

研究領域「脳の機能的発達と学習メカニズムの解明」

平成 16 年度採択研究代表者

西条 寿夫

(富山大学医学系研究科 教授)

「情動発達とその障害発症機構の解明」

1. 研究実施の概要

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

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

II. 情動発達障害を呈するモデル動物作製のため、1) 妊娠ラットを用い、胎生期反復寒冷ストレス負荷および胎生期内分泌攪乱物質(ダイオキシン, Cd) 投与を行い、仔ラットの行動異常を解析した。2) 領域特異的 NMDA または DA 受容体障害マウス作製用ベクター、脳神経細胞特異的血小板由来増殖因子(PDGF)- β 受容体障害マウス、および *ATRX* 遺伝子変異マウスを作製した。3) シナプス機能が障害されたアデノシン A1 受容体過剰発現マウス、ドレブリン A の過剰発現マウスおよびドレブリンアイソフォーム変換阻害マウスを作製した。

III. ヒトにおける情動発達、およびその障害発症過程を明らかにするため、健康者および思春期に発症する統合失調症患者を用いて小児～思春期に至る脳発達を画像医学的に検討するとともに、てんかん、外科的侵襲による精神的ストレス、および感染症による抗脳自己抗体発現などが小児の脳と行動発達に及ぼす影響を解析した。その結果、1) 思春期における健常人の海馬体積の増大、2) 統合失調症患者における前頭前野の体積減少、3) 心の理論課題による健常人の前頭前野賦活、4) 小児行動異常患者またはその母親における血中抗脳抗体の存在などを明らかにした。また、昨年導入した光トポグラフィー装置(NIRS)を用いて脳波との同時計測に成功し、今後は社会的認知機能の解析に用いていく予定である。

2. 研究実施内容

(1) 西条グループ

[目的]

研究項目 1: 動物を用いた研究

1. 神経生理学的研究：正常動物（マウス、ラット、サル）を用いて、辺縁系の機能（情動学習における刺激応答性および学習による社会的認知機能の発達）を神経生理学的にニューロンレベルで解析する。

2. モデル動物を用いた研究：情動発達障害のモデル動物（遺伝子改変マウス、胎生期ストレス負荷ラット、PCP 投与動物）を用いて、辺縁系における機能障害の神経・物質的基盤を検索する。このため、1) ヒトの脳発達障害のモデルとなる胎生期ストレス負荷ラット(胎生期反復寒冷ストレス負荷、胎生期内分泌攪乱物質投与)を作製し、その行動異常、および脳の形態学的ならびに物質的異常を解析して行動異常の成因を探る。2) 統合失調症のモデル動物となる PCP 投与動物を作製し、遺伝子発現、および社会的行動に関連する神経回路とその神経伝達物質を行動薬理学的に明らかにするとともに、辺縁系ニューロンの応答特性の変化を解析する。

研究項目 2: ヒトを用いた基礎的研究

健常被験者を用いて、脳の形態学的発達と情動機能を中心とする機能的発達過程の相関を解析し、最終的には動物実験によるデータと比較・解析することにより情動発達および行動異常の神経機構を探る。

[結果]

研究項目 1: 動物を用いた研究

(1) 神経生理学的研究

1) 覚醒行動下のラットおよびサルの視床、扁桃体ならびに海馬体からニューロン活動を記録し、報酬や罰刺激と連合した様々な感覚刺激に対するニューロンの応答性を解析した。その結果、ラット視床では、視床の副経路中継核（視床後外側核、内側膝状体帯部領域）が過去の報酬体験と将来の報酬予測を符号化していることを示唆され、従来大脳で処理されていると考えられていた記憶や報酬予測などの認知機能が、視床レベルでも行われている可能性があることが明らかになった。ラット海馬体では、CA1 錐体ニューロンは、同一の強化刺激でも、異なる順序で呈示されると異なる応答性を示すことが判明し、海馬体がエピソード記憶における順序の符号化に重要な役割を果たしていることが示唆された。サル扁桃体では、ヒトの特定の視線方向に選択的に応答するニューロンが存在することが判明した。2) 昨年度に作製した社会行動のための課題制御装置を用い、サルの訓練を現在も続行中である。また、無線によるニューロン活動記録のためのセットアップを行った。

(2) モデル動物を用いた研究

1) 胎生期ストレス負荷ラットを用いた研究：i) 昨年度に、反復寒冷ストレスを負荷した母体から生まれた仔ラットは、情動性が高いことを報告したが、本年度は情動性の変化に

性差がみられ、雄ラットでとくに情動性が高まることが明らかになった。ii) ダイオキシンを含む餌を摂取させた妊娠ラットから生まれた仔ラット(雌)は、離乳後の発達期においてうまみ溶液に対する味覚嗜好性が障害されていることが明らかになった。

2) PCP 投与動物を用いた研究：訓練したサルに PCP を投与し、急性期および慢性期におけるその行動変化をビデオ解析システムを用いて観察中である。

研究項目 2: ヒトを用いた基礎的研究

昨年度に導入した非侵襲的脳機能計測機器（光トポグラフィー：NIRS）の性能を検証するため、健常被験者を用いて右正中神経刺激を行い、脳波および NIRS データの同時計測を行った。その結果、NIRS では中心後回を中心に酸素化ヘモグロビンの上昇が認められ、脳波誘発電位（体性感覚誘発電位）から求めた電流発生源の位置とほぼ一致していることが明らかになった。一方、健常人を用いた行動実験では、視線が左または右方向を向いた種々の表情顔画像を呈示し、「共有注意」（呈示画像の視線方向に注意が向く効果）に対する表情の影響を検討した。その結果、呈示画像が「笑顔」のときに最もその効果が起こりやすいことが判明した。

(2) 森グループ

[目的]

情動行動の発現を担う物質的基盤を分子・遺伝子レベルで解明するため、1) **研究項目 1**：前頭前野および扁桃体垂核において特異的に遺伝子操作を行う新たなマウスを作製し、NMDA 型グルタミン酸受容体ならびにドーパミン受容体の機能を分子的に阻害することにより、それらの脳部位機能の情動発現制御における役割と、分子機構を明らかにする。2) **研究項目 2**：脳に発現する血小板由来増殖因子（PDGF）B 鎖の作用機序は全く明らかにされていない。そこで本研究では、PDGF- β 受容体（PDGFR- β ）に焦点を当て、脳における PDGF システムの作用機序と情動発達との関連性を明らかにする。3) **研究項目 3**：クロマチンリモデリングおよび DNA メチル化と情動発達障害との関連性、およびプレシナプスアクティブゾーン構成分子（CAST）と情動発達障害との関連性について明らかにする。

[結果]

1) **研究項目 1**：脳機能解析に有効な C57BL/6 系統のマウス胚性幹(ES)細胞を用いた標的遺伝子組み換え法を用いて、新たな遺伝子操作マウスの作製を進めた。とくに本年度は、マウスゲノム遺伝子を組み込んだバクテリア人工染色体(BAC)と遺伝子組み換え酵素を用いた大腸菌内での相同組み換え法を改良し、容易に標的遺伝子組み換えベクター（TV）を構築する方法を確立した。この方法を用い、前頭前野に発現するドーパミン受容体 D4R 遺伝子、ならびに扁桃体外側核に選択性高く発現する GRP 遺伝子の BAC を用いてこれらの遺伝子座に遺伝子組み換え酵素(CrePR)遺伝子を挿入した TV を完成させた。これらの TV を用いて、ES 細胞における相同遺伝子組み換え体のスクリーニングを進めており、GRP-CrePR に

については、目的の組み換えをおこした ES 細胞株を取得した。さらに、これらの脳領域でドミナント・ネガティブな NMDA 型グルタミン酸受容体やドーパミン受容体を CrePR 活性依存的に発現させるベクターを構築し、トランスジェニックマウスの作成を進めている。

2) 研究項目 2 : Nestin 遺伝子の promoter/enhancer により Cre 遺伝子組み換え酵素を脳神経細胞に選択性高く発現するトランスジェニックマウスと、PDGFR- β 遺伝子座に Cre の認識配列 lox P を挿入したマウス系統を交配し、脳神経細胞に選択性高く PDGFR- β 遺伝子欠損を導入した新たな変異マウス系統を樹立した。この変異マウスの成熟脳では、神経細胞と脳室下の幹細胞における PDGFR- β 発現が選択的に抑制された。PDGFR- β の完全欠損マウスは脳血管障害により致死となることが報告されているが、我々が作製した新たな変異マウス系統では、血管の pericyte での PDGFR- β 発現には変化がなく、血管の機能的な異常も認められなかった。そこで、この変異マウスを用い、液体窒素で冷却した金属プローブを頭蓋骨に密着させることにより生じる寒冷傷害、ならびに大脳皮質内に NMDA を直接注入して生じる興奮性神経細胞死を誘導し、病変の形成を評価した。その結果、寒冷傷害後の病変部脳表面積、寒冷傷害と NMDA 投与後の脳病変体積のいずれの評価においても、変異マウス脳では、対照マウス脳に比較して、より重篤な大脳皮質傷害が検出された。傷害部位では、アポトーシスを示す TUNEL 陽性細胞が多数分布し、変異マウスでその数が増加していた。一方、前脳に発現する NMDA 受容体サブユニット分子の蛋白発現量には差がみられなかった。これらの結果より、成熟したマウス脳前脳で PDGFR- β が発現する細胞が、神経細胞であることが初めて明らかになった。また、神経細胞に発現する PDGFR- β が寒冷傷害や脳興奮毒性に対して神経を保護するシグナルを伝達することが示された。さらに、変異マウス脳における主たる NMDA 受容体サブユニットの発現量には明らかな変化はなく、PDGFR- β による NMDA 受容体活性の機能抑制が神経保護に関与する可能性が示唆された。以上の結果は、PDGFR- β が NMDA 受容体機能のモデュレーターであることを示唆し、今後は、この変異マウスを用いて、神経細胞の分化や高次脳機能における役割、さらに情動発現における PDGFR- β 機能について解析を進める予定である。

3) 研究項目 3 : クロマチンリモデリングと DNA メチル化に関連し、X 染色体関連精神遅滞の病因遺伝子である ATRX のエクソン 2 を欠失させた変異マウスを作製した。本変異マウスでは、i)海馬体において、ATRX 蛋白が対照の 20%まで低下する、ii) 夜間多動性と水迷路テストにおける学習記憶障害を呈する、iii)海馬体における長期増強 (LTP) が減弱している、iv)記憶・学習に関連する CaMKII と GluR1 のリン酸化が低下していることなどが明らかになった。さらに、本変異マウスは、プレパルス抑制試験や文脈性恐怖条件付けテストの障害などの情動異常も呈することが明らかになった。

一方、高次脳機能に不可欠なプレシナプスアクティブゾーン構成分子の探索と、その機能解明の視点から解明することを目的に、シナプスアクティブゾーンの細胞骨格に存在す

る新規分子 CAST1/2 を同定した。本分子は脳神経のみならず網膜リボンシナプスにも局在することを明らかにした。

今後は、とくに DMA メチルトランスフェラーゼとの関連に焦点を当て、海馬体の ATRX 蛋白低下が海馬体神経細胞の DNA メチル化やヒストンアセチル化異常を生じているのかを明らかにしていく。また、ATRX 蛋白低下による標的分子を解明するため、cDNA マイクロアレイを用いて本マウスと対照マウスの海馬体遺伝子発現群を比較解析する。さらに、扁桃体系に着目し情動行動の変化にエピジェネティクスが関与するか検討を進める。また、CAST に関しては、アクティブゾーンに存在する他の分子との相互関係を解明し、CAST 遺伝子変異マウスを作製し、行動障害の有無や記憶・学習機能を解析する予定である。

(3)関野グループ

研究項目1:遺伝的シナプス機能低下モデル動物の行動解析

[目的]

遺伝的背景としてシナプス機能の脆弱性を有しており、何らかの環境因子によりシナプス機能障害が顕在化する実験モデルを作製し、環境因子により機能障害が発現するメカニズムを解明する。

[方法]

シナプス機能を抑制的に修飾するアデノシン A1 受容体を大脳辺縁系に特異的に過剰発現させたマウス (ADA1RTG)、および興奮性シナプスの形態を制御するアクチン結合タンパクであるドレブリンAの過剰発現(DATG)並びにドレブリンアイソフォーム変換阻害マウス(DAKO)を作成し、通常環境で生育した動物について、行動解析を行った。

[結果]

アデノシン A1 受容体は、カフェインの過剰摂取により脳内で発現量が増えることが知られている。パニック症候群の発作とカフェイン摂取との関係が示唆されているので、アデノシン A1 受容体の過剰発現マウス (ADA1RTG) はそのような病態モデルとなる可能性がある。ADA1RTG 作製にあたっては、発現指標として HA 蛋白を、発現誘導のプロモーターとして生後に前脳特異的に発現する CaMKII プロモーターを選択した。図1のような DNA フラグメントを受精卵に注入して、6系統のマウスを作製した。脳内発現のパターンを免疫組織化学法により確認し、もっとも広範囲に発現しているラインを系統維持して行動解析を行った。雄のトランスジェニックヘテロマウスを雌のワイルドタイプマウスに掛け合わせ、同腹のヘテロタイプとワイルドタイプについて、オープンフィールド、高架式十字迷路、驚愕反射ブレパルス抑制の行動解析テストを行った。オープンフィールドおよび高架式十字迷路では、有意な変化は観察されなかったが、弱い条件のブレパルスによる驚愕反射ブレパルス抑制は、有意に亢進した。驚愕反射そのものには有意差がなかったの

で、何らかの形で感覚ゲートが亢進していることが考えられる。この結果は、脳幹部の反射経路のメカニズムが、上位中枢の神経伝達抑制により増強されることを示している。

図 1.



ドレブリンAの過剰発現マウス(DATG)に関しては、GFP 蛋白を発現指標として同様に作製し、GFP の免疫組織化学によりもっとも分布の広いラインを選んで行動解析した。現時点では、行動上のフェノタイプは見いだされていない。

ドレブリンAは生後7日あたりから発現するニューロン特異的ドレブリンで、ドレブリンEの splicing variant である。ドレブリンAの発現を抑制し、その代わりにドレブリンEが発現するマウス (DAKO) では、音と電撃ショックによる恐怖条件付けの文脈的記憶が障害されることが判明した。この文脈的記憶は海馬体依存性であることが知られているので、今後海馬体スライス標本を用いて、シナプス伝達の長期増強などに違いが生じているか確認する予定である。

研究項目2:興奮性シナプス形成とアクチン細胞骨格（ドレブリン機能の分子機序解明）

[目的]

研究項目1によりドレブリンの脳発達ならびに情動行動発現の神経機構における役割が強く示唆されたため、その分子機序を明らかにする。そのため、錐体型神経細胞の興奮性入力である樹状突起スパインを形作るアクチン細胞骨格を制御するアクチン結合蛋白ドレブリンの興奮性シナプス形成および機能成熟における役割を明らかにする。また、その発現異常がグルタミン酸受容体などのシナプス伝達機能分子のシナプス部位への輸送並び集積に与える影響を調べる。

[方法]

ドレブリンA特異抗体を作製し、興奮性シナプス形成時と成熟後の大脳皮質において、ドレブリンAの分布を免疫電子顕微鏡（Silver Intensified Gold 法；SIG）により詳細に解析する。

バンカー法により作製した低密度培養海馬体神経細胞（12 DIV）に、GFP-ドレブリンAcDNA をトランスフェクションし、48 時間後に GFP-ドレブリンA動態をタイムラプスレコーディング法により解析し、フィロポディアがスパインに変化する際のドレブリンの分布変化を観察した。さらに、フィロポディア内ドレブリン変化におけるシナプス入力の役割を明らかにするために、シナプス形成が進んでいない培養7日の海馬神経細胞に GFP-ドレブリンAを過剰発現させた場合の形態変化を観察した。

また、培養 14 日の海馬神経細胞を NMDA 受容体阻害薬 AP5 で 48 時間処理して誘発する NMDA 受容体のシナプス部位への集積促進に対して、ドレブリン A の発現低下がどのような影響を受けるか、ドレブリン、アクチン、NR1、およびシナプシン I などの免疫組織化学法により解析した。

[結果]

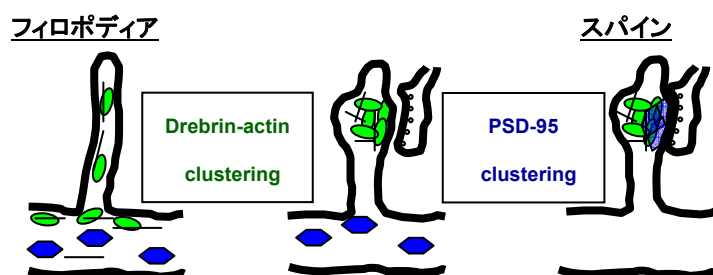
in vivo 標本を用いて、ドレブリン A の神経細胞内分布を、抗ドレブリン A 抗体で免疫電子顕微鏡法により詳細に解析した結果、生後 7 日の大脳皮質では、シナプス前終末の接触部位の後部膜直下にドレブリン A 免疫陽性産物が確認された。このことから、ドレブリン A は成熟神経細胞の興奮性シナプス後部（スパイン）を特徴づけるアクチン細胞骨格を形成するだけでなく、興奮性シナプス形成初期にも機能している可能性が示唆された (Aoki C, Sekino Y, et.al *J.Comp.Neurol.*,2005)。

一方、細長い形態が維持されているフィロポディア内では、GFP ドレブリン A が均一に分布していた。フィロポディア内で GFP ドレブリン A が凝集し始めるとその部分が丸みを帯びてきて、やがて先端の細い部分が退縮してスパインとなった。神経細胞の興奮性シナプスの機能成熟には、ドレブリン-アクチンの凝集が関与していると考えられる。図 2 に予想される蛋白集積の様子を模式的に示してある。

さらに、シナプス形成が進んでいない培養 7 日の海馬神経細胞に GFP-ドレブリン A を過剰発現させると巨大なフィロポディア（メガポディア）を形成することがわかり、ドレブリン A をシナプス後部に局在させるためにはシナプス前部からの入力が必要であることが示唆された (Mizui T et.al; *Mol. Cell. Neurosci.*, 2005)。

また、シナプス形成中 (12 DIV) の神経細胞を NMDA 受容体阻害薬 AP5 で 48 時間処理すると、NMDA 受容体 (NR1) のシナプス部位へのターゲティングが促進されて、NR1 クラスター数はコントロールの約 3 倍となった。ドレブリン A 発現をアンチセンス処理で半減すると、AP5 処理前の NR1 クラスター数は変化しないが、AP5 処理後の NR1 クラスター数の増加が阻害された。このことは、神経細胞が興奮性を保とうとする恒常性保持機能が障害されていることを示しており、受容体集積にスパインアクチン細胞骨格が関与する可能性が示唆された (Takahashi H & Shirao T; *J Neurochem.*, in press)。

図 2.



(4)鈴木グループ

[研究目的]

- ①思春期に発達する脳部位を明らかにするために、思春期と青年期健常人の間で脳形態の比較、特に海馬体体積の比較を行った。
- ②統合失調症患者に認められる脳の形態変化の中で、疾病への脆弱性を表している部分と、発病と直接に関連する病的変化を区別して明らかにすることを目的に、統合失調型障害患者と統合失調症患者の脳形態を比較した。
- ③NMDA 受容体拮抗薬を投与したラットに認められる社会性行動の障害に対するアルギニンバソプレッシンアナログによる改善効果について検討した。
- ④「心の理論」に関連する脳部位を、健常人においてコミック画の誤信念課題によって検討した。
- ⑤寛解期の気分障害患者に表情認知障害がみられるかどうかを検討した。
- ⑥小児神経精神疾患発症の免疫的背景について検討した。

[方法]

- ①思春期前期(13～14 歳)の健常人 23 名（男 10、女 13）と思春期後期(18～20 歳)の健常人 30 名（男 15、女 15）の高解像度の三次元磁気共鳴画像(MRI)から、関心領域法により海馬と海馬傍回の体積を計測して比較した。
- ②統合失調型障害患者 25 例、統合失調症患者 53 例、性・年齢などをマッチさせた健常人 59 例の MRI から、関心領域法により内側側頭葉（扁桃体、海馬、海馬傍回）と前頭前野（上前頭回、中前頭回、下前頭回、腹内側前頭前野、眼窩野、直回）の体積を計測した。
- ③NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 (0.13 mg/kg)を 14 日間反復腹腔内投与したラットに、アルギニンバソプレッシンアナログである NC-1900 (10 ng/kg)の皮下投与を行い、社会性行動と移所運動量を測定した。
- ④健常人 10 名を対象に、機能的磁気共鳴画像により、イラスト画の誤信念課題遂行中の脳活動を記録した。
- ⑤寛解期気分障害患者 18 例と健常人 19 名において、「表情識別課題」と「表情判別課題」の成績を比較した。
- ⑥小児神経疾患（てんかん、発達障害、チック障害）の患者血清および母親の血清中の抗脳抗体の有無、標的となる抗原の分子量、エピトープとなりうる特異的抗原（グルタミン受容体蛋白）について ELISA 法、westernblott 法、免疫組織染色法などを用いて検討した。

[結論]

- ①男子において、思春期前期に比較して、思春期後期では海馬体体積の増大が認められた。ヒト海馬体の形態学的発達・成熟が、思春期においても進行していることが示された。その過程への何らかの侵襲が、統合失調症などの思春期に好発する神経精神疾患への脆弱性

や発症機転に関与している可能性が考えられる。

②扁桃体、海馬体の体積減少は統合失調症と統合失調型障害に同程度に認められ、統合失調症圏に共通の形態学的基盤と考えられた。一方、前頭前野の体積は統合失調症では減少していたが、統合失調型障害ではほぼ保たれており、前頭前野の変化が広範囲に及ぶことが、精神病症状の顕在化に重要な役割を果たすことが示唆された。

③NC-1900 の投与により、MK-801 投与ラットにおける社会性行動の低下と移所運動量の増加が部分的に改善したことから、バソプレッシン神経系がグルタミン酸系とドーパミン系に影響すること、またアルギニンバソプレッシンアナログの統合失調症治療薬としての可能性が示唆された。

④「心の理論」課題により内側前頭回、右中前頭回における賦活が認められ、先行研究と一致した結果が得られた。

⑤気分障害患者は健常者に比べて、表情識別別課題における正答率、表情判別課題における感度得点が有意に低かった。気分障害における表情認知障害は、病相期だけでなく寛解期にも継続して認められると考えられる。

⑥てんかん患者群、チック障害患者群、強迫性障害患者群、ADHD 患者群および広汎性発達障害患者の母親群のいずれの群においても一部の患者または母親（10－30％）で抗脳抗体陽性例が認められた。Western blott 法、免疫組織染色法の検討からこれら患者群において検出された抗脳抗体の標的分子は多様であることが示唆された。

3. 研究実施体制

「西条」グループ

①研究分担グループ長：西条寿夫（富山大学・大学院 システム情動科学、教授）

②研究項目：情動発達ならびに情動学習機構の神経生理学のおよび行動学的解明

「森」グループ

①研究分担グループ長：森 寿（富山大学、教授）

②研究項目：情動発達ならびに情動学習の分子機構の解明

「鈴木」グループ

①研究分担グループ長：鈴木 道雄（富山大学、助教授）

②研究項目：ヒト脳の形態学的および機能的発達と情動発達過程の解明

「関野」グループ

①研究分担グループ長：関野 祐子（群馬大学院医（H17.3 異動東京大学医科学研究所）、助教授）

②研究項目：情動と記憶の相互作用の生後発達に関する研究ーシナプス機能低下モ

4. 主な研究成果の発表

(1) 論文(原著論文)発表

(1)西条グループ

- Komura Y., Tamura R., Uwano T., Nishijo H., Ono T.: Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. *Nature Neuroscience* 8: 1203 - 1209, 2005.
- De Souza WC., Eifuku S., Tamura R., Nishijo H., Ono T.: Differential characteristics of face neuron responses within the anterior superior temporal sulcus of Macaques. *Journal of Neurophysiology* 94: 1252 -1266, 2005.
- Tabuchi E., Furusawa AA., Hori E., Umeno K., Ono T., Nishijo H.: Neural correlates to action and rewards in the rat posterior cingulate cortex. *NeuroReport* 16: 949-951, 2005.
- Tazumi T., Hori E., Uwano T., Umeno K., Tanebe K., Tabuchi E., Ono T., Nishijo H.: Effects of prenatal maternal stress by repeated cold environment on behavioral and emotional development in the rat offspring. *Behavioural Brain Research* 162:153-160, 2005.
- Kuriwaki J., Nishijo M., Honda R., Tawara K., Nakagawa H., Hori E., Nishijo H. : Effects of cadmium exposure during pregnancy on trace elements in fetal rat liver and kidney. *Toxicology Letters* 156:369-376, 2005.
- Hori E., Nishio Y., Kazui K., Umeno K., Tabuchi E., Sasaki K., Endo S., Ono T., Nishijo H.: Place-Related Neural Responses in the Monkey Hippocampal Formation in a Virtual Space. *Hippocampus* 15:991-996, 2005.
- Hori E., Tazumi T., Umeno K., Kamachi M., Kobayashi T., Ono T., Nishijo H.: Effects of facial expression on shared attention mechanisms. *Physiology & Behavior* 84:397-405, 2005.
- Furusawa A.A., Hori E., Umeno K., Tabuchi E., Ono T. and Nishijo H.: Unambiguous representation on overlapping serial events in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 137:685-698, 2006.
- 桐山由利子, 砂原伸行, 西条寿夫: 失行症状が軽減し職場復帰に至った脳梗塞例に対する作業療法. *作業療法* 25:48-59, 2006.
- Imamura L., Kurashina K., Kawahira T., Omoteno M. and Tsuda M.: Additional repression of activity-dependent c-fos and BDNF mRNA expression by lipophilic compounds accompanying a decrease in Ca²⁺ influx into neurons. *NeuroToxicolgy* 26, 17-25, 2005.
- Fukuchi M., Tabuchi A. and Tsuda M. : Cumulative mRNA expression of PACAP and BDNF genes controlled by the calcium and cAMP signals in neurons. *J. Pharmacological Sciences*, 98, 212-218, 2005.

- Miyashita T., Fukuchi M., Tabuchi A., Hara D., Kisukeda T., Shimohata T., Tsuji S. and Tsuda M.: Interference with activity-dependent transcriptional activation of BDNF gene depending upon the expanded polyglutamines in neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 333, 1241-1248, 2005.
- Tabuchi A., Estevens M., Henderson J. A., Marx R., Shiota J., Nakano H. and Baraban J.: Nuclear translocation of the SRF co-activator MAL in cortical neurons. *J. Neurochem.*, 94, 169-180, 2005.
- Imamura L., Yasuda M., Kuramitsu K., Hara D., Tabuchi A. and Tsuda M.: Deltamethrin, a pyrethroid insecticide, is a potent inducer for the activity-dependent gene expression of BDNF in neurons. *J. Pharm. Exp. Therp.*, 316, 136-143, 2006.

(2) 森グループ

- Kato Y, Takatsuki K, Kawahara S, Fukunaga S, Mori H, Mishina M, Kirino Y. NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit d2 mutant mice. *Neuroscience*, 135 : 1017-1023, 2005.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Kondo N, Shimomura J, Kubota Y, Matsuda K, Fukushima K, Shiroma N, Akasaka N, Nishida H, Imamura A, Watanabe H, Sugiyama N, Ikezawa M, Fujiwara T. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*, 46 : 152-158, 2005.
- Wang J, Tokoro T, Matsui K, Higa S, Kitajima I: Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-Akt pathway in endothelial cells. *Life Sciences* 76 : 2257-2268, 2005.
- Kakunaga S, Ikeda W, Ito S, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Mizoguchi A, Takai Y: Nectin-like molecule-1/TSLL1/SynCAM3: a novel tissue-specific immunoglobulin-like cell-cell adhesion molecule localizing at non-junctional contact sites of presynaptic nerve terminals, axons and glia cell processes. *J Cell Sci* 118:1267-1277, 2005.
- Hagiwara A, Fukagawa Y, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Shigemoto R: Differential distribution of release-related proteins in the hippocampal CA3 area as revealed by freeze-fracture replica labeling. *J Comp. Neurol.* 489:195-216, 2005.
- Ohhara-Imaizumi M, Ohtsuka T, Matsushima S, Akimoto Y, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Kikuta T, Nagai S, Kawakami H, Watanabe T, Nagamatsu S: ELKS, a protein structurally related to the active zone-associated protein CAST, is expressed in pancreatic β cells and functions in insulin exocytosis: Interaction of ELKS with exocytotic machinery analyzed by total internal reflection fluorescence microscopy. *Mol. Biol. Cell.* 16:3289-3300, 2005.

(3) 鈴木グループ

- Matsuoka T., Sumiyoshi T., Tanaka K., Tsunoda M., Uehara T., Itoh H., and Kurachi M.: NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: Therapeutic implications for schizophrenia. *Brain Res.*, 1053, 131-136, 2005.
- Sumiyoshi C., Sumiyoshi T., Nohara S., Yamashita I., Matsui M., Kurachi M., and Niwa S.: Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr. Res.*, 74: 91-100, 2005.
- Sumiyoshi T., Seeman P., Uehara T., Itoh H., Tsunoda M. and Kurachi M. : Increased proportion of high-affinity dopamine-D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex. *Mol. Brain Res.*, 140: 116-119, 2005.
- Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Yamashita I., Watanabe N., Seto H., and Kurachi M. : Prefrontal abnormalities in patients with simple schizophrenia: structural and functional brain imaging studies in five cases. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 140: 157-171, 2005.
- Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Niu L., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., Ono T., and Kurachi M. : Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: a MRI study. *Psychol. Med.*, 35: 549-560, 2005.
- Suzuki M., Zhou S.-Y., Takahashi T., Hagino H., Kawasaki Y., Niu L., Matsui M., Seto H., and Kurachi M. : Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128: 2109-2122, 2005.
- Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Tanino R., Kawasaki Y., Nohara S., Yamashita I., Seto H., and Kurachi M. : Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 138: 209-220, 2005.
- Tsunoda M., Kawasaki Y., Matsui M., Tonoya Y., Hagino H., Suzuki M., Seto H., and Kurachi M. : Relationship between exploratory eye movements and brain morphology in schizophrenia spectrum patients: voxel-based morphometry of three-dimensional magnetic resonance imaging. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 255: 104-110, 2005.
- Uehara T., Sumiyoshi T., Matsuoka T., Tanaka K., Tsunoda M., Itoh H., and Kurachi M. : Enhancement of lactate metabolism in the basolateral amygdala by physical and psychological stress: Role of benzodiazepine receptors. *Brain Res.*, 1065: 86-91, 2005.
- Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., and Kurachi M. : Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 139: 127-139, 2005.

- 松井三枝、荒井宏文：スクリプトの構造—2005 年の調査から—、富山医科薬科大学一般教育研究紀要、33、47-59, 2005.
- Kurimoto M, Asahi T, Shibata T, Takahashi C, Nagai S, Hayashi N, Matsui M, Endo S: Safe removal of glioblastoma near the angular gyrus by awake surgery preserving calculation ability-case report-. *Neurologia medico-chirurgica* 46: 46-50, 2006.
- 本郷和久、田仲千秋、八木信一、常山幸一、宮脇利男：溶連菌感染症と小児自己免疫関連性精神神経疾患、小児科, 46: 563-569, 2005.

(4)関野グループ

- Mahadomrongkul V., Huerta P.T., Shirao T., Aoki C.: Stability of the distribution of spines containing drebrin A in the sensory cortex layer I of mice expressing mutated APP and PS1 genes. *Brain Res.* 1064: 66-74, 2005.
- Mizui T., Takahashi, H., Sekino, Y., and Shirao, T.: Overexpression of drebrin A in immature neurons induces the accumulation of F-actin and PSD-95 into dendritic filopodia, and the formation of large abnormal protrusions. *Mol. Cell. Neurosci.* 30: 149 – 157, 2005.
- Chang E.H., Savage M.J., Flood D.G., Thomas J.M., Levy R.B., Mahadomrongkul V., Shirao T., Aoki C., Huerta P.T.: AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:3410-3415, 2006.
- Sekino Y., Tanaka S., Hanamura K., Yamazaki H., Sasagawa Y., Xue Y., Hayashi K., Shirao T.: Activation of N-methyl-d-aspartate receptor induces a shift of drebrin distribution: Disappearance from dendritic spines and appearance in dendritic shafts. *Mol. Cell Neurosci.* 31:493-504, 2006.