

戦略的創造研究推進事業
発展研究（SORST）

研究終了報告書

研究課題「記憶の脳内表現と長期定着の
メカニズム」

研究期間：平成16年11月1日～
平成22年3月31日

研究代表者氏名

重本隆一

（生理学研究所・大脳皮質機能研究系
脳形態解析研究部門、教授）

1. 研究課題名

「 記憶の脳内表現と長期定着のメカニズム 」

2. 研究実施の概要

本研究課題では、記憶の脳内表現と記憶が長期にわたって定着するメカニズムの解明に焦点を当て、生理的な学習過程による記憶形成に関係する NMDA 受容体や AMPA 受容体などのグルタミン酸受容体、イオンチャネルの局在と機能、シナプス結合、神経細胞活動性の変化などについて数多くの研究を行った。従来の記憶学習あるいはシナプス可塑性の研究は個体レベルの行動実験や *in vitro* での機能分子の動態については着実な進歩がみられるが、実際の *in vivo* の脳で起こっている現象について、シナプスやそこに存在する機能分子の動態、神経結合の変化などを神経要素を同定して捉えるまでには至っていない。さらにこれらの個々の分子の動態や機能が脳のシステムレベルでどのように表現され長期定着するのかはほとんど分かっていない。そこで我々は *in vivo* における現象の解明、神経要素の同定 (identification)、個々の神経要素で捉えた現象や機能分子の動態を統合して個体の行動の理解に結びつけること (integration) の「3つの i」を本研究の基本コンセプトとした。先行の CREST 事業の成果を最大限活用し、受容体、イオンチャネルやシナプス動態を定量的かつ包括的に解析し、行動との相関を解明することを目指した。そして5年間の期間内に複数の生理的学習課題について、脳内で引き起こされる変化と記憶の長期定着がもたらされる仕組みを明らかにすることを目標とした。現在、小脳による運動学習、海馬による空間学習、扁桃体における情動記憶の形成メカニズムについて研究が継続中であり、まだ記憶定着過程の全貌が解明されたわけではないが、少なくともこれら3つの *in vivo* 学習過程によって誘導される受容体、シナプスの変化を新たに発見し、記憶痕跡が長期定着するメカニズムの一端を明らかにすることができたと考えている。

まず小脳において運動学習の脳内表現と記憶長期定着のメカニズムを明らかにすることが第一の目的であった。小脳皮質のシナプス伝達可塑性では、長期抑圧 (LTD) が運動学習の原因であるという仮説が提唱されている。我々はマウスの眼球反射を用いて長期運動学習と短期運動学習を定量評価できる適応のパラダイムを用い、短期運動学習が平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体の密度減少を伴っているのに対し、長期運動学習では AMPA 型受容体の密度は正常に戻り、シナプス自体の密度が減少することを見出した。また長期運動学習成立後に小脳皮質の出力を可逆的に遮断したところ、短期運動学習の記憶は完全に消去されるのに対して、長期運動学習の記憶は影響を受けないことを見出した。さらに、長期記憶の痕跡が、皮質の出力先である前庭核に形成されているという電気生理学的所見を得た。これらの結果は、まず短期の学習の記憶痕跡が平行線維シナプスにおける AMPA 型受容体の減少という一時的な形で小脳皮質に形成され、その後長

期運動学習の成立の過程で、小脳皮質においてはシナプス減少により出力低下が固定化すると同時に、経シナプ斯的にプルキンエ細胞の出力先の前庭核にシナプス可塑性を誘導し、そこでも長期の記憶痕跡が発現することを示唆している。小脳皮質に形成された短期記憶の痕跡が、どのようにして、いつこれらの長期定着を引き起こすのか、そのメカニズムについても現在研究が継続中であり、関係している分子が同定されつつある。

また第二番目の学習課題として、海馬が関与している空間学習の過程で引き起こされるシナプスとシナプス外の AMPA 型受容体の変化を明らかにした。従来海馬における LTP は記憶のメカニズムとして非常によく研究されてきたが、実際に探索活動など空間記憶形成を伴う生理的な学習過程で起こっているシナプスやグルタミン酸受容体の変化を明らかにした研究はほとんどなかった。我々は、まず長期増強現象(LTP)を引き起こすようなテタヌス刺激を *in vivo* で与えた後、シナプスの AMPA 受容体密度が確かに上昇することを凍結切断レプリカ免疫電子顕微鏡法で明らかにした。さらにこの時 AMPA 受容体のシナプス外密度は低下すること、GluR1 サブユニットを持つシナプスの割合が上昇することを明らかにした。従来から知られていたシナプス面積の拡大と合わせ、AMPA 受容体の数の増大が海馬の場合は長期記憶の定着の基盤であることが示唆される。現在、GluR1 や NMDA 受容体の各サブユニットがこのような変化にどう関わっているかを検討中である。また、本研究は記憶の形成に必須であることが知られている NMDA 受容体局在の左右差の形成メカニズムと生理的意義を *in vivo* で解明することを目指している。我々は、マウスの海馬において、NMDA 受容体 NR2B サブユニットが左右のシナプスで非対称な局在パターンをとっていることを発見した。この発見に続き、脳の左右差が生後 2 週ですでに形成されていること、内臓の左右差がランダムになる *iv* 変異マウスにおいては、内臓の左右にかかわらず脳の NMDA 受容体局在が両側とも右側になることを発見した。これは、脳の非対称性が遺伝的に規定されていることを示すとともに、内臓とは異なるメカニズムで脳の非対称性が生じていることを示唆している。さらに NMDA 受容体のみならず、AMPA 受容体 GluR1 サブユニットについても NR2B とは逆方向の非対称性が生じていることを発見した。これらの左右差の生理的意義を明らかにするために、分離脳モデルマウスを作出し、行動実験によって空間記憶の形成能を左右の脳半球で比較したところ、マウスでも人間と同様右海馬を使う動物の方が空間記憶の正確性において優れていることを発見した。現在、グルタミン酸受容体の左右差が失われている各種の遺伝子変異マウスを用いて、この空間記憶の左右差にシナプスや受容体の左右差がどのように関わっているのかを検討している。

第三番目の記憶関連課題として、扁桃体の外側核における神経因性疼痛による情動記憶の形成メカニズムを取り上げた。ラットにおいて左側の第 5 腰椎神経を結紮すると神経因性疼痛を引き起こし、右の扁桃体の外側核において興奮性神経伝達が著しく増大することが報告されている。我々はこの時、外側核の Lateral capsular division (CeC) においてグ

ルタミン酸作動性シナプス面積が増大するとともにAMPA受容体密度が上昇することを見出した。そしてこの変化の一部は、結紮一週間後に神経因性疼痛が回復したあとも持続していることが明らかになった。さらにこの時、ラットの不安様行動が依然として亢進していること、この行動変化は面積が増大しているシナプスを除去すれば解除されることを発見した。従ってこの結果は、疼痛による情動記憶が脳内に長期定着するメカニズムの一つと考えられ、現在さらにこのシナプス変化に関連している分子を検討中である。

各サブグループは様々な形で上記のプロジェクトに関連した研究を行ってきた。まず永雄サブグループでは、マウスとサルを対象とした眼球運動の学習パラダイムを開発した。運動記憶の形成と保持における小脳の役割を、シナプス伝達可塑性の長期抑圧と関連付けて、遺伝子ノックアウトマウスを用いた行動解析、損傷実験、薬理学と形態学の方法により検討するとともに、小脳核や前庭核の神経細胞の興奮性調節のメカニズムを、スライスパッチの電気生理学の方法で検討した。その結果、小脳皮質に長期抑圧によって形成された運動学習の記憶痕跡が、練習を繰り返すことにより、数時間―数日を経て、その出力先の前庭（小脳）核に移動し長期記憶として固定されることが、マウスでもサルでも成立することが確認された。また遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究で、G-proteinを含む分子カスケードが記憶痕跡の移動に関与することが分かった。伊藤サブグループでは、マウス海馬神経回路においてNMDA受容体NR2Bサブユニットのシナプス分布の違いに基づく構造的・機能的左右非対称性が存在する事を明らかにし、この発見をもとに本研究では神経回路の非対称性を電気生理学的方法および行動学的方法で解析するとともに、両側とも右側のフェノタイプを持つマウスを発見し、この左右差を失った変異マウスを用いて神経回路非対称性の形成、維持に関与する分子をマイクロアレイと遺伝子ノックアウトマウスを用いて同定した。行動実験においては、神経回路の左右非対称性がどのような脳の高次機能と関連しているのかを明らかにすることを目標として検討を行った。岡部サブグループでは、記憶の長期定着とシナプス形態との関連をリアルタイムで観察することを目的として、スパイン構造を構成する機能分子を直接in situにおいてモニターし、記憶・学習の際に起きる神経回路の機能的再編成とシナプス構造の変化の間の相関の分子的理解を目指した。またこのような可視化実験に必要な基盤的技術の開発を行った。その結果、二光子顕微鏡によるin vivo imaging技術に関しては、二種類の手術方法について十分な検討を行い、相補的に利用することが可能であることがわかった。久保サブグループでは、イオンチャネル・受容体等の神経機能素子の動的構造変化と構造機能連関、そして、生体神経系における機能調節機構とその生理的意義に関する研究を行った。主たる対象として、小脳における運動学習に重要な役割を果たすことが知られている代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)に焦点をあてて研究を進めた。

3. 研究構想

研究開始時に設定した目標、研究計画、進め方の概要

重本グループ

目標

複数の生理的学習課題について、脳内で引き起こされる変化と記憶の長期定着がもたらされる仕組みを明らかにする。

- 1) 眼球運動学習前後のシナプスにおける定量的SDS-FRL法を用いたAMPA受容体の小脳における動態解析
水平性視機性眼球運動の短期適応から長期適応への時間経過において、シナプスとそこに存在するAMPA受容体がどのように変化するかを定量的に解析する。
- 2) AMPA受容体動態からシナプスのリモデリングにいたる記憶定着メカニズムの解析
短期から長期に記憶が移行する際のメカニズムを探るための遺伝子改変動物の作製と解析を行う。
- 3) In vivo海馬における慢性刺激電極を用いたシナプス可塑性および空間記憶形成メカニズムの解析
LTPの誘導によってシナプスとそこに存在するAMPA受容体がどのように変化するかを定量的に解析する。
- 4) NMDA受容体の局在左右差の生成メカニズム
NR2Bサブユニットの非対称性局在がいかにより形成されるのかを探るために、他の関連分子の局在をシナプスレベルで解析する。

永雄グループ

- 1) 眼球運動学習のメカニズムと長期抑圧現象の生理的意義
水平性視機性眼球運動を用い、長期抑圧現象に必要な様々な分子がどのように眼球運動学習に関わっているかを遺伝子改変動物を用いて調べる。
- 2) 小脳における記憶定着メカニズムの解析
短期適応から長期適応に移行する過程でどのような記憶定着メカニズムが存在しているのかを機能阻害や障害実験によって in vivo で調べる。

伊藤グループ

- 1) NMDA 受容体サブユニット局在の左右差形成メカニズムの解析
NMDA 受容体サブユニットNR2B の左右非対称性の意義の解明のためには、その形成過程と形成メカニズムを知ることが必要である。そのために in vitro の培養系で右と左由来の海馬標本を組み合わせ左右非対称性局在を再現するシステムを構築する。
- 2) NMDA 受容体の非対称分布の生理的意義の解明のための動物作製
既に左右非対称性が増強ないし消失するミュータント動物を見出している。これらを使って、様々な海馬関連空間学習課題について行動学的な異常を調べる。

岡部グループ

- 1) PSD-Zip45-GFP発現トランスジェニックマウスを用いたin vivoでのシナプスリモデリングの動態解析と記憶形成における意義
PSD-Zip45-GFPはin vivoでもシナプスに集積することが明らかとなった。この遺伝子導入動物を用いて、in vivo two-photon imaging等を行いシナプスのリモデリングを可視化する系を確立する。
- 2) シナプス後部蛋白質分子のシナプスターゲティングとカルシウム動態の同時計測による活動依存性ターゲティングメカニズムの解析
two-photon imagingにより蛍光標識蛋白質のシナプス集積とカルシウム動態を同時計測できるようになった。培養標本でこれらの分子の活動依存性に与えるカルシウム動態の影響を解析する。

久保グループ

- 1) 多価陽イオン感受性を欠く mGluR1 の点変異体を導入したノックインマウスの作製

mGluR1 の持つ多価陽イオン感受性の生理的意義を明らかにするために、mGluR1 に多価陽イオン感受性を欠く点変異を導入したノックインマウスを作製し、mGluR1 の多価陽イオン感受性が長期抑圧や小脳運動学習にどのように関わっているかを解析する。

2) mGluR1の構造変化とG蛋白質活性化の比較解析

本研究グループでは、イオンチャネル・受容体等の神経機能素子の動的構造変化と構造機能連関、そして、生体神経系における機能調節機構とその生理的意義に関する研究を行う。主たる対象として、小脳における運動学習に重要な役割を果たすことが知られている代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1)に焦点をあてて研究を進める。

その後の新展開から生まれた目標

重本グループ

1) 眼球運動学習における記憶の長期定着メカニズム

水平性視機能性眼球運動の長期適応において、長期記憶の定着が必ずしも短期記憶の成立を必要とはしないことを見出したので従来の LTD 依存性のメカニズムとは異なる長期定着メカニズムも考える必要が新たに生まれた。また学習課題を工夫することで一カ月以上も持続する長期記憶がわずか4時間の学習で成立することが明らかとなった。この間に起きている変化を明らかにする。

2) 空間学習における NMDA 受容体の関わり

海馬における LTP や空間記憶の形成には NMDA 受容体の活性化が必須であることは従来から知られていたが、NMDA 受容体を阻害すると海馬の AMPA 受容体は予想とは逆に増加することが明らかとなった。この結果は定常状態では LTP よりもむしろ LTD が優位であることを示している。また空間記憶に優れていた分離脳の右側海馬 CA1 では LTP が予想に反して左よりも起こりにくいことが明らかになった。これらの結果は、空間学習における NMDA 受容体の関わりについて再検討が必要であることを示している。

3) NMDA 受容体の局在左右差の生理的意義

両側の脳が右側化している変異マウスの発見により、左右非対称性を持たないマウスを使って NMDA 受容体の局在左右差の生理的意義を行動実験で調べることが可能になった。また、空間学習の左右差の原因が NR2B や GluR1 サブユニットの左右非対称性に起因するのかどうかを、CA1 領域特異的 NR2B ノックアウト動物や CA1 領域特異的 GluR1 ノックアウト動物を使って調べる。

4) 扁桃体における情動記憶の長期定着メカニズム

神経因性疼痛のモデルラットにおいて、扁桃体の外側核で顕著な興奮性神経伝達増強が起こることが明らかにされた。これに伴うシナプス形態変化を明らかにしたが、これが情動記憶の形成と呼応して持続することが明らかになった。このシナプスにおける情動記憶の長期定着メカニズムを明らかにする。

永雄グループ

1) マウスの水平性視機能性眼球反応 (HOKR) の短期と長期適応について、記憶痕跡の経シナプスの移動に重要な時期を決定し、運動学習の記憶痕跡はまず小脳皮質のプルキンエ細胞—平行線維シナプスに長期抑圧によって形成されるが、学習が進行すると、小脳核に移行しそこで固定化されることを明らかにした。そこでこの時期に特異的に小脳皮質や前庭核で発現が変動する分子を、RT-PCR や in-situ hybridization 法を用いて検索し長期運動記憶痕跡と関連するものを検討する。

2) 霊長類を用いて運動学習のメカニズムが動物種を問わず普遍的であることを検証する。小脳における記憶定着メカニズムの解析—短期適応から長期適応に移行する過程でどのような記憶定着メカニズムが存在しているのかを機能阻害や障害実験によって in vivo で調べる。

伊藤グループ

1) 脳の左右差の形成時期とこれに関与する遺伝子の解析

脳の左右差の形成時期とこれに関与する遺伝子を明らかにするために、DNA array による解析を行いいくつかの遺伝子を同定した。これらの遺伝子のノックアウト動物を使って、

左右差の形成メカニズムを探る。

2) 脳の左右差の行動学的意義の解析

同様のノックアウト動物を使って、一般的な行動実験バッテリーからまず検索し、左右非対称性の生理的意義を調べる。

岡部グループ

動物が様々な学習によりその神経回路を再編成させるとされているが、それがシナプス構造の変化を伴うものなのか、分子機能の変化を主体とするものなのかは明らかでない。本研究では個体レベルでのシナプスの構造および分子組成の変化を検出するための方法として二光子顕微鏡による in vivo imaging の手法を利用して、大脳皮質内の錐体細胞の樹状突起が受けるシナプス結合の動態を測定することを試みた。まず二光子レーザー走査顕微鏡を利用してマウス大脳皮質の錐体細胞の構造を GFP 標識により観察する事についての基礎的データが得られたので、二種類の頭蓋骨処理方法について、処理後のグリア細胞の活性化およびスパイン動態について調べた。その過程で新たに全身性の炎症と脳内での神経回路のリモデリングの間に何らかの関連性があることを示唆するデータが得られた。これまであまり注目されていない末梢からの炎症性サイトカインの中枢への作用を示している可能性を示唆した点では重要な知見であり、今後その分子機構を解明する。

久保グループ

1) イオンチャネル・受容体等の神経機能素子の構造機能連関および機能調節機構

「学習・記憶」に重要な役割を果たすことが知られている代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1) を主たる対象としてきたが、さらに、同じ family C に属する GABAB 受容体や Prt3 受容体も対象として加えて、研究を行う。

2) 細胞膜上濃度依存的なイオンチャネルの機能変化とそのシナプス入力統合作用における生理的意義

ATP 感受性イオンチャネルや電位依存性カリウムチャネルの濃度依存的なチャネル特性の変化が起こることを発見した。これが樹状突起におけるシナプス入力の統合やシナプス可塑性にどのように影響しているかを検討する。

サブグループ毎の役割分担

重本グループ

1) 記憶形成前後のシナプスにおける定量的SDS-FRL法を用いたAMPA受容体や関連膜タンパク質の動態解析およびシナプス形態の解析

2) 遺伝子変異マウスや遺伝子改変動物を用いたAMPA受容体動態からシナプスのリモデリングにいたる記憶定着メカニズムの解析

3) 海馬による空間記憶形成におけるNMDA受容体の局在左右差の生理的意義の行動学的解析

小脳眼球運動学習および海馬関連空間学習を課したマウスあるいはラットを用い、脳内の関連部位における機能分子発現と局在変化、シナプス結合の変化を解析する。また遺伝子改変動物を用いた解析やウィルス感染による阻害実験を行い、短期記憶が長期記憶に定着するメカニズムを追及する。海馬においては特に NMDA 受容体の局在左右差が失われた動物および強調された動物を用いて、非対称局在が空間記憶にどのような影響を及ぼすかを検討する。本課題の目標を達成するために中心的な役割を担う。

永雄グループ

1) 眼球運動学習のメカニズムと長期抑圧現象の電気生理学的解析

2) 小脳における記憶定着メカニズムの解析

眼球運動学習はシナプス可塑性と記憶形成の関係が最も直接的に証明されているシステムである。永雄グループは長年この運動学習の行動解析を行ってきており、様々な学習を行った動物の行動データを電気生理学的解析と組み合わせて記憶の脳内表現を明らかにする。また遺伝子変異動物の行動解析と同様の解析を組み合わせ、記憶の長期定着メカニズムを追及する。

伊藤グループ

- 1) NMDA 受容体サブユニット局在の左右差形成メカニズムの電気生理学的解析
- 2) NMDA 受容体の非対称分布の生理的意義の解明のための行動学的解析

NMDA 受容体は海馬の空間記憶形成にとって必須の分子であることは広く知られている。伊藤グループは長年 NMDA 受容体依存性の長期増強現象についての電気生理学的解析をすすめており、NMDA 受容体サブユニットが左右の海馬の相同シナプス間で非対称に配置されているという、驚くべき発見を報告した。さらにこの後、左右差形成メカニズムを明らかにする突破口となる変異体を発見した。本課題ではこれらの動物を用いて海馬の空間記憶形成の異常を検索し、記憶形成における NMDA 受容体局在左右差の生理的意義を *in vivo* で解明する。

岡部グループ

- 1) PSD-Zip45-GFP発現トランスジェニックマウスを用いた *in vivo*でのシナプスリモデリングの動態解析
- 2) シナプス後部蛋白質分子のシナプスターゲティングとカルシウム動態の同時計測による活動依存性ターゲティングメカニズムの解析

PSD-Zip45-GFPはシナプスに非常に特異的に集積するPSD関連タンパク質であり、マウスに導入することにより生きた状態でシナプス動態を観察できるようになった。これと *in vivo* two-photon imagingによるリアルタイム解析を組み合わせ、活動依存性の動態や記憶形成時における変化を明らかにする。さらにそれらの動態を引き起こすメカニズムを各種の遺伝子変異動物との掛け合わせによって検討していく。また他のシナプス後部機能分子を直接標識し各分子のシナプスへの集積過程をカルシウムイメージングと同時に可視化することにより、活動依存性ターゲティングメカニズムを明らかにする。

久保グループ

- 1) カルシウム感受性を欠く代謝型グルタミン酸受容体点変異体導入ノックインマウスにおける記憶形成異常の解析
 - 2) 代謝型グルタミン酸受容体サブユニット間相互作用の生理的意義の解析
- 代謝型グルタミン酸mGluR1の細胞外カルシウム感受性の生理的意義を探るために非感受性点変異を導入したノックインマウスを作製し、最もmGluR1とカルシウムの関連性が深い事が知られている小脳長期抑圧現象の変化と運動学習の異常を解析する。またmGluR1のダイマー形成をFRETで検出することに成功しているので、これに関してもその機能的意義を探る。

4. 研究実施内容

4.1 小脳学習運動の記憶痕跡と長期定着（生理学研究所 重本グループ）

（1）実施の内容

我々は独自に開発を進めた定量的凍結切断レプリカ法によって平行線維—プルキンエ細胞上のシナプスの AMPA 受容体密度が大きなバラツキを示すことを明らかにした（図1 Masugi-Tokita et al., 2007）。

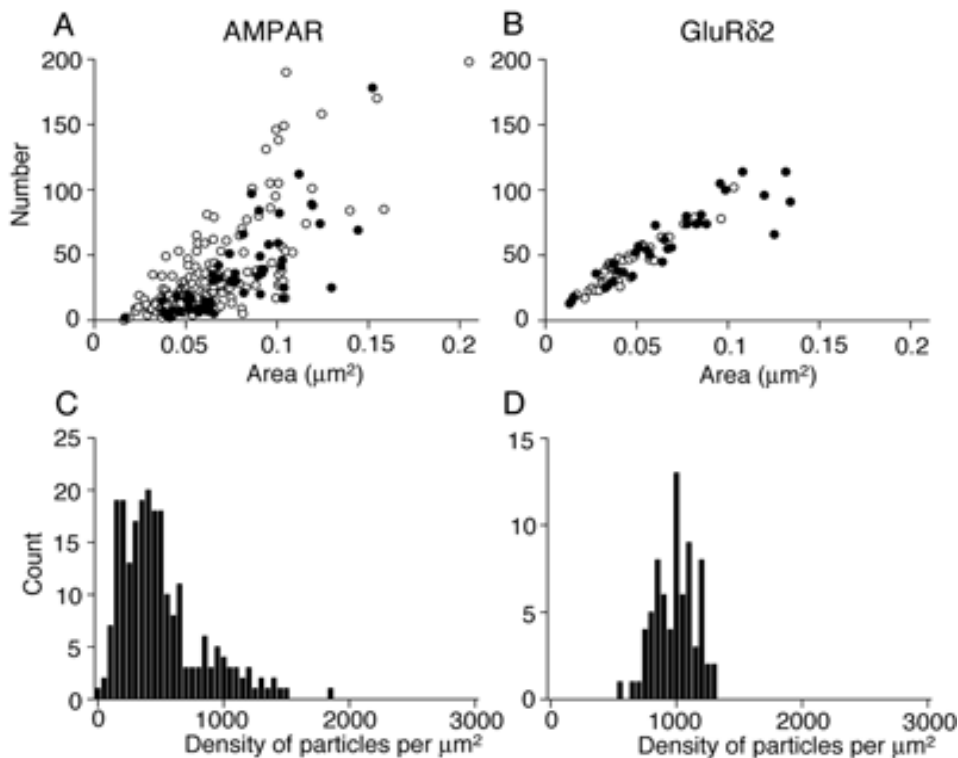


図1 平行線維—プルキンエ細胞シナプスにおける AMPA 受容体と delta2 受容体密度
delta2 受容体に比べ、AMPA 受容体の密度は大きなバラツキを示す。

小脳皮質においても登上線維—プルキンエ細胞や平行線維—介在細胞シナプスでは、AMPA 受容体密度はほぼ一定であり、平行線維—プルキンエ細胞シナプスにおいても delta2 受容体密度にはバラツキが少ない。海馬、脊髄(Antal et al., 2008)、外側膝状体(Tarusawa et al., 2009)における同様の解析でもバラツキの大きなシナプスと小さなシナプスに二分されることが明らかになった。この理由が、AMPA 受容体密度のバラツキが大きいシナプスの持つ高い可塑性にあるのではないかと考え、まず小脳の運動学習による平行線維—プルキンエ細胞シナプスの AMPA 型受容体の数と密度を計測した。その結果、水平性視機能性眼球運動(HOKR)によって短期適応が安定的に形成される学習1時間の前後で、実際にこのシナプスの AMPA 型受容体の密度分布が変化し、シナプス密度が平均24%減少することを明らかにした(図2、Wang et al., 投稿中)。

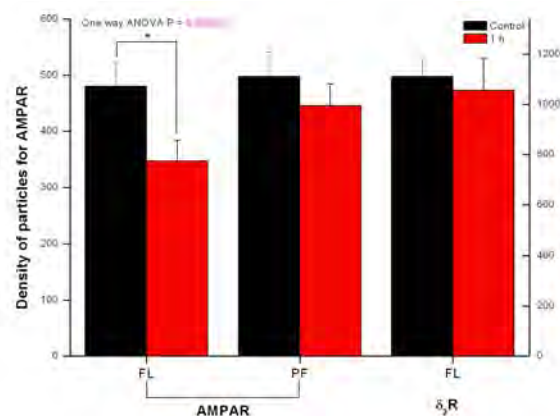


図2

HOKR 学習一時間後の AMPA 受容体密度の減少
片葉(FL)特異的、および AMPA 受容体特異的に約24%の平行線維—プルキンエ細胞シナプスにおける AMPA 受容体密度の減少がみとめられる。

ところが、この1時間の学習を5日間続けて行うことによって引き起こされる長期適応では、AMPA 型受容体の密度はコントロールと有意差がなくなる一方、平行線維—プルキンエ細胞シナプス自体の密度が、30%以上も減少することを明らかにした(図3、Wang et al., 投稿中)。またこの長期適応現象と呼応したシナプス密度減少は、その後2週間通常の飼育を続けることによって、コントロールとほとんど有意差のないところまで回復する。これらの結果は、分オーダーから時間オーダー

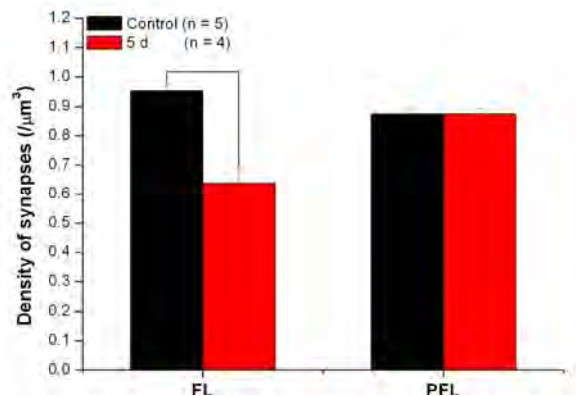


図3

HOKR 学習一時間を五日連続で行った後の平行線維—プルキンエ細胞シナプス密度の減少

片葉 (FL) 特異的に約33%の平行線維—プルキンエ細胞シナプスの密度の減少がみとめられる。

の短期的な記憶は AMPA 型受容体の密度変化として平行線維—プルキンエ細胞シナプスに蓄えられる一方、日オーダーの長期的な記憶の定着にはシナプス結合という脳のハードウェアのリモデリングが必要であることを示唆している。このシナプス密度減少はプルキンエ細胞のスパインの減少を同時に引き起こしていることも明らかになった(図4)。



図4

コントロール(左)および HOKR 学習五日後のプルキンエ細胞樹状突起スパイン

長期記憶定着後には明らかなスパインの減少がみとめられた。スパイン密度を定量した結果、平均約30%の減少が検出された。

さらにこの記憶が長期定着するメカニズムに迫ることを目的として、短期適応なしに長期適応を起こせるモデルはないか、ということを検討した。もしシナプスの減少が AMPA 型受容体の密度の減少に依存して引き続いて起こるタンデムなメカニズムを想定するならば、短期適応なしには長期適応は起こらないはずである。またこれらが、別のお互い独立なメカニズムで起こっているとすれば、それらを分離することが可能はずである。我々は様々な学習の条件を検討した結果、学習の時間を10分間に減らすことで短期適応は全く起こさずに、かつ通常の長期適応を引き起こすことに成功した。この場合でも通常と同様の平行線維—プルキンエ細胞シナプス減少が引き起こされている。また、様々な遺伝子改変マウスを検討した結果、プルキンエ細胞で mGluR1a を欠損するマウスにおいて、短期適応が全く起こらないにも関わらず長期適応は誘導可能であることを見出した。ところが、この条件でシナプス密度を検討したところ、全く変化していないことが明らかになった(Wang et al., 投稿準備中)。これらの結果は、HOKR の長期記憶の定着が AMPA 型受容体の密度の減少を伴う短期適応を必ずしも必要としないこと、しかし AMPA 型受容体減少に必須である mGluR1a の活性化は必要とすること、シナプス密度が関与しない長期記憶形成のメカニズムも存在すること、などを示唆している。

平行線維—プルキンエ細胞シナプス密度の減少を引き起こす分子メカニズムを解明するために、さらに強力な長期記憶形成を起こす学習プロトコルを開発し、これによって学習直後に起こるプルキンエ細胞での遺伝子発現変化をマイクロアレイで解析した。この学習プロトコルは一時間の学習を15分ずつの4回に分割するもので、4時間後にシナプスを半分にまで減少させることができ、学習の効果は一カ月以上持続した(Aziz et al., 準備中)。この学習プロトコルにより、細胞骨格やその調節に関与する細胞内シグナリング分子が多く発現を変化させることが明らかになった。現在このリストの中から mGluR1 の活性化の下流に位置するもの、ノックアウトやノックダウンによってシナプス減少や長期記憶の定着を阻害できるものを検索中である。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

得られた研究成果から短期記憶と長期記憶の分子メカニズムの違いを解明することが期待できる。さらに多くの遺伝子改変動物を用いて適応現象やその長期定着に必要な分子を明らかにしていく。また、ゴルジ染色法や GFP 発現マウスを用いて、長期記憶によっておこるシナプスの変化がどのような分布様式をもっているのかを調べる。それによって、さまざまな行動学習の記憶が小脳全体の神経回路の中でどのように表現されているのかを調べることができると期待される。これによって、個々の分子やシナプスの変化をシステム全体の理解へと繋げることを目指す。

4.2 眼球運動学習の解析 (理化学研究所 永雄グループ)

(1) 実施の内容

マウスとサルを対象とした眼球運動の学習パラダイムを開発した。運動記憶の形成と保持における小脳の役割を、シナプス伝達可塑性の長期抑圧と関連付けて、遺伝子ノックアウトマウスを用いた行動解析、損傷実験、薬理学と形態学の方法により検討した。小脳核や前庭核の神経細胞の興奮性調節のメカニズムを、スライスパッチの電気生理学の方法で検討した。

1) 運動学習の分散効果と記憶痕跡の移動

分散効果とは、適当な時間間隔を置いて繰り返し学習(分散学習)して形成された記憶は、集中的に学習(集中学習)して形成された記憶より長く持続するという現象である。分散効果は 100 年以上(Ebbinghaus 1885)も前から報告されているが、その神経機構は不明である。眼球運動の学習における分散効果を調べるために、マウスの水平性視機性眼球反応(HOKR)の訓練を、様々なスケジュールで行い、運動記憶の保持を調べた。HOKR は、水平面上の視野の動きによって誘発される眼球運動で、頭の動きによって誘発される前庭動眼反射とともに、動物の姿勢保持に重要な役割を演じている。HOKR を調べるために、動物の頭を保持し、動物の周りにスクリーンを置き、それを正弦波状に振動させ、誘発される眼球運動をテレビカメラで記録した。HOKR の特性を、利得(誘発された眼球運動とスクリーンの動きの比)で定量化した。HOKR の総訓練数を 800 周期とし、1 日 200 周期の訓練を 24 時間間隔で 4 日行った群、200 周期の訓練を 1 時間ごとに 4 回繰り返した群などの分散学習 5 群と、1 時間集中的に訓練を行い集中学習させた 1 群を比較した。HOKR の利得はともに、訓練終了時には、25%程度増加したが、分散学習の 5 群では 24 時間後も HOKR の利得の増加が保持されていたが、集中学習の群では 24 時間後では、利得は回復していた。次に、両側小脳片葉を破壊した後に訓練を行ったが、分散学習、集中学習の両群とも、利得の増加は見られなかった。また、訓練の数時間前にタンパク質合成阻害剤アニソマシンを両側小脳片葉に局所投与すると、集中学習群の利得の増加は影響されなかったが、分散学習群の利得の増加は減弱した。さらに、正常なマウスに訓練終了直後に、両側の小脳片葉に 2.5%リドカイン溶液 0.4 μ l を投与し出力を遮断すると、分散学習群のマウスでは利得は変化しなかったが、集中学習の群では、利得はただちに学習前に回復した(図 1)。

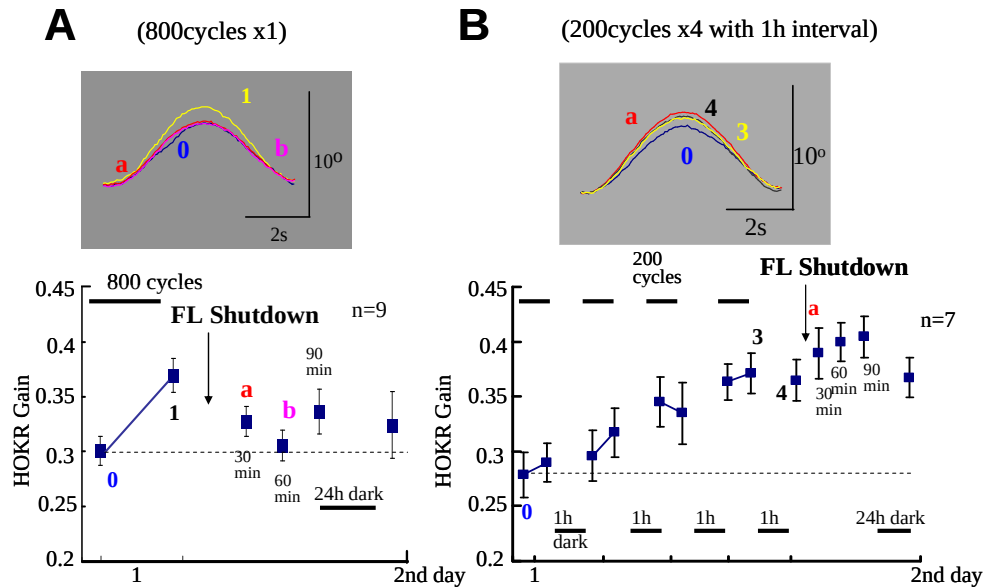


図1. HOKRと分散効果。(A) 800周期のトレーニングを集中的に行なった時のHOKRの利得の変化と、トレーニング直後に、両側の小脳片葉に2.5%リドカイン溶液をそれぞれ0.4 μ l投与した後の利得の変化。(B)は、同様に800周期のトレーニングを1時間ごとに4回に分散した時の利得の変化と、リドカインの投与の効果。代表的な平均眼球位置トレースを上に表示。青、トレーニング前。黄色、800周期のトレーニング直後。赤、リドカイン投与30分後。黒、トレーニング終了1時間後(B)。マゼンダ、投与1時間後(A)。

先行研究により、集中学習で獲得された HOKR の利得の増加の運動記憶は小脳片葉にあることと、3-4 日の分散学習で獲得された利得の運動記憶は小脳片葉の出力先の前庭核にあることが報告されている (Shutoh et al. 2006)。これらの実験結果は、分散効果と記憶痕跡の移動が密接に関連していることと、分散学習により、学習の開始後 4 時間程度で、記憶痕跡が小脳皮質から前庭核に移動することを示唆する。また、この記憶痕跡の移動に、小脳皮質でのタンパク質の合成が必要なことが明らかになった。

2) 記憶痕跡の移動に関与する分子

沖縄科学技術基盤整備機構・遠藤ユニット、理研・脳センター・記憶学習機構研究チームと共同研究を行い、遺伝子ノックアウトマウスを用いて G-protein kinase を含む分子カスケードが、記憶痕跡の移動に特異的に関与しているという所見を得た。G-基質は G-protein kinase の基質であり、小脳のプルキンエ細胞に特異的に発現するタンパク質である。この G-基質が先天的に欠損したマウスでは、平行線維-プルキンエ細胞のシナプス伝達の可塑性である長期抑圧は、生後の 4-6 週齢の時期に一過性に低下するが、それ以降は正常である。

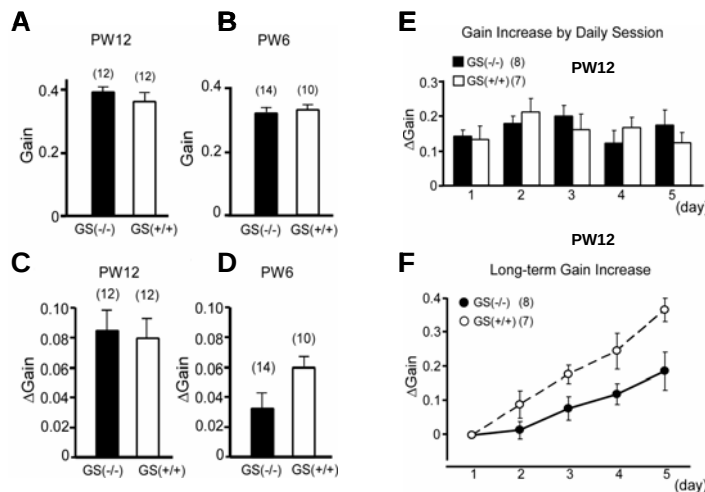


図2. G基質欠損マウスのHOKRの適応. Aは12週齢マウスの利得, Bは6週齢マウスの利得を示す. CとDは1時間の集中学習で増加した利得. Eは1日1時間の学習を5日間行った時の各日の学習の増加, Fは各日の学習の開始前の利得と初日の学習前の利得との差を見たもの. GS(-/-), 欠損マウス, GS(+/+), 野生型マウス. 括弧内の数値は使用されたマウスの数 (Endoh et al., 2009)

このマウスの HOKR の 1 時間の訓練 (集中学習) による利得の増加を生後 4-6 週齢と 12 週齢で比較したが、6 週齢では集中学習による利得の増加は、野生型に比べて少なかった。一方、12 週齢では、集中学習による利得の増加は、野生型のそれに比べて差は見られなかったが、1 日 1 時間の訓練を 5 日間にわたって行った時の利得の増加は、野生型のそれに比べて、少なかった (図 2)。これらの所見は、長抑抑圧が、1 時間の訓練による運動学習に必要であり、G-protein kinase を含む分子カスケードが、記憶痕跡の移動に関与することを示唆する。

3) 霊長類の眼球反射の運動記憶痕跡の移動

4 頭のアカゲサルを用いて、1 日 2 時間の前庭訓練を 3 日間連続的にを行い、長期の運動学習を生じさせ、その記憶痕跡の局在を検討した。左右逆転プリズムをサルに 3 日間持続的に装着し、さらに、チェック模様のスクリーンを見せながら持続的に正弦波状に頭部を回転させる前庭訓練を、毎日 2 時間行った。訓練終了後は、水平性前庭動眼反射(HVOR)の利得は 0.3 程度減少したが、両側の小脳片葉に 2% リドカイン溶液を 4 μ l 注入し神経活動を遮断すると、直前の 2 時間の前庭訓練で減少した利得は回復したが、3 日間の訓練で減少した利得は回復しなかった (図 3)。対照として、両側の片葉に同量のリンゲル氏液を注入与した場合には、直前の 2 時間の訓練で減少した利得も、3 日間の訓練で減少した利得も、ともに変化しなかった。同様な所見は、3 日間の拡大レンズの装着と前庭訓練で増加した利得についても得られた。これらの所見は、マウスの HOKR の場合と同様、サルの HVOR の適応でも、運動記憶の痕跡は、最初是小脳皮質にあるが、3 日の学習後には前庭核に移動していることを示唆する。

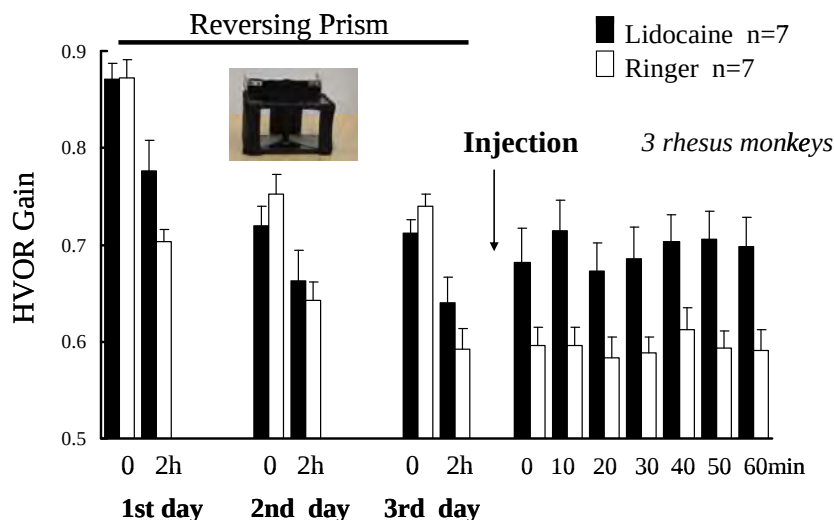


図3. 左右逆転プリズムを装着したサルにおける前庭動眼反射の利得の適応と、両側小脳片葉への4%リドカイン液の投与(4 μ l)の効果。3日間、プリズムを持続的に装着させるとともに、モンキーチェアを周期0.16Hz、振幅10度で正弦波状に回転させて、前庭訓練を毎日2時間行った。縦軸は前庭動眼反射(HVOR)の利得を示す。3日目の訓練終了後、リドカインを投与し、小脳の出力を遮断した。黒棒はリドカインを投与した7例の平均。白棒は対照として同量のリンゲル氏液を投与した7例の平均。エラーバーは標準誤差を示す(Anzai et al., 投稿中)

4) 前庭核における小脳由来の抑制性シナプスと興奮性シナプスの構造的特徴

マウスの前庭核のシナプス構造を、ゴルジ染色、免疫染色、トレーサーを用いた方法で、光学顕微鏡と電子顕微鏡を用いて検討した。ゴルジ染色標本により、前庭核の神経細胞の樹状突起の全域に多数の棘突起があることが確認された。前庭器管に順行性トレーサーBDAを注入し前庭神経の軸索終末を標識した標本を用いて、小脳皮質のプルキンエ細胞の軸索終末を、抗 Protein kinase C γ 抗体で標識し、さらに前庭核細胞の樹状突起上のシナプスを、シナプス終末のマーカーであるシナプトフィジンで同定した。前庭核の樹状突起上で、前庭神経からの興奮性シナプスと小脳のプルキンエ細胞の抑制性シナプスが近接しているという光学顕微鏡所見を得られた(図4)。さらにこの所見を、免疫染色を用いた電子顕微鏡法により連続切片でも確認した。

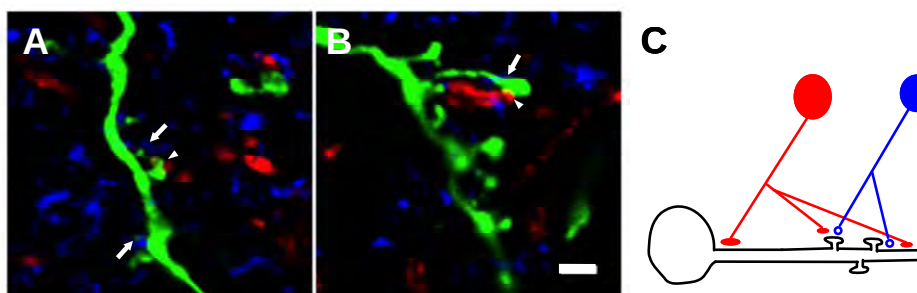


図4. 内側前庭神経核の神経細胞樹状突起上での抑制性シナプスと興奮性シナプスの局在。Thy1-GFP遺伝子導入マウスでは、前庭核神経細胞の樹状突起が緑色で可視化されている。抗PKC γ 抗体で、小脳の出力線維を標識(赤)した。Biotin dextran(BDA)を前庭器管に微量投与し、前庭神経の線維をstreptavidinで蛍光標識(青)した。矢印は前庭神経軸索、矢頭はプルキンエ細胞の軸索の例を示す。Aは、棘突起の近傍にプルキンエ細胞(抑制性)の軸索が存在すること、Bは、前庭神経軸索(興奮性)とプルキンエ細胞の軸索が近接して存在することを示す。Cは、内側前庭神経核細胞での興奮性(青)と抑制性(赤)シナプスの分布を図示する。スケールは10 μ m。

5) 前庭核・小脳核におけるシナプス伝達の特徴

スライスピーッチ法を用いて、ペプチドホルモンの前庭神経核の抑制性シナプス伝達の修飾のメカニズムを薬理的検討するとともに、小脳核の興奮性シナプス伝達の可塑性について検討した。マウスの内側前庭核の神経細胞から自発発火を微小電極で記録しながら、0.1 μ Mの消化管ホルモンのモチリンを細胞外投与すると、発火頻度が有意に減少し、電気刺激で誘発される抑制性後シナプス電流(IPSC)は増強した。さらにモチリンは、自発性の微小後シナプス電流(mIPSC)の振幅は増加するが、その頻度は変化しな

いことを確認した。これらの所見は、モチリンが、後シナプス側の GABA 受容体の作用を増強することにより、内側前庭神経核の神経細胞の興奮性を修飾することを示唆する。マウスの小脳核の切片標本を用い、苔状線維の側枝を電気刺激し、誘発される小脳核の神経細胞の興奮性後シナプス電流 (EPSC) を微小電極で記録した。細胞内通電による小脳核の過分極の解除のタイミングと、苔状線維のテタヌス刺激のタイミングがほぼ同期する場合には、EPSC の長期増強が生じ、両者のタイミングが大きくずれる時には、EPSC の長期抑圧が生じることを確認した (図 5)。長期増強・抑圧ともに、苔状線維の連発刺激によって誘発される EPSP の振幅の比には、コントロールの時と比べて変化がなかった

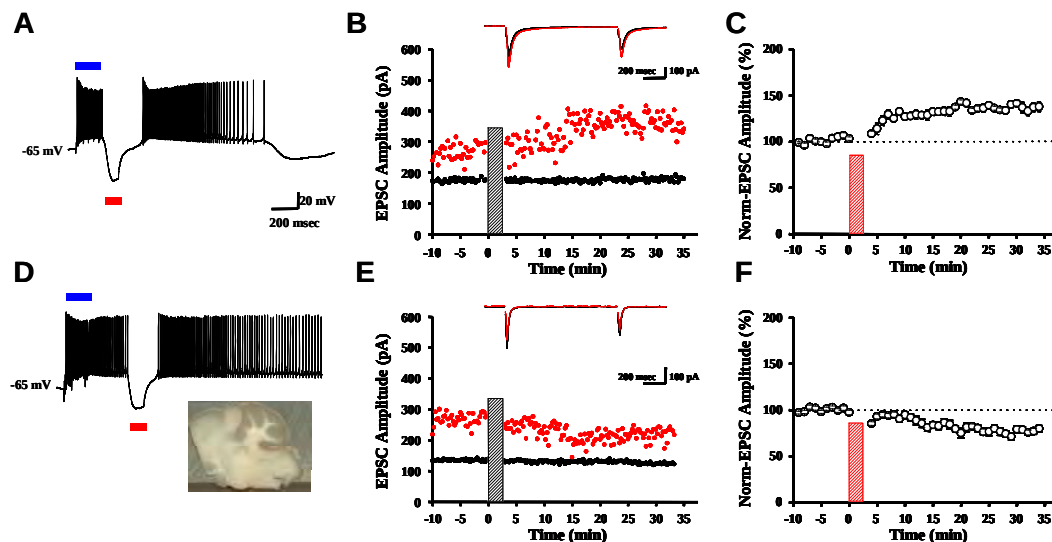


図5. 苔状線維-小脳核シナプスのEPSCの両方向性の可塑性。小脳核細胞の0.15秒間の過分極通電(赤)の直前に、苔状線維にテタヌス刺激(青、125Hz、30発、0.25秒間、A)を加えると、EPSCに長期増強が生じる(Bは典型例、Cは5例の平均カーブ)。一方、過分極通電の0.6秒前に苔状線維にテタヌス刺激(青、D)を加えると、EPSCに長期抑圧が生じる(Eは典型例、Fは5例の平均)。BとEで示すように、2発刺激によって引き起こされるEPSCの比には変化がないので、これらの可塑性は後シナプス性であることになる。

ので、その起源が後シナプス性であることが示唆される。これらの所見は、ともに小脳皮質からの抑制性入力によって、前庭核や小脳核の興奮性が変化することを示唆する。

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

小脳皮質に長期抑圧によって形成された運動学習の記憶痕跡が、練習を繰り返すことにより、数時間-数日を経て、その出力先の前庭(小脳)核に移動し長期記憶として固定されることが、マウスでもサルでも成立することが確認された。遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究で、G-protein を含む分子カスケードが記憶痕跡の移動に関与することがわかった。電気生理学の所見により、小脳皮質からの抑制性入力、前庭(小脳)核の神経細胞の興奮性を調節することと、解剖学の所見により、前庭核の神経細胞で、興奮性シナプスと抑制性シナプスが、非常に近い距離で隣接していることが明らかになった。これらの所見はともに、小脳皮質からの抑制性入力、前庭(小脳)核の興奮性入力の伝達特性を調整していることを示唆しており、これが記憶痕跡の小脳皮質から核への移動と関連する可能性を示唆する。今後、小脳皮質の出力先の前庭核の興奮性シナプスで、記憶痕跡の移動と関係してどのような変化が生じるか、電子顕微鏡や電気生理学的方法を用いて検討し、運動記憶の固定化のメカニズムを明らかにするつもりである。

4.3 海馬空間学習によるシナプスのリモデリング (生理学研究所 重本グループ)

(1) 実施の内容

記憶の実態は、神経細胞同士の接点であるシナプスでの情報伝達効率に変化し、神経ネットワーク中に新たな信号伝達経路が形成されることであると考えられている(記憶のシナプス説)。この説の草分けとなったシナプス伝達効率の長期的変化が誘導される現象(長期増強現象:LTP、Bliss & Lomo 1973)が初めて発見されたのは海馬であるが、現在までの

研究は培養細胞や脳スライスなどの還元された標本を用いたものがほとんどであり、実際に生理的な空間記憶の形成によって海馬シナプスがどのようにリモデリングされているのかは、まだ明確に示されていない。本課題では、2 番目の記憶モデルとして海馬を選び、独自に開発を進めていた SDS 処理凍結切断レプリカ免疫標識法(SDS-FRL)を用いて、*in vivo* で海馬長期増強現象によるグルタミン酸受容体の動態を調べ、シナプス外に散在する GluR1 が、シナプス内に集積しグルタミン酸受容体の密度増加を引き起こしている事を明らかにした。

1) 長期増強現象によるシナプスのリモデリング

まず、慢性埋め込み刺激電極によって *in vivo* で長期増強現象(LTP)を誘導し、歯状回のシナプスにおける AMPA 受容体の密度上昇が送ることを確認した。同時に GluR1 陽性シナプスの増加とシナプス外 GluR1 の減少が見出した(図1、Fukazawa et al., 投稿準備中)。この結果は、シナプス外に存在する GluR1 を含む AMPA 受容体が LTP の誘導に

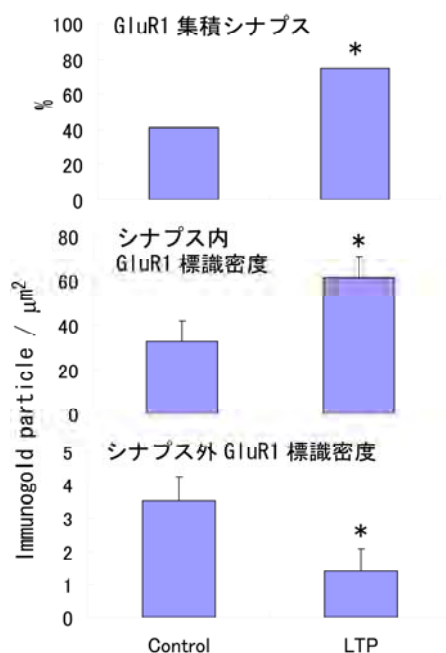


図 1

in vivo の長期増強現象誘導による歯状回の顆粒細胞シナプスおよびシナプス外における GluR1 の変化

コントロール側に比べ、長期増強現象を誘導した側では、GluR1 が陽性のシナプス (GluR1 集積シナプス) の割合やシナプス内 GluR1 標識密度が有意に増加し、シナプス外 GluR1 標識密度は逆に低下していた。この結果は、長期増強現象誘導によってシナプス外の GluR1 を含む AMPA 型グルタミン酸受容体が、シナプス内に移行したことを示唆している。

よって、シナプス内に移行することを示唆している。GluR1 のノックアウトマウスでは、シナプス外の AMPA 受容体の密度が 10 %以下に減少しており、このマウスでワーキングメモリの低下が起こることが知られていることから、このような AMPA 受容体の移動が短期の空間記憶形成には重要であることが示唆される。興味深いことに、24 時間後には AMPA 受容体の密度上昇はコントロールレベルに戻るにも拘らず、GluR1 陽性シナプスの増加はそのまま維持されていた。長期記憶の形成時にはシナプスの拡大が起こることが知られていることと合わせ、この所見は LTP 後の長期記憶形成時には AMPA 受容体の数の増加と GluR1 の増加は維持されるが、シナプス自体の面積の増加によって受容体密度としては元に戻るものと解釈できる。この解釈を支持する所見としてナイブな動物でもシナプスの大きさと GluR1 の数には正の相関が認められた。さらに CA1 領域ではシナプスの大きさと GluR1 の密度にも有意な正相関が認められた (Shinohara et al., 2008)。培養細胞や培養スライスを用いた *in vitro* の実験では、GluR1 を含む AMPA 受容体は GluR2 と GluR3 のみからなる AMPA 受容体に置換されるとの説が提出されているが、*in vivo* ではそのような置換は多くの受容体で起こっていないことが示唆される。

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

上記の結果は長期増強現象の過程で予想以上にダイナミックなシナプスのリモデリング

が起こっていることを示しており、特にシナプス内 GluR1 の数の増加は可塑性が誘導されたシナプスの長期的な指標となることが示唆される。今後はこのような記憶痕跡を利用して、生理的な学習過程の脳内表現をさらに詳細に解析できる道が開かれることが期待される。

4.4 海馬シナプスの左右差と生理的意義（生理学研究所 重本グループ、九州大学 伊藤グループ）

（1）実施の内容

1) NR2A ノックアウトマウスを用いた解析

我々は、野生型マウスを用いた薬理的・生化学的な解析により海馬神経回路の左右非対称性を明らかにした (Kawakami et al., Science, 2003)。そこで、このような左右非対称性が錐体細胞シナプスに特異的であるかどうかを確認することを目的として、NR2A サブユニットのノックアウトマウスを用いた生理学的・電子顕微鏡的な解析をおこなった。その結果、海馬錐体細胞シナプスの非対称性を再確認するとともに、介在神経細胞シナプスには非対称性が存在しないことを明らかにした (図1、Wu et al., J. Neuroscience, 2005)。

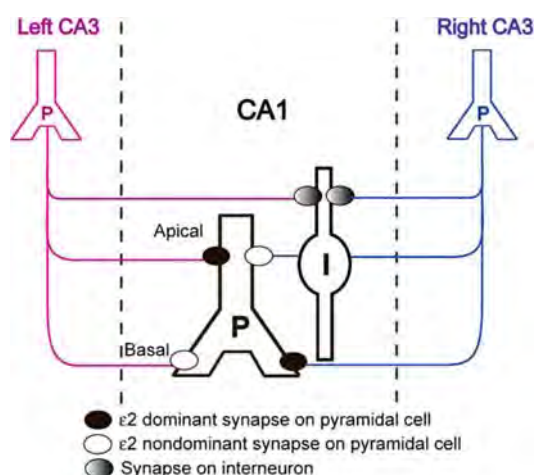


図1
海馬神経回路の左右非対称性

左側の海馬から入力する線維は錐体細胞の頂上樹状突起上でNR2B密度の高いシナプスを形成し、基底樹状突起上では逆にNR2B密度の低いシナプスを形成する。右側の海馬から入力する線維は、これと全く反対の性質を持っている。これらの左右非対称性は介在神経細胞に対するシナプスでは検出されない。

2) ivマウス神経回路の生理学的解析

iv マウスはモーター蛋白 (dynein) をコードする遺伝子に変異を持つため、体軸の形成機構が正常に働かない。このためホモ接合型の iv マウスからは内臓逆位と正位のマウスが1対1の確率で生まれる。我々は、内臓の左右非対称性を決定する dynein が脳の非対称性にどのような影響を与えるかを検討するために iv マウス海馬神経回路の特徴を解析した。その結果、内臓正位、逆位ともに iv マウスでは、海馬神経回路の左右の非対称性が消失し、両側とも右のフェノタイプを備えていることが明らかになった (図2、Kawakami et al., 2008)。これにより、内臓と脳では左右差の形成機構が異なることが初めて明らかになるとともに、NR2B サブユニットの非対称分布は、脳の非対称性に関する異常を検出する鋭敏かつ定量的な指標であることが改めて示された。

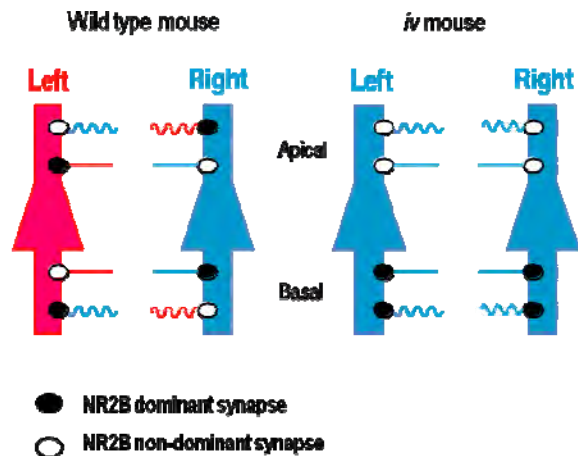


図2
iv変異マウスにおける脳の右異性化

野生型（左）では左からの入力と右からの入力では、NR2Bの密度が異なるが、iv変異マウスではこの左右差が消失し、両側から入力するシナプスがいずれも基底樹状突起にNR2B密度の高いシナプスを形成する。

3) ivマウスを用いた行動解析

ivマウスでは、内臓正位、逆位ともに海馬神経回路の左右の非対称性が消失していた。このマウスを用いて、我々の発見した脳の左右差が持つ生理的意義を調べるために、行動解析を行った。ivマウスを用いて行動解析を行うためには、対照群としては別系統のマウス、例えばC57BL6マウスを用いなければならない。そのためには、ivマウスの遺伝的なバックグラウンドをC57BL6に合わせる必要がある。遺伝子背景の類似した対照群を用いた実験により、その空間学習能を乾燥型迷路および空間遅延非見本合わせ課題によって解析した。その結果、ivマウスでは参照記憶および作業記憶がともに劣っている事が明らかになった。これにより脳の左右差の異常により特定の高次機能が影響を受ける事がはじめて明らかになった。この成果については、現在論文を執筆中である。

4) AMPA受容体サブユニットGluR1とシナプス形態の左右差

さらに我々は、NR2B以外にNR1, NR2A, GluR1-3の各サブユニットのシナプスにおける密度の左右差を調べたところ、GluR1のみが非対称に分布しており、その方向性はNR2Bとは逆になっていることを発見した(図3, Shinohara et al., PNAS, 2008)。また凍結切断レプリカ法で個々のシナプスにおけるNR2BとGluR1の密度を比較したところ、明らかな逆相関が認められた。さらにシナプス形態についても電子顕微鏡で詳細に検討した結果、右側より入力を受けるGluR1-dense synapseは、左側より入力を受けるNR2B-dense synapseよりも約1.5倍大きな面積とスパイン体積をもっており、perforated synapseの割合も有意に高いことが明らかになった(Shinohara et al., PNAS, 2008)。さらに、この性質が果たしてNR2Bの密度の違いによって生じたものなのか、NR2Bとは独立に生じたものなのかを調べるために、CA1特異的にNR2Bを欠損させたマウスにおいて、シナプスの大きさを調べた結果、全体的にスパインが拡大しており、しかも左右差がなくなっていることが明らかになった(Kawakami et al., 準備中)。現在、同様の解析をCA1特異的にGluR1が欠損しているマウスについても行っている。

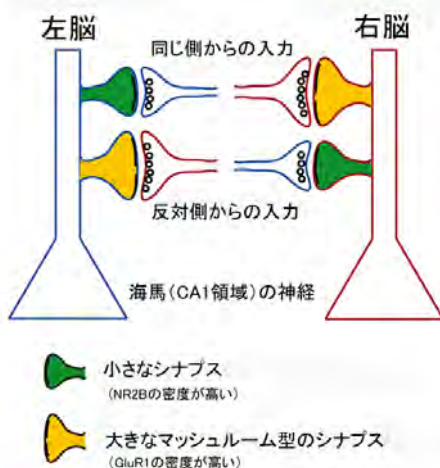


図3
海馬シナプス形態の左右非対称性

入力が左脳から由来するか、右脳から由来するかによって、シナプスの大きさや形、NR2BやGluR1の密度が異なる。この結果左脳では、同じ側からの入力は小さなサイズのNR2B密度の高いシナプスを作るが、右脳では同じ側からの入力は大きなサイズのGluR1密度の高いシナプスを作る。

5) マウスにおける空間記憶能の左右脳半球差

上記のような海馬神経回路の左右差の生理的意義を明らかにするために、左右の脳半球を分離したマウスにおいて、右目のみによる空間学習と左目のみによる空間学習を比較したところ、左目からの視覚情報と右脳海馬を主に使って学習する場合の方が逆の場合よりも空間学習に優れていることを発見した(図4、Shinohara et al., Hippocampus, 2010)。これは、ヒトでよく知られている、空間記憶の右脳優位と一致する結果であり極めて興味深い。今後はiv変異マウスやCA1特異的NR2B/ GluR1ノックアウトマウスを用いて同様の解析を行い、この空間学習の左右差と我々の発見した受容体やシナプスの左右差との関係を明らかにする。

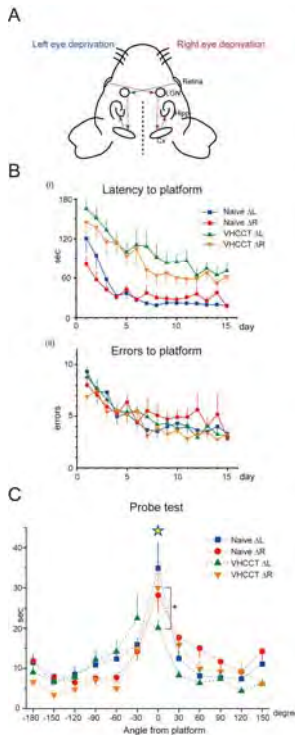


図4

分離脳モデルマウスによる空間記憶能の左右差の解析

左右脳半球を分離したマウスを2グループに分け、右目を除去して主に右脳半球を使って空間学習を行うマウスと、左目を除去して主に左脳半球を使って空間学習を行うマウスを作成した(a)。これらのマウスおよび分離脳手術を行っていないマウスを使って、バーンズ迷路課題を行ったところ、空間学習のスピード(b)やエラーの数(b)には左右差がなかった。しかし、プローブテスト(c)において、分離脳手術を行っていないマウスや分離脳で右目を除去して主に右脳半球を使うマウスは正確にターゲットの位置を記憶していたの 비해、左目を除去して主に左脳半球を使って空間学習を行ったマウスは有意な障害を認めた。この結果は、右の海馬を使うマウスの方が左の海馬を使うマウスより、空間記憶の正確性において優れていたことを示唆している。

Fig. 7

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

野生マウスとivマウスの海馬における遺伝子発現の差異を網羅的に解析した結果、発現に顕著な差があるいくつかの遺伝子が明らかになった。その中の一つの遺伝子をノックアウトしたマウスを用いて生理学的解析を行った結果、海馬神経回路の左右の非対称性および神経細胞の上下の非対称性のすべてが完全に消失していることが明らかになった。今後はこれら左右非対称性形成に関係している遺伝子産物の局在や機能、ノックアウトマウスの行動解析を進めることによって、脳の左右非対称性の形成メカニズムと生理的意義が解明されることが期待できる。

4.5 扁桃体の情動記憶痕跡と長期定着 (生理学研究所 重本グループ)

(1) 実施の内容

記憶の脳内表現と長期定着のメカニズムを調べるための第三のモデルとして、扁桃体を選んだ。ラット扁桃体の外側核 lateral capsular division では、神経因性疼痛のモデルである第五腰椎神経の結紮によって、興奮性神経伝達が著しく亢進することが知られている。我々はまずこの領域の神経細胞に入力する2種類の疼痛関連シナプスの形態を電子顕微鏡的に検索した。その結果、脊髄後角からの侵害刺激情報が脳幹の傍小脳脚核から直接入力するシナプス(PB-CeC synapse)は主に樹状突起上に形成されているのに対し、侵害

刺激以外の知覚が混合した情報を伝え視床や大脳皮質を介して扁桃体外側基底核から入力するシナプスは、主にスパインに形成されることを明らかにした(Dong et al., 投稿中)。さらに、これらのシナプスが第五腰椎神経の結紮によって面積を増大させ、AMPA 受容体密度も増大することを明らかにした(Takahashi et al., 投稿準備中)。また第五腰椎神経の結紮によって生じた神経因性疼痛はラットの不安様行動を長期的に誘発することが明らかになり、この作用は傍小脳脚核を傷害することによって消失させることができることが明らかになった。これらの結果は、神経因性疼痛による情動記憶の形成と長期定着に PB-CeC synapse の変化が関与していることを示唆している。

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

このモデルによる長期記憶の定着には、小脳や海馬のモデルと異なり、シナプスの増大のみならず AMPA 受容体密度の長期的な増大が関与している可能性があり、小脳や海馬とは違う記憶の長期定着メカニズムが今後明らかになることが期待される。

4.6 in vivo でのシナプスリモデリング (東京大学 岡部グループ)

(1) 実施の内容

1) マウスでの運動学習モデルの検討

前肢の reaching による餌取得運動は、学習により巧緻性が上昇する。ラットにおいてはこの運動学習モデルの詳細が解析されているが、マウスに関しては学習成立の至適条件など明らかでない。二光子顕微鏡による大脳皮質観察の準備として、マウスでの餌取得行動の学習成立過程について検討した。ICR 系統を用いた実験では、マウスの年齢による運動学習効率の相違が観察された。一方 C57Bl 系統で同様の学習を試みた所、ICR 系統よりも学習成立に長い時間がかかり、マウス系統によって運動学習の成立過程に差がある事も明らかになった。このような検討を多数個体について行った結果、餌取得行動の運動学習では学習の成立に時間がかかり、かつ個体間のばらつきが多いため、大脳皮質の運動野でのシナプス形態の変化と対応させた解析を行う事には問題点が多いことが明らかになった。

2) 二光子顕微鏡による in vivo imaging 実験の条件検討

二光子顕微鏡を用いて大脳皮質の錐体細胞に GFP を発現するマウスの標本から蛍光シグナルを取得し、皮質のどの層まで樹状突起の微細構造が観察可能であるかを検討した。二種類の二光子顕微鏡システムにより、in vivo imaging を行った結果、片方のシステム(BioRad Radiance2000-based system)ではレーザー出力が低値であり、脳表面から深さ 150 ミクロン以下ではシグナルが検出できなかった。一方高出力のレーザーを利用した新しい二光子顕微鏡システム(Olympus FV300-based system)では深さ 400 μm を越える皮質部位からでも個々のスパイン構造を検出することが可能であることがわかった。

この新しい二光子顕微鏡システムを用いて大脳皮質の錐体細胞に GFP を発現するマウス個体から蛍光シグナルを取得するための条件を検討し、深部観察が可能となるパラメーターを設定した。その結果に基づき、大脳皮質から蛍光シグナルを取得するための二つの手術方法—cranial window 法と thin skull 法—について、その技術の確認と両者の差異について検討した。Cranial window 法ではマウス頭蓋骨に穴を開け、ガラスを接着剤で貼り付けた後にしばらく回復を待ってから観察を行う。頭蓋骨を薄く削りその骨を通してイメージングを行う thin skull 法の場合には、骨の再成長が起きるので、観察は手術の直後から 2-3 日以内に限られる。Cranial window 法を適用したマウスの場合には手術部位直下でグリア細胞の活性化が観察され、グリアによるシナプス動態の変化が誘導されている可能性が存在するが、thin skull 法の場合にはその様な変化が見られず、より intact な状態での神経回路の動態を観察することが出来る。実際に thin skull 法で大脳皮質第 1 層の樹状突起のスパイン動態を定量すると、一ヶ月間に増減するスパインの比率は 5 %程度であり、大部分のスパインが安定であることを示していた。Thin skull 法の欠点は大脳皮質の浅層しか蛍光色素の励起が効率良く起こせない点であり、これは光学系の改良などにより今後克服すべき問題と考えられる。

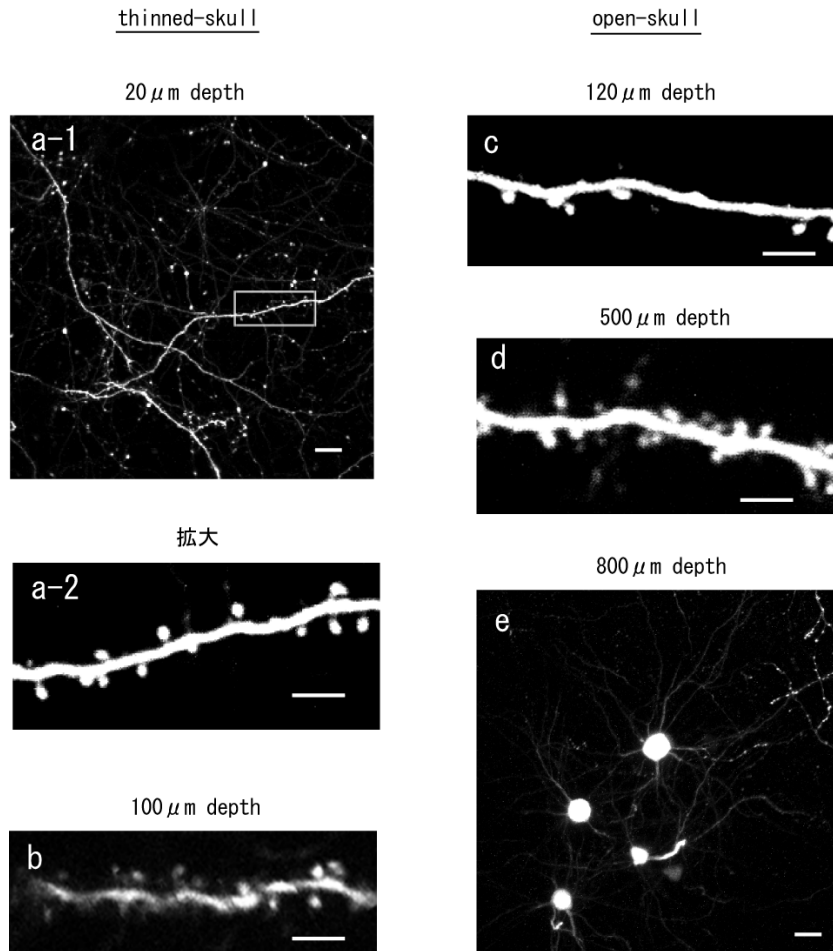


図1 Thin skull 法（左）と cranial window 法（右）における大脳皮質錐体細胞のスパイン形態の二光子顕微鏡による見え方の違い 左の画像では 100 ミクロンの深さでは既にスパインの形態がはっきりしない。右の方法では 500 ミクロンの深さでもスパイン構造の観察が可能である。

3) In vivo imaging の為の頭蓋骨手術法の検討

前述のように cranial window 法を利用するとその直下の大脳皮質のグリア細胞が活性化され、それによってスパインの変化率自体が影響を受ける可能性が存在する。この点を更に解析するために、観察野の確保のためにはグリアを活性化しない thin skull 法を用い、一方でマウスの腹腔内に免疫系の活性化物質であるリポ多糖類(LPS)を投与して全身的な炎症を惹起した後に in vivo imaging を行ってシナプス動態に変化を及ぼすかどうかを検討した。LPS 投与直後のスパイン変化率はあまり変化がないが、一ヶ月後に比較すると対照群に対して LPS 投与群の方がスパインの形成・消失率が上昇しており、全身性の炎症が脳内での神経回路再編成を促進する可能性が示唆された。全身性炎症と神経回路の再編成の関係についてはその物質的基盤が全く不明であり、今後炎症性サイトカインの定量や脳内のグリアが炎症後慢性的に放出する物質の探索などが必要である。

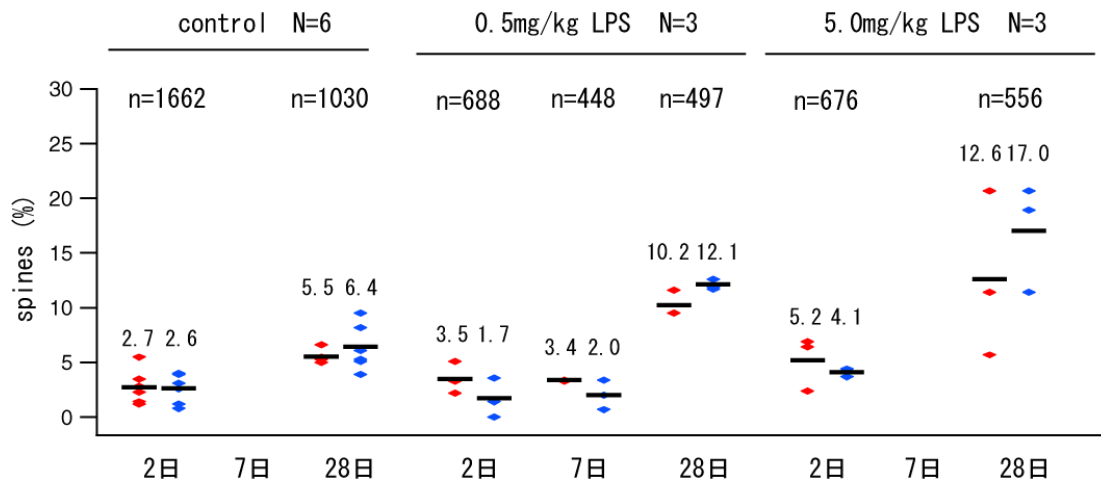


図2 LPS投与後のスパイン形成・除去の割合の変化。赤丸が新しく出来たスパインの割合、青丸が除去されたスパインの割合を示す。低濃度、高濃度のLPSどちらも28日後にスパイン形成および除去の割合に大きな差が見られる。

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

今回の研究では当初、運動学習の成立前後における大脳皮質の運動に関連した領域での神経回路のリモデリングや安定化を *in vivo* imaging により評価することを計画していたが、マウスを用いた運動学習の系が予想外に安定した成績を得ることが困難であることがわかり、この計画を途中で放棄せざるを得なかった。二光子顕微鏡による *in vivo* imaging 技術に関しては、二種類の手術方法について十分な検討を行い、それぞれの手法に限界はあるものの、相補的に利用することが可能であることがわかった。更にこの手術方法の比較を行っている際に副産物として全身性の炎症と脳内での神経回路のリモデリングの間に何らかの関連性があることを示唆するデータが得られた。この結果は本プロジェクトの主たる目的からは多少乖離する内容であるが、これまであまり注目されていない末梢からの炎症性サイトカインの中枢への作用を示している可能性を示唆した点では重要な知見であり、今後その分子機構の解明も視野に入れて研究を行う予定である。

4.7 機能素子構造機能連関（生理学研究所 久保グループ）

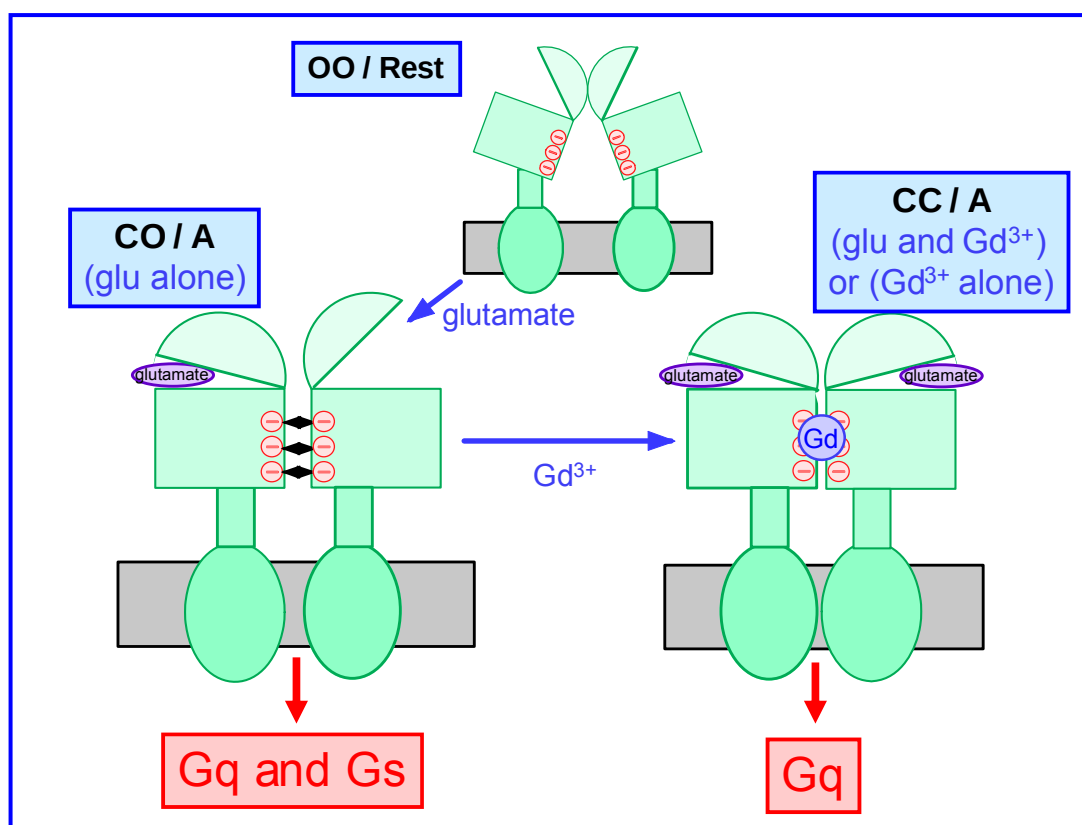
(1) 実施の内容

久保研究グループは、イオンチャネル・受容体等の神経機能素子の動的構造変化と構造機能連関、そして、生体神経系における機能調節機構とその生理的意義に関する研究を行った。主たる対象として、小脳における運動学習に重要な役割を果たすことが知られている代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1) に焦点をあてて研究を進めた。mGluR1 以外にも、同じ familyC に属する GABAB 受容体や新規オーファン代謝型受容体、および KCNQ チャネル、P2X2 受容体等のダイナミックな側面を持つ神経機能素子に関する研究も実施し、以下の成果を挙げた。

- 1) 本研究グループは、これまでに、mGluR1 がグルタミン酸のみならず Gd^{3+} によっても活性化されること、E238Q 点変異により mGluR1 の Gd^{3+} に対する感受性が完全に失われることなどを明らかにしてきた。しかし、脳脊髄液中には Gd^{3+} が存在しないので mGluR1 の持つ Gd^{3+} 感受性の生理的意義は不明である。その意義を明らかにするために E238Q 変異を持つノックインマウスの作成を進めた。得られたマウスは、生育・体の大きさとも正常で、また、明らかな小脳失調症状等は見られなかった。小脳機能に着目し、行動解析を行った。回転棒試験 (Rotor rod test) および眼球視機性応答 (Optokinetic response) による予備実験では、正常・遺伝子改変ヘテロ・遺伝子改変ホモの3群間で有意な差は見られなかった。ばらつきに、遺伝的背景の影響が影響

していることが想定されたため、C57BL マウスとのバッククロスを 10 代程度繰り返して遺伝的背景を揃えた後に、網羅的行動解析実験を行うこととした。現在、ようやくそのマウスが得られ、SORST 期間終了後となるが、行動解析を実施する。

- 2) mGluR1a は、複数種の G 蛋白質 (Gq, Gs, Gi) と共役して様々な細胞応答をもたらす。本研究グループは、リガンドのタイプにより、活性化されるシグナル伝達経路が異なること、すなわち、グルタミン酸は Gq および Gs 経路を活性化するのに対して、Gd³⁺は Gq 経路のみを活性化するというのを見いだした(下図)。すなわち、mGluR1a が、単なる on-/off スイッチではなく、刺激の種類によって出力の種類を切り換えるマルチパスレギュレーターとして機能するというを明らかにした。その後、さらに、出力の種類に対する、細胞内領域の一次構造および結合蛋白の有無の影響について解析した。その結果、まず、C 末端細胞内領域が非常に短い splice variant mGluR1b は、mGluR1a と異なり、グルタミン酸刺激に対し Gq 応答のみを示すことを明らかにした。また、mGluR1a の場合、C 末端細胞内領域に結合する 4.1G 蛋白の共発現により、Gs 応答が抑制されることを明らかにした。さらに、C 末端領域の欠失変異体の解析により、1125-1130 の負電荷を持つアミノ酸残基のクラスターが、Gs 応答に重要な領域であること、1130-1135 の負電荷を持つアミノ酸残基のクラスターが、4.1G による Gs 応答の抑制に重要な構造基盤であることも併せて明らかにした。



- 3) ホモ二量体である mGluR1 におけるリガンド結合から G 蛋白質活性化に至る分子機構にアプローチするために、リガンド結合部位と G 蛋白質活性化に関わる部位の、どちらか、もしくはその両方を破壊した変異体サブユニットを作成し、また、ヘテロ会合したときのみ膜表面に発現するような分子細工を加えることにより、活性化時のシグナルフローが結合する G 蛋白質の種類によって異なるかどうかを解析した。その結果、Gq 応答は、cis 活性化のみ(リガンド結合サブユニットのみが G 蛋白質を活性化)、trans 活性化のみ(リガンド結合サブユニットの逆側のサブユニットのみが G 蛋白質を活性化)でも、引き起こされることが明らかになった。これに対し、Gi 応答は、cis のみでも、trans のみでも起こらず、G 蛋白質活性化に関わる部位が、ふたつのサブ

ユニットの両方に必要であることが明らかになった。このことは、結合する G 蛋白質の違いにより、活性化に必要な分子内のシグナルフローの様式が異なることを示すものである。

- 4) GABAB 受容体は、mGluR と同じ familyC に属する、GABA で活性化される代謝型受容体である。ホモ 2 量体の mGluR と異なり GABAB1, GABAB2 という異なる二つのサブユニットでなるヘテロ 2 量体である。本研究グループでは、先に活性化時の mGluR1 細胞内領域の動的構造変化の FRET 解析を行ったが、ここでは、GABAB 受容体について同様な解析を行い mGluR1 と比較した。その結果、2 つのサブユニット間の相対的配置が、我 mGluR1 の場合と異なる動きを示すこと、2 つの異種サブユニット間の構造変化は非対称であること、どちらのサブユニット内においても際だった構造変化は起こらないことを明らかにした。
- 5) 小脳スライスで分子層を電気刺激することにより、特に lobule10 のプルキンエ細胞において、これまでに未報告の遅い外向きシナプス電流が引き起こされることを見いだした。電気生理学および薬理学的解析により、この電流は GABAB 受容体を介し、Gbg により直接活性化される K⁺チャネル電流であることが明らかになった。そのチャネルは、Cs⁺ イオン透過性を持つこと等から、KCNK13 チャネルであることが示された。
- 6) mGluR1 と同じ family に属するリガンド未知の オープン受容体 Prrt3 がデータベース上にあることを見いだした。mGluR1 との機能協関等も想定されるため、この先行研究皆無の分子についての研究に取り組んだ。Prrt3 には、スプライシングの違いにより、7 回膜貫通型代謝型受容体と想定される Long タイプと、N 端細胞外領域のみからなる分泌蛋白と考えられる Short タイプが存在する。特異抗体により両蛋白の生体内分布を解析したところ、Long は、小脳 Purkinje 細胞直下の basket 細胞のシナプス前終末とアストログリアが構成する cerebellar pinceau と呼ばれる領域に若干発現していた。また、正中隆起の下垂体流起葉に強く発現し、メラトニン受容体と共発現していることから概リズム形成に関与する可能性が示唆された。Short は、脈絡膜上皮細胞に発現し、さらに脳室内に分泌されていることが明らかになった。脳脊髄液中に存在し、広く脳機能調節に寄与する可能性が示唆された。
- 7) KCNQ チャネルは、興奮性細胞の機能制御に重要な役割を果たす分子で、その遺伝子異常により、てんかんや、聴覚異常、不整脈が起こることが知られている重要な分子である。KCNQ1 は、副サブユニット KCNE1 の結合により、その膜電位依存的な活性化が顕著に遅延し、KCNE3 の結合によっては、ほぼ恒常的に活性化状態に留まる。KCNE が、KCNQ1 の膜電位センサーの動きに影響を与えることが、ひとつのメカニズムとして想定される。そこで、導入した KCNQ1 膜電位センサーの Cys 残基に対する細胞外側からの Cys 修飾薬による修飾速度解析を行い、KCNE 共発現の影響を解析した。その結果、KCNE1, KCNE3 共に KCNQ1 の膜電位センサーの動きの rate を小さくし、KCNE1 は up 位置に、KCNE3 は down 位置にそれぞれ固定することが明らかになった。
- 8) 4) の結果から、4 量体である KCNQ の 4 つある膜電位センサーを制御するためには、KCNQ の 4 量体に対し、KCNE1 が 4 個会合すると考えられるが、先行する生化学的研究は、結合比が 4:2 であることを示している。そこで、両者のサブユニット結合数の直接観察による決定を目的とし、蛍光蛋白を付加した分子を低密度で発現させ、全反射照明下で単一分子観察を行い、ブリーチングのステップ数を数える実験を行った。その結果、4:2 のみならず、4:4 の結合比の分子が多く存在すること、さらに、両分子の発現レベルにより結合比が変わることが明らかになった。この知見は、結合比は厳密に規定されているという通常理解を打ち破り、機能分子の新たなダイナミックな調節を示すものである。
- 9) ATP 受容体チャネル P2X2 は、時間依存的にポアが拡大しイオン選択性が変わるなどの際だった特色を持つ。この分子の構造にアプローチするため、Baculovirus- Sf9 発現系によりレコンビナント蛋白を精製し、クライオ電顕により撮影した像を用いて、

単粒子構造解析を行った。その結果、膜貫通部位において柔軟性をうかがわせる疎な構造を示すこと、細胞外 ATP 結合領域は、結合した ATP を守るかのような籠状の構造をしていること等を明らかにした。

- 10) P2X₂ は、膜 2 回貫通型で、膜電位センサーと目される部域が存在しないため、膜電位依存性を持つチャネルとは認識されていない。本研究グループでは、P2X₂ が、膜電位依存性を示すこと、さらに、この膜電位依存性のゲートが、ATP の濃度にも同時に依存することを見いだした。この現象の構造基盤を明らかにするために、ATP 結合部位、膜貫通部位の細胞外側寄り、両者のリンカー部位等の網羅的変異体解析を行った。その結果、ATP・ATP 結合複合体がリンカー部分を経由して膜貫通部位細胞外側端に間接的に作用し、ゲート開口につながる膜電位依存的な構造変化をトリガーすることが示唆された。

(2) 得られた研究成果の状況及び期待される効果

生理的な学習による記憶の痕跡を *in vivo* で明らかにする研究は、これまでシナプスのサイズの増大、PSD 形態の複雑化、シナプス数の増加、減少などが主に電子顕微鏡を使って報告されている。本研究の特徴はこれらの形態学的解析に加え、独自に開発した凍結切断レプリカ免疫標識法を駆使したグルタミン酸受容体の定量的な解析によって、より包括的なシナプスのリモデリングを明らかにしたことにある。この方法を使った論文は既に我々のラボから 10 報以上が出版されている。同様の技術を使える研究室は我々のラボで方法論を習得したヨーロッパのグループが 4 ヶ所実験を開始している他は、まだ出現しておらず、これらのラボからも独自の論文はまだ出版されていない。

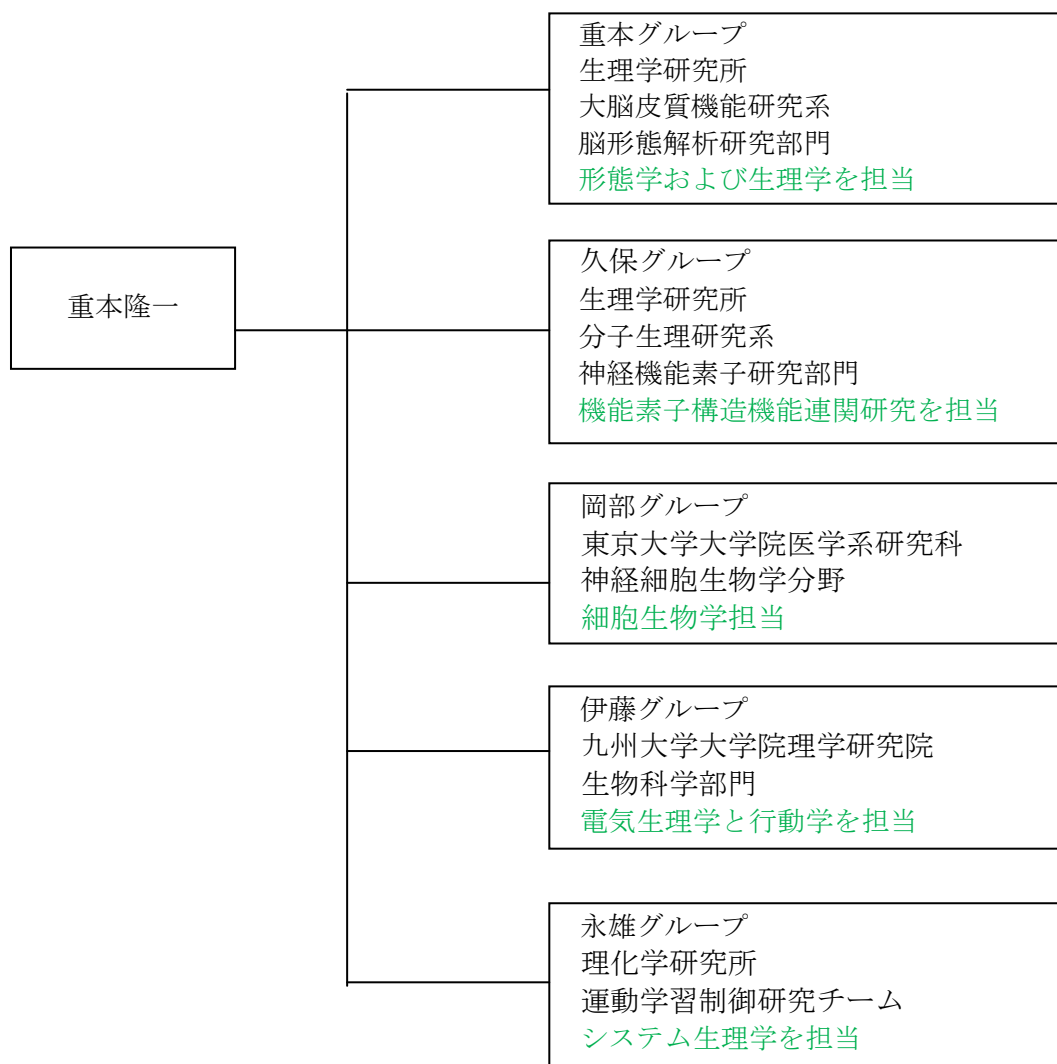
また特記される点として記憶痕跡について、分から時間オーダーの短期的な変化と日から週オーダーの長期的な記憶痕跡の相違をそれぞれのモデルで明らかにしたことがある。さらに記憶の長期定着に関与するいくつかの分子を同定したことで、今後、短期から長期への移行の分子メカニズムに迫る発展が期待できる。

海馬シナプスの左右非対称性の研究については、独自の発見を起点としてより一般的な左右差を発見したこと、行動学的な脳の左右差を発見したこと、左右差が消失している遺伝子変異マウスを複数発見したこと、などの成果が今後脳の左右差の形成メカニズムやその生理学的な意義を明らかにする研究に発展することが期待できる。我々以外のグループでもようやく昨年になって、左入力と右入力の刺激をチャンネルロドプシンによって区別し、スライス標本で LTP 誘導に大きな左右差があることを学会報告しているグループがイギリスから出現した。今後、世界的にこの分野の研究が始まることが期待される。

上記のような研究は、主に学習前後の異なる動物の電顕標本を解析した結果得られたものであり、記憶の形成過程をリアルタイムで解析するには、*in vivo* 二光子顕微鏡による生きた標本の観察が有効と考えられる。*in vivo* spine imaging は現在国際的に注目され、多くの研究室から活発な研究成果が得られている。今回実施した研究では運動学習によるスパインの新生・除去率を *in vivo* 二光子顕微鏡で測定するという当初の目的を達成するには至らなかったが、この手法の持つ有用性と限界について、技術的な側面から十分な検討を行うことが出来た点で極めて有益であった。残念ながら運動学習のパラダイムを用いた *in vivo* spine imaging については 2009 年 12 月に二つのグループから運動技能の習得に伴ってスパインの動態に変化が見られるという論文が *Nature* 誌に発表された。今後の研究としてはさらにこのような報告を踏まえてその分子機構に迫る研究を、シナプス機能や分子集積を直接可視化するためのプローブの開発などを含めて推進する必要がある。

6. 研究実施体制

(1)体制



(2) メンバー表

① 脳形態解析研究グループ（重本グループ）

氏名	所属	役職	研究項目	参加機関
重本隆一	生理学研究所・ 大脳皮質機能研究系・脳形態解析研究部門	教授	研究全体の総括	平成 16. 11～ 平成 22. 3
田淵克彦	生理学研究所・ 脳形態解析研究部門	准教授	記憶定着メカニズム	平成 21. 4～ 平成 22. 3

粕山俊彦	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	准教授	記憶定着メカニ ズム	平成 16. 11～ 平成 20. 8
深澤有吾	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	助教	海馬長期増強現 象と記憶定着	平成 16. 11～ 平成 22. 3
松井 広	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	助教	AMPA 受容体の電 気生理的解析	平成 18. 2～ 平成 22. 3
釜澤尚美	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	特任助教	記憶の形態学的 解析	平成 19. 4～ 平成 22. 3
富田 江一	生理学研究所・ 行動・代謝分子 解析センター 遺伝子改変動物 作製室	助教	遺伝子改変マウ スの作製	平成 19. 4～ 平成 22. 3
川上良介	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	NMDA 受容体左右 差と記憶機能	平成 18. 4～ 平成 21. 11
春日井雄	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	海馬長期増強現 象と記憶定着	平成 16. 11～ 平成 19. 5
足澤悦子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	眼球運動学習の 解析	平成 21. 4～ 平成 22. 3
篠原良章	理化学研究所 脳科学総合研究 センター	研究員	NMDA 受容体左右 差と記憶学習	平成 16. 11～ 平成 20. 3
Wang Wen	第四軍医大学 解剖学科 K. K. Leung 脳研 究センター	講師	眼球運動学習の 解析	平成 16. 11～ 平成 22. 3
Dong Yulin	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	日本学術振興会 外国人特別研究 員	AMPA 受容体の電 気生理的解析	平成 20. 4～ 平成 21. 10
Mate Sumegi	ハンガリー科学 アカデミー 実 験医学研究所	特任助教	海馬長期増強現 象と記憶定着	平成 16. 11～ 平成 20. 3
Andrea Lorincz	ハンガリー科学 アカデミー 実 験医学研究所	助教	眼球運動学習の 解析	平成 16. 11～ 平成 20. 3
Laxmi Kumar Parajuli	ブレーメン国際 大学	D3	カルシウムチャ ネルの定量的解 析	平成 19. 4～ 平成 22. 3
Wajeelha Aziz	第一看護学校	D3	扁桃体における 情動記憶形成	平成 19. 4～ 平成 22. 3

Ahmed Ragab Gaber Ahmed	カイロ大学	講師兼助手	NMDA 受容体左右 差と記憶機能	平成 19. 4～ 平成 20. 3
萩原 明	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	海馬長期増強現 象と記憶定着	平成 16. 11～ 平成 16. 12
Wu Yue	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	NMDA 受容体左右 差と記憶機能	平成 16. 11～ 平成 17. 12
時田美和子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	眼球運動学習の 解析	平成 16. 11～ 平成 17. 9
田中淳一	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	研究員	AMPA 受容体の解 析	平成 16. 11～ 平成 17. 3
Wang Ying	西 安 交 通 大 学 生理学科	講師	眼球運動学習の 解析	平成 18. 3～ 平成 18. 9
神谷絵美	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術職員	研究全体の補助	平成 16. 11～ 平成 22. 3
山田幸子	JST	研究補助員	電子顕微鏡試料 の作成と観察	平成 16. 11～ 平成 22. 3
原 早苗	JST	研究補助員	レプリカ標本の 作製	平成 16. 11～ 平成 22. 3
日馬多美子	JST	研究補助員	分子生物学的実 験の補助	平成 18. 4～ 平成 22. 3
鈴木由佳	JST	研究補助員	研究全体の補助	平成 16. 11～ 平成 20. 6
伊藤直子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術支援員	遺伝子改変動物 の飼育&管理	平成 20. 4～ 平成 21. 3
小池亜紗子	(株)NTT 西日本-東 海	派遣社員	研究全体の事務 補助と動物管理	平成 20. 6～ 平成 20. 12
児玉久美子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術支援員	研究全体の英語 業務の補助	平成 20. 6～ 平成 22. 3
山内奈央子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術支援員	遺伝子改変動物 の作製	平成 17. 12～ 平成 21. 3
小鹿郁子	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術支援員	研究全体の補助	平成 20. 10～ 平成 21. 9

兵藤智栄美	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	技術支援員	研究全体の補助	平成 21.3～ 平成 22.3
中井直樹	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	眼球運動学習の 解析	平成 21.3～ 平成 22.3

② 機能素子構造機能連関研究グループ（久保グループ）

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
久保 義弘	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	教授	研究全般	平成 16.10～ 平成 22.3
立山 充博	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	准教授	mGluR1 を対象と した研究	平成 16.11～ 平成 22.3
三坂 巧	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	助教	遺伝子改変動物 の作製	平成 16.11～ 平成 17.1
中條 浩一	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	助教	KCNQ を対象とし た研究	平成 16.11～ 平成 22.3
山本 友美	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	技術職員	新規 familyC 受 容体の発現パタ ーンの解析	平成 16.11～ 平成 22.3
石井 裕	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	大学院生	プルキンエ細胞 におけ GABAB 電 流の解析	平成 17.4～ 平成 22.3
KECELI, Batu	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	大学院生 後にポスドク	P2X2 受容体を対 象とした研究	平成 18.4～ 平成 22.3
松下 真一	生理学研究所 分子生理研究系 神経機能素子研 究部門	大学院生 後にポスドク	GABAB 受容体の 構造変化の FRET 解析	平成 18.10～ 平成 22.3

③ 岡部グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
岡部 繁男	東京大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学 分野	教授	シナプスリモデ リングと記憶形 成の解析	平成 16.11～ 平成 22.3
根東 覚	東京大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学 分野	講師	in vivo imaging の確立	平成 16.11～ 平成 22.3
栗生 俊彦	東京医科歯科大 学大学院 医歯学総合研究 科 細胞生物学	研究員	活動依存性ター ゲティングメカ ニズムの解析	平成 16.11～ 平成 18.3
梅田 達也	東京医科歯科大 学大学院 医歯学総合研究 科 細胞生物学	研究員	活動依存性ター ゲティングメカ ニズムの解析	平成 16.11～ 平成 18.9

④ 伊藤グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
伊藤 功	九州大学大学院 理学研究院 生 物科学部門	准教授	研究の統轄 生理学的解析の 実施	平成 16.11～ 平成 22.3
川上良介	生理学研究所・ 脳形態解析研究 部門	専門研究職員	生理学的解析の 実施	平成 16.11～ 平成 18.3
澤野 祥子	九州大学大学院 理学研究院 生 物科学部門	日本学術振興会 特別研究員	NMDA 受容体左右 差と記憶学習	平成 17.4～ 平成 19.3
新里 直	九州大学大学院 システム生命科 学	大学院生	生理学的解析の 実施	平成 17.4～ 平成 19.3
川原愛子	九州大学大学院 システム生命科 学	大学院生	生理学的解析の 実施	平成 20.4～ 平成 22.3
梶山泰一	九州大学大学院	大学院生	生理学的解析の 実施	平成 20.4～ 平成 22.3

⑤ 永雄グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加機関
永雄 総一	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	Team Leader	眼球運動学習の 解析	平成 16.11～ 平成 22.3
首藤 文洋	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	研究員	眼球運動学習の 解析	平成 16.11～ 平成 21.10
岡本 武人	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	テクニカルスタッフ	実験補助	平成 17.04～ 平成 22.3
立川 哲也	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	研究員	眼球運動学習の 解析	平成 18.4～ 平成 22.3
松野 仁美	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	研究員	眼球運動学習の 解析	平成 18.4～ 平成 22.3
片桐 友二	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	テクニカルスタッフ	実験補助	平成 18.4～ 平成 22.3
戸高 宏	理化学研究所 運動学習制御研究チーム	テクニカルスタッフ	実験補助	平成 18.4～ 平成 22.3

7. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2006.10	市民公開講座	山口県 下関市	260 名	山口県下関市薬剤師会主催「分子レベルで見た右脳と左脳の違い」

(2) 招聘した研究者等

氏 名（所属、役職）	招聘の目的	滞在先	滞在期間

8. 発展研究による主な研究成果

(1)論文発表 (英文論文 89 件 邦文論文 9 件)

原著論文

- 1 Hagiwara A, Fukazawa Y, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T and Shigemoto R. Differential distribution of release-related proteins in the hippocampal CA3 area as revealed by freeze-fracture replica labeling. *J Comp Neurol*, 22;489(2),195-216,2005, doi:10.1002/cne.20633.
- 2 Fujii R*, Okabe S*, Urushido T, Inoue K, Yoshimura A, Tachibana T, Nishikawa T, Hick GG and Takumi T. * equal contribution. The RNA-binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. *Current Biology*, 15, 587-593, 2005, doi:10.1016/j.cub.2005.01.058
- 3 Schmandt T, Meents E, Gossrau G, Gornik V, Okabe S and Brustle O. High-Purity Lineage Selection of Embryonic Stem Cell-derived Neurons. *Stem Cells and Development*, 14, 55-64, 2005, doi:10.1089/scd.2005.14.55
- 4 Yamamoto K, Yamaguchi M and Okabe S. Direct visualization of cell movement in the embryonic olfactory bulb using green fluorescent protein transgenic mice: evidence for rapid tangential migration of neural cell precursors. *Neuroscience Research*, 51, 199-214, 2005, doi:10.1016/j.neures.2004.11.003.
- 5 Umeda T, Ebihara T and Okabe S. Simultaneous observation of stably associated presynaptic varicosities and postsynaptic spines: morphological alterations of CA3-CA1 synapses in hippocampal slice cultures. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 28, 264-274, 2005, doi:10.1016/j.mcn.2004.09.010.
- 6 Nagao S. The pontine nuclei mediated cerebello-cerebral interactions and its functional role. *The Cerebellum*, 3, 11-15, 2004, doi:10.1080/14734220310012181
- 7 Aruga J, Ogura H, Shutoh F, Ogawa M, Franke B, Nagao S and Mikoshiba K. Locomotor and oculomotor impairments are involved with cerebellar dysgenesis in *Zic3*-deficient (Bent tail) mutant mice. *Eur J Neurosci*, 20, 2159-2167, 2004, doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03666 .
- 8 Lujan R, Albasanz JL, Shigemoto R, Juiz JM. Preferential localization of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel subunit HCN1 in basket cell terminals of the rat cerebellum. *Eur J Neurosci*, 21, 2073-82, 2005, doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04043.
- 9 Uchida K, Momiyama T, Okano H, Yuzaki M, Koizumi A, Mine Y, Kawase T. Potential functional neural repair with grafted neural stem cells of early embryonic neuroepithelial origin. *Neurosci Res*, 52, 276-86, 2005, doi:10.1016/j.neures.2005.03.015 .
- 10 Price CJ, Cauli B, Kovacs ER, Kulik A, Lambolez B, Shigemoto R, Capogna M. Neurogliaform neurons form a novel inhibitory network in the hippocampal CA1 area. *J Neurosci*, 25, 6775-86, 2005, doi:10.1523/JNEUROSCI.1135-05.2005.
- 11 OWu Y, Kawakami R, Shinohara Y, Fukaya M, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M, Ito I, Shigemoto R. Target-cell specific left-right asymmetry of NMDA receptor content in schaffer collateral synapses in *epsilon1/NR2A* knock-out mice. *J Neurosci*, 25, 9213-26, 2005, doi:10.1523/JNEUROSCI.2134-05.2005 .
- 12 Ferraguti F, Klausberger T, Cobden P, Baude A, Roberts JDB, Szucs P, Kinoshita A, Shigemoto R, Somogyi P, Dalezios Y. Metabotropic glutamate receptor 8-expressing nerve terminals target subsets of GABAergic neurons in the hippocampus. *J Neurosci*, 25, 10520-36, 2005, doi:10.1523/JNEUROSCI.2547-05.2005.
- 13 OYoshiko Sugiyama, Izumi Kawabata, Kenji Sobue and Shigeo Okabe. Determination of absolute protein numbers in single synapses by a GFP-based calibration technique. *Nature Methods*, VOL.2 NO.9, 677-684, 2005, doi:10.1038/nmeth783.
- 14 Iki J, Inoue A, Bito H and Okabe S. Bi-directional regulation of postsynaptic cortactin distribution by BDNF and NMDA receptor

- activity. *European Journal of Neuroscience*, VOL.22 NO.12, 2985–2994, 2005, doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04510.
- 15 Matsuno, H., Okabe, S., Mishina, M., Yanagida, T., Mori, K., and Y. Yoshihara Telencephalin slows spine maturation. *Journal of Neuroscience*, 26, 1776–1786, 2006, doi:10.1523/JNEUROSCI.2651-05.2006.
 - 16 Kubo, Y. and Tateyama, M. Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 15, 289–295 2005, doi:10.1016/j.conb.2005.05.011 .
 - 17 Tateyama, M. and Kubo, Y. Dual signaling is differentially activated by different active states of the metabotropic glutamate receptor 1a. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 103, 1124–1128 2006, doi:10.1523/JNEUROSCI.4178-05.2006.
 - 18 Kulik A, Vida I, Fukazawa Y, Guetg N, Kasugai Y, Marker CL, Rigato F, Bettler B, Wickman K, Frotscher M, Shigemoto R. Compartment-dependent colocalization of Kir3.2-containing K⁺ channels and GABAB receptors in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci*, 26, 4289–97, 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.4178-05.2006
 - 19 Vigot R, Barbieri S, Brauner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang YP, Lujan R, Jacobson LH, Biermann B, Fritschy JM, Vacher CM, Muller M, Sansig G, Guetg N, Cryan JF, Kaupmann K, Gassmann M, Oertner TG, Bettler B. Differential compartmentalization and distinct functions of GABAB receptor variants. *Neuron*, 50, 589–601, 2006, doi:10.1016/j.neuron.2006.04.014 .
 - 20 Shaban H, Humeau Y, Herry C, Cassasus G, Shigemoto R, Cioocchi S, Barbieri S, van der Putten H, Kaupmann K, Bettler B, Luthi A. Generalization of amygdala LTP and conditioned fear in the absence of presynaptic inhibition. *Nat Neurosci*, 9, 1028–35, 2006, doi:10.1038/nn1732.
 - 21 Kodama T, Itsukaichi-Nishida Y, Fukazawa Y, Wakamori M, Miyata M, Molnar E, Mori Y, Shigemoto R, Imoto K. A CaV2.1 calcium channel mutation rocker reduces the number of postsynaptic AMPA receptors in parallel fiber–Purkinje cell synapses. *Eur J Neurosci*, 24, 2993–3007, 2006, doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05191..
 - 22 Kuramoto E, Fujiyama F, Unzai T, Nakamura K, Hioki H, Furuta T, Shigemoto R, Ferraguti F, Kaneko T. Metabotropic glutamate receptor 4-immunopositive terminals of medium-sized spiny neurons selectively form synapses with cholinergic interneurons in the rat neostriatum. *J Comp Neurol*, 500, 908–22, 2007, doi:10.1002/cne.21216.
 - 23 OMasugi-Tokita M, Tarusawa E, Watanabe M, Molnar E, Fujimoto K, Shigemoto R. Number and density of AMPA receptors in individual synapses in the rat cerebellum as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labeling. *J Neurosci*, 27, 2135–44, 2007, doi:10.1523/JNEUROSCI.2861-06.2007.
 - 24 Misaka T, Murate M, Fujimoto K, Kubo Y. The dynamin-related mouse mitochondrial GTPase OPA1 alters the structure of the mitochondrial inner membrane when exogenously introduced into COS-7 cells. *Neurosci Res*, 55, 123–133, 2006, . doi:10.1016/j.neures.2006.02.010
 - 25 Fujiwara Y, Kubo Y. Functional roles of charged amino acid residues on the wall of the cytoplasmic pore of Kir2.1. *J Gen Physiol*, 127, 401–19, 2006, doi: 10.1085/jgp.200509434.
 - 26 Tateyama, M. and Kubo, Y., Coupling profile of the metabotropic glutamate receptor 1 α is regulated by the C-terminal domain., *Molecular and Cellular Neuroscience* 34–3,445–52 (2007), doi:10.1016/j.mcn.2006.11.021
 - 27 Gengyo-Ando, K., Kuroyanagi, H., Kobayashi, T., Murate, M., Fujimoto, K., Okabe, S. and S. Mitani. The Sec1/Munc18 family protein, VPS-45, is required for RAB-5- dependent endocytic trafficking in *C. elegans*. *EMBO Reports* 8(2007)152–157, doi:10.1038/sj.embor.7400882 .
 - 28 Nishida, H. and S. Okabe, Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines. *Journal of Neuroscience* 27(2007)331–340, doi:10.1523/JNEUROSCI.4466-06.2007.

- 29 Yoshimura, A., Fujii, R., Watanabe, Y., Okabe, S., Fukui, K., and T. Takumi, Myosin-Va facilitates the accumulation of mRNA/protein complex in dendritic spines. *Current Biology* 16(2006)2345–2351, doi:10.1016/j.cub.2006.10.024 .
- 30 Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and S. Okabe, Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms. *Journal of Neuroscience* 26, 7693–7706, 2006, doi:10.1523/JNEUROSCI.0522–06.2006 .
- 31 OShutoh F, Ohki M, Kitazawa S, Itohara S, Nagao S. Memory trace of motor learning shifts transsynaptically from cerebellar cortex to nuclei for consolidation. *Neuroscience* 139, 767–777 (2006). doi:10.1016/j.neuroscience.2005.12.035
- 32 Nagao S, Shutoh F, Ohki M. Neural mechanism underlying the transsynaptic shift of memory trace in motor learning. *The cerebellum* 5, 297–298 (2006).
- 33 Nakajo, K. and Kubo, Y. KCNE1 and KCNE3 Stabilize and/or Slow Voltage Sensing S4 Segment of KCNQ1 Channel, *Journal of General Physiology* 130, 269–281, 2007, doi: 10.1085/jgp.200709805.
- 34 Boyes J, Bolam JP, Shigemoto R, Stanford IM. Functional presynaptic HCN channels in the rat globus pallidus. *European Journal of Neuroscience*, 25, 2081–92, 2007, doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05463.
- 35 Sadakata T, Kakegawa A, Mizoguchi A, Washida M, Katoh–Semba R, Shutoh F, Okamoto T, Nakashima H, Kimura K, Tanaka M, Sekine Y, Itohara S, Yuzaki M, Nagao S, Furuichi T. Impaired cerebellar development and function in mice lacking CAPS2, a protein involved in neurotrophin release. *Journal of Neuroscience* 27: 2472–82, 2007, doi:10.1523/JNEUROSCI.2279–06.2007.
- 36 Bender RA, Kirschstein T, Kretz O, Brewster AL, Richichi C, Rüschemschmidt C, Shigemoto R, Beck H, Frotscher M, Baram TZ. Localization of HCN1 channels to presynaptic compartments: novel plasticity that may contribute to hippocampal maturation. *Journal of Neuroscience*, 27, 4697–706, 2007, doi:10.1523/JNEUROSCI.4699–06.2007.
- 37 Whitaker GM, Angoli D, Nazzari H, Shigemoto R, Accili EA. HCN2 and HCN4 isoforms self-assemble and co-assemble with equal preference to form functional pacemaker channels. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 22900–9, 2007, doi:10.1074/jbc.M610978200.
- 38 Ladera C, Godino MD, Martín R, Luján R, Shigemoto R, Ciruela F, Torres M, Sánchez–Prieto J. The coexistence of multiple receptors in a single nerve terminal provides evidence for pre-synaptic integration. *Journal of Neurochem*, 103, 2314–26, 2007, doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04964.
- 39 Endo T, Tarusawa E, Notomi T, Kaneda K, Hirabayashi M, Shigemoto R, Isa T. Dendritic Ih Ensures High-fidelity Dendritic Spike Responses of Motion Sensitive Neurons in Rat Superior Colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 2008, doi:10.1152/jn.00556.2007.
- 40 Sano H, Nagai Y, Miyakawa T, Shigemoto R, Yokoi M. Increased social interaction in mice deficient of the striatal medium spiny neuron-specific phosphodiesterase 10A2. *Journal of Neurochemistry*, 2008, doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05152..
- 41 OKawakami, R., Dobi, A., Shigemoto, R., Ito, I. Right isomerism of the brain in inversus viscerum mutant mice. *PLoS ONE*, 3:e1945, 2008, doi:10.1371/journal.pone.0001945.
- 42 Mio, K., Kubo, Y., Ogura, T., Yamamoto, T., Arisaka, F. and Sato, C. The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities, *Journal of Biological Chemistry* 283: 1137–1145, 2008, 10.1074/jbc.M702681200.
- 43 Hori, H., Noguchi H., Hashimoto R., Okabe S., Saitoh O., and H. Kunugi. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia *Psychiatry Research*, 158, 251–255, 2008, doi:10.1016/j.psychres.2007.11.002.
- 44 Takahashi, A., Hirai, S., Ohtaka–Maruyama, C., Miwa, A., Hata, Y., Okabe, S. and H. Okado Co-localization of a novel transcriptional repressor simiRP58 with RP58 *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 368, 637–642, 2008, doi:10.1016/j.bbrc.2008.01.147.

- 45 Hiramatsu T, Ohki M, Kitazawa H, Xiong G, Kitamaura T, Yamada J, Nagao S. Role of primate cerebellar lobulus petrosus of paraflocculus in smooth eye movement control revealed by chemical lesion. *Neuroscience Research* 60:250–258, 2008, doi:10.1016/j.neures.2007.11.004.
- 46 Varga V, Hangya B, Kránitz K, Ludányi A, Zemankovics R, Katona I, Shigemoto R, Freund TF, Borhegyi Z. The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J Physiol.* 586:3893–3915, 2008, doi:10.1113/jphysiol.2008.155242.
- 47 Li X, Kamasawa N, Ciolofan C, Olson C O, Lu S, Davidson K G V, Yasumura T, Shigemoto R, Rash J E Nagy J I, Neuronal gap junctions in rodent retina containing connexin45 also contain connexin36 in both apposing hemiplaques, forming bi-homotypic gap junctions, with scaffolding by zonula occludens-1, *Journal of Neuroscience*, 28:9769–89, 2008, doi:10.1523/JNEUROSCI.2137–08.2008.
- 48 Antal M., Fukazawa Y, Eördögh M, Muszil D, Molnár E, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R, Numbers, densities and co-localization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats, *Journal of Neuroscience*, 28:9692–701, 2008, doi:10.1523/JNEUROSCI.1551–08.2008.
- 49 OShinohara Y, Hirase H, Watanabe M, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R, Left-right asymmetry of the hippocampal synapses with differential subunit allocation of glutamate receptors, *Proc. Natl. Aca. Sci. USA*, 105:19498–503, 2008, doi: 10.1073/pnas.0807461105
- 50 Guetg N, Seddik R, Vigot R, Turecek R, Gassmann M, Vogt KE, Bräuner–Osborne H, Shigemoto R, Kretz O, Frotscher M, Kulik A, Bettler B, The GABAB1a isoform mediates heterosynaptic depression at hippocampal mossy fiber synapses, *Journal of Neuroscience*, 29:1414–1423, 2009, doi:10.1523/JNEUROSCI.3697–08.2009
- 51 Pan BX, Dong Y, Ito W, Yanagawa Y, Shigemoto R, Morozov A, Selective gating of glutamatergic inputs to excitatory neurons of amygdala by presynaptic GABAB receptor, *Neuron*, 61:917–929, 2009, doi:10.1016/j.neuron.2009.01.029
- 52 Tateyama, M. and Kubo, Y. Regulatory role of C-terminus in the G protein coupling of the metabotropic glutamate receptor1. *Journal of Neurochemistry* 107: 1036–1046 (2008), doi:10.1111/j.1471–4159.2008.05672
- 53 Fujiwara, Y. Keceli, B., Nakajo, K. and Kubo, Y. Voltage- and [ATP]- dependent gating of the P2X₂ ATP receptor channel. *Journal of General Physiology* 133: 93–109 (2009) ,doi: 10.1085/jgp.200810002
- 54 Mio, K., Ogura, T., Yamamoto, T., Hiroaki, Y., Fujiyoshi, Y., Kubo, Y. and Sato, C. Reconstruction of the P2X₂ receptor revealed a vase-shaped structure with lateral tunnels above the membrane. *Structure* 17: 266–275 (2009), doi:10.1016/j.str.2008.12.007
- 55 Noda, Y., Horikawa, S, Kanda, E., Yamashita, M., Meng, H., Eto, K., Kuwahara, M., Hirai, K., Pack, C., Kinjo, M., Okabe, S., and S. Sasaki, Reciprocal interaction with G-actin and tropomyosin is essential for aquaporin-2 trafficking, *Journal of Cell Biology*, 182, 587–601, 2008, doi: 10.1083/jcb.200709177
- 56 Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayashi, T., Saitoh, O., Murray, R. M., Okabe, S., and H. Kunugi, Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI), *Psychiatry Research*, 160, 175–183, 2008, doi:10.1016/j.psychres.2007.05.015
- 57 Hori, H., Nagamine, M., Soshi, T., Okabe, S., Kim, Y., and H. Kunugi, Schizotypal traits in healthy women predict prefrontal activation patterns during a verbal fluency task: A near-infrared spectroscopy study, *Neuropsychobiology*, 57, 61–19, 2008, doi:10.1159/000129669
- 58 Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S., and Yamamoto, T., Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating

- protein, p250GAP, *Journal of Neurochemistry*, 105, 1384–1393, 2008
doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05335.x,
- 59 Ohki M, Kitazawa H, Hiramatsu T, Kaga K, Kitamura T, Yamada J, Nagao S. Role of primate cerebellar hemisphere in voluntary eye movement control revealed by lesion effects. *J Neurophysiol* 101: 934–947, 2009, doi:10.1152/jn.90440.2008
 - 60 Endo S, Shutoh F, Tung LD, Okamoto T, Ikeda T, Suzuki M, Kawahara S, Yanagihara D, Yamada K, Kirino Y, Hartell NA, Yamaguchi K, Itohara S, Nairn A, Greengard P, Nagao S, Ito M. Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 3525–3530, 2009, doi:10.1073/pnas.0813341106
 - 61 Keceli, B., Kubo, Y. Functional and structural identification of amino acid residues of the P2X2 receptor channel critical for the voltage- and [ATP]-dependent gating. *J Physiol* 587: 5801–5818 (2009), doi:10.1113/jphysiol.2009.182824
 - 62 Maruo, T., Ebihara, T., Sato, E., Kondo, S., and S. Okabe Cre complementation with variable dimerizers for inducible expression in neurons. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 55, 247–254, 2008
 - 63 Yamagata, Y., Kobayashi, S., Umeda, T., Inoue, A., Sakagami, H., Fukaya, M., Watanabe, M., Hatanaka, N., Totsuka, M., Yagi, T., Obata, K., Imoto, K., Yanagawa, Y., Manabe, T. and S. Okabe Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of CaMKII α kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP and learning *Journal of Neuroscience*, 29, 7607–7618, 2009, doi:10.1523/JNEUROSCI.0707-09.2009
 - 64 Tanaka, S., Kunii, M., Harada, A., and S. Okabe Generation of cortactin floxed mice and cellular analysis of motility in fibroblasts *Genesis* 47, 638–646, 2009, doi:10.1002/dvg.20544
 - 65 Numano, F., Inoue, A., Enomoto, M., Shinomiya, K., Okawa, A., and S. Okabe Critical involvement of Rho GTPase activity in the efficient transplantation of neural stem cells into the injured spinal cord *Molecular Brain* 2, 37, 2009, doi:10.1186/1756-6606-2-37
 - 66 Kitazawa H, Xiong G, Hiramatsu T, Ohki M, Nagao S. Differences of climbing fiber input sources between the primate oculomotor-related cerebellar vermis and hemisphere revealed by a retrograde tracing study. *Neurosci Lett* 462: 10–13, 2009, doi:10.1016/j.neulet.2009.06.066
 - 67 Xiong G, Nagao S, Kitazawa H. Mossy and climbing fiber collateral inputs in monkey cerebellar paraflocculus lobulus petrosus and hemispheric lobule VII and their relevance to oculomotor functions. *Neurosci Lett* 468: 282–286, 2010, doi:10.1016/j.neulet.2009.11.013
 - 68 Tung DL, Shirai Y, Okamoto T, Tatsukawa T, Nagao S, Shimizu T, Ito M. Lipid signaling in cytosolic phospholipase A₂ α -cyclooxygenase-2 cascade mediates cerebellar long-term depression and motor learning. *Proc Nat Acad Sci* 107(7):3198–203, 2010, doi:10.1073/pnas.0915020107
 - 69 永雄総一. 運動学習における小脳の役割 *Brain Medical* 19:35–38, 2007.
 - 70 永雄総一, 北澤宏理. 小脳による運動記憶の形成機構 *Brain and Nerve* 60: 783–790, 2008.
 - 71 永雄総一. 運動制御. シリーズ脳科学2「認識と行動の脳科学」. pp 79–122. 2008. 東大出版会.
 - 72 北澤宏理, 大木雅文、永雄総一. 小脳半球と随意眼球運動制御 *Equilibrium Research* 68: 119–130, 2009, doi:10.3757/jser.68.119
 - 73 Jiang Y, Nishizawa Horimoto N, Imura K, Okamoto H,* Matsui K, and Shigemoto R, Bio-Imaging with Two-Photon Induced Luminescence from Gold Triangular Nanoplates and Nanoparticle Aggregates, *Advanced Material*, 21:2309–2313, 2009.
 - 74 Fernández-Alacid L, Aguado C, Ciruela F, Martín R, Colón J, Cabañero MJ, Gassmann M, Watanabe M, Shigemoto R, Wickman K, Bettler B, Sánchez-Prieto J, Luján R, Subcellular compartment-specific molecular diversity of pre- and post-synaptic GABA-activated GIRK

- channels in Purkinje cells. *J Neurochem.* 110: 1363–76, 2009, doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06229.x
- 75 Tanaka H, Ma J, Tanaka KF, Takao K, Komada M, Tanda K, Suzuki A, Ishibashi T, Baba H, Isa T, Shigemoto R, Ono K, Miyakawa T, Ikenaka K, Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron–glia interactions and decreased conduction velocities. *J Neurosci.* 29: 8363–71, 2009, doi:10.1523/JNEUROSCI.3216–08.2009
 - 76 Kaufmann WA, Ferraguchi F, Fukazawa Y, Kasugai Y, Shigemoto R, Laake P, Sexton JA, Ruth P, Wietzorrek G, Knaus H–G, Strom JF, Ottersen OP, Large–conductance calcium–activated potassium channels in Purkinje cell plasma membranes are clustered at sites of hypolemmal microdomains. *J Comp Neurol* 515: 215–230, 2009, doi:10.1002/cne.22066
 - 77 Rives ML, Vol C, Fukazawa Y, Tinel N, Trinquet E, Ayoub MA, Shigemoto R, Pin JP, Prézeau L (2009) Crosstalk between GABA_(B) and mGlu1• receptors reveals new insight into GPCR signal integration. *EMBO J* 28: 2195–2208, 2009, doi:10.1038/emboj.2009.177
 - 78 Grinevich V, Kollerker A, Eliava M, Takada N, Takuma H, Fukazawa Y, Shigemoto R, Kuhl D, Waters J, Seeburg PH, Osten P (2009) Fluorescent Arc/Arg3.1 indicator mice: a versatile tool to study brain activity changes in vitro and in vivo. *J Neurosci Methods* 184: 25–36, 2009, doi:10.1016/j.jneumeth.2009.07.015
 - 79 Fukuda Y, Fukazawa Y, Danev R, Shigemoto R, Nagayama K. (2009) Tuning of the Zernike phase–plate for visualization of detailed ultrastructure in complex biological specimens. *J Struct Biol* 168: 476–484, 2009, doi:10.1016/j.jsb.2009.08.011
 - 80 OTarusawa E, Matsui K, Budisantoso T, Molnar E, Watanabe M, Matsui M, Fukazawa Y, Shigemoto R (2009) Input–specific intrasynaptic arrangements of ionotropic glutamate receptors and thir impact on postsynaptic responses. *J Neurosci* 29: 12896–12908, 2009, doi:10.1523/JNEUROSCI.6160–08.2009
 - 81 Tomita H, Sugano E, Fukazawa Y, Isago H, Sugiyama Y, Hiroi T, Ishizuka H, Kato M, Hirabayashi M, Shigemoto R, Yawo H, Tamai M, Visual properties of transgenic rats harboring the channelrhodopsin–2 gene regulated by the thy–1.2 promoter. *PLoS One* 4: e7679, 2009, doi:10.1371/journal.pone.0007679.
 - 82 Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, and Fukata M, Disruption of LGI1–linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107:3799–804, 2010, doi:10.1073/pnas.0914537107.
 - 83 Loukanov A, Kamasawa N, Danev R, Shigemoto R, Nagayama K, Immunolocalization of multiple membrane proteins on a carbon replica with STEM and EDX. *Ultramicroscopy* 110:366–74, 2010, doi:10.1016/j.ultramic.2010.01.016.
 - 84 Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito–Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M, Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. *Science*, 2010, 328:363–8, doi:10.1126/science.1185152.
 - 85 Parajuli LK, Fukazawa Y, Watanabe M, Shigemoto R, Subcellular distribution of α 1G subunit of T–type calcium channel in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol.*, 2010, in press.
 - 86 Dong Y–L, Fukazawa Y, Wang W, Kamasawa N, Shigemoto R, Differential postsynaptic compartments in the laterocapsular division of the central nucleus of amygdala for afferents

from the parabrachial nucleus and the basolateral nucleus in the rat. *J Comp Neurol.*, 2010, in press.

- 87 Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, Eguchi M, Yamaguchi S, Miyakawa T, Hirase H, Shigemoto R, Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus*, 2010, in press.

総説論文

1. Okabe, S. Molecular anatomy of the postsynaptic density, *Molecular and Cellular Neuroscience* 34, 503–518, 2007. doi:10.1016/j.mcn.2007.01.006
2. Masugi-Tokita M, Shigemoto R. High-resolution quantitative visualization of glutamate and GABA receptors at central synapses. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 387–93, 2007. doi:10.1016/j.conb.2007.04.012
3. 永雄総一. 運動学習における小脳の役割. *BRAIN MEDICAL*, 19(1) : 35–38, 2007.
4. nature DIGEST (2007 年 4 月号、VOL. 04, NO. 4, pp 20–23. 「右脳と左脳、分子レベルでの非対称性を探る」) doi:10.1038/ndigest.2007.070420
5. 伊藤 功. 脳の非対称性(マウス). *細胞工学*, 2008.06 Vol.27 No.6
6. 伊藤 功、重本隆一. マウス脳の左右差. *実験医学* 実験医学, 26(12) : 1932–1939, 2008.
7. Fukazawa Y, Masugi-Tokita M, Tarusawa E, Hagiwara A, Shigemoto R. SDS-digested freeze-fracture replica labeling (SDS-FRL). In: ‘Handbook of Cryo-Preparation Methods for Electron Microscopy’, Cavalier Annie, Spehner Danièle, Humbel Bruno M. (eds). CRC Press Inc, Boca Raton, USA, pp 559–576.
8. 永雄総一. 小脳による運動記憶の形成機構. *Brain and Nerve*, 60(7), 783–790, 2008–07
9. Kubo, Y. and Tateyama, M. Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 15, 289–295 (2005), doi:10.1016/j.conb.2005.05.011
10. Kubo, Y. and Tateyama, M. Structural rearrangement and functional regulation of the metabotropic glutamate receptor In “Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (Ed. Mikoshiba, K.)” 333–344 (2009)
11. Kubo, Y., Fujiwara, Y. Keceli, B and Nakajo, K. Dynamic aspects of functional regulation of the ATP receptor channel P2X₂ *J Physiol* 587, 5317–5324 (2009), doi:10.1113/jphysiol.2009.179309

(2)口頭発表

①学会

国内 175 件, 海外 56 件

1. 岡部繁男「2光子励起顕微鏡による生物試料の観察」第4回細胞生物学ワークショップ 北海道大学21世紀 COE プログラム「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻・タンパク質研究所21世紀 COE プログラム 共同開催 2004 年 11 月 15–20 日
2. 岡部繁男 “Dynamic Behavior of Postsynaptic Density”, Visiting Scientist Lecture Series, Duke University School of Medicine, Durham, NC December 14, 2004
3. 重本隆一「神経細胞膜上 AMPA チャネルの動態」第110回日本解剖学会シンポジウム「膜チャネルの分布と機能」富山 2005 年 3 月 29–31 日
4. 岡部繁男「海馬神経シナプスにおける PSD 蛋白質の絶対数の定量」第110回日本解剖学会シンポジウム「種々の組織の構造と機能の可視化法」富山 2005 年 3 月 29–31 日
5. 岡部繁男「シナプス後肥厚部のリモデリングにおけるアクチン細胞骨格の役割」第110回

- 日本解剖学会シンポジウム「神経系における細胞シグナリング」 富山 2005 年 3 月 29-31 日
6. 沼野藤希、榎本光裕、福島和之、野尻雪子、四宮謙一、岡部繁男「脊髄内に移植した small G protein Rho family 遺伝子導入神経幹細胞の移動と生着」 110 回日本解剖学会 富山 2005 年 3 月 29-31 日
 7. 重本隆一. Synaptic domains and activity-dependent dynamics of glutamate receptors as revealed by replica immunolabeling. Joint congress of The Histochemical Society and the Society for Histochemistry (オランダ). 2005 年 4 月 27-30 日.
 8. 久保義弘、立山充博. 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化の FRET による解析. 第 82 回日本生理学会大会(仙台市). 2005 年 5 月 18-20 日.
 9. 舩山俊彦. 前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの興奮性シナプス伝達に關与する N 型カルシウム生後発達に伴う減少. 第 82 回日本生理学会大会(仙台市). 2005 年 5 月 18-20 日.
 10. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体情報伝達経路のリガンドタイプ依存性 Signal transduction pathway of the type 1 metabotropic glutamate receptor is differentially regulated by types of ligands 第 82 回 日本生理学会大会、仙台 (2005.5.19)
 11. 重本隆一. 加圧凍結装置を用いた未固定脳のレプリカ免疫標識. 日本顕微鏡学会第 61 回学術講演会「見る」極限への挑戦」(つくば市). 2005 年 6 月 1-3 日.
 12. 岡部繁男「神経細胞シナプスの構造・機能の可視化」日本顕微鏡学会第 61 回学術講演会シンポジウム「細胞～個体の生命活動のイメージング」つくば 2005 年 6 月 1-3 日
 13. Masu K, Okamoto T, Shutoh F, Yamasaki N, Miyakawa T, Ohto T, Kurita S, Takahashi S, Nagao S, Masu M. Motor learning in the mice lacking a heparan sulfate 6-*O*-endosulfatase Sulfp1. *Annual Meeting of Japan Neuroscience Meeting*. Kyoto. (2005.7).
 14. 舩山俊彦. ドーパミンによる線条体シナプス伝達修飾と神経上皮型幹細胞移植による線条体シナプス再構築. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 26 日.
 15. 久保義弘、新石健二、山本友美、三坂巧、中尾和貴、岡戸晴生、饗場篤 代謝型グルタミン酸受容体の持つ Gd3+ 感受性の生理的意義の解明を目的としたノックインマウスの作成 Approach to the physiological significance of Gd3+ sensing function of mGluR1 by knock-in mice study. 第 28 回 日本神経科学大会、横浜 (2005, 7.26)
 16. 岡部繁男「分子可視化技術による神経細胞の機能解析」第 28 回日本神経科学大会 塚原賞受賞講演 横浜 2005 年 7 月 26-28 日
 17. 深澤有吾, 板倉 誠, 高橋正身, モルナー・エレック, 重本隆一. SDS-FRL 法による海馬シナプス内グルタミン酸受容体配置の解析. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 26 日.
 18. 春日井 雄, 深澤有吾, ピーター・ショモジー, 重本隆一. SDS-FRL 法による海馬錐体細胞上 GABAA 受容体サブユニットの定量的局所解析. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 26 日.
 19. 足澤悦子, 深澤有吾, エレック・モルナー, 重本隆一. ラット網膜および皮質—外側膝状体シナプス上に存在する AMPA および NMDA 受容体の SDS-FRL 法による定量解析. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 26 日.
 20. 松野仁美、森憲作、岡部繁男、三品昌美、柳田敏雄、吉原良浩 「接着分子テレンセファリンはスパイン成熟を遅らせる」第 28 回日本神経科学大会 横浜 2005 年 7 月 26-28 日
 21. 倉本 恵梨子, 藤山文乃, 重本隆一, 古田貴寛, 日置寛之, 中村公一, 金子武嗣. ラット線条体における代謝型グルタミン酸受容体 4 陽性終末の由来と入力先. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 27 日.
 22. Yue・Wu, 重本隆一. マウス扁桃体回路における mGluR7 の電子顕微鏡的局在. 第 28 回日本神経科学大会(横浜市). 2005 年 7 月 27 日.
 23. 岡部繁男「シナプス後肥厚部の分子動態とその制御」特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ サテライトシンポジウム 「脳科学研究におけるイメージング」長野県長野市 2005 年 8 月 18 日
 24. 岡 部 繁 男 “ Molecular architecture of the postsynaptic density and its

- activity-dependent remodeling. ” 20th Biennial Meeting International Society for Neurochemistry / European Society for Neurochemistry (ISN/ESN). Innsbruck, Austria August 21st–26th, 2005.
25. Nagao S. Role of the cerebellum in the acquisition and consolidation of motor memory. 7th China-India-Japan-Korea Joint Workshop on Neurobiology and Neuroinformatics (NBNI-2005)
 26. 岡部繁男 “Dynamics of PSD scaffolding proteins revealed by fluorescence microscopy.” Neuroscience Symposium “Molecular Dynamics of Synapses.” Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany. August 31st, 2005.
 27. Michihiro Tateyama and Yoshihiro Kubo Functional regulation and structural rearrangement of metabotropic glutamate receptor1. 5th International Meeting on Metabotropic Glutamate receptor Taormina, Sicily, Italy (2005, 9. 18)
 28. 重本隆一. Dynamics of glutamate receptors and synapses in cerebellar motor learning. 5th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors(イタリア). 2005 年 9 月 19 日.
 29. 伊藤 功. 脳の左右差-分子レベルからのアプローチ. 第 48 回日本神経化学学会大会(福岡市). 2005 年 9 月 29 日
 30. 岡部繁男 「グルタミン酸作動性シナプスのダイナミクス」第二回 脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウム 金沢 2005 年 9 月 30 日–10 月 1 日
 31. 岡部繁男 「二光子顕微鏡による神経組織の形態観察」ライブセルイメージング講習会 茨城県つくば市 2005 年 10 月 11–14 日
 32. Ohki M., Kitazawa H., Nagao S., Kitamura T., Yamada J. Purkinje cell activities in the primate cerebellar hemispheric lobule VII during voluntary eye movements. 35th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2005)
 33. Kitazawa H., Ohki M., Kitamura T., Yamada J., Nagao S. Characteristics of eye movements induced by microstimulation of the cerebellar hemisphere in primate. 35th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2005)
 34. 大木雅文、永雄総一. マウスの視機能性眼球反射の運動学習に関係する前庭神経核の興奮性変化. 第 64 回日本めまい平衡医学会総会 (2005)
 35. 片桐友二、岡本武人、首藤文洋、永雄 総一. 眼球反射の長期適応により小脳片葉で発現が修飾される遺伝子群の探索. 第 28 回日本分子生物学会年会 (2005)
 36. 岡部繁男 「2光子顕微鏡による神経細胞の形態・機能解析」 第 6 回細胞生物学ワークショップ 北海道大学21世紀 COE プログラム「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻・タンパク質研究所21世紀 COE プログラム 共同開催 札幌 2006 年 1 月 15–20 日
 37. Michihiro Tateyama and Yoshihiro Kubo Regulation mechanisms and structural rearrangements of metabotropic glutamate receptor1. JSPS Korea-Japan Joint Seminar “Molecular and systemic basis of neurological disorders” Okazaki, Aichi (2006, 2. 9)
 38. 初山俊彦. Developmental change in the calcium channel subtypes involved in the excitatory and inhibitory synaptic transmission onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. 第 79 回日本薬理学会年会(横浜市). 2006 年 3 月 8 日–10 日.
 39. 岡部繁男 「海馬グルタミン酸作動性シナプスにおけるPSD分子動態」 第 79 回日本薬理学会年会シンポジウム「神経ネットワークとシナプス形成のダイナミクス」 横浜 2006 年 3 月 8–10 日
 40. 重本隆一. Memory traces in short- and long-term cerebellar motor learning. 日米情報交換セミナー「シナプス可塑性の分子機構」(ハワイ). 2006 年 3 月 13 日–15 日.
 41. 篠原良章. Quantitative analysis of NR2A and NR2B subunits in hippocampal pyramidal synapses by SDS-FRL. 日米情報交換セミナー「シナプス可塑性の分子機構」(ハワイ). 2006 年 3 月 13 日–15 日.
 42. 初山俊彦. 大脳基底核神経回路再生過程におけるシナプス伝達機構の解析. 第83回日本生理学会大会(群馬県前橋市). 2006 年 3 月 28 日–30 日.

43. 重本隆一. NMDA 受容体の微細局在と左右非対称性分布. 第83回日本生理学会大会(群馬県前橋市). 2006 年 3 月 28 日~30 日.
44. Kitazawa H., Nagao S. Effects of reversible inactivation of unilateral frontal pursuit areas on the adaptation of post-saccadic smooth pursuit velocity in the monkeys. The 83rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2006)
45. Nagao S., Shutoh F., Ohki M. Role of the cerebellum in the acquisition and consolidation of motor memory. The 83rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2006)
46. 岡部繁男「シナプス後部膜裏打ち構造の分子構築と動態制御」第 111 回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム「細胞膜の局所分化機構:膜骨格と脂質ドメイン」神奈川県相模原市 2006 年 3 月 29-31 日
47. 岡部繁男「トランスジェニックマウスの作成とそのイメージングへの応用」第 111 回日本解剖学会総会・全国学術集会 チュートリアル「分子解剖学研究に必須の基本技術」神奈川県北里大学 2006 年 3 月 29-31 日
48. 岡部繁男「シナプス分子の挙動を視る-安定化と動的再編成のメカニズム」第 76 回千里神経懇話会「イメージング技術を用いた生体機能の解明」大阪 2006 年 5 月 24 日
49. 岡部繁男「足場蛋白から見たシナプス後部の発達」神経組織の成長・再生・移植研究会 第 21 回学術集会 早稲田大学 東京 2006 年 5 月 27 日
50. Katagiri Y, Okamoto T, Shutoh F, Nishimura S, Nagao S. A new method for sampling mRNA derived from Purkinje cells by a laser microdissection system. *20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress*. Kyoto (2006.7).
51. Shigemoto R, Masugi-Tokita M, Wang W, Shutoh F, Lorincz A, Fukazawa Y, Molnar E, Nagao S, Nakadate K. Memory traces in short- and long-term cerebellar motor learning. *5th Forum of European Neuroscience (FENS Forum 2006)*. Vienna. (2006.7).
52. 岡部繁男”Quantitative cell biology of PSD molecules within single spines.”7th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry. Singapore. July 2nd-5th, 2006.
53. Shigemoto R. ⁽¹⁾, Masugi-Tokita M. ⁽¹⁾, Wang W. ⁽¹⁾, Shutoh F. ⁽²⁾, Lorincz A. ⁽¹⁾, Fukazawa Y. ⁽¹⁾, Molnar E. ⁽³⁾, Nagao S. ⁽²⁾ & Nakadate K. ⁽¹⁾. ⁽¹⁾ Div. Cereb. Str., Natl. Inst. Physiol. Sci., Okazaki, Japan; ⁽²⁾ Lab. Mot. Learn. Cont., RIKEN BioResource Center, BSI, Wako, Japan; ⁽³⁾ MRC Ctr. Synap. Plast., Univ. Bristol, Bristol, UK. MEMORY TRACES IN SHORT- AND LONG-TERM CEREBELLAR MOTOR LEARNING. 5th Forum of European Neuroscience(オーストリア・ウィーン), 平成 18 年 7 月 9 日.
54. Lorincz A. ⁽¹⁾, Wang W. ⁽¹⁾, Molnar E. ⁽²⁾, Sprengel R. ⁽³⁾ & Shigemoto R. ⁽¹⁾. ⁽¹⁾ Division of Cerebral Structure, NIPS, Okazaki, Japan; ⁽²⁾ Dept. of Anatomy, University of Bristol, Bristol, UK; ⁽³⁾ Dept. of Mol. Neurosci., Max Planck Institute, Heidelberg, Germany. IMPAIRED CEREBELLAR MOTOR LEARNING AND ASSOCIATED AMPAR REDUCTION IN GLUR1 DEFICIENT MICE. 5th Forum of European Neuroscience(オーストリア・ウィーン), 平成 18 年 7 月 9 日.
55. Momiyama T. ^(1, 2). ⁽¹⁾ Div. Cerebral Struct., Natl. Inst. Physiol. Sci., Okazaki, Japan; ⁽²⁾ CREST, Kawaguchi, Japan. Dopamine D1-like receptors selectively block P/Q-type calcium channels to inhibit excitatory transmission onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. 5th Forum of European Neuroscience(オーストリア・ウィーン), 平成 18 年 7 月 11 日.
56. 岡部繁男「幼弱スパイン近傍でのアストログリアの動態とシナプス成熟への関与」「神経—グリア回路網」サマーワークショップ「グリア研究の新しい展開を求めて」静岡県熱海 2006 年 7 月 13-14 日
57. 立山充博、久保義弘. 代謝型グルタミン酸受容体の多様なシグナリングは 4.1G により制御される. Dual signaling via metabotropic glutamate receptor1a is regulated by a cytoskeletal protein 4.1G. 第 29 回日本神経科学大会、京都 (2006, 7.19)
58. 深澤有吾 ^{1,2}, 板倉 誠 ³, 高橋正身 ³, 斉藤善人 ⁴, 井ノ口馨 ⁴, Elek Molnar⁵, 重本隆一 ^{1,2,6}, ¹

- 生理研・脳形態,² 総研大,³ 北里大学・医療衛生・代謝蛋白学教室,⁴ 三菱化学・生命研,⁵ ブリストル大,⁶ SORST. 凍結切断レプリカ免疫標識法を用いた海馬神経細胞膜上イオンチャネル型グルタミン酸受容体分布の高解像度解析. 第 29 回日本神経科学大会(京都市), 平成 18 年 7 月 19 日.
59. 西田秀子 岡部繁男 「海馬スライス培養におけるフィロポディア/スパインとアストログリア突起の二光子顕微鏡観察」第 29 回日本神経科学大会 京都 2006 年 7 月 19 日-21 日
 60. 川端いづみ 岡部繁男「海馬抑制性神経細胞上興奮性シナプスの動態解析」第 29 回日本神経科学大会 京都 2006 年 7 月 19 日-21 日
 61. Katagiri Y, Nishimura S, Nagao S. Modification of gene expression in the cerebellar cortical neurons related with long-term motor learning. *Annual Meeting of Japan Neuroscience Meeting*. Kyoto. (2006.7).
 62. Kitazawa H, Nagao S. Frontal pursuit area is involved in the retinal-slip dependent adaptation of monkey post-saccadic pursuit eye velocity. *Annual Meeting of Japan Neuroscience Meeting*. Kyoto. (2006.7).
 63. Tatsukawa T, Chimura T, Matsumoto A, Yamaguchi K. Involvement of basal PKC and ERK1/2 activities in constitutive internalization of AMPA receptors in cerebellar Purkinje cells. *Annual Meeting of Japan Neuroscience Meeting*. Kyoto. (2006.7).
 64. 春日井雄^{1,2}, 深澤有吾^{1,2}, ロバツ デビット⁴, ショモジイ ピイタ⁴, シグハート ワアナ⁵, 重本隆一^{1,2,3,1} 自然科学研究機構・生理研・脳形態解析部門,² 総合研究大学院大学,³ 独立行政法人 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業「継続課題」,⁴ MRC, ANU, OXFORD, UK,⁵ DBMB, CBR, Medical University of Vienna, Austria. SDS-FRL 法による海馬錐体細胞上 GABA-A 受容体サブユニットの定量的局在解析. 第 29 回日本神経科学大会(京都市), 平成 18 年 7 月 20 日.
 65. 足澤悦子¹, 深澤有吾¹, Elek Molnar², 渡辺雅彦³, 重本隆一^{1,4,1} 自然科学研究機構・生理研・脳形態解析,² ブリストル大,³ 北海道大院・医・解剖発生,⁴ SORST. AMPA および NMDA 受容体は網膜および皮質-外側膝状体シナプス上において異なる局在様式を示す. 第 29 回日本神経科学大会(京都市), 平成 18 年 7 月 20 日.
 66. Okamoto T, Shutoh F, Nagao S. Post-training cerebellar cortical activities are necessary for transfer of memory trace of motor learning from cortex to nuclei. *Annual Meeting of Japan Neuroscience Meeting*. Kyoto. (2006.7).
 67. 伊藤 功, 分子レベルから脳の左右差に迫る: マウスを用いた実験の可能性, 認知神経科学会, 東京, 2006.07.
 68. 岡部繁男 “Roles of astrocytes in the development of postsynaptic structure.” Symposium “Synapse formation in the developing nervous system.” In 16th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN 2006). Banff, Canada. August 24-48, 2006.
 69. 立山充博、久保義弘. 代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化. 第 3 回インビトロジェンシンポジウム「バイオサイエンスの最先端」、湘南(2006, 9.1)
 70. 岡部繁男 “Quantitative analysis of postsynaptic molecules.” Symposium “Cell Growth and Differentiation.” In the 16th International Microscopy Congress, Sapporo, September 3-8, 2006.
 71. Ryuichi Shigemoto. National Institute for Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), SORST Japan Science and Technology corporation. A Novel Approach to high resolution Quantitative Localization of Neurotransmitter Receptors in the Brain: SDS-digested Freeze-fracture Replica Labeling. 第 16 回国際顕微鏡学会議(札幌市), 平成 18 年 9 月 7 日
 72. 岡部繁男 「シナプス成熟におけるアストログリア細胞の関与」シンポジウム「神経回路網形成とシナプス形成の新展開: シナプス前部と後部の発達の新局面」第 25 回神経組織培養研究会 東京 2006 年 9 月 9 日
 73. Yoshihiro Kubo. Regulation mechanisms and structural rearrangements of metabotropic

- glutamate receptor. Invited seminar at University of Illinois at Chicago, Chicago, USA(2006, 9.19)
74. Tatsukawa T, Chimura T, Yamaguchi K. Regulation of constitutive internalization of AMPA receptors at parallel fiber-Purkinje cell synapses in rat cerebellar cortex. *Neuroscience Society 2006*, Atlanta. (2006.10).
 75. Nagao S, Okamoto T, Shutoh F. Effects of reversible shutdown of post-training cerebellar cortical activities on the long-term adaptation horizontal optokinetic eye movements in mice. *Neuroscience Society 2006*, Atlanta. (2006.10).
 76. Katagiri Y, Nishimura S, Nagao S. Modification of gene expressions in the cerebellar flocculus during the long-term adaptation of horizontal optokinetic movement in the mouse. *Neuroscience Society 2006*, Atlanta. (2006.10).
 77. Kitazawa H, Nagao S. Involvement of frontal pursuit area in the adaptation of postsaccadic pursuit velocity in primate. *Neuroscience Society 2006*, Atlanta. (2006.10).
 78. 岡部繁男「二光子顕微鏡による神経組織の観察」第三回バイオオプティクス研究会 東京 2006 年 10 月 13 日
 79. R. SHIGEMOTO. National Institute for Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), SORST Japan Science and Technology corporation. Memory Traces in Short- and Long-Term Cerebellar Motor Learning. *Neuroscience 2006*(米国・アトランタ), 平成 18 年 10 月 17 日.
 80. E. TARUSAWA₁, Y. FUKAZAWA₁, E. MOLNAR₂, M. WATANABE₃, R. SHIGEMOTO_{1,4}. ₁Division of Cerebral structure, National institute for physiological science, Okazaki, JAPAN, ₂MRC, Dept. Anat., Univ.Bristol, Bristol, UNITED KINGDOM, ₃Dept. Anat., Hokkaido Univ. Med. Sch., Sapporo, JAPAN, ₄Sorst, JST, Kawaguchi, JAPAN. Differential localization of AMPA and NMDA receptors in retino- and cortico-geniculate synapses as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica immunogold labeling. *Neuroscience 2006*(米国・アトランタ), 平成 18 年 10 月 17 日.
 81. Y. KASUGAI_{1,2}, Y. FUKAZAWA₁, J. D. B.ROBERTS₃, P. SOMOGYI₃, W. SIEGHART₄, R. SHIGEMOTO_{1,2,5}. ₁Division of Cerebral Structure, NIPS, Okazaki, JAPAN, ₂Department of Physiological Sciences, Grad.Univ.Advanced Studies, Okazaki, JAPAN, ₃Anatomical Neuropharm. Unit, MRC, OXFORD, UNITED KINGDOM, ₄Division of Biochem.Mol.Biology, BRI, Vienna, AUSTRIA, ₅Jst, SORST, Kawaguchi, JAPAN. Localization of GABAA receptor subunits on rat hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabeling. *Neuroscience 2006*(米国・アトランタ), 平成 18 年 10 月 14 日-10 月 18 日.
 82. 立山充博、久保義弘. 代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化. 分子科学研究所装置開発室・技術セミナー「微細加工技術と生命科学・医科学応用」、岡崎(2006, 10.17)
 83. W. WANG_{1,2}, A. LORINCZ₁, *R. SHIGEMOTO_{1,3}. ₁Div Cerebral Structure, Nat Inst for Psysiol Sci, Okazaki, JAPAN, ₂Department of Anatomy and K. K. Leung Brain Research Centre, Fourth Military Medical University, Xi'an, CHINA, ₃Sorst, Japan Science and Technology Corporation (JST), Kawaguchi Saitama, JAPAN. Disassociation of long-term adaptation from short-term adaptation in mouse horizontal optokinetic response (HOKR). *Neuroscience 2006*(米国・アトランタ), 平成 18 年 10 月 18 日.
 84. 岡部繁男「海馬興奮性シナプス—発達と維持の分子メカニズム」神経研セミナー 東京 2006 年 10 月 27 日
 85. 岡部繁男 “Regulation of postsynaptic development by intrinsic and extrinsic signals.” Symposium “Molecular Mechanisms of Axon Targeting and Synaptogenesis.”In Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa, November 12-16, 2006.
 86. 立山充博、久保義弘. 代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「膜タンパク質のファンクショナルダイナミクス」、大阪(2006.11.20)

87. Yoshihiro Kubo. Regulation mechanisms and structural rearrangements of metabotropic glutamate receptor1. Cardiovascular Research Institute Seminar, Univ. California, San Francisco, USA (2006. 12.11)
88. 岡部繁男「2光子顕微鏡による神経細胞の形態・機能解析」第8回細胞生物学ワークショップ 北海道大学21世紀 COE プログラム「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻・タンパク質研究所21世紀 COE プログラム 共同開催 札幌 2007 年 1 月 22-27 日
89. 立山 充博^{1),2),3)}、久保 義弘^{1),2),3)}・¹⁾ 生理学研究所・分子生理・神経機能素子、²⁾ SORST、³⁾ COE、東京医科歯科大学. 代謝型グルタミン酸受容体の多様なシグナリングはC末端領域により制御される. 第84回日本生理学会大会(大阪市), 平成19年3月21日.
90. 石井 裕^{1),2)}、久保 義弘^{1),2),3)}・¹⁾ 総合研究大学院大学・生命科学・生理科学、²⁾ 生理学研究所・神経機能素子、³⁾ 科学技術振興機構. マウスプルキンエ細胞における平行線維刺激による slow PSCs は lobule9 と 10 で異なっている. 第84回日本生理学会大会(大阪市), 平成19年3月21日.
91. 山口 和彦, 立川 哲也, 戸高 宏, Elakkat Dharmaraj, 永雄 総一, 伊藤 正男. 小脳プルキンエ細胞における構成性および活動依存性 AMPA 受容体トラフィッキングにおけるアクチン細胞骨格の関与. 第84回日本生理学会大会, 大阪 (2007, 3).
92. 中條 浩一¹⁾、久保 義弘^{1),2)}・¹⁾ 生理学研究所・神経機能素子、²⁾ 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業. KCNE1 会合による KCNQ1 チャネル電位センサードメインの環境変化. 第84回日本生理学会大会(大阪市), 平成19年3月22日.
93. 重本隆一^{1),2),3)}・¹⁾ 生理学研究所・脳形態解析、²⁾ 総合研究大学院大学、³⁾ 科学技術振興機構. シナプス表面の AMPA 受容体および関連分子の直接計測. 第84回日本生理学会大会(大阪市), 平成19年3月22日.
94. 深澤有吾^{1),2)}、重本隆一^{1),2),3)}・¹⁾ 生理学研究所大脳皮質機能研究系脳形態解析部門、²⁾ 総研大、³⁾ SORST. SDS 処理凍結割断レプリカ免疫標識法を用いた定量的分子局在解析. 第112回日本解剖学会総会・全国学術集会(大阪市), 平成19年3月27日.
95. 久保義弘、立山充博, 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化と機能制御機構, 自然科学研究機構・新分野創成型連携プロジェクト「自然科学における階層と全体」第4回シンポジウム 岡崎 (2007, 5.17)
96. 岡部繁男「シナプス後部蛋白質のイメージング」日本顕微鏡学会 第63回学術講演会 シンポジウム「神経情報処理過程のイメージング: 分子から個体へ」新潟 2007 年 5 月 20-22 日
97. 久保義弘、立山充博、代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化と機能制御機構日本顕微鏡学会 第63回学術講演会 シンポジウム「神経情報処理過程のイメージング: 分子から個体へ」新潟 (2007, 5.21)
98. 重本隆一(自然科学研究機構生理学研究所脳形態解析研究部門)、意識の維持とグルタミン酸受容体の関わり、日本麻酔科学会第54回学術集会(札幌市)、2007年5月31日(木)
99. 岡部繁男 “Quantitative time-lapse imaging of glutamatergic synapses in the hippocampus.” (Invited) In Gordon Research Conference, “Excitatory Synapses & Brain Function”, New London, NH, U.S.A., June 10-15, 2007.
100. 岡部繁男 “GFP-based imaging of excitatory synapses in the nervous system.” In EMBO Practical Course, “Imaging in 3-D and the F-techniques: FRET, FCS, FLIM and FRAP.”, Biopolis, Singapore, June 17-29, 2007.
101. 永雄 総一. 平成19年度文部科学省特定領域研究「統合脳」夏のワークショップサテライトシンポジウム「脳と心のメカニズム」第8回夏のワークショップ「運動と行動」, 札幌, (2007. 8).
102. 岡部繁男「GFP の基礎と応用」第32回組織細胞化学講習会 京都 2007 年 8 月 7-9 日
103. 岡部繁男 “Assembly and movement of glutamatergic synapses.” In 2nd Westerborg Symposium on “Molecular Dynamics of Chemical Synapse”, Dedeleben (invited), Germany, August 20-23, 2007.
104. Yamaguchi K, Tatsukawa T, Elakkat D, Nagao S, Ito M. Constitutive and activity dependent

- traffickings of AMPA-receptors in cerebellar Purkinje cell 7th IBRO World Congress of Neuroscience (IBRO 2007), Melbourne (2007. 7).
105. 岡本 武人, 永雄 総一. 運動記憶の固定化が運動学習のどの時点でおこるかについての実験的考察 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007) 横浜 (2007. 9).
 106. 永雄 総一, 安西 真理. 霊長類の前庭動眼反射の長期適応の記憶痕跡の場. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007) 横浜 (2007. 9).
 107. 北澤 宏理, 大木 雅文, 永雄 総一. サル小脳半球第 7 小葉のサッケードとパーシュート眼球運動応答の特徴. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜 (2007. 9).
 108. 茂木 有加利, 蛭名 悠希, 永雄 総一. サッケード眼球運動とその手がかり刺激に対する小脳半球第 7 小葉の神経細胞の応答. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜 (2007. 9).
 109. 山口 和彦, 立川 哲也, 戸高 宏, Gireesh. E Dharmaraj, 永雄 総一, 伊藤 正男. 小脳プルキンエ細胞 AMPA 受容体活動依存性トラフィックキングにおけるアクチン制御の関与. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜 (2007. 9).
 110. 岡部繁男「海馬錐体細胞と介在細胞におけるグルタミン酸作動性シナプス後部の分子構築と動態の相違」第30回日本神経科学大会 シンポジウム「シナプス形成と機能獲得」横浜 2007年9月10-12日
 111. 申 義庚, 岡部繁男「微小管結合蛋白 doublecortin-like kinase1 の神経細胞内動態」第30回日本神経科学大会 横浜 2007年9月10-12日
 112. 堀 弘明, 岡部繁男, 功刀 浩「主観的ストレスは DEX/CRH テストで測定したコルチゾールやアルギニン・バソプレッシン値と関連する」第30回日本神経科学大会 横浜 2007年9月10-12日
 113. 立山充博, 久保義弘 C 末端による代謝型グルタミン酸受容体と G 蛋白質との結合制御. 第30回日本神経科学大会 (横浜) (2007,9,11)
 114. 石井裕, 久保義弘 lobule10 のマウスプルキンエ細胞において高頻度平行線維刺激により観察される slow な内向き電流の特性 第30回 日本神経科学大会、横浜(2007,9.11)
 115. 重本隆一(自然科学研究機構生理学研究所)、小脳シナプス可塑性の超微形態基盤、Neuro 2007、第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同大会(横浜市)、2007年9月12日(水)
 116. 中條浩一、久保義弘 KCNQ チャネルにおけるサブユニットの認識および会合の機構 第30回日本神経科学学会大会 横浜 (2007.9.12)
 117. 岡本武人、永雄総一. Temporal window for consolidation of memory trace of adaptation of mouse optokinetic response eye movement. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜. (2007.9)
 118. 松下真一、立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体および GABAB 受容体間の相互作用の異種発現系を用いた研究 第30回 日本神経科学大会、横浜(2007, 9.12)
 119. 安西真理、永雄総一. Effects of bilateral flocculus shutdown on the primate long-term adaptation of horizontal vestibulo-ocular reflex. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜. (2007.9)
 120. 北澤宏理、大木雅文、永雄総一. Responsiveness of primate cerebellar hemispheric lobule VII to saccade and smooth pursuit eye movements. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜. (2007.9)
 121. 茂木有加利、蛭名悠希、永雄総一. Visual responses of monkey cerebellar hemispheric lobule VII during saccade eye movement preparation. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007), 横浜. (2007.9)
 122. 篠原 良章 1(Yoshiaki Shinohara), 重本 隆一 2(Ryuichi Shigemoto) (1 理化学研究所, 2

- 生理学研究所)、海馬錐体細胞の左右非対称性、Neuro 2007、第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同大会(横浜市)、2007 年 9 月 12 日(水)
123. 岡部繁男「GFP イメージングによる神経機能へのアプローチ」第 48 回日本組織細胞化学会 第 39 回日本臨床分子形態学会 合同学術集会 シンポジウム「バイオイメージングで生体機能を観る、測る」甲府 山梨県 2007 年 9 月 28-29 日
 124. 川原愛子(九大・システム生命)、伊藤功(九大・理院・生物):海馬スライス組み合わせ培養系の開発と電気生理解析.第 58 回西日本生理学会、福岡、2007.10.19-20.
 125. Yamaguchi K, Tatsukawa T, Elakkt D, Sato Y, Nagao S, Furuichi T, Ito M. Involvement of actin dynamics in AMPA-receptor trafficking that underlies long-term depression in cerebellar Purkinje cell. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego (2007. 11)
 126. Okamoto T, Shirao T, Nagao S. Time for consolidation of motor memory during motor learning estimated long-term adaptation of horizontal optokinetic response eye movement in mice. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego (2007. 11).
 127. Tatsukawa T, Nagao S, Yamazaki T, Hirata Y, Yamamoto K, Usui S, A new web for cerebellar research. The Cerebellum: the structure and function 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007) San Diego (2007. 11).
 128. Yamazaki T, Nagao S. A spiking network model of the cerebellum for optokinetic response eye movements. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego (2007. 11).
 129. Nagao S, Anzai M. Location of memory trace of long-term adaptation of monkey horizontal vestibulo-ocular reflex revealed by reversible pharmacological shutdown. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego (2007. 11).
 130. Usui S, Furuichi T, Miyakawa H, Ikeno H, Nagao S, Iijima T, Kamiyama Y, Isa T, Suzuki R. Neuroinformatics: Japanese neuroinformatics node and platforms. 14th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP2007) Kitakyushu (2007. 11).
 131. Y. SHINOHARA^{1,2}, R. SHIGEMOTO², T. MIYAKAWA³(¹BSI, RIKEN, Wako, Japan; ²Div. of Cerebral Structure, Natl. Inst. for Physiological Sci., Okazaki, Japan; ³Inst. for Comprehensive Med. Sci., Fujita Hlth. Univ., Toyoake, Japan)、Left-right functional difference of the mouse hippocampus、Neuroscience 2007(San Diego, USA)、Monday, Nov 05, 2007
 132. Okamoto T., Shirao T., Nagao S. Time for consolidation of motor memory during motor learning estimated long-term adaptation of horizontal optokinetic response eye movement in mice. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego. (2007.11)
 133. N. GUETG^{1,2}, R. VIGOT¹, *M. GASSMANN¹, H. BRÄUNER-OSBORNE³, R. SHIGEMOTO⁴, O. KRETZ², M. FROTSCHER², Å. KULIK², B. BETTLER¹ (¹Inst. Physiology, Pharmacentre/Biocentre, Univ. Basel, Basel, Switzerland; ²Dept of Neuroanatomy, Inst. of Anatomy/Cellbiology, Univ. Freiburg, Freiburg i.B., Germany; ³Dept of Med. Chem, Fac. of Pharm Sci., Copenhagen, Denmark; ⁴Div. of Cerebral Structure, Nat Inst. Physiological Sci., Okazaki, Japan)、Differential compartmentalization of GABAB receptor subtypes at mossy-fiber CA3 pyramidal neuron synapses、Neuroscience 2007(San Diego, USA)、Tuesday, Nov 06, 2007
 134. F. FERRAGUTI¹, Y. FUKAZAWA², M. WATANABE³, R. SHIGEMOTO² (¹Pharmacol., Innsbruck Med. Univ., Innsbruck, Austria; ²Div. Cerebral Structure, Natl. Inst. Physiological Sci., Okazaki, Japan; ³Anat., Hokkaido Univ., Sapporo, Japan)、Intrasynaptic enrichment of mGlu1 receptors in GABAergic synapses as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labelling、Neuroscience 2007(San Diego, USA)、Tuesday, Nov 06, 2007

135. M. ANTAL¹, M. EÖRDÖGH¹, Y. FUKAZAWA², R. SHIGEMOTO²(¹Dept Anatomy, Histol & Embryol, Univ. Debrecen, Debrecen, Hungary; ²Natl. Inst. Physiol Sci., Okazaki, Japan)、Numbers, densities and co-localization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at individual synaptic contact areas in the superficial spinal dorsal horn of rats、Neuroscience 2007(San Diego, USA)、Wednesday, Nov 07, 2007
136. 西井清雅、西本毅治、橋爪華奈子、熊井まどか、宮野有美、柴田洋三郎、岡部繁男「出生後の脳発達においてRcc1の果たす核-細胞質間物質輸送の機能」第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会 横浜 2007年12月11-15日
137. 重本隆一 1,2,3(1 生理研・脳形態解析, 2 総合研究大学院大学, 3SORST, 科学技術振興機構)、ニューロンの可塑性発現に伴う形態の変化、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会(横浜市)、2007年12月14日(金)
138. 中田千枝子、土方博子、吉田広人、長谷川理恵、岡部繁男、楠見明弘「グルタミン酸受容体のシナプスへの出入り: 1分子法と多分子法による研究」第45回日本生物物理学会年会 横浜 2007年12月21-23日
139. Sumegi M, Fukazawa Y, Matsui K, Nusser Z, Shigemoto R (2008.1) An in vitro screening method for optimal affinity tagging neurotransmitter receptors. IBRO International Workshop 2008 Complex Neural Networks "From synaptic transmission to seeing the brain in action" (Debrecen, Hungary)
140. Ryuichi Shigemoto (National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan)、Left-right asymmetry of hippocampal synapses、IBRO International Workshop (Debrecen, Hungary) January 25 (Friday), 2008.
141. M. Sumegi¹, Y. Fukazawa¹, K. Matsui¹, Z. Nusser², R. Shigemoto¹(¹Division of Cerebral Structure, National Institute for Physiological Sciences, Myodaiji, Okazaki, Japan ²Laboratory of Cellular Neurophysiology, Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary)、An in vitro screening method for optimal affinity tagging neurotransmitter receptors、IBRO International Workshop (Debrecen, Hungary) January 25 (Friday), 2008.
142. D. Muszili¹, R. Shigemoto², M. Antal¹(¹Department of Anatomy, Histology and Embryology, University of Debrecen, Hungary ²Division of Cerebral Functions, NIPS, Okazaki, Japan)、Differential expression patterns of K⁺/Cl⁻ co-transporter (KCC2) in neurons within the superficial spinal dorsal horn of rats、IBRO International Workshop (Debrecen, Hungary) January 25 (Friday), 2008.
143. Fukazawa Y, Tarusawa E, Matsui K, Shigemoto R (2008.2) Input-specific intrasynaptic arrangement of the ionotropic glutamate receptors and its influence on properties of postsynaptic response. US-Japan Brain Research Collaborative Program "Workshop on receptor trafficking and cell biology of neurons: physiology and disease" (Pacific Grove, CA, USA).
144. Koichi Nakajo, Yoshihiro Kubo KCNE proteins stabilize voltage-sensing S4 segment of KCNQ1 channel. Biophysical Society 52nd Annual meeting Long Beach, California, USA (2008.2.4)
145. 松井 広 (2008.3) 神経グリア細胞間相互作用機構の解明: 日米共同研究による多角的アプローチ. 第85回日本生理学会大会 (東京).
146. Fukazawa Y, Tarusawa E, Matsui K, Shigemoto R (2008.3) Input-specific intrasynaptic arrangement of the ionotropic glutamate receptors and its influence on properties of postsynaptic response. The 38th Seiriken/Sokendai International Conference "Stock and flow of functional molecules in synapse" (Okazaki, Japan)
147. 岡部繁男 "Formation of excitatory synapses and astrocytic contacts." In "USA-Japan Joint Meeting for Glial Research", Philadelphia, U.S.A., March 17-20, 2008.
148. 中條浩一、久保義弘 KCNE1はKCNQ1電位センサードメイン中のS1とS4の相互作用を阻害する KCNE1 disrupts the interaction between S1 and S4 segments in KCNQ1 channel 第

- 85 回 日本生理学会大会、東京 (2008.3.25)
149. 岡部繁男「脳の生理機能と病態における神経・グリア相互作用の新しい役割」第 85 回日本生理学会大会 シンポジウム「グリア細胞を統合した神経機能学の再構築」東京 2008 年 3 月 25 日-27 日
 150. 久保義弘、中條浩一、イオンチャネル・受容体の機能する姿の解明に向けて、第 85 回 日本生理学会大会、シンポジウム イオンチャネル研究の新たな方向性、東京 (2008.3.26)
 151. 石井裕、久保義弘 マウス小脳 lobule3、9、10 のプルキンエ細胞における GABAB 受容体活性化 K⁺電流の発達変化 第 85 回 日本生理学会大会、東京 (2008.3.26)
 152. 西井清雅、西本毅治、橋爪華奈子、熊井まどか、宮野有美、柴田洋三郎、岡部繁男「出生後の脳発達において Rcc1 の果たす核-細胞質間物質輸送の機能」第 113 回日本解剖学会総会・全国学術集会 大分 2008 年 3 月 27 日-29 日
 153. 重本隆一(自然科学研究機構 生理学研究所 脳形態解析)、海馬シナプスの左右差、第 113 回日本解剖学会総会・全国学術集会(大分県)、2008 年 3 月 27 日(木)
 154. 岡部繁男 “Visualization of neuron-astroglia interaction.” Symposium “Cell Behavior in 3D” in Experimental Biology 2008 (Annual Meeting of Professional Research Scientists), San Diego, April 5-9, 2008.
 155. 岡部繁男 “Imaging glia-synapse interactions.” in “NIPS - JST International Workshop -From photon to mind -Advanced Nonlinear Imaging & Fluorescence-based Biosensors. April 18-19, 2008.
 156. 重本 隆一(2008.5) 学習やシナプスの長期増強現象による神経樹状突起の形態変化を超高圧電子顕微鏡で見る. 日本顕微鏡学会 第 64 回学術講演会 (京都).
 157. 釜澤 尚美、重本 隆一 (2008.5) 台形体核におけるグルタミン酸作動性シナプスの凍結切断レプリカ標識法による解析. 日本顕微鏡学会 第 64 回学術講演会 (京都)
 158. 岡部繁男 “Organization and dynamics of postsynaptic molecules.” Invited lecture in 5th APICA Meeting, Teheran, Iran, May 16-19, 2008.
 159. 深澤 有吾、重本 隆一 (2008.7) グリア型グルタミン酸トランスポーターの細胞膜上局在と動態. Neuroscience 2008 (東京)
 160. 岡部繁男「発生期皮質における樹状突起とシナプスのリモデリング」第 31 回日本神経科学大会シンポジウム「ライブイメージングによる神経発生ダイナミクスの新展開」東京 2008 年7月 9-11 日
 161. 中澤敬信、栗生俊彦、岡部繁男、山本雅「NMDA 受容体に会合する p250GAP による RhoA シグナリングの制御」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 162. 堀弘明、永岑光恵、曾雌崇弘、岡部繁男、寺田純雄、金吉晴、功刀浩「統合失調症型人格傾向と語流暢課題遂行中の前頭前野賦活パターン:NIRS による検討」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 163. 田中慎二、佐藤隆史、原田彰宏、岡部繁男「遺伝子改変マウスによるコルタクチンの神経細胞内機能解析」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 164. 水口泰介、根東覚、岡部繁男「活動性操作時の神経細胞移動のイメージング」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 165. 西井清雅、西本毅治、橋爪華奈子、熊井まどか、宮野有美、柴田洋三郎、岡部繁男「出生後の脳発達において Rcc1 の果たす核-細胞質間物質輸送の機能」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 166. 丸尾知彦、海老原達彦、佐藤映美、根東覚、岡部繁男「断片化 Cre recombinase 会合に対する二量体結合因子の促進効果と神経細胞への応用に関する研究」第 31 回日本神経科学大会 東京 2008 年7月 9-11 日
 167. 岡部繁男「発生期皮質における樹状突起とシナプスのリモデリング」第 31 回日本神経科学大会シンポジウム「ライブイメージングによる神経発生ダイナミクスの新展開」東京 2008 年7月 9-11 日
 168. 永雄 総一. 小脳半球による随意運動制御. 第 31 回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008)シンポジウム, 東京 (2008. 7).

169. 岡本 武人, 白尾 智明, 永雄 総一. マウスの水平性前庭動眼反射の適応と馴化. 第 31 回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008), 東京 (2008. 7).
170. 石井裕、久保義弘 マウス小脳 lobule10 において GABAB 受容体活性化により観察される Cs⁺ 透過型 K⁺チャネル電流の薬理学的特性 第 31 回日本神経科学大会、東京 (2008, 7.11)
171. 久保義弘、三尾和弘、小椋利彦、山本友美、佐藤主税 内耳外有毛細胞の膜電位-細胞長変換素子プレステンの単粒子構造解析 第 31 回日本神経科学大会、東京 (2008, 7.11)
172. 立山充博、久保義弘 PKA 依存性リン酸化による代謝型グルタミン酸受容体 1 型の機能修飾 第 31 回日本神経科学大会、東京 (2008, 7.11)
173. 岡部繁男 「二光子顕微鏡による生体・組織イメージング」第 17 回浜松医科大学メディカルホトニクス・コース 浜松 2008 年 7 月 28 日-8 月 1 日
174. 山崎 匡, 永雄 総一, 運動記憶の転送を行う小脳のスパイクングネットワークモデル. 日本神経回路学会第 18 回全国大会 (JNNS2008), つくば (2008. 9).
175. Shigemoto R (2008.10) Correlative study of central synapses by fluorescence and electron microscopy. 1st Franco-Canadian symposium (Bordeaux, France)
176. 岡部繁男 「光学顕微鏡によるシナプス動態の解析」日本顕微鏡学会第 52 回シンポジウム「顕微鏡の最先端科学への貢献」千葉 平成 20 年 10 月 17—18 日
177. 岡部繁男 「光学顕微鏡によるシナプス動態の解析」日本顕微鏡学会第 52 回シンポジウム「顕微鏡の最先端科学への貢献」千葉 平成 20 年 10 月 17—18 日
178. Kitazawa H, Ohki M, Kitamura T, Yamada J, Nagao S. Neural activities related to smooth pursuit and saccade eye movements in the primate cerebellar hemispheric lobules VI/VII 38th. Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008), Washington DC (2008. 11).
179. Yamazaki T, Nagao S. A computational model of the cerebellum for motor-memory transfer. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008), Washington DC (2008. 11).
180. Honda T, Yamazaki T, Tanaka S, Nishino T. The dynamics of a spiking network model for the cerebellar granular layer: stimulus-strength-dependent transition of states between synchronized oscillation and random repetitive activation. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008), Washington DC (2008. 11).
181. Shigemoto R (2008.11) High-voltage electron microscopy for biomedical use: 25 year experience of shared use. International workshop on collaborative research station of High-voltage electron microscopy (Tokyo, Japan)
182. Shigemoto R (2008.11) Memory Traces in Short-and Long-term Cerebellar Motor learning. The 9th Asia-Pacific Microscopy Conference (Jeju, Korea)
183. Yoshida T., Yamazaki T., Tanaka S., Tanaka N. Dynamic spatial coherence of ongoing and spontaneous activities in auditory cortex. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008). Washington D.C.
184. 永雄総一. Voluntary eye movement control by the cerebellar hemisphere. 文部科学省ハイテク・リサーチセンター整備事業「次世代先進計測技術の開発と応用」平成 20 年度公開シンポジウム. 名古屋. (2008)
185. 岡部繁男 “Molecular mechanism of synapse formation in the cortex”第 31 日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会 シンポジウム「シナプス研究—分子から個体機能へ」神戸 平成 20 年 12 月 9—12 日
186. 伊藤功 (九大・理院・生物): マウス海馬神経回路の非対称性. 第 31 回日本分子生物学会、第 81 回日本生化学会合同大会、シンポジウム: 左右非対称性の分子生物学、神戸、2008.12.9-12
187. 岡部繁男 “Molecular mechanism of synapse formation in the cortex”第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会 シンポジウム「シナプス研究—分子から個体機能へ」神戸 2008 年 12 月 9—12 日

188. Yoshihiro Kubo, Yuichiro Fujiwara, Keceli Batu, Koichi Nakajo Voltage- and [ATP] dependent gating of the P2X2 ATP receptor channel. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会・合同大会シンポジウム “Toward elucidation of functioning ion channels” 神戸 (2008.12.12)
189. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体 2 量体間の Trans 型活性化は Gq 応答を起こすが Gi/o 応答は起こさない 第 82 回日本薬理学会年会、横浜 (2009, 3.1)
190. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体 2 量体間の Trans 型活性化は Gq 応答を起こすが Gi/o 応答は起こさない 第 82 回日本薬理学会年会、横浜 (2009, 3.17)
191. 中田千枝子、土方博子、吉田広人、根本悠宇里、吉田広人、岡部繁男、楠見明弘 「シナプスにおける NMDA 受容体の動的平衡とリクルート機構: 1 分子と多分子法による研究」第 61 回日本細胞生物学会大会 名古屋市 2009 年 6 月 2—4 日(2 日)
192. 田中慎二、國井政孝、原田彰宏、岡部繁男 「コルタクチン floxed マウスによる F-アクチン関連構造と細胞移動の解析」第 61 回日本細胞生物学会大会 名古屋市 2009 年 6 月 2—4 日(3 日)
193. 根東覚、岡部繁男 「In vivo においてリポポリ多糖により誘発した免疫応答下でのグリアの形態とスパイン動態の同時変化」第 61 回日本細胞生物学会大会 名古屋市 2009 年 6 月 2—4 日(4 日)
194. 岡部繁男 「シナプス形成と維持のイメージング」第 162 回つくばブレインサイエンスセミナー 筑波大学 2009 年 6 月 9 日
195. 岡部繁男 「シナプス・グリア相互作用」シンポジウム「ニューロン・グリア・コミュニケーション」第 24 回神経組織の成長・再生・移植研究会 群馬県伊香保温泉ホテル天坊 2009 年 6 月 21 日
196. 久保義弘、中條浩一 イオンチャネルの構造機能連関 - KCNE による KCNQ1 チャネル電位センサードメインの制御 - 第 24 回日本不整脈学会学術大会、第 26 回日本心電学会学術集会合同学術集会 特別企画「臨床史のための心臓生理・心臓薬理学」京都 (2009.7.2)
197. Naomi Kamasawa, Ko Matsui, Timotheus Budisantoso, Ryuichi Shigemoto DEVELOPMENT AND FUNCTION OF GLUTAMATE RECEPTOR CLUSTERING IN THE CALYX OF HELD SYNAPSES 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
198. Yugo Fukazawa, Makoto Itakura, Masami Takahashi, Yoshito Saitoh, Kaoru Inokuchi, Elek Molnar, Ryuichi Shigemoto REMODELING OF POSTSYNAPTIC GLUTAMATE RECEPTOR ORGANIZATION IN AWAKE RATS REVEALED BY FREEZE-FRACTURE REPLICA LABELING 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
199. Laxmi Kumar Parajuli, Yugo Fukazawa, Masahiko Watanabe, Ryuichi Shigemoto IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF α 1G SUBUNIT OF T-TYPE CALCIUM CHANNEL IN THE DORSAL LATERAL GENICULATE NUCLEUS OF MOUSE BRAIN 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
200. Yoshiaki Shinohara¹, Hajime Hirase¹, Ryuichi Shigemoto² LEFT-RIGHT ASYMMETRY OF THE HIPPOCAMPAL SYNAPSES WITH DIFFERENTIAL SUBUNIT ALLOCATION OF GLUTAMATE RECEPTORS 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
201. Ryouske Kawakami, Ryuichi Shigemoto MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF LEFT AND RIGHT HIPPOCAMPAL CA1 TO CA1 PYRAMIDAL CELL SYNAPSES 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
202. Akos Kulik, David Althof, Anna Gross, Ryuichi Shigemoto, Bernhard Bettler, Michael Frotscher, Imre Vida DUAL MODULATORY ROLE OF GABAB RECEPTORS IN HIPPOCAMPAL PARVALBUMINEXPRESSING CELLS 第 36 回国際生理学会世界大会 京都 2009.7
203. Aziz W, Fukazawa Y, Tarusawa E, Shigemoto R (2009.7) Structural changes at parallel fiber-Purkinje cells synapses after long-term adaptation of horizontal optokinetic response in mice. IUPS2009 (Kyoto, Japan).

204. Dong D, Fukazawa Y, Shigemoto R (2009.7) The enhancement of PSD size and AMPA receptor density in the central amygdala in rat model of neuropathic pain. IUPS2009 (Kyoto, Japan).
205. Parajuli LK, Fukazawa Y, Watanabe M, Shigemoto R (2009.7) Immunohistochemical localization of α 1G subunit of T-type calcium channel in the dorsal lateral geniculate nucleus of mouse brain. IUPS2009 (Kyoto, Japan).
206. Fukuda Y, Fukazawa Y, Danev RS, Shigemoto R, Nagayama K (2009.7) Zernike phase contrast electron microscopy visualizes detailed structures of vitrified biological specimens. IUPS2009 (Kyoto, Japan).
207. Koichi Nakajo, Atsuo Nishino, Yasushi Okamura, Yoshihiro Kubo KCNE1 modulates KCNQ1 through specific amino acid residues in the pore region. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences Kyoto (2009,7,29)
208. 岡部繁男 「二光子顕微鏡による個体レベルでの脳イメージング」第34回組織細胞化学講習会 2009年7月29-31日 徳島市
209. Hiroshi Ishii, Yoshihiro Kubo Two pore K⁺ channel KCNK13 is a candidate for the GABAB receptor activated Cs⁺-permeable K⁺ channel in the mouse cerebellar Purkinje cells. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences Kyoto (2009,7,29)
210. Batu Keceli and Yoshihiro Kubo Identification of critical amino acid residues for the voltage and [ATP] dependent “gating” of P2X2 receptor channel. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences Kyoto (2009,7,30)
211. Shinichi Matsushita, Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo Ligand-induced activation of the GABAB receptor monitored by FRET method The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences Kyoto (2009,7,31)
212. Kubo, Y., Fujiwara, Y., Keceli, B. and Nakajo, K. Voltage- and [ATP] dependent gating of the P2X2 ATP receptor channel. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Journal of Physiology Symposium “Dynamic aspects of functioning membrane proteins” Kyoto (2009,7,31).
213. Michihiro Tateyama and Yoshihiro Kubo Inert subunit activation of metabotropic glutamate receptor 1a triggers Gq coupled signaling pathway, but not Gi/o one. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences Kyoto (2009,7,31)
214. 岡部繁男 「二光子励起法によるイメージング」第18回 MPC 浜松 顕微鏡イメージング講習会 2009年8月24-25日 浜松市
215. 山崎 匡, 永雄 総一. 小脳学習と記憶転送における制約条件の役割. 日本神経回路学会 第19回全国大会, 仙台 (2009. 9).
216. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体の多様なシグナリングの調節機構 Regulatory mechanism of multiple signaling via the metabotropic glutamate receptor 1a 第32回日本神経科学大会、名古屋 (2009,9,16)
217. 後藤和宏、倉嶋涼、後閑勇人、井上奈保美、伊藤功、渡辺茂 脳の左右差における異常が空間学習へおよぼす影響:iv マウスを用いた解析 第32回日本神経科学大会、名古屋、2009.9.16-18。
218. 田中慎二、原田彰宏、岡部繁男 「遺伝子改変マウスによるコルタクチンの神経細胞内機能の解析」第32回日本神経科学大会 名古屋 2009年9月16-18日
219. 申 義庚、岡部繁男 「微小管結合タンパク、doublecortin-like kinase1 の樹状突起での機能的分析」第32回日本神経科学大会 名古屋 2009年9月16-18日
220. 山肩葉子、小林静香、梅田達也、井上明宏、阪上洋行、深谷昌弘、渡辺雅彦、畑中伸彦、戸塚昌子、八木健、小幡邦彦、井本敬二、柳川右千夫、真鍋俊也、岡部繁男 「Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ IIa 活性は海馬シナプス可塑性の構造学的・機能的・行動学的発現に不可欠」第32回日本神経科学大会 名古屋 2009年9月16-18日
221. 松下真一、立山充博、久保義弘 リガンド結合にともなうGABAB受容体ヘテロダイマーのサブユニット配置変化 Ligand-induced rearrangement of the heterodimeric GABAB receptor

- revealed by FRET analyses 第 32 回 日本神経科学大会 名古屋 (2009,9.17)
222. 山本友美、久保義弘 オープン代謝型受容体 Prt3 のマウス脳における発現の免疫組織化学的解析 Immunohistochemical analyses of the expression of Prt3 in the mouse brain, an orphan metabotropic receptor in the family C 第 32 回日本神経科学大会、名古屋 (2009,9.17)
 223. 戸高 宏, 立川 哲也, 澁木 克栄, 永雄 総一. マウス前庭神経核において、モチリンは後シナプス GABA 受容体のモジュレーターとして機能する. 第 32 回日本神経科学大会 (Neuro2008), 名古屋 (2009. 9).
 224. 岡本 武人, 白尾 智明, 永雄 総一. 小脳依存性運動記憶の獲得と維持にタンパク合成が関与しているか. 第 32 回日本神経科学大会 (Neuro2008), 名古屋 (2009. 9).
 225. Fukazawa Y, Itakura M, Takahashi T, Saitoh Y, Inokuchi K, Molnar E, Shigemoto R (2009.9) SDS-FRL法によるシナプス後受容体の再構成の可視化: In vivo remodeling of postsynaptic glutamate receptor organization revealed by freeze-fracture replica labeling. Neuroscience 2009 (Nagoya, Japan).
 226. Aziz W, Fukazawa Y, Tarusawa E, Shigemoto R (2009.9) Structural changes at parallel fiber to Purkinje cells synapses after long-term adaptation of horizontal optokinetic response. Neuroscience 2009 (Nagoya, Japan).
 227. Parajuli LK, Fukazawa Y, Watanabe M, Shigemoto R (2009.9) Compartmentalized distribution of $\alpha 1G$ subunit of T-type calcium channel in the dorsal lateral geniculate nucleus of mouse brain. Neuroscience 2009 (Nagoya, Japan).
 228. Fukazawa Y, Itakura M, Takahashi T, Saitoh Y, Inokuchi K, Molnar E, Shigemoto R (2009.7) Remodeling of postsynaptic glutamate receptor organization in awake rats revealed by freeze-fracture replica labeling. IUPS2009 (Kyoto, Japan).
 229. Yamazaki T, Nagao S, A role of constraint in cerebellar motor learning and memory transfer. 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2009), Chicago 2009 10
 230. 片桐 友二, 遠藤 昌吾, 柳原 大, 永雄 総一. 視機性眼球反応の適応によるマウスの小脳片葉プルキンエ細胞の遺伝子発現の修飾. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸 (2009. 10).
 231. 岡部繁男 「GFP を用いた一分子の計測」シンポジウム「GFP から見える世界」第 82 回日本生化学会大会 神戸 2009 年 10 月 21-14 日

②その他

国内 5 件, 海外 1 件

1. Michihiro Tateyama and Yoshihiro Kubo Regulation mechanisms and structural rearrangements of metabotropic glutamate receptor1. JSPS Korea-Japan Joint Seminar “Molecular and systemic basis of neurological disorders” Okazaki, Aichi (2006,2.9)
2. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化 第 3 回 インビトロジェンシンポジウム「バイオサイエンスの最先端」湘南(2006, 9.1)
3. 立山充博、久保義弘 代謝型グルタミン酸受容体の機能制御機構と動的構造変化 大阪大学蛋白質研究所セミナー「膜タンパク質のファンクショナルダイナミクス」大阪 (2006,11.20)
4. 久保義弘、立山充博 代謝型グルタミン酸受容体の動的構造変化と機能制御機構 自然科学研究機構・新分野創成型連携プロジェクト「自然科学における階層と全体」第 4 回シンポジウム 岡崎 (2007, 5.17)
5. 久保義弘 ATP 受容体チャネル P2X2 の機能に関するパラダイム転換 新適塾「脳と心のシンボに迫る」セミナーシリーズ第 7 回 大阪 (2009,9.2)
6. Batu Keceli, Yuichiro Fujiwara, Koichi Nakajo and Yoshihiro Kubo Functional and structural identification of amino acid residues of the P2X2 receptor channel critical

for the voltage- and [ATP]-dependent gating The 3rd Korea Univ/ Yonsei Univ -NIPS
international collaborative symposium “Neuroscience: from Molecules to Behavior”
Seoul (2009,10,30)

(3)特許出願 (SORST 研究の成果に関わる特許 (出願人が JST 以外のものを含む))

今回の SORST 研究では、方法論の点では特許出願に至るような画期的な成果を得ることはできなかった。今後はシナプス可塑性の可視化や分子集積を直接可視化するためのプローブの開発などに挑戦していきたい。

	件数
国内出願	0 件
海外出願	0 件
計	0 件

(4)その他特記事項

1. 新聞報道 右脳マウス発見 脳のシナプスの左右差を発見 毎日新聞、産経新聞、日本経済新聞、東京新聞、中日新聞、日刊工業新聞、西日本新聞など多数
2. 右脳マウス発見 NHK で放送 nature DIGEST(2007 年 4 月号、VOL. 04, NO. 4, pp 20-23.「右脳と左脳、分子レベルでその非対称性を探る」)
3. 新聞各紙 (毎日新聞、読売新聞、西日本新聞、日本経済新聞など、共同通信より全国配信 2008 年 11 月 18 日夕刊、『右脳と左脳の構造の違い』発見)
4. 新聞各紙 (毎日新聞、読売新聞、中日本新聞、日本経済新聞など、2008 年 4 月 16 日夕刊、『右脳マウス』発見)
5. その他
NHK ニュース (2008 年 4 月 16 日夕方ニュース、右脳機能しないマウス発見)

9. 結び

研究の目標から見た達成度としては、当初掲げた目標はほぼ達成されつつあると言えるが記憶の長期定着の分子メカニズムは今後の進展がさらに必要である。全体的に非常に時間のかかる実験が多く、主な 3 つの記憶モデルの記憶痕跡や長期定着のメカニズムについては、まだほとんどの部分が未発表である。今年中にそれぞれの 3 つおよび行動の左右差に関して最低一報ずつの論文が出版されるはずであるが、本研究課題の成果をすべて論文として発表するにはさらに数年を要することが予想される。理想的には 5 年間の研究期間中にそれらを終えるべきであったと反省している。期待したスピードが得られなかった理由としては、遺伝子変異マウスのバッククロスに予想外の障害が生じたことや遺伝子改変マウスが思うように作製できなかったことがまず挙げられる。また研究の長期化に伴って、一人の研究員がプロジェクトの最初から最後までを行うことが困難であった。しかしこれらの困難を事前に予想して素早い対策を十分を講じることができなかったのは代表者の責任である。今後の成果を含めて、本事業で得られた成果は、生理的な学習過程で脳の中で起こっていることを正攻法で明らかにするものであり、その意義は大きいと考えている。今後は電子顕微鏡を使った解析もコネクストミクス対応の機器の開発により飛躍的なスピードアップが近い将来に図られるはずである。そのような時代に向けて、我々はさらに独自の機能標識法の開発、特にリアルタイム解析が可能な光学顕微鏡と高解像度解析が可能な電子顕微鏡を組み合わせた包括的なイメージング手法の開発を行っていききたいと考えている。科学技術振興機構には長年にわたって研究代表者としてのプロジェクト運営について

大変お世話になり、深く感謝している。特に本課題のように研究開始時に多大の投資を必要とするようなプロジェクトは **SORST** がなければ不可能であった。また迅速かつ融通の利く研究費の使い方、優秀な若手研究者や技術員等の人材のリクルートには、**SORST** の支援が大きな力を発揮した。今後ともわが国発の独自研究を推進するために戦略的創造研究推進事業が大きな役割を果たしていられることを信じ、ご発展を心より祈念いたします。長い間、どうもありがとうございました。

