の概要（英文）：It is believed that long-term memory is initially stored as changes in the number of AMPA receptors at the postsynaptic sites and eventually converted into morphological changes at synapses for longer-term memory. However, molecular mechanisms underlying these processes have not been fully understood yet. Dendrites are surrounded by extracellular matrix (ECM) proteins, which are enriched with various sugar chains. Thus, AMPA receptor trafficking and morphological changes must be accompanied with changes of the surrounding ECM. In this study, we aimed to clarify how functional and morphological synaptic plasticity is regulated by the ECM in the cerebellum. We found that changes in neuronal activity induced AMPA receptor trafficking to/from lysosome-like organelle, which contained various kinds of glycosylase. Using a temporally-controlled gene knockout method, we also clarified how a single transcription factor regulated morphogenesis of spines and dendrites of Purkinje cells in vivo.

研究分野：神経生物学

キーワード：AMPA受容体 エンドサイトーシス エキソサイトーシス LTD LTP 小脳 ライソゾーム マウス

## 1. 研究開始当初の背景

神経回路は成熟後においても神経活動の変化によって機能的にも形態的にも変化する。このようなシナプス可塑性こそが記憶・学習を支える本体であると考えられている。短・中期のシナプス可塑性の分子実体は、シナプス後膜上の AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) の数の変化であると考えられている。一方、より長期に持続する記憶にはシナプス形態変化が伴う。これらの現象を担う分子機構の解明は神経科学の最重要課題の一つであるが、不明な点が多く残されている。その原因の一つは、シナプスに豊富に存在し神経機能を調節している糖鎖修飾機構が十分に分かっていない点にある。

運動に関与する記憶の形成は、神経活動亢進後に小脳顆粒細胞—プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率が機能的に低下する長期抑圧 LTD) が担い、忘却はその逆過程である長期増強 (LTP) が関与していると考えられている。小脳 LTD や LTP の分子実体は、プルキンエ細胞シナプス後膜上の AMPA 受容体の数の増減であると考えられている (Matsuda et al., EMBO J, '00; Kakegawa et al., PNAS, '05)。AMPA 受容体が細胞内にエンドサイトーシスされる部位や、細胞内からエキソサイトーシスされる部位はシナプス後部ではなくその周辺部分 (ペリシナプス) にあり、AMPA 受容体はペリシナプスとシナプス後部の間を拡散する。しかし、シナプス周辺には糖鎖修飾を受けた膜タンパク質や細胞外基質が密に存在する。したがって AMPA 受容体がシナプス後部とペリシナプスの間をどのようにして拡散できるのかについてはよく分かっていない。この問題の解決の鍵は、AMPA 受容体細胞外ドメインと、脂質ラフトやシナプス周辺に存在する糖鎖タンパク質との相互作用であると考えた。

一方、より長期に持続する記憶にはシナプス形態変化が伴う。運動に関与する長期記憶は深部小脳核に貯蔵されると考えられている。興味深いことに深部小脳核はプロテオグリカンが主成分である細胞外マトリックス perineuronal net (PNN) で被われている。PNN は大脳視覚野で形態的なシナプス可塑性を制御していることから、小脳核における運動学習にも密接に関与することが予想される。また発達期のプルキンエ細胞はコンドロイチン硫酸を表面に高発現しており、これらの糖鎖と、小脳におけるシナプス形成の臨界期 (登上線維の刈り込みや平行線維の支配領域決定) との関係が注目されている。そこで糖鎖生物学からこれらの問題へのアプローチが有用と考えた。

## 2. 研究の目的

(1)糖鎖による AMPA 受容体トラフィックとシナプス可塑性制御機構の解明

LTP や LTD が誘導される際に関与する AMPA 受容体の細胞内プールの性質を明らか

にし、エンドサイトーシス/エキソサイトーシス経路およびペリシナプスとシナプス後部間の拡散と糖鎖修飾との関連性を解明する。

(2)糖鎖による神経形態と回路形成制御機構の解明

小脳プルキンエ細胞においては、生後のごく短期間の間に、樹状突起の単一化・登上線維の単一化・登上線維と平行線維の支配領域の住み分けなどの劇的な形態の変化が起きる。そこで小脳神経回路をモデルとして、糖鎖と神経活動が連関して神経形態と回路形成を制御する分子機構を解明する。

## 3. 研究の方法

(1)糖鎖による AMPA 受容体トラフィックとシナプス可塑性制御機構の解明

分散培養した海馬神経細胞に対してグリシン投与や NMDA 投与によって、化学的に LTP や LTD を引き起こす。同時に神経細胞においてエキソサイトーシスやエンドサイトーシスに関与する可能性のある分子群を操作することによって、LTD や LTP に関与する細胞内プールの実体の解明を図った。得られた結果は、海馬スライス標本において電気的に誘発した LTD/LTP に対する影響を調べることによって、より生理的な条件において確認した。

(2)糖鎖による神経形態と回路形成制御機構の解明

樹状突起と神経回路形成機構を検討するために、子宮内電気穿孔法を適用して小脳プルキンエ細胞にさまざまな遺伝子を発現させ、それぞれの遺伝子が及ぼす影響について経時的に観察した。

## 4. 研究成果

(1)糖鎖による AMPA 受容体トラフィックとシナプス可塑性制御機構の解明

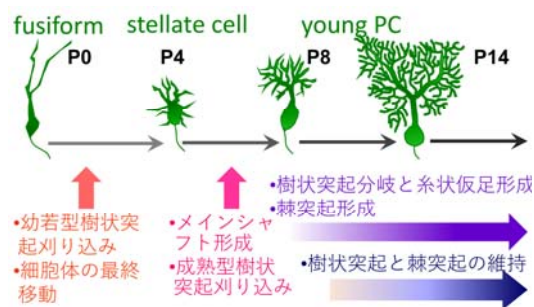
LTD を誘導する NMDA 投与によって細胞内 Ca 濃度が上昇すると、フォスファターゼが活性化され、脂質合成酵素 PIP5K $\gamma$  が活性化されることが分かった。その結果として脂質分子 PI(4,5)P<sub>2</sub> がシナプス後膜で局所的に合成され、AMPA 受容体のクラスリン依存性エンドサイトーシスに必須な分子であるアダプタータンパク質 AP-2 を集積させることを発見した (Neuron, '12a)。これまでに AP-2 が AMPA 受容体を「積み荷タンパク質」として直接認識することが報告されていた。しかし、AP-2—AMPA 受容体間の結合親和性は弱く、また神経活動による調節を受けない。私たちは、AMPA 受容体副サブユニットである  $\gamma$ -2 が神経活動の変化によってリン酸化状態が低下して AP-2 に強固に結合することを見出した (Nat Commun, '13)。この結合を阻害すると LTD が阻害されることから、LTD 誘導時における AP-2 の生理的なターゲットは  $\gamma$ -2 であることが初めて明らかとなった。興味深いことに、エンドサイトーシスされた後に、

$\gamma$ -2には別のアダプタータンパク質 AP-3 に結合することが分かった。AP-3 はライソゾーム経路への輸送を制御するが、ライソゾーム分解阻害剤を投与しても LTD は障害されなかった。このことはライソゾーム経路に入った AMPA 受容体は分解されるのではなく、ライソゾーム経路の細胞内プールに蓄えられることを示唆する。ライソゾームには豊富な糖鎖分解酵素が存在するため、このプールに存在する AMPA 受容体の糖鎖付加状態が変化しうる可能性があり検討を続けている。

一方、LTP 誘導刺激による AMPA 受容体のエキソサイトーシスは Synaptotagmin 7 に依存することが判明した。Synaptotagmin 7 はライソゾーム分泌時に働くことが線維芽細胞で報告されていることから、LTD 時に移行した細胞内のライソゾーム様プールに存在する AMPA 受容体が LTP 誘導時に放出されると可能性が考えられ、現在さらに検討を続けている。さらに LTP 誘導刺激を与えたときにライソゾームに存在する糖鎖分解酵素が細胞外に放出され細胞外基質の糖鎖が変化することも判明した (論文準備中)。

## (2) 糖鎖による神経形態と回路形成制御機構の解明

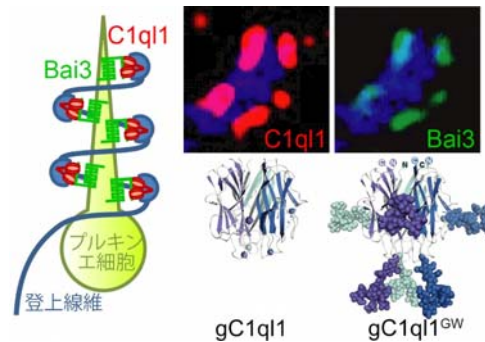
胎生 11.5 日齢のマウスに子宮内電気穿孔法を適用することで、プルキンエ細胞選択的 (99%) に遺伝子導入することに成功した。この方法は、i) プルキンエ細胞特異的、ii) 細胞毒性が少ない、かつ iii) 複数の遺伝子を時期選択的に発現あるいは抑制可能、という長所を持つ (Eur J Neurosci, '12)。プルキンエ細胞の細胞体から出る幼若型樹状突起は複数本存在するが、一端全て刈り込まれ、その後発生した成熟型樹状突起も 1 本のみを残



**ROR $\alpha$** は発達時期特異的に樹状突起形成を制御して再び刈り込まれることが知られている。スタゲラマウスでは ROR $\alpha$  の突然変異によって、最初の幼若型樹状突起の刈り込み現象が障害されると考えられていた。しかし、子宮内電気穿孔法と時期特異的ノックダウン・ノックアウト法を開発することによって、ROR $\alpha$  遺伝子がさまざまな発達時期において多彩な樹状突起形態変化を制御することを明らかにした (J Neurosci, '15)。

平行線維—プルキンエ細胞シナプス形成分子である Cbln1 は、シナプス小胞を集積させるだけでなく、シナプス前部から小さな突

起を誘導しシナプス前部を形成することを明らかにした (Neuron, '12b)。Cbln1 には N 型糖鎖が付着しており、この糖鎖を除去するとシナプス形成能が亢進することが分かってきた。また神経活動に応じて Cbln1 もライソゾーム様小胞から分泌されることが分かった。このことは神経活動亢進時に分泌される Cbln1 は、糖鎖付加状態が低くシナプス形成能が高い可能性を示唆する。Cbln1 分泌経路については論文準備中である。



## 糖鎖による C1ql1—Bai3 シグナリングの制御

一方、登上線維からは Cbln1 と同じ補体ファミリーに属する C1ql1 が分泌される。C1ql1 に N 型糖鎖を付加すると、プルキンエ細胞樹状突起に存在する受容体 Bai3 (Brain angiogenesis inhibitor 3) と結合することができず、登上線維—プルキンエ細胞シナプスの成熟と刈り込み現象が阻害されることを初めて明らかにした (Neuron, '15)。

## 5. 主な発表論文等

- [雑誌論文] (計 26 件中 16 件) 全て査読有
- ① Yukari H. Takeo, Wataru Kakegawa, Eriko Miura, Michisuke Yuzaki (2015). ROR $\alpha$  regulates aspects of dendrite development in cerebellar Purkinje cells *in vivo*. **J Neurosci.** 35, 12518-12534. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0075-15.2015
  - ② Wataru Kakegawa, Nikolaus Mitakidis, Eriko Miura, Manabu Abe, Keiko Matsuda, Yukari Hayashi-Takeo, Kazuhisa Kohda, Junko Motohashi, Akiyo Takahashi, Soichi Nagao, Shin-ichi Muramatsu, Masahiko Watanabe, Kenji Sakimura, Radu Aricescu, Michisuke Yuzaki (2015) Anterograde C1ql1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. **Neuron.** 85, 316-329. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.020
  - ③ Anne Heikkinen, Taina Pihlajaniemi, Andreas Faissner, Michisuke Yuzaki (2014) Neural ECM and synaptogenesis. **Prog. Brain Res.** 214, 29-51. doi: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00002-5.

- ④ Aya Ito-Ishida, Shigeo Okabe, Michisuke Yuzaki (2014) The role of Cbln1 on Purkinje cell synapse formation. **Neurosci Res.** 83, 64-68. doi: 10.1016/j.neures.2014.01.009.
- ⑤ Aya Ito-Ishida, Wataru Kakegawa, Kazuhisa Kohda, Shigeo Okabe, Michisuke Yuzaki (2014) Cbln1 down-regulates the formation and function of inhibitory synapses in mouse cerebellar Purkinje cells. **Eur. J. Neurosci.** 39, 1268-1280. doi: 10.1111/ejn.12487.
- ⑥ Takashi Sato, Tomohiko Iwano, Masataka Kunii, Shinji Matsuda, Rumiko Mizuguchi, Yongwook Jung, Haruo Hagiwara, Yoshihiro Yoshihara, Michisuke Yuzaki, Reiko Harada, Akihiro Harada (2014) Rab8a and Rab8b are essential for multiple apical transport pathways but insufficient for ciliogenesis. **J. Cell Sci.** 127, 422-431. doi: 10.1242/jcs.136903
- ⑦ Kyoichi Emi, Wataru Kakegawa, Eriko Miura, Aya Ito-Ishida, Kazuhisa Kohda, Michisuke Yuzaki (2013) Reevaluation of the role of parallel fiber synapses in delay eyeblink conditioning in mice using Cbln1 as a tool. **Front. Neural Circuits**. Published online, doi: 10.3389/fncir.2013.00180.
- ⑧ Shinji Matsuda, Wataru Kakegawa, Toshihiro Nomura, Kazuhisa Kohda, Michisuke Yuzaki (2013) Stargazin regulates AMPA receptor trafficking through adaptor protein complexes during long-term depression. **Nature Commun.** 4, 2759. doi: 10.1038/ncomms3759
- ⑨ Kazuhisa Kohda, Wataru Kakegawa, Shinji Matsuda, Tadashi Yamamoto, Hisashi Hirano, Michisuke Yuzaki (2013) The  $\delta 2$  glutamate receptor gates long-term depression by coordinating interactions between two AMPA receptor phosphorylation sites. **Proc Natl. Acad. Sci. USA.** 110, E948-957. doi: 10.1073/pnas.1218380110
- ⑩ Aya Ito-Ishida, Taisuke Miyazaki, Eriko Miura, Keiko Matsuda, Masahiko Watanabe, Michisuke Yuzaki\*, Shigeo Okabe\* (2012) Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. **Neuron.** 76, 549-564. doi:10.1016 (\*co-corresponding author).
- ⑪ Jun Nishiyama, Yukari Hayashi, Toshihiro Nomura, Eriko Miura, Wataru Kakegawa, Michisuke Yuzaki (2012) Selective and regulated gene expression in murine Purkinje cells by in utero electroporation. **Eur. J. Neurosci.** 36, 2867-2876. doi: 10.1111/j.1460-9568
- ⑫ Toshihiro Nomura, Wataru Kakegawa, Shinji Matsuda, Kazuhisa Kohda, Jun Nishiyama, Takao Takahashi, Michisuke Yuzaki (2012) Cerebellar long-term depression requires dephosphorylation of TARP in Purkinje cells. **Eur. J. Neurosci.** 35, 402-410. doi: 10.1111
- ⑬ Takamitsu Unoki, Shinji Matsuda, Wataru Kakegawa, Ngo Thai Bich Van, Kazuhisa Kohda, Atsushi Suzuki, Yuji Funakoshi, Hiroshi Hasegawa, Michisuke Yuzaki\* and Yasunori Kanaho (2012) NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P2 is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. **Neuron.** 73, 135-148. doi:10.1016 (\*co-corresponding author)
- ⑭ Wataru Kakegawa, Yurika Miyoshi, Kenji Hamase, Shinji Matsuda, Keiko Matsuda, Kazuhisa Kohda, Kyoichi Emi, Junko Motohashi, Ryuichi Konno, Kiyoshi Zaitou, Michisuke Yuzaki (2011) D-Serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the  $\delta 2$  glutamate receptor. **Nature Neurosci.** 14, 603-611. doi: 10.1038
- ⑮ Michisuke Yuzaki (2011) Cbln1 and its family proteins in synapse formation and maintenance. **Curr. Opin. Neurobiol.** 21, 215-220. doi: 10.1016
- ⑯ Keiko Matsuda and Michisuke Yuzaki (2011) Cbln family proteins promote synapse formation by regulating distinct neurexin signaling pathways in various brain regions. **Eur. J. Neurosci.** 33, 1447-1461. doi: 10.1111

[学会発表] (計 38 件中 26 件)

- ① 松田恵子、Timotheus Budisantoso、渡辺雅彦、崎村健司、柚崎通介、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, 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, 2016 年 3 月 23 日, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

- ② Michisuke Yuzaki. The C1q complement family: unique functional and morphological regulators of synapses in the CNS, 7th MCCS-Asia meeting in China 2015年9月20日, 上海 (中国)
- ③ 松田恵子、柚崎通介. 補体ファミリー分子による海馬 CA3 シナプス構築制御 Synaptic organization at CA3-mossy fiber synapse through novel C1q related molecules, 第38回日本神経科学大会 シンポジウム, 2015年7月30日, 神戸国際会議場 神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)
- ④ 掛川渉、柚崎通介. C1q ファミリー分子を介する新規シナプス競合・成熟化機構の解明 A novel mechanism underlying synaptic competition and maturation through C1q-family proteins, 第38回日本神経科学大会 シンポジウム, 2015年7月29日, 神戸国際会議場 神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)
- ⑤ 竹尾ゆかり、掛川渉、三浦会里子、柚崎通介. 小脳プルキンエ細胞樹状突起発達における ROR $\alpha$  の役割 Multiple roles of ROR $\alpha$  in dendritic development of cerebellar Purkinje cells in vivo, 第38回日本神経科学大会, 2015年7月28日, 神戸国際会議場 神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)
- ⑥ 鈴木邦道、柚崎通介. 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), 第38回日本神経科学大会 (国際学会), 2015年7月28日神戸国際会議場 神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)
- ⑦ Kunimichi Suzuki, Michisuke Yuzaki. Investigation into molecular mechanism of synapse elimination mediated by complement C1q and C3, Society for Glycobiology & Japanese Society of Carbohydrate Research (SFG&JSCR2014), 2014年11月16日~2014年11月20日, Hawaii (アメリカ)
- ⑧ Michisuke Yuzaki. The C1q complement family serves as general synaptic organizers in the ECM, 4th Annual Conference of COST Action ECMNET, 2014年9月30日~2014年10月2日, Istanbul (トルコ)
- ⑨ 掛川渉、柚崎通介. 補体 C1q ファミリー分子による小脳 プルキンエ細胞グルタミン酸シナプスの形成機能制御, 第91回日本生理学会大会, 2014年3月16日~2014年3月18日, 鹿児島大学 (鹿児島県鹿児島市)
- ⑩ 松田信爾、柚崎通介. 分子の言葉で脳機能を語る—新しい分子生物学的アプローチ: Optogenetic control of synaptic plasticity by regulation of AMPA receptor endocytosis, 第36回日本分子生物学会年会, 2013年12月3日~2013年12月6日, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
- ⑪ Michisuke Yuzaki. The C1q complement family synaptic organizers: complementary or essential?, Cold Spring Harbor Asia Conferences, 2013年10月21日~2013年10月25日, Suzhou (China)
- ⑫ Michisuke Yuzaki. The ins and outs of GluD2: a regulator of synapse formation and functional plasticity, Gordon Research Conference on Cerebellum, 2013年8月11日~2013年8月16日, New Hampshire (USA)
- ⑬ Michisuke Yuzaki. The C1q complement family complements synapses: old but new synaptic organizers in the CNS, US-Japan Meeting on Synaptic Plasticity, 2013年7月17日~2013年7月21日, Seattle (USA)
- ⑭ 松田信爾、柚崎通介. 光による神経細胞機能制御: シナプス可塑性の制御技術の開発, 第36回日本神経科学大会, 2013年6月20日~2013年6月23日, 国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ⑮ 松田恵子、柚崎通介. 次世代の担い手たちが創る神経科学の新しい潮流, 第36回日本神経科学大会, 2013年6月20日~2013年6月23日, 国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ⑯ Michisuke Yuzaki. The C1q complement family synaptic organizers: complementary or essential?, Gordon Research Conference on Excitatory Synapses and Brain Function, 2013年6月9日~2013年6月14日, Les Diablerets (スイス)
- ⑰ Michisuke Yuzaki. The complement family complements synapses: old but new synaptic organizers in the central nervous system, International Society for Neurochemistry, The 24th Biennial Meeting, 2013年08月23日~2013年8月30日, Cancun (メキシコ)
- ⑱ 柚崎通介. シナプスの機能と形態はどのように制御されるのか?—小脳をモデル



として、第35回日本神経科学大会、2012年09月18日～2012年09月21日、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

- ⑱ Michisuke Yuzaki. The C1 complement family complements ECM: old but new functional and morphological synaptic organizers. FENS ECM symposium, 2012年7月12日～2012年7月13日, Barcelona (スペイン)
- ⑲ Michisuke Yuzaki. Cbln1 and its family proteins; unique functional and morphological regulators of synapses, International Graduate School of Neuroscience (IGSN), 2012年4月26日～2012年4月27日, Bochum (ドイツ)
- ⑳ Michisuke Yuzaki. The ins and outs of GluD2 - How does GluD2 signal in Purkinje cells?, DRA symposium on Receptor Structure and Function, 2012年4月25日～2012年4月25日, Copenhagen (デンマーク)
- ㉑ Michisuke Yuzaki. C1q family proteins—unique functional and morphological regulators of synapses, The 3rd European Synapse Meeting, 2011年10月13日, Balatonfured (ハンガリー)
- ㉒ Michisuke Yuzaki. Not an orphan anymore—GluD2 found two partners, Cbln and D-Ser, OXION seminar series, 2011年10月7日, University of Oxford, Oxford (イギリス)
- ㉓ Michisuke Yuzaki. The ins and outs of GluD2 — Why and how Purkinje cells use the special glutamate receptor, The 4th International Symposium, Society for Research on the Cerebellum, 2011年9月18日, 東京大学山上会館（東京都文京区）
- ㉔ Michisuke Yuzaki. Cbln1 and its family proteins in synapse formation and maintenance, In: Symposium on “Emerging synapse organizers in hippocampal neural circuits,” The 34<sup>th</sup> Annual Meeting of JNS, 2011年9月15日, パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
- ㉕ Michisuke Yuzaki. The delta glutamate receptors (GluD)—Yet another receptor for D-serine, International Symposium on the Function and dysfunction of D-amino acids in the central nervous system, 2011年9月11日, 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター（東京都文京区）

〔図書〕（計 6件）

- ① Kazuhisa Kohda, Wataru Kakegawa, Michisuke Yuzaki. Long-term depression at parallel fiber-Purkinje cell synapses. In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders (Eds., Gruol, D.L., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J.D., Shen, Y), Springer, 2016.
- ② 掛川 渉、松田 恵子、柚崎 通介. 補体 C1q ファミリー分子とシナプス形成・維持. In: Annual Review 神経 2016 (Eds., 鈴木 則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一), 中外医学社, 2016, 276 pgs (35-50)
- ③ Shinji Matsuda, Michisuke Yuzaki. AP-4. In: Encyclopedia of Signaling Molecules (Eds. Choi, Sangdun), Springer, 2013, 2030pgs (124-128.)
- ④ Keiko Matsuda, Michisuke Yuzaki. Cbln1. In: Encyclopedia of Signaling Molecules (Eds. Choi, Sangdun), Springer, 2013, 2030pgs (257-260.)
- ⑤ Kazuhida Kohda, Michisuke Yuzaki. Delta receptors. In: Encyclopedia of Signaling Molecules (Eds. Choi, Sangdun), Springer, 2013, 2030pgs (514-518.)
- ⑥ 養老孟司、内山安男、柚崎 通介. 南江堂、ブレインブック THE BRAIN BOOK みえる脳, (2012) 256 pgs(108-241)

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）  
○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.yuzaki-lab.org/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柚崎 通介 (YUZAKI MICHISUKE)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号：40365226

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

松田 信爾 (MATSUDA SHINJI)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号：60321816  
松田 恵子 (MATSUDA KEIKO)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号：40383765