

「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

富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学・教授

情動発達とその障害発症機構の解明

1. 研究実施の概要

[研究のねらい]

情動機能の発達・成熟は、ヒトでは思春期まで継続することが示唆されている。本チームでは、情動発達および情動学習・記憶の神経機構を、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（扁桃体、海馬体、視床背内側核、島皮質）やその関連領域（脳幹、視床および大脳基底核）および前頭葉を中心に、動物およびヒトを用いて分子・遺伝子から細胞（ニューロンの種々の刺激に対する応答特性）・システム（脳領域と行動特性の相関）レベルで総合的に解明することを目的とする。

[研究の進捗状況]

サル等を用いて生後早期から活動を開始すると想定されている上丘、扁桃体、視床枕、視床背内側核、帯状回、前頭前野などからニューロン活動を記録中であり、社会的刺激（視線、顔方向、他者の行動）の認知や報酬学習に関与することが明らかにされつつある。現在これら脳領域が社会行動の発達に重要であることを破壊実験により検証中である。一方、遺伝子レベルでは、NMDA、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、DNAメチル化関連遺伝子(ATRX 遺伝子)、ドパミン、アデノシン受容体、およびドレブリンなどがこれらの領域における物質機構として重要な役割を果たしていることを、ノックアウト動物等を用いて解析している。また、臨床的研究により、1) ヒトでも上記脳領域が社会的刺激に応答する、2) 情動発達が様々な高次脳機能の発達に重要な役割を果たしている、3) 情動障害を呈する統合失調症では、扁桃体および海馬体における脳発達が障害されている等が明らかにされており、現在脳発達障害と遺伝子多型との関係を解析中である。

[今後の展望]

今後も、動物とヒトを用いた共同研究により、情動学習に関与するこれら脳領域の発達障害により情動障害を含む様々な高次脳機能障害が発症することを明らかにし、治療法開発に貢献したい。

2. 研究実施内容(文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

[研究の目的]

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核である大脳辺縁系(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。

[研究方法]

I. 動物を用いた研究

1. 覚醒行動下の正常動物(ラット、サル)からニューロン活動を記録し、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明らかにする。本年度は、とくに様々な視線および頭部方向を有する顔画像に対する視床枕および上丘ニューロンの応答性、ii) 報酬刺激に対する海馬体ニューロンの応答性、および iii) 社会行動中のサルにおいて前頭葉(前部帯状回および前頭葉前内側皮質)ニューロンの応答性を解析した。また、扁桃体内の神経ネットワークを明らかにするため、マウス脳のスライス標本を作製し、膜電位感受性色素を用いた光学的測定により扁桃体内興奮伝導過程を解析した。

2. 遺伝子改変マウスにおいては、1) 種々の受容体遺伝子[NMDA 受容体、血小板由来増殖因子β受容体(PDGFR-β)KO マウス]、DNA メチル化関連遺伝子(ATRX 遺伝子 KO マウス)、ドレブリン E から A へのスプライシング変換に関与する遺伝子(DA-KO マウス)等をノックアウト(KO)したモデルマウスを作製して情動機能を解析するとともに、2) すでに系統が確立されている D2 受容体遺伝子 KO マウスを用いて、脳内自己刺激(ICSS)を報酬とする場所移動課題における扁桃体ニューロンの応答性を解析した。

3. 情動発達障害のモデル動物においては、1) 生後早期に上丘を破壊した仔ラットを用いて、生後早期(生後 5-15 日)における運動能力(傾斜板テストにおける反転時間)を解析した。2) 生後早期の仔サルおよび母サルのペアを用いて、行動発達を解析した。

II. ヒトを用いた研究

1. 扁桃体における発達障害の神経機構を解析するため、健常者および扁桃体の発達障害を呈する統合失調症患者(昨年までのデータ)を用い、遺伝子多型と MRI による脳の形態学的発達との関係を解析した。

2. 乳幼児期に身体的ストレス(先天性心疾患、心手術など)を受けた小児を用い、MRI による脳体積と情動発達を含む精神運動発達の間接的関連について解析した。

3. 社会的認知機能の神経機構を明らかにするため、健常人および乳幼児を用いて、表情や視線に体する応答性を fMRI、脳波解析および近赤外線分光法(NIRS)により解析した。

[研究結果]

I. 動物を用いた研究

1. 正常動物を用いた神経生理学的研究では、1) サル上丘および視床枕ニューロンは、視

線方向や頭部方向に識別的に応答し、扁桃体ニューロンより潜時が早いことが判明した。2) ラット海馬体ニューロンの報酬性および嫌悪性刺激(報酬性および嫌悪性味覚溶液)に対する応答性を解析した結果、海馬体のニューロン応答は、刺激を呈示した場所だけでなく刺激の報酬価にも依存していたことから、海馬体は場所情報と扁桃体からの報酬価に関する情報を連合的に符号化していることが示唆された。3) 社会行動中のサル前頭葉ニューロンの解析では、前部帯状回ニューロンが他のサルの行動(接近行動)に識別的に応答するデータが得られつつある。4) 光計測では、新規解析アルゴリズムにより脱分極を示す領域を同定することが可能となり、現在データ解析を行っている。

2. 遺伝子改変マウスにおいては、1) 扁桃体の外側核、中心核、内側核においてそれぞれ選択的な発現を示すことが報告されている GRP, Lhx7/8, PR それぞれの遺伝子座に誘導型遺伝子組み換え酵素 CrePR を挿入し Lhx7/8-CrePR ならびに PR-CrePR 系統マウスを確立した。これらのマウス系統に CrePR 活性誘導剤を腹腔内投与し、CrePR 活性を検出したが、残念ながら扁桃体垂核以外で活性が検出された。一方、CrePR 依存的に NMDA 受容体の機能欠損を誘導するために、NMDA 受容体サブユニット遺伝子座に loxP 配列を挿入したマウス系統を作成した。2) PDGFR- β KO マウスでは、水迷路課題などで学習障害を呈することが明らかになった。一方、培養神経細胞を用いて、PDGFR- β が情動記憶に重要なシグナル伝達系である Akt の発現誘導や神経幹細胞の分化を制御していることが明らかになった。3) ATRX 遺伝子 KO マウス (ATRXDE2/Y) では、ATRX タンパク質が70%低下し、スパインの形状が野生型と比して、細長く変異していることが明らかになった。4) 報酬獲得場所移動課題におけるマウス扁桃体ニューロン活動を解析し、野生型マウスでは興奮性および抑制性報酬予測応答が認められるが、D2 受容体遺伝子 KO マウスでは、抑制性報酬予測応答が消失していることが判明した。また、扁桃体外側核ニューロンが場所に識別的に応答し、扁桃体が条件性場所嗜好性 (conditioned place preference) に関与していることが示唆された。5) DA-KO マウスでは野生型と比較して、嗅球摘出による行動異常およびスパインの形態変化が顕著であった。また、in vitro 系により、ドレブリンが NMDA および AMPA 受容体による電気生理学的反応を修飾していることが示唆された。

3. 情動発達障害のモデル動物を用いた研究では、1) 生後早期に上丘を破壊したラットでは、生後早期に運動機能発達障害を呈することが判明した。一方、胎生期ストレス負荷ラット (昨年データ)、ヒトの統合失調症患者および自閉症児も、生後早期に運動機能発達障害を呈することが示唆されており、本所見は何らかの共通の発症機構 (上丘を含む皮質下領域の発達障害) が存在することを示唆するものである。2) サルを用いた研究では、現在群れの中から被験者となる母子のサルのペアを選別し、行動観察ケージに馴化させている。

II. ヒトを用いた研究

1. 遺伝子と脳構造の解析では、健常者および統合失調症患者ともに、本年解析した BDNF 遺伝子多型は、上前頭回および海馬傍回の体積減少と関連するが、扁桃体や海馬体の体積とは関連が認められなかった。

2. 身体的ストレス負荷児では脳灰白質体積が著明に減少し、運動発達指数の障害と相関した。また、情動発達と高次脳機能発達との間に有意な相関が認められた。

3. 健常成人に表情写真を呈示して、fMRI および脳波解析を行った研究では、扁桃体を含む内

側頭領域は、視覚皮質(紡錘状回、外側後頭葉、下前頭回)に入力が行われる前と後の両方で活動することが明らかになった。また、乳幼児を用いた NIRS による解析では、前頭極がアイコンタクトに強く応答することが明らかになりつつある。

3. 研究実施体制

(1)「富山大学」グループ

① 研究分担グループ長:西条 寿夫(富山大学 教授)

森 寿(富山大学 教授)

鈴木 道雄(富山大学 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」

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核である大脳辺縁系(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。

(2)「群馬大学」グループ

① 研究分担グループ長:関野 祐子(東京大学 准教授、群馬大学 客員准教授)

② 研究項目

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

本研究チームでは、情動発達障害を情動・記憶システムにおける神経回路網の発達障害として捉え、種々の情動障害動物の薬物感受性の違いを行動解析により明らかにし、また、扁桃体および海馬スライス、培養神経細胞を用いて、情動異常の神経回路基盤ならびに物質的基盤を解明する。

(3)「ブラジリア大学」グループ

① 研究分担グループ長:Carlos Tomaz(ブラジリア大学健康科学大学院 教授)

② 研究項目

「情動発達における膝状体外視覚系の役割(サルを用いた行動学的研究)」

本チームでは、生後早期のサルの上丘を破壊して膝状体外視覚系の機能を障害し、社会的認知機能の発達における膝状体外視覚系の役割を解析する。

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

「富山大学」西条研究グループ

- A1. Nishijo H, Hori E, Tazumi T, Ono T. Neural correlates to both emotion and cognitive functions in the monkey amygdala. *Behav Brain Res* 188: 14-23, 2008.
- A2. Umeno K, Hori E, Tsubota M, Shojaku H, Miwa T, Nagashima Y, Yada Y, Suzuki T, Ono T, Nishijo H. Effects of direct cedrol-inhalation into the lower airway on autonomic nervous activity in totally laryngectomized subjects. *Br J Clin Pharmacol* 65:188-196, 2008.
- A3. Mao CV, Hori E, Maior R, Ono T, Nishijo H. An animal model of schizophrenia using primates with chronic PCP treatment. *Review in the Neuroscience* 19: 83-89, 2008.
- A4. Ho SA, Hori E, Kobayashi T, Umeno K, Tran AH, Ono T, Nishijo H. Hippocampal place cell activity during chasing of a moving object associated with reward in rats. *Neurosci* 157: 254-270, 2008.
- A5. Nishijo M, Tawara K, Nakagawa H, Honda R, Kido T, Nishijo H, Saito S. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in maternal breast milk and newborn head circumference. *J Expore Sci Environ Epidemiol* 18:246-251, 2008.
- A6. Takeuchi M, Hayashi N, Hamada H, Matsumura N, Nishijo H, Endo S. A new training method to improve deep microsurgical skills using a mannequin head. *Microsurgery*. 28:168-170, 2008.
- A7. Tran AH, Uwano T, Kimura T, Hori E, Katsuki M, Nishijo H, Ono T. Dopamine D1 receptor modulates hippocampal representation plasticity to spatial novelty. *J Neurosci* 28: 13390-13400, 2008.
- A8. Takasaki I, Takarada S, Tatsumi S, Yasuda M, Fukuchi M, Tabuchi A, Kondo T, Tabuchi Y, Tsuda M.: Extracellular ATP elicits the expression of BDNF exon IV mRNA in rat astrocytes. *Glia*, **56**, 1369-1379, 2008.
- A9. Zou D, Aitake M, Hori E, Umeno K, Fukuda M, Ono T, Nishijo H. Rat hippocampal theta rhythm during sensory mismatch. *Hippocampus*, in press.
- A10. Kimura T, Nguyen PTH, Ho SA, Tran AH, Ono T, *Nishijo H. T-817MA ameliorates the deficits in adult neurogenesis and spatial memory in amyloid- β peptide infused rats. *Br J Pharmacol*, in press.
- A11. Motoki K, Kishi H, Hori E, Tajiri K, Nishijo H, Muraguchi A. The direct excitatory effect of IL-1 β on cerebellar Purkinje cell. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, in press.
- A12. Yamamoto H, Arasaki Y, Mao CV, Hamada E, Yokoi H, Ohtsuka S, Hori E, Umeno K, Nishijo H. Sweating from dog footpads measured by simplified patch correlated with cardiovascular autonomic response. *The Autonomic Nervous System*, in press.

「富山大学」森研究グループ

- B1. Watanabe, F., Miyazaki, T., Takeuchi, T., Fukaya, M., Nomura, T., Noguchi, S., Mori, H., Sakimura, K., Watanabe, M., Mishina, M. Effects of FAK ablation on cerebellar foliation, Bergmann glia positioning and climbing fiber territory on Purkinje cells. *European Journal*

- of Neuroscience, 27: 836-854, 2008.
- B2. Takeuchi T., Ohtsuki G., Yoshida T., Fukaya M., Wainai T., Yamashita M., Yamazaki Y., Mori, H., Sakimura K., Kawamoto S., Watanabe M., Hirano T., Mishina M. Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphilin. PLoS ONE 3: e2297, 2008
- B3. Miya K., Inoue R., Takata Y., Abe M., Natsume R., Sakimura K., Hongou K., Miyawaki T., Mori H. Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain. J Comp Neurol. 510:641-654, 2008.
- B4. Ishii Y., Matsumoto Y., Watanabe R., Elmi M., Fujimori T., Nissen J., Cao Y., Nabeshima Y., and Sasahara M. : Characterization of neuroprogenitor cells expressing the PDGF β -receptor within the subventricular zone of postnatal mice. Mol. Cell. Neurosci., 37: 507-518, 2008.
- B5. Tokunaga A., Oya T., Ishii Y., Motomura H., Nakamura C., Ishizawa S., Fujimori T., Nabeshima Y., Umezawa A., Kanamori M., Kimura T., and Sasahara M. : PDGF receptor β is a potent regulator of mesenchymal stromal cell function. J. Bone Miner. Res., 23: 1519-1528, 2008.
- B6. Takasawa A., Kato I., Takasawa K., Ishii Y., Yoshida T., Shehata M.H., Kawaguchi H., Mohafez O.M.M., Sasahara M., and Hiraga K. : Mutation-, aging-, and gene-dosage-dependent accumulation of FENIB-type neuroserpin (G392E) in ERs and lysosomes of neurons in transgenic mice. J. Biol. Chem., 283: 35606-35613, 2008.
- B7. Fukushima F., Nakao K., Shinoe T., Fukaya M., Muramatsu S., Sakimura K., Kataoka H., Mori H., Watanabe M., Manabe T., Mishina M. Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. PLoS ONE 4: e3993, 2009.
- B8. Inoue R., Hashimoto K., Harai, T., Mori H. NMDA- and β -amyloid₁₋₄₂-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knockout mice. J. Neurosci. 28: 14486-14491, 2008.
- B9. Kishioka, A., Fukushima, F., Ito, T., Kataoka, H., Mori, H., Ikeda, T., Itohara, S., Sakimura, K., Mishina, M.: A novel form of memory for auditory fear conditioning at a low-intensity unconditioned stimulus. PLoS ONE 4: e4157, 2009.

「富山大学」鈴木グループ

- C1. Takahashi T, Suzuki M, Nakamura K, Tanino R, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M: Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging 162: 101-111, 2008
- C2. Matsuoka T, Tsunoda M, Sumiyoshi T, Takasaki I, Tabuchi Y, Seo T, Tanaka K, Uehara T, Itoh H, Suzuki M, Kurachi M: Effect of MK-801 on gene expressions in the amygdala of rats. Synapse 62: 1-7, 2008
- C3. Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohar S, McGuire PK, Seto H, Kurachi M: Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based

- morphometry. *Biological Psychiatry* 63: 793-800, 2008
- C4. Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Tsuneki H, Kawasaki Y, Zhou S-Y, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. *Neuroscience Letters* 435: 34-39, 2008
- C5. Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Kawamura Y, Takahashi N, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S, Sasaoka T, Seto H, Kurachi M, Ozaki N: The association of genotypic combination of the DRD3 and BDNF polymorphisms on the adhesio interthalamica and medial temporal lobe structures. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 1236–1242, 2008
- C6. Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Nakamura K, Tanino R, Kawasaki Y, Seal ML, Seto H, Kurachi M: Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 164: 90-94, 2008. Sumiyoshi T., Matsui M., Itoh H., Higuchi Y., Arai H., Takamiya C. and Kurachi M.: Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research* 157: 87-93, 2008.
- C7. Matsui M., Sumiyoshi T., Arai H., Higuchi Y., Kurachi M.: Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 280-287, 2008.
- C8. Higuchi Y., Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Itoh T., Matsui M., Arai H., Kurachi M.: Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: A LORETA analysis of P300. *Schizophrenia Research* 101:320-30, 2008.
- C9. Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Higuchi Y., Nishiyama S., Kurachi M.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia: What can we learn from first episode psychosis? *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 6:57-64, 2008.
- C10. Matsui M, Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Kawasaki Y, Yuuki H, Kato K, Kurachi M: Prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1854-1862, 2008.
- C11. Sumiyoshi T., Matsui M., Itoh H., Higuchi Y., Arai H., Takamiya C. and Kurachi M.: Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research* 157: 87-93, 2008.
- C12. 松崎多千代、松井三枝、中澤潤、市田露子、八木原俊克：先天性心疾患児の発達評価としての Bayley 乳幼児発達検査(第2版)導入の試み、*脳と発達*,40(4),308-312, 2008
- C13. 豊田満生、松井三枝、Ruben C. Gur、住吉太幹、田仲耕大、樋口悠子、鈴木道雄、倉知正佳：気分障害における表情認知の研究、*精神医学*、50 (11), 1069-1077, 2008
- C14. Takahashi T, Suzuki M, Velakoulis D, Lorenzetti V, Soulsby B, Zhou S-Y, Nakamura K,

- Seto H, Kurachi M, Pantelis C: Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, in press.
- C15. Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, Hongo K, Ishiguro M, Wanatabe S, Hirono K, Uese K, Ichida F, Origasa H, Nakazawa J, Oshima Y, Miyawaki T, Yagihara T, Bilker W, Gur RC: Impaired neuroanatomical development in Infants with Congenital Heart Disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 37: 146-153, 2009.
- C16. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Itoh T, Matsui M, Arai H, Suzuki M, Kurachi M, Sumiyoshi C, Kawasaki Y: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.
- C17. Matsui M, Arai H, Yonezawa M, Sumiyoshi T, Suzuki M, Kurachi M: The effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with schizophrenia. *Applied Neuropsychology*, in press.
- C18. 松井三枝、三村將、田渕肇、加藤奏、鈴木道雄、葛野洋一: 日本版前頭葉性行動質問紙 Frontal Behavioral Inventory (FBI)の作成. *高次脳機能研究*, 28: 373-382, 2008.
- C19. 荒井宏文, 松井三枝, 米沢峰男, 住吉太幹, 倉知正佳: 統合失調症患者に対する自動車運転訓練を導入した認知リハビリテーションの効果研究, *精神医学*. 51: 65-69, 2009.

「群馬大学」グループ

- D1. Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue KH, Mikuni M, Shirao T, “Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain: coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration.” *Neuroscience* 152:670-682, 2008.
- D2. Kojima N, Borlikova G, Sakamoto T, Yamada K, Ikeda T, Itohara S, Niki H, Endo S: Inducible cAMP early repressor acts as a negative regulator for kindling epileptogenesis and long-term fear memory. *J Neurosci*. 28:6459-6472, 2008.
- D3. Ivanov A, Esclapez M, Pellegrino C, Tomoaki Shirao T, and Ferhat L. “Drebrin A regulates the dendritic spine plasticity and synaptic function in cultured hippocampal neurons” *J. Cell Sci*. 122: 524-534, 2009.
- D4. Takahashi, T, Yamazaki, H, Hanamura K, Sekino Y and Shirao T “AMPA receptor inhibition causes abnormal dendritic spines by destabilizing drebrin” *J Cell Sci.*, in press.
- D5. Kee, M., Wuskell, P., Loew, M., Augustine, G. and Sekino, Y. “Imaging activity of neuronal populations with new long-wavelength voltage-sensitive dyes” *Brain Cell Biol.*, in press.

「ブラジリア大学」グループ

- E1. Barros M, Alencar C, Souzasilva MA, Tomaz, CAB. Changes in experimental conditions alter anti-predator vigilance and sequence predictability in captive marmosets. *Behavioural Processes*, 77: 351-356, 2008.
- E2. Lima D, Spíndola DB, Dias LO, Tomaz CAB, Barros M. Effects of acute systemic cocaine administration on the cortisol, ACTH and prolactin levels of black tufted-ear marmosets. *Psychoneuroendocrinology*, 33: 321-327, 2008.
- E3. Gasbarri A, Arnone B, Pompili A, Cifarielo A, Marini C, Tavares MC, Tomaz CAB. Emotional memory and migraine: effects of amitriptyline and sex related difference. *Behavioural Brain Research*, 189: 220-225, 2008.
- E4. Gasbarri A, Pompili A, D'onofrio A, Cifarielo A, Tavares MC, Tomaz CAB. Working memory for emotional facial expressions: role of the estrogen in young women.. *Psychoneuroendocrinology*, 33: 964-972, 2008.
- E5. Tomaz CAB, Barros M. Non-human primate models for psychiatric disorders.. *Reviews in the Neurosciences*, 19: 79-81, 2008.
- E6. Silva MAS, Jocham G, Barros M, Tomaz CAB, Müller CP. Neurokinin3 receptor modulation of the behavioral and neurochemical effects of cocaine in rats and monkeys. *Reviews in the Neurosciences*, 19: 101-111, 2008.
- E7. Barros M, Maior RS, Huston JP, Tomaz CAB. Predatory stress as an experimental strategy to measure fear and anxiety-related behaviors in non-human primates. *Reviews in the Neurosciences*, 9: 157-169, 2008.
- E8. Oliveira SB de, Albarracin AP, Chona BH, Conde CA, Tomaz CAB. Estudio correlacional entre memoria declarativa y una prueba psicométrica en una muestra de adolescentes escolares de la ciudad de Bucaramanga.. *Colombia Médica*, 39: 60-70, 2008.
- E9. Oliveira SB de, Prada LMA, Conde CA, Franky JF, Tomaz CAB. Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en pacientes lobectomizados.. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 40: 229-241, 2008.
- E10. Veronesi J JR, Tomaz CAB. Efeitos da reeducação postural global pelo método RPG/RFL na correção postural e no reequilíbrio muscular.. *Fisioterapia em Movimento*, 21: 127-137, 2008.
- E11. Uribe C, Conde C, Botelho S, Tomaz CAB. Effects of emotionally charged content over behavioral and physiological responses during memory encoding, consolidation and recognition. *Neurobiologia (Recife)*, 71: 89-98, 2008.
- E12. Cotes CAC, Sarmiento ELP, Martinez-Garrido LM, Oliveira SB de, Tomaz CAB. .Evaluación de las manifestaciones autonómicas asociadas a la aplicación de una prueba auditivo-visual de memoria emocional en humanos.. *Universitas Psychologica*, 7, p. 109-124, 2008.
- E13. Prado ALC, Puntel GO, Souza LP, Tomaz CAB. Análise das manifestações motoras, cognitivas e depressivas em pacientes com doença de Parkinson.. *Revista de Neurociências*, 16: 10-15, 2008.

E14. Gasbarri A, Pompili A, D'Onofrio A, Abreu CT, Tavares MCH. Working memory for emotional facial expressions: role of estrogen in humans and non-human primates. *Reviews in the Neurosciences*, 19: 129-148, 2008.

E15. Pessoa VF, Monge-Fuentes V, Simon CY, Suganuma E, Tavares MCH. The Müller-Lyer illusion as a tool for schizophrenia screening. *Reviews in the Neurosciences*, 19: 91-101, 2008.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数：0 件（CREST 研究期間累積件数：1 件）