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

Title	新規シナプス架橋構造による小脳神経回路形成および運動記憶制御
Sub Title	Analysis of novel synapse organizers which underlie cerebellar synapse circuits and motor memory
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru) 鈴木, 邦道(Suzuki, Kunimichi) 大塚, 信太朗(Ōtsuka, Shintarō) 柚﨑, 通介(Yuzaki, Michisuke) 三浦, 会里子(Miura, Eriko) 本橋, 淳子(Motohashi, Junko) 林, 亜由美(Hayashi, Ayumi)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	神経細胞どうしをつなぐ「シナプス」は、記憶の形成や種々の精神神経疾患に関わる重要な部位である。本計画では、私たちが独自で見出した新規分泌型シナプス形成因子であるC1qファミリー分子の機能的役割についてより深い理解を得ることができた。とりわけ、運動記憶を担う小脳の神経シナプス回路において、C1qファミリーメンバーであるCbln1やC1qL1が従来のシナプス形成因子にはないユニークな挙動を示すことを見出した（Neuron ’19; Nat Commun ’18）。本研究成果は、中枢シナプスにおけるC1qファミリー分子の普遍的かつ特異的動作原理を理解する上で貴重な情報を提供しうるものと推察される。 "Synapses", which link neurons in the brain, are crucial structures in memory and several kinds of neuropsychiatric diseases. In this study, we could understand the functional roles of C1q family molecules, novel secreted-type synapse organizers we originally identified, in the brain more deeply. In particular, we found that Cbln1 and C1qL1, members of C1q family molecules, dynamically behave in response to neuronal activities to regulate cerebellar synapse circuits. I hope that our findings provide useful information to understand general and novel mechanisms for the synaptic integrity in the CNS.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H04020 研究分野：神経生理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H04020seika

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　 ５ 月 ２５ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｈ０４０２０

研究課題名（和文）新規シナプス架橋構造による小脳神経回路形成および運動記憶制御

研究課題名（英文）Analysis of novel synapse organizers which underlie cerebellar synapse circuits and motor memory.

研究代表者
掛川　渉（KAKEGAWA, Wataru）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：７０３８３７１８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,800,000円

研究成果の概要（和文）：神経細胞どうしをつなぐ「シナプス」は、記憶の形成や種々の精神神経疾患に関わる重要な部位である。本計画では、私たちが独自で見出した新規分泌型シナプス形成因子であるC1qファミリー分子の機能的役割についてより深い理解を得ることができた。とりわけ、運動記憶を担う小脳の神経シナプス回路において、C1qファミリーメンバーであるCbln1やC1qL1が従来のシナプス形成因子にはないユニークな挙動を示すことを見出した（Neuron ’19; Nat Commun ’18）。本研究成果は、中枢シナプスにおけるC1qファミリー分子の普遍的かつ特異的動作原理を理解する上で貴重な情報を提供しうるものと推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の成果は、「シナプス形成・機能を担うC1qファミリー分子の普遍的かつ新しい動作原理」を確立するための有益な情報を提供しうるものと期待される。近年、シナプスは記憶の形成過程やアルツハイマー病や統合失調症をはじめとする様々な精神神経疾患の病態発現に深く関わる部位として、科学的のみならず臨床的にも注目されている。そのため、シナプス形成・機能の詳細な分子機構を追究した本研究の成果は、将来、種々の精神神経疾患や、認知症および加齢に伴う記憶障害への有効な治療開発につながる可能性も期待される。

研究成果の概要（英文）："Synapses", which link neurons in the brain, are crucial structures in memory and several kinds of neuropsychiatric diseases. In this study, we could understand the functional roles of C1q family molecules, novel secreted-type synapse organizers we originally identified, in the brain more deeply. In particular, we found that Cbln1 and C1qL1, members of C1q family molecules, dynamically behave in response to neuronal activities to regulate cerebellar synapse circuits. I hope that our findings provide useful information to understand general and novel mechanisms for the synaptic integrity in the CNS.

研究分野：神経生理学

キーワード：シナプス　C1qファミリー分子　小脳　可塑性　リソソーム　光遺伝学　運動記憶

※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。

１．研究開始当初の背景

記憶・学習の分子基盤は、神経活動に伴うシナプスの機能的および形態的変化 (シナプス可塑性) であると考えられ、その分子機構の解明は脳神経科学分野において最も重要な研究課題の１つとされる。近年、シナプス形成や機能を制御する分子として、自然免疫系補体 C1q や C1q の機能ドメインを有する「C1q ファミリー分子」が注目を浴びている。C1q ファミリー分子は、正常な神経回路形成に必須な過剰シナプスの除去 (刈り込み) や、アルツハイマー病・自閉症・統合失調症などの病態発現に深く関与することが指摘されている (Hongs et al., *Science*, '16; Stevens et al., *Cell* '07)。私たちはこれまで、C1q ファミリーに属する Cbln1 が、運動記憶・学習をささえる小脳の顆粒細胞軸索 (平行線維) より分泌され (図１A)、プルキンエ細胞とのシナプス (平行線維シナプス) 形成とシナプス可塑性を制御することを、世界に先駆けて見出した (*Nat Neurosci*, '05; *Science*, '10)。Cbln1 は、シナプス後部に発現するデルタ２型グルタミン酸受容体 (GluD2) およびシナプス前部に発現する接着分子ニューレキシン (Nrxn) とシナプス架橋構造 (Nrxn－Cbln1－GluD2 複合体) を構築することで機能する、まったく新しいタイプの分泌性シナプス形成因子である (図１B 左; Elegheert, Kakegawa et al., *Science* '16)。

プルキンエ細胞は、平行線維に加えて、延髄下オリーブ核から投射する登上線維により強い興奮性入力を受ける (登上線維シナプス)。幼若期のプルキンエ細胞は、複数の登上線維によって支配されるが、成長に伴い、１本の登上線維が選択的に強化されるとともに、残りの弱い線維は次第に刈り込まれていく (シナプス競合；Watanabe & Kano et al., *Eur J Neurosci*, '11)。また、勝ち残った１本の登上線維は、運動学習時のエラー信号を教師信号としてプルキンエ細胞に送ることで、小脳運動学習に必須な平行線維シナプスでの長期抑圧 (long-term depression, LTD; シナプス伝達効率が長期的に低下するシナプス可塑性) の誘導を調節する (Ito et al., *Physiol Rev* '01)。私たちは最近、新規 C1q ファミリー分子として同定された C1q 様分子 1 (C1q-Like protein 1; C1qL1) が、登上線維終末から分泌され (図１A)、プルキンエ細胞に発現する細胞接着型 G タンパク質共役受容体の脳特異的血管新生抑制因子 3 (Brain-specific Angiogenesis Inhibitor 3; BAI3) に選択的に結合することを発見した (Kakegawa et al., *Neuron* '15)。興味深いことに、C1qL1 やプルキンエ細胞選択的に BAI3 の発現を欠く遺伝子欠損マウス (C1qL1 KO マウスおよび PC-BAI3 KO マウス) では、幼若期における登上線維間のシナプス競合過程が障害されるだけでなく、登上線維入力を引き金とする平行線維シナプスでの LTD も誘導されず、それに伴って、重篤な運動学習異常を示す。しかし、C1qL1 や BAI3 が登上線維シナプス上でどのように挙動し、上記事象に必須な細胞内シグナルを駆動させているかについては、現在も尚、不明な点が多い。

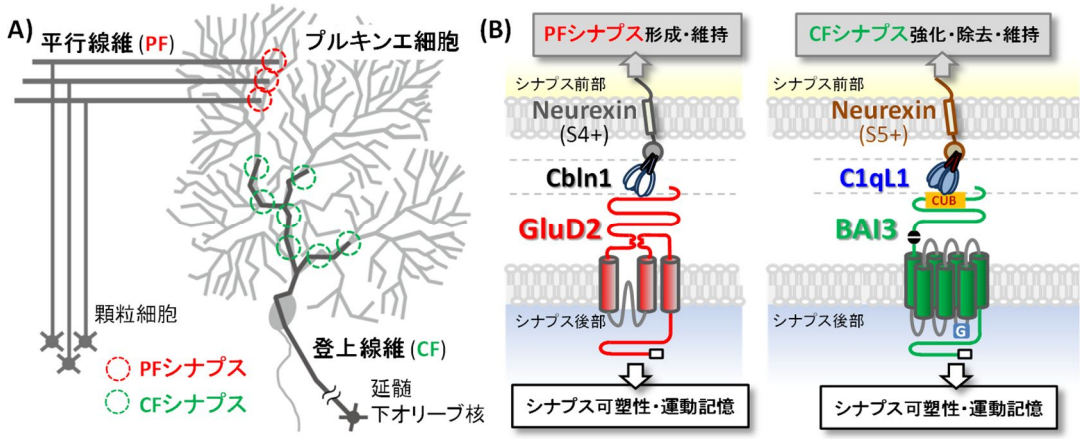


図1. 小脳シナプス回路 (A) と平行線維 (PF)・登上線維 (CF) シナプスを架橋する3者複合体構造 (B).

２．研究の目的

ごく最近、私たちは、C1qL1 も Cbln1 と同様に、Nrxn と選択的に結合することを、HEK293 細胞を用いた *in vitro* 実験により明らかにした (Matsuda et al., *Neuron* '16; 未発表データ)。すなわち、これらの所見は、平行線維シナプスを担う Nrxn－Cbln1－GluD2 三者複合体のように、Nrxn－C1qL1－BAI3 によるシナプス架橋構造が登上線維シナプスの競合過程と LTD 誘導を制御している可能性を強く示唆する (図１B 右)。

そこで本研究では、脳内における C1q ファミリー分子の機能的重要性をさらに深く理解することを目的とし、Cbln1 および C1qL1 の脳内における挙動をより詳細に解析することにした。これらの結果をもとに、中枢シナプスにおける C1q ファミリー分子の普遍的かつ新しい動作原理の確立をめざした。

３．研究の方法

Cbln1 や C1qL1 を欠く KO マウスや、両分子に関連する遺伝子を改変した変異マウスを独自に作製し、電気生理学・形態学・行動学をはじめとする多角的なアプローチにより、各マウスの異常表現型を解析した。その表現型を統合的に解析し、生体内における C1q ファミリー分子の機能的役割について考察した。加えて、C1q ファミリー分子が局在するシナプスの形態や機能様式を追究し、C1q ファミリー分子が形成するシナプスの普遍的および特異的性質についても新たな知見を得ることにした。

４．研究成果

(１) まず、いったん形成された登上線維シナプスの維持過程において、上記シナプス架橋構造が必要かどうかを、C1qL1 に対する RNA 干渉技術を用いて検討した。成熟野生型マウスの登上線維において C1qL1 を急性除去すると、同シナプスは外れ、その後、登上線維の異常な退縮が認められた。また、それに伴って、シナプス応答の低下や LTD にも障害が生じた。さらに、C1qL1 を除去した成熟マウスでは、小脳依存的な運動学習も有意に低下することが確認できた。興味深いことに、これらの所見は、C1qL1 の受容体として働く BAI3 の急性除去においても再現された。以上の結果から、登上線維シナプスの維持過程においても C1qL1－BAI3 によるシナプス架橋構造が重要であることが示唆された (論文投稿準備中)。

(２) 次に、C1qL1 の受容体として働く BAI3 の機能について解析を行った。まず、BAI3 のシナプス形成誘導能を確かめるために、成熟野生型マウス小脳のプルキンエ細胞に BAI3 を過剰発現させた。すると、BAI3 過剰発現プルキンエ細胞に対して、複数の登上線維が異常に入力している所見が電気生理学実験により確認された。この結果は形態学的手法によっても確認され、隣のプルキンエ細胞に投射する登上線維が分岐して、BAI3 強制発現細胞に入力している様子を捉えることができた。また、この現象は C1qL1－BAI3 結合を阻害した条件下では観察されなかった。以上の結果から、C1qL1－BAI3 結合で保たれた登上線維シナプスは成熟期においても常に動的であり、両分子の適度な発現による結合状態が同シナプス機能に重要であることが示唆された (論文投稿準備中)。

(３) C1qL1 のシナプス前部側の受容体として考えらえる Nrxn の関与についても解析を進めた。具体的には、in vitro 実験系で BAI3 と選択的に結合した Nrxn スプライシングアイソホーム (Nrxn (S5+)) を登上線維で選択的に除去すると、C1qL1 を急性除去した際に検出された劇的な登上線維の退縮や機能低下は観察されなかったが、シナプス前部機能 (すなわち、神経伝達物質放出) の低下が認められた。この所見は、Nrxn が C1qL1 のシナプス前部側の受容体である可能性を示唆するが、その異常表現型の度合いを踏まえると、更なる実験が必要であると思われた。

(４) C1q ファミリー分子やその受容体分子は中枢神経系のみならず、身体のあらゆる器官に発現しているが、その役割はあまり知られていない。私たちは、カナダの研究グループと共同し、骨格筋形成に重要な筋芽細胞に BAI3 が発現し、筋芽細胞の融合過程に BAI3 が関わることを見出した。面白いことに、筋芽細胞に発現する BAI3 は登上線維シナプスと同様に、C1qL 分子によってその活性状態が制御されていることも確認された (Hamoud et al., *Nat Commun*, '18)。また、BAI3 の選択的抗体を作製し、各生体組織における BAI3 の局在様式を免疫染色法で確認すると、脳だけでなく、膵島や蝸牛などの特異的な細胞にも豊富に発現していることが認められた (未発表データ)。

(５) Cbln や C1qL などの C1q ファミリー分子は分泌性シナプス形成因子として知られているが、その詳細な分泌様式、例えば、神経活動依存的に分泌されるのか、どのような経路を介して分泌されるのかといった、根本的な疑問はほとんどわかっていなかった。これらの疑問に答えるために、C1q ファミリーの代表分子として解析を進めてきた Cbln1 に着目し、培養小脳顆粒細胞から分泌される様子を蛍光イメージング法により解析した。その結果、蛍光タンパク質を付加した Cbln1 は神経活動依存的に顆粒細胞末端から分泌されることがわかった。また、興味深いことに、軸索内に貯留する Cbln1 はリソソーム様の小胞内に存在し、リソソーム内のタンパク質分解酵素とともに細胞外に分泌され、作用することが示唆された。これまで神経細胞においてリソソームからのタンパク質分泌 (lysosomal exocytosis) の機能的意義についてはあまり明確にされていなかったが、本研究において、C1q ファミリー分子は、lysosomal exocytosis という、きわめてユニークな経路を介して細胞外に分泌されていることが明らかになった (Ibata et al., *Neuron*, '19)

(６) Cbln や C1qL などの C1q ファミリー分子を欠く KO マウスでは、小脳依存的な運動記憶の分子基盤とされる平行線維シナプスでの LTD が完全に消失する。そこで、Cbln1 や C1qL1 が関わる平行線維シナプスでの LTD について、その分子機構をより詳しく調べることにした。まず、同シナプスでの LTD 誘導における NMDA 受容体の関与について解析を行った。プルキン

エ細胞には、シナプス可塑性の誘導系分子としてよく知られている NMDA 受容体が発現していないものの、NMDA 受容体の選択的阻害剤投与により平行線維シナプスでの LTD はほぼ完全に阻害される。そこで、この LTD に関与する NMDA 受容体がどの細胞に発現しているのかを検証するため、各細胞選択的に GluN1-NMDA 受容体サブユニットを欠損させたコンディショナル KO マウスを作製し、LTD および運動記憶能を解析した。その結果、平行線維シナプスの近傍に存在する分子層介在ニューロン上の NMDA 受容体が LTD や運動記憶能に重要な役割を果たしていることがわかった。次に、平行線維シナプスに直接関与しない NMDA 受容体がどのように LTD に関与しうるかを薬理学的に調べたところ、驚くべきことに、介在ニューロンに投射する平行線維が NMDA 受容体を活性化させると、その下流において一酸化窒素合成酵素 (NOS) が活性化し、NO が拡散されることが明らかになった。この拡散性の NO は、プルキンエ細胞内の GC/PKG 経路を介し、最終的に LTD を惹起するという、これまでにないユニークなシグナル経路を活性化することが示唆された (Kono, Kakegawa et al., *J Physiol*, '19)。

(7) さらに私たちは、C1q ファミリー分子が発現するシナプスでの可塑性誘導を、光によって操作しうるまったく新しい光遺伝学ツール (PhotonSABER) を開発することに成功した。PhotonSABER は、光感受性のある逆輸送型プロトンポンプに初期エンドソーム移行フラグメントを付加した融合タンパク質であり、エンドソーム内の酸性状況を光照射により中性化させる画期的なツールである。先行研究により、LTD を伴う AMPA 受容体のエンドサイトーシスは初期エンドソーム内の酸性環境が必須であることが知られており、興味深いことに、PhotonSABER を小脳プルキンエ細胞に選択的に発現させたノックイン (KI) マウスを作製し、その急性小脳スライスから LTD 記録を行うと、光を当てていない条件下では安定した LTD が観察されたものの、光を当てた条件下では LTD は著しく阻害された。また、この KI マウスの小脳に光ファイバーを留置し、小脳依存的運動学習課題を課すと、光非照射下では、効率よく運動記憶を獲得したが、光を照射すると、著しい運動記憶能の低下が観察された。さらに、運動記憶を獲得したマウスの小脳から平行線維シナプスにおける表面 AMPA 受容体数を、SDS-FRL 法により定量化すると、課題を行っていないマウスに比べて、その数は有意に減少していた。しかし、光照射を行った状態で課題を遂行したマウスにおいては、運動記憶能の低下に加え、表面 AMPA 受容体数の変化も認められなかった。以上の結果から、シナプス上の AMPA 受容体動態を光操作できる新たな光遺伝学ツールを用いることにより、LTD と運動記憶との直接的な因果関係を世界に先駆けて実証することができた (図 2 ; Kakegawa et al., *Neuron* '18; Matsuda, Kakegawa et al., *Common Integr Biol*, '19)。

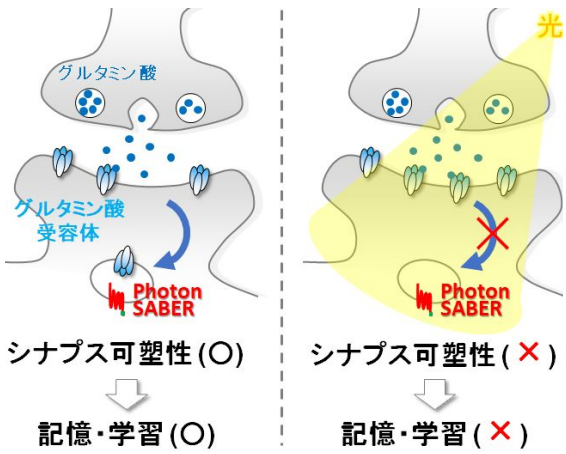


図3. シナプス可塑性を光操作することで記憶・学習を直接的に制御することに成功. PhotonSABER は AMPA 受容体のエンドサイトーシスを光操作できる新しい光遺伝学ツールとして独自に開発された。

上記の実験結果は、新規分泌性シナプス形成因子である C1q ファミリー分子の重要性を理解する上で有益な情報となり得るものと確信している。C1q ファミリー分子は小脳のみならず、他の脳部位の主要なシナプスにおいても選択的に発現しており、各シナプスの形成や機能を制御しているものと推察される。そのため、これまでに得た新所見を踏まえ、各脳部位での C1q ファミリーの機能的役割についても今後明らかにして行く予定である。また、今回新たに開発した PhotonSABER のように、神経細胞をシナプスレベルで光操作できる光遺伝学ツールを用いることにより、様々なタイプの記憶・学習過程に関わるシナプス回路およびその機能様式を追究できるものと考えている。C1q ファミリーには、Cbln1 や C1qL1 だけでなく、他のユニークな性質を有する分子も数多く含まれている。今後は、他の同族分子の解析を進めることにより、シナプス形成・機能における C1q ファミリー分子の普遍的・特異的原理を明らかにしていきたい。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計10件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Hayashi Mariko Kato、Nishioka Tomoki、Shimizu Hideo、Takahashi Kanako、Kakegawa Wataru、Mikami Tetsuri、Hirayama Yuri、Koizumi Schuichi、Yoshida Sachiko、Yuzaki Michisuke、Tammi Markku、Sekino Yuko、Kaibuchi Kozo、Shigemoto‐Mogami Yukari、Yasui Masato、Sato Kaoru	４．巻 150
２．論文標題 Hyaluronan synthesis supports glutamate transporter activity	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Neurochemistry	６．最初と最後の頁 249～263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jnc.14791	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 Shinji、Kakegawa Wataru、Yuzaki Michisuke	４．巻 12
２．論文標題 PhotonSABER: new tool shedding light on endocytosis and learning mechanisms in vivo	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Communicative & Integrative Biology	６．最初と最後の頁 34～37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19420889.2019.1586048	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 Keiji、Kono Maya、Narumi Sakae、Motohashi Junko、Kakegawa Wataru、Kohda Kazuhisa、Yuzaki Michisuke	４．巻 102
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） 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 Saegusa Shintaro、Fukaya Masahiro、Kakegawa Wataru、Tanaka Manabu、Katsumata Osamu、Sugawara Takeyuki、Hara Yoshinobu、Itakura Makoto、Okubo Tadashi、Sato Toshiya、Yuzaki Michisuke、Sakagami Hiroyuki	４．巻 14
２．論文標題 Mice lacking EFA6C/Psd2, a guanine nucleotide exchange factor for Arf6, exhibit lower Purkinje cell synaptic density but normal cerebellar motor functions	５．発行年 2019年
３．雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0216960	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 Maya、Kakegawa Wataru、Yoshida Kazunari、Yuzaki Michisuke	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 2018年
3．雑誌名 The Journal of Physiology	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 Hamoud Noumeira、Tran Viviane、Aimi Takahiro、Kakegawa Wataru、Lahaie Sylvie、Thibault Marie-Pier、Pelletier Ariane、Wong G. William、Kim In-San、Kania Artur、Yuzaki Michisuke、Bouvier Michel、Jean-Francois Cote	4．巻 9
2．論文標題 Spatiotemporal regulation of the GPCR activity of BAI3 by C1qL4 and Stabilin-2 controls myoblast fusion	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Nature Communications	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/s41467-018-06897-5	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 Kakegawa Wataru、Katoh Akira、Narumi Sakae、Miura Eriko、Motohashi Junko、Takahashi Akiyo、Kohda Kazuhisa、Fukazawa Yugo、Yuzaki Michisuke、Matsuda Shinji	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 掛川 渉、柚﨑 通介	4．巻 70
2．論文標題 増大特集 記憶と忘却に関わる脳のしくみ-分子機構から健忘の症候まで　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	5．発行年 2018年
3．雑誌名 BRAIN and NERVE	6．最初と最後の頁 677～687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201069	査読の有無 無
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 掛川 渉、柚﨑 通介	４．巻 70
２．論文標題 増大特集 記憶と忘却に関わる脳のしくみ-分子機構から健忘の症候まで　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	５．発行年 2018年
３．雑誌名 BRAIN and NERVE	６．最初と最後の頁 677～687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.11477/mf.1416201069	査読の有無 無
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 Sho、Kiyonaka Shigeki、Arai Itaru、Kakegawa Wataru、Matsuda Shinji、Ibata Keiji、Nemoto Yuri L.、Kusumi Akihiro、Yuzaki Michisuke、Hamachi Itaru	４．巻 8
２．論文標題 Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Nature Communications	６．最初と最後の頁 14850～14850
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計6件（うち招待講演　4件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 掛川　渉
２．発表標題 Novel optogenetic and chemogenetic tools for understanding of molecular mechanisms which underlie learning and memory
３．学会等名 第９３回日本薬理学会年会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 掛川　渉
２．発表標題 記憶をささえる脳内D-アミノ酸受容体機能
３．学会等名 JST-ERATO浜地プロジェクトニューロ分子技術講演会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名
掛川　渉

２．発表標題
小脳シナプス可塑性と記憶・学習をささえるD-セリン受容体

３．学会等名
新学術領域研究 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
掛川　渉，河野　まや，柚﨑　通介

２．発表標題
D-セリン結合型グルタミン酸受容体によるシナプス可塑性および運動学習制御

３．学会等名
第１４回 D-アミノ酸学会学術講演会

４．発表年
2018年

１．発表者名
Kakegawa Wataru, Yuzaki Michisuke

２．発表標題
A novel D-serine signaling which underlies synaptic plasticity and motor learning in the cerebellum.

３．学会等名
第３９回　日本生物学的精神医学会（札幌）シンポジウム（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2017年

１．発表者名
Kakegawa Wataru

２．発表標題
Synergistic action of two different GluD2 ligands on D-serine signaling in the cerebellum.

３．学会等名
The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research

４．発表年
2017年

〔図書〕　計3件

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 124
３．書名 Clinical Neuroscience 特集－Marr-Albus-Ito理論の50年：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＆ビルドで発達する脳神経回路と高次脳機能：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 河野　まや，掛川　渉，柚﨑　通介	４．発行年 2017年
２．出版社 中外医学社	５．総ページ数 128
３．書名 特集－ニューロリハビリテーションの進歩：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Ｉ教室（柚﨑研究室）HP
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	鈴木　邦道 (SUZUKI Kunimichi) (10713703)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教 (32612)	
研究分担者	大塚　信太朗 (OTSUKA Shintaro) (30772397)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教 (32612)	
連携研究者	柚﨑　通介 (YUZAKI Michisuke) (40365226)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
連携研究者	三浦　会里子 (MIURA Eriko) (10571169)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・研究員 (32612)	
連携研究者	本橋　淳子 (MOTOHASHI Junko) (10407083)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・研究員 (32612)	
連携研究者	林　亜由美 (HAYASHI Ayumi) (40793625)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・研究員 (32612)	