

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成 16 年度採択研究代表者

西条 寿夫

(富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学 教授)

「情動発達とその障害発症機構の解明」

1. 研究実施の概要

本研究では、情動発達および情動学習・記憶の神経機構ならびにその異常発症機構を、情動発現および社会的認知機能の中枢である大脳辺縁系(辺縁系)を中心に、分子・遺伝子(種々の受容体、DNA メチル化機構、シナプス形成機構などニューロンの機能制御に関する分子・遺伝子機構)から細胞(ニューロンの種々の刺激に対する応答特性)・システム(脳領域と行動特性の相関)レベルで総合的に解明することを目的とする。

本年度は、I.情動発達およびその学習・記憶の神経生理学的基盤を明らかにするため、昨年度から継続して覚醒行動下の正常発達動物(マウス, ラット, サル)の大脳辺縁系各部位からニューロン活動を記録し、空間、報酬獲得行動、ヒトの顔(特に視線方向)などに対するニューロン応答性を記録・解析した。

II. 情動発達障害を呈するモデル動物を作製し、同モデル動物を用いて情動発達障害の分子・物質的基盤を明らかにするため、1) 妊娠ラットに、胎生期反復寒冷ストレスを負荷、または胎生期内分泌攪乱物質(ダイオキシン, Cd)を投与し、仔ラットの行動異常を解析した。2) 領域特異的 NMDA または DA 受容体障害マウス作製のため、CrePR を挿入したキメラマウス、ならびに CrePR 活性依存的に NMDA 受容体機能を抑制するトランスジェニックマウス系統を作製した。脳神経細胞特異的小血小板由来増殖因子(PDGF)- β 受容体障害マウスでは、場所学習の障害とプレパルス抑制(PPI)試験の障害が認められた。ATRX 遺伝子変異マウスでは、不安様行動、ならびにプレパルス(PPI)試験の障害が認められた。3) 昨年度に作製した、シナプス機能が障害されたアデノシン A1 受容体過剰発現マウス、ドレブリン A の過剰発現マウスおよびドレブリンアイソフォーム変換阻害マウスの行動、ならびに同動物の海馬体の電気生理学的特性を解析した。

III. ヒトにおける情動発達、およびその障害発症過程を明らかにするため、健康者および思春期に発症する統合失調症患者を用いて小児～思春期に至る脳発達を画像医学的に検討するとともに、てんかん、外科的侵襲による精神的ストレス、および感染症による抗脳自己抗体発現などが小児の脳と行動発達に及ぼす影響を解析した。その結果、1) 健常被験者を対象に、社会的注意課題を用いて社会的刺激(視線など)に対する反応性を解析した。

現在、ほぼ同様の課題を用いて自閉症児や小児の反応の解析を開始したところである。2) 統合失調症および統合失調症型障害における上側頭回、扁桃核、海馬、頭頂葉前部での体積減少は、統合失調症への脆弱性と関係し、統合失調症に特異的な前頭前野、帯状回、島、紡錘状回、および頭頂葉後部における体積減少は、統合失調症の発症に関連することが明らかになった。3) 自閉症患者およびその母親の血中に抗脳抗体が検出され、大脳皮質、基底核、小脳プルキンエ細胞、オリブ核に結合することが示された。4) 光トポグラフィー装置 (NIRS) の運用を開始し、単語記憶学習課題および社会的認知課題施行中に前頭部の酸化ヘモグロビンの上昇が認められた。

2. 研究実施内容

(1) 西条グループ

研究項目 1: 動物を用いた研究

正常動物 (マウス, ラット, サル) および病態モデル動物を用いて、情動発達およびその障害の神経・物質機構を検討した。

1. 神経生理学的研究

1) 覚醒行動下のラットおよびサルの視床、扁桃核ならびに海馬体からニューロン活動を記録し、報酬や罰刺激と連合した様々な感覚刺激に対するニューロンの応答性を解析した。サル扁桃核ニューロンの多くが、視線方向と顔方向に識別的に応答し、さらに視線方向に対する応答が顔方向に影響される (視線方向と顔方向の交互作用が有意である) ことが明らかになった。さらに、サル扁桃核から記録した全顔ニューロンを用いて、アイコンタクトのある顔画像とない顔画像に対する応答性を比較すると、アイコンタクトのある顔画像に対する応答が有意に大きいことが明らかになった。ラット海馬体では、報酬 (報酬性脳内自己刺激: ICSS) を得るために小型移動物体 (ラジコンカー等) を追跡する接近行動課題、および報酬が小型移動物体と無関係に与えられるコントロール課題に対する CA1 ニューロンの活動記録をした。2) サル頭部に慢性記録用チャンバーを埋め込み、自由行動下で無線によるニューロン活動記録を試みた。その結果、ニューロン活動が記録できることが確認された。また、サルの行動のビデオ画像とニューロン活動を同時に記録できるようにシステムの改良を行った。

2. モデル動物を用いた研究

1) ダイオキシンを摂取させた妊娠ラットから生まれた仔ラット (雌、雄) は、出生後早期 (生後 4-14 日) の傾斜板テストにおいて運動発達が障害されていることが明らかになった。臨床的研究により、脳発達障害が示唆されている自閉症や統合失調症では、幼少時早期において、情動障害や認知障害を呈する前に運動発達障害を呈することが示唆されており、今後他の動物モデルも用いて情動機能障害との関連性について検討していく予定である。また、昨年度には、離乳直後における味覚嗜好性異常 (うま味に対する嗜好性低下) を報告したが、思春期以後も同様の嗜好性異常が継続して存在することが明らかになった。

2) 自由行動下の D1 ノックアウトおよびワイルドマウスの海馬体からニューロン活動を記録し、場所移動報酬獲得課題におけるニューロンの応答性を比較解析した。その結果、i) D1 ノックアウトマウスの海馬体では、興奮性報酬予期応答を示す場所ニューロンが欠損している、ii) ワイルドマウスに D1 受容体遮断剤を投与すると、興奮性報酬予期応答を示す場所ニューロンの活動が抑制されることなどが明らかになった。

3) サルにフェンシクリジン(PCP)やメタアンフェタミン(MAP)を慢性投与した結果、ステレオタイプの行動は増加するが、社会的行動は減少することが明らかになった。これらの結果は、PCP 慢性投与群は、統合失調症の陰性症状の動物モデルになることを示唆している。

研究項目 2: ヒトを用いた基礎的研究

行動実験では、健常青年男性および女性を被験者に用いて、左または右に視線を向けた顔画像をモニター画面に呈示し、一定の遅延時間の後、同顔刺激の右あるいは左に標的を呈示して、できるかぎりすばやくその標的を検出させた。同課題で被験者の反応時間を解析した結果、顔刺激の視線方向と標的の位置が一致した場合は、一致しない場合と比較して、反応時間が有意に短かった。さらに、女性被験者の場合、男性顔画像を用いると、男性被験者の場合は、女性顔画像を用いると、視線により有意に反応時間が短縮した。以上から、他者の視線に対する反射的な注意機構では、異性の顔刺激が同性の顔刺激よりも強い影響力を有していることが明らかになった。一方、非侵襲的脳機能計測機器（光トポグラフィ：NIRS）により、青年健常人の顔画像に対する応答性について解析を開始した。その結果、前頭葉前部（極部）が、表情画像やアイコンタクトに対して感受性を有することを示唆するデータが得られつつある。現在、小学生ならびに乳幼児を対象に、上記と同様の課題を用いて解析することを計画中である。

(2) 森グループ

研究項目 1: 扁桃体神経垂核細胞特異的遺伝子操作マウスの開発（森）

扁桃体垂核特異的な遺伝子操作を可能とする C57BL/6 近交系の遺伝的背景を持ったマウス系統を樹立することを目的とし、我々が確立した大腸菌内での相同組み換え法を用い、扁桃体の外側核、中心核、内側核においてそれぞれ選択的な発現を示す GRP, LHP7/8, PR それぞれの遺伝子座に誘導型遺伝子組み換え酵素 CrePR を挿入した標的遺伝子組換えベクター (TV) を作成した。すべてのベクターについて、目的の相同遺伝子組み換えを起こした ES 細胞を取得し、さらに LHP7/8 と PR については胚操作によりキメラマウスが得られた。一方、扁桃体の特定神経核で CrePR 依存的に NMDA 受容体の機能を阻害するベクターを構築して、トランスジェニックマウスを作成し、ファウンダー候補となるマウスを得た。

研究項目 2: 血小板由来増殖因子 β 受容体 (PDGFR- β) コンディショナルノックアウトマウスの解析（笹原）

神経細胞において PDGFR- β 発現を特異的に抑制したマウスを用いて、不安や記憶・学習を含む包括的な行動解析を行った。神経細胞特異的に PDGFR- β 発現を抑制したマウス

では、水迷路試験において学習障害を示唆する結果が得られた。また、培養神経あるいは同幹細胞を用いて、PDGF-B/PDGFR- β が Akt を中心とするシグナル伝達を増強することを見出した。PDGF-B/PDGFR- β が b-FGF と協調的に神経細胞への分化を制御する新たな事実も見いだしつつあり、統合失調症等の研究へ発展することが期待される。

研究項目 3: 軽度精神遅滞モデル ATRX 変異マウスを用いた解析 (北島)

マイクロアレイにより、ATRX 変異マウスでは NMDA 受容体のサブユニットである NR2B の発現が低下していた。また、スパイン形成関連遺伝子として synaptopodin や Eph receptor B2、growth differentiation factor 5、LIM kinase 等の変動を認め、現在これら分子の発現定量の確認を進めている。また、ワイルドマウス扁桃体で ATRX タンパクの発現を認め、ATRX 変異マウスでは明暗箱試験における不安様行動の低下、プレパルス抑制 (PPI) 試験の障害などが認められた。一方、神経終末アクティブゾーン特異的タンパク質である CAST のノックアウトマウスでも、明暗箱試験における不安様行動の低下が認められた。

(3) 鈴木グループ

健常被験者、統合失調症患者、乳児期に手術等の重大なストレスを受けた重症心疾患児、および自閉症患者等を用いて、脳形態と情動を含む脳機能発達との比較解析を行った。

1) 健常被験者、統合失調症および統合失調型障害の脳形態を MRI で比較した結果、上側頭回、扁桃体、海馬、頭頂葉前方部などで、統合失調症と統合失調型障害に共通して体積が減少し、統合失調症への脆弱性を表す変化と考えられた。一方、前頭前野、帯状回、島、紡錘状回、頭頂葉後方部では、統合失調症に特異的に体積減少が認められ、これらは精神病症状の顕在化に関連すると考えられた。

2) スクリプト課題により、統合失調症患者は健常者と異なる社会的知識構造をもっていることが明らかになった。

3) 統合失調症患者への認知リハビリテーションにより、スクリプト、規則変換課題、および言語流暢性に有意な改善が認められ、それらの効果は 3 ヶ月後にも維持されていた。また介入前後で奇異な行動の評価点の有意な軽減が認められた。以上から、統合失調症患者への認知リハビリテーションは意義あることが示唆された。

4) 健常男子では、思春期に扁桃体体積が増大することが明らかになり、ヒト扁桃体の形態学的発達・成熟が、思春期においても進行していることが示された。また両性ともに、前頭前野灰白質体積は減少し、白質体積は増大した。これら前頭前野における体積変化は、synaptic pruning などの成熟的变化を反映することが示唆された。

5) NIRS (光トポグラフィー)により、健常被験者では、単語記憶学習課題および社会的認知課題施行中に前頭部が活性化することが確認された。

6) 先天性心疾患児では、脳灰白質容積が、とくに前頭葉で減少しており、それは術前の低酸素血症および運動発達指数と強く相関していた。急速に脳の発達する乳児早期において、低酸素血症の持続が脳の発達に影響を及ぼす重要な因子であることが示された。

7) 自閉症患者およびその母親の血中に抗脳抗体が検出されたが、正常小児および正常小児の母では検出されなかった。また検出された抗体は、大脳皮質、基底核、小脳プルキンエ細胞、オリブ核のいずれにも結合することが示された。自閉症では自己免疫的機序の関与による、胎生期の脳形成障害が生じることが示唆された。

(4) 関野グループ

研究項目 1 : 遺伝的シナプス機能低下モデル動物の行動解析

①抑制性修飾物質アデノシンの A1 受容体が大脳辺縁系に過剰発現させたマウス(ADA1RTG)は、プレパルス抑制 (PPI) 試験および十字式高架迷路課題では行動障害が認められなかった。今後、同腹の野生型とヘテロタイプを一緒に飼育せずに、3週齢で遺伝子タイプ別に分けて同じ匹数でそろえて飼育して行動実験を行う予定である。

②NMDA 受容体阻害剤である MK-801 を動物の腹腔内に投与すると、統合失調症様症状が発現するが、ドレブリンAの発現を抑制しその代わりにドレブリンEが発現するマウス(DAKO)は、MK-801 に感受性が高いことが判明した。今後、強制水泳による抑うつ状態に関する検討などを重ねる予定である。

研究項目 2 : 遺伝的シナプス機能低下モデルマウスの海馬スライスを用いたシナプス基本機能の検証

シナプス機能の脆弱性モデルにおいて、遺伝子改変操作によりシナプス基本機能にどのような変化が生ずるか検証することを目的とした。ドレブリン遺伝子改変マウスの海馬 CA1 領域で長期増強(LTP)および Paired-Pulse Facilitation (PPF)を調べたが、大きな変化は認められなかった。したがって、これらのマウスで観察されている文脈依存的な学習障害は単に海馬機能の異常からきているとは考えられない。また、恐怖反応にも異常がないので、扁桃体の機能にも変化がないと考えられる。これらのことをあわせると、情動記憶のような高次機能が変化していることが示唆される。

実験項目 3 : シナプス機能発達障害の分子基盤

発達期に適切な学習が行われなかったまたは十分な学習機能が発達していない場合に、シナプス伝達にどのような変化が生ずるかを、培養神経細胞を用いたモデル実験で検討した。その結果、海馬培養細胞において、慢性AP5投与によるAMPA依存性 mEPSC の増大が観察された。一方、頻度の増大は認められなかったことより、形成されたシナプスの数に変化がないと推測された。この推測は、培養細胞を固定後、抗シナプシンI抗体を用いた免疫組織染色によっても確認された。また、カルシウム透過型 AMPA 受容体の選択的遮断剤である NASPM によれば、この mEPSC の増大はブロックできなかつたので、GluR2 サブユニットを含んだ成熟型の AMPA 受容体に依存性の mEPSC の増大であると結論される。これらの観察結果は、発達期の学習が障害されると、その補償効果として、シナプス伝達効率そのものが増強する可能性を示唆している。

3. 研究実施体制

(1) 「西条」グループ

①研究者名

西条 寿夫 (富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学 教授)

②研究項目

・情動発達ならびに情動学習機構の神経生理学的および行動学的解明

(2) 森グループ

①研究者名

森 寿 (富山大学大学院医学薬学研究部分子神経科学 教授)

②研究項目

・情動発達ならびに情動学習の分子機構の解明

(3) 鈴木グループ

①研究者名

鈴木 道雄 (富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学 準教授)

②研究項目

・ヒト脳の形態学的および機能的発達と情動発達過程の解明

(4) 「関野」グループ

①研究者名

関野 祐子 (群馬大学院医 (H17. 3 異動東京大学医科学研究所) 準教授)

②研究項目

・情動と記憶の相互作用の生後発達に関する研究—シナプス機能低下モデル動物を用いた研究

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

西条グループ

- Dayawansa S., Kobayashi T., Hori E., Umeno K., Tazumi T., Ono T., Nishijo H.: Conjunctive Effects of Reward and ehavioral Episodes on Hippocampal Place-Differential Neurons of Rats on a Mobile Treadmill. *Hippocampus* 16: 586-595, 2006.
- Asahi T., Uwano T., Eifuku S., Tamura R., Endo S., Ono T., Nishijo H.: Neuronal Responses to a Delayed-Response Delayed-Reward Go/Nogo Task in the Monkey Posterior Insular Cortex. *Neuroscience* 143: 627-639, 2006.
- Ishii Y., Oya T., Zheng L., Gao Z., Kawaguchi M., Sabit H., Matsushima T., Tokunaga A.,

- Ishizawa S., Hori E., Nabeshima Y., Sasaoka T., Fujimori T., Mori H., Sasahara M.: Mouse brains deficient in neuronal PDGF receptor- β develop normally but are vulnerable to injury. *J. Neurochem* 98: 588-600, 2006.
- Furusawa A.A., Hori E., Umeno K., Tabuchi E., Ono T., Nishijo H.: Unambiguous representation of overlapping serial events in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 137: 685-698, 2006.
- Tsubota M., Shojaku H., Hori E., Fujisaka M., Nishijo H., Watanabe Y.: Sound-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle in monkeys. *Acta Otolaryngol* 126: 1171-1175, 2006.
- 栗脇淳一, 西条旨子, 堀悦郎, 鳥居邦夫, 小野武年, 中川秀昭, 西条寿夫: 四塩化ダイオキシン (TeCDD) の胎生期暴露によるラット行動発達ならびに味覚嗜好性への影響. *日本味と匂学会誌* 13 巻 3 号 425-428, 2006.
- 梅野克己, 浜出絵理子, 横井秀輔, 堀悦郎, 小野武年, 西条寿夫: 精神ストレス負荷時の自律神経反応と手掌からの皮膚喪失水分量 (TEWL) との相関性. *自律神経* 第 43 巻, 第 5 号 416-423, 2006.
- Takamura Y., Tamura R., Zhou T.L., Kobayashi T., Tran H.A., Eifuku S., Ono T.: Spatial firing properties of lateral septal neurons. *Hippocampus* 16: 635-644, 2006.
- Imamura L., Yasuda M., Kuramitsu K., Hara D., Tabuchi A., Tsuda M. Deltamethrin, a pyrethroid insecticide, is a potent inducer for the activity-dependent gene expression of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316: 136-43, 2006.
- Ueda J. Y., Imamura L., Tezuka Y., Tran Q. L., Tsuda M., Kadota, S. New sesquiterpene from Vietnamese agarwood and its induction effect on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in vitro. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3571-4, 2006.
- Shiota J., Ishikawa M., Sakagami H., Tsuda M., Baraban J. M., Tabuchi A. Developmental expression of the SRF co-activator MAL in brain: role in regulating dendritic morphology. *J. Neurochem.*, 98: 1778-88, 2006.
- Ishimaru N., Tabuchi A., Hara D., Hayashi H., Sugimoto T., Yasuhara M., Shiota J., Tsuda M. Regulation of neurotrophin-3 gene transcription by Sp3 and Sp4 in neurons. *J. Neurochem.* 100: 520-531, 2007.

森グループ

- Hemmi K, Ma D, Miura Y, Kawaguchi M, Sasahara M, Hashimoto-Tamaoki T, Tamaoki T, Sakata N, Tsuchiya K. A Homeodomain-Zinc Finger Protein, ZFHx4, Is Expressed in Neuronal Differentiation Manner and Suppressed in Muscle Differentiation Manner. *Biol Pharm Bull* 2006; 29 :1830-5.
- Ishii Y, Oya T, Zheng L, Gao Z, Kawaguchi M, Sabit H, Matsushima T, Tokunaga A, Ishizawa S, Hori E, Nabeshima Y, Sasaoka T, Fujimori T, Mori H, Sasahara M. Mouse brains deficient in

neuronal PDGF receptor-beta develop normally but are vulnerable to injury. *J Neurochem* 2006; 98: 588-600.

- Inoue E, Mochida S, Takagi H, Higa S, Deguchi-Tawarada M, Unoue M, Yao I, Takeuchi K, Kitajima I, Setou M, Ohtsuka T, Takai Y: SAD: a novel presynaptic kinase associated with synaptic vesicles and the active zone cytomatrix that regulates neurotransmitter release. *Neuron* 50:261-275,2006
- Inoue E, Deguchi-Tawarada M, Takao-Rikitsu E, Inoue M, Ohtsuka T, Takai Y: ELKS, a protein structurally related to the active zone protein CAST, is involved in Ca-dependent exocytosis from PC12 cells. *Gene Cells* 11:659–672,2006
- Lansbergen, G., Grigoriev, I., Mimori-Kiyosue, Y., Ohtsuka, T., Higa, S., Kitajima, I., Demmers, J., Galjart, N., Houtsmuller, A.B., Grosveld, F. and Akhmanova, A. CLASPs attach microtubule plus ends to the cell cortex through a complex with LL5 β . *Dev. Cell.*11:21-32, 2006
- Deguchi-Tawarada M, Inoue E, Takao-Rikitsu E, Unoue M, Kitajima I, Ohtsuka, T., and Takai Y: The active zone protein CAST is a component of conventional and ribbon synapses in mouse retina. *J. Comp. Neurol.* 495 : 480-496, 2006.

鈴木グループ

- Matsui M., Sumiyoshi T., Yuuki H., Kato K., and Kurachi M. : Impairment of event schema in patients with schizophrenia: Examination of script for shopping at supermarket. *Psychiatry Res.*, 143: 179–187, 2006.
- Matsui M., Yuuki H., Kato K., and Kurachi M. : Impairment of memory organization in patients with schizophrenia or schizotypal disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 12: 750–754, 2006.
- Sumiyoshi T., Higuchi Y., Kawasaki Y., Matsui M., Kato K., Yuuki H., Arai H., and Kurachi M. : Electrical brain activity and response to olanzapine in schizophrenia: A study with LORETA images of P300. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 30: 1299–1303, 2006.
- Sumiyoshi T., Sumiyoshi C., Nohara S., Hagino H., Hasegawa S., Kuwayama N., Endo S., and Kurachi M. : Verbal memory deficits in a preadolescent case of lesions of the left parahippocampal gyrus associated with a benign tumor. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 30:733–736, 2006.
- Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.-Y., Tanino R., Hagino H., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., and Kurachi M. : Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.*, 83: 131–143, 2006.
- Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.-Y., Tanino R., Hagino H., Niu L., Kawasaki Y., Seto H., and Kurachi M. : Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: a volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr.*

Res., 87: 116–126, 2006.

- Uehara T., Sumiyoshi T., Matsuoka T., Itoh H., and Kurachi M. : Role of 5-HT_{1A} receptors in the modulation of stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. *Psychopharmacology (Berl)*, 186: 218–225, 2006.
- Matsui M, Tanaka K, Yonezawa M, Kurachi M: Activation of the prefrontal cortex during memory learning: a near-infrared spectroscopy study, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61: 31–38, 2007.
- Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Matsui M, Sumiyoshi T, Seto H, Kurachi M.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34: 235–252, 2007.
- Zhou SY, Suzuki M, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Kurachi M. Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 89: 35–48, 2007.
- 松井三枝, 住吉太幹, 加藤奏, 倉知正佳: 日本語版単語記憶学習検査(Japanese Verbal Learning Test)代替版の作成, *精神医学*, 49: 31–34, 2007.

関野グループ

- Nakamura M, Sekino Y, Manabe T. GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. *J Neurosci.* 27: 1365–1373, 2007
- Jhaveri KA, Toth LA, Sekino Y, Ramkumar V. Nitric oxide serves as an endogenous regulator of neuronal adenosine A₁(1) receptor expression. *J Neurochem.* 99:42–53,2006
- Fujisawa, S., Shirao, T. Aoki, C. In vivo, competitive blockade of NMDA receptors induces rapid changes in F-actin and drebrin A distributions within dendritic spines of adult rat cortex. *Neuroscience* 140:1177–87, 2006
- Shirai, K., Mizui, T., Suzuki, Y., Kobayashi, Y., Nakano, T., Shirao, T. Differential effects of x-irradiation on immature and mature hippocampal neurons in vitro. *Neurosci. Lett.* 399:57, 2006
- Jajoo, S., Mukherjea, D., Pingle S., Sekino Y. and Ramkumar, V. Induction of adenosine A₁ receptor expression by pertussis toxin via an ADP ribosylation independent pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317(1):1–10, 2006
- Takahashi, H., Mizui T. and Shirao, T. Downregulation of drebrin A expression suppresses synaptic targeting of NMDA receptors in developing hippocampal neurons. *J. Neurochem* 97:110–115, 2006
- Chang EH, Savagem MJ, Flood DG, Justin M. Thomas JM, Levy RB, Mahadomrongkul V, Shirao T, Aoki C, Huerta PT. AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's pathology in double knock-in mice. *Pro. Natl. Acad. Sci.* 1039: 3410–3415, 2006

