

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」
研究課題「ドーパミンによる行動の発達と発現の制御
機構」

研究終了報告書

研究期間 平成17年10月～平成23年3月

研究代表者：小林 和人
(福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所
教授)

§ 1 研究実施の概要

中脳ドーパミン神経系は、学習や経験に基づく行動の獲得、発現、制御に深く関与する。ドーパミン神経系は大脳皮質前頭前野と大脳基底核をめぐる神経回路の機能調節を介して行動の発現や組織化を制御する。ドーパミン神経系の活動は発育期の脳に影響し、行動の学習や発達制御に極めて重要な役割を担う。また、この回路異常は統合失調症や注意欠陥多動性障害（AD/HD）などの発達障害に結びつくことが知られている。本研究プロジェクトでは、ドーパミンによる行動の発達と制御の神経機構およびドーパミン神経とそれに依存する神経回路の形成と発達の分子機構の解明に取り組んできた。特に、先端的な遺伝子改変技術を中心に利用し、げっ歯類から霊長類（サル）をモデルにした研究に発展させることを目的とし、プロジェクトを推進してきた。

小林グループは、イムノトキシン細胞標的法を中心とした最先端の遺伝子改変技術により、ドーパミン神経伝達に依存し、行動を制御する神経回路の仕組みの解明を目指し、特に、中脳ドーパミン系が主要な役割を持ち、前頭皮質、線条体、側坐核が関与する運動や学習の制御を媒介する神経回路の機構の解明に取り組んだ。また、イムノトキシン細胞標的法を発展させ、特定ニューロンタイプの神経伝達を一過性に抑制するための新しい遺伝子改変技術（イムノテタヌストキシン伝達抑制法）を開発し、線条体投射路の機能解析に応用した。さらに、霊長類の脳神経回路の研究に発展させるために、高頻度な逆行性輸送を示す新規レンチウイルスベクター系を世界に先駆けて開発し、これを応用した特定神経路の機能解析技術へ発展させた。このベクター系は、げっ歯類および霊長類においてドーパミン系が関連し、行動制御に重要な役割を担う神経ネットワークの仕組みの解明に有益なことを示した。

高田グループは、小林グループと連携して、優れた逆行性輸送能を有するレンチウイルスベクターを開発し、それをを用いたサル脳への遺伝子導入を行うことにより、イムノトキシン神経路標的法を確立した。また、サル脳内に正確なベクター注入を行うため、MRIナビゲーションシステムを利用したベクター注入技術を確立した。これらの技術を利用して、現在、中脳から大脳基底核や前頭前野に投射するドーパミン神経路を選択的に除去したサルを作製し、この神経路が報酬に基づく強化学習にどのように関与するかの研究に取り組んだ。さらに、ラットやマウスを用いて、大脳基底核や前頭前野におけるドーパミン神経伝達の機能的役割を、ADHDでみられる行動の衝動性や覚醒剤に対する脆弱性の観点から行動薬理的に解析した。宮地グループは、高田グループと共同して、サルを用いた研究を担当した。

初山グループは、大脳基底核および前脳基底核におけるシナプス伝達機構および修飾機

構を解明する目的で、ラット・マウス脳スライスを用いた電気生理学的解析に取り組んだ。これまでに、前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのシナプス伝達機構、興奮性シナプス伝達におけるドーパミン D₁ 型受容体と P/Q 型カルシウムチャネルとの選択的共役、その共役の生後発達変化を明らかにした。また、脳虚血後の線条体ニューロンの再生機構を見出し、さらに、リン酸代謝酵素の欠損マウスを用いた解析によって、線条体シナプス伝達ひいては運動制御における同代謝系の機能について新たな知見を得た。

那波グループは、種々の神経栄養因子を検索して、新規に中脳ドーパミン神経細胞に直接作用する可能性を持つ因子として上皮成長因子 (EGF) とニューレグリン 1 (NRG1) の生理活性を培養系で明らかにした。これらの神経栄養因子は、末梢から未熟な脳血液関門を通過して中枢神経系に作用し、中脳ドーパミン神経の発達と軸索走行を障害することにより、プレパルスインヒビションや社会行動異常などの認知行動変化を引き起こすことを実証した。

曾良グループは、ドーパミントランスポーターを欠損したドーパミン神経伝達過剰マウスを AD/HD の動物モデルとして用い、前頭前野皮質においてノルエピネフリンによるドーパミン神経伝達の制御が本疾患の病態への関与を示唆する結果を得た。ヒトにおける認知機能障害の生理学的測定法として、主観的刺激知覚強度評価尺度を用いたプレパルスインヒビション、心理テストとして MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版 (MCCB-J) を開発した。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

本研究プロジェクトでは、ドーパミン神経やこれに依存する神経回路の形成・発達、可塑性を調節する分子機構の解明、および、認知、報酬、オペラント条件付けなどのドーパミン神経伝達と関係の深い行動を制御する神経機構の解明を行うとともに、統合失調症や AD/HD などのドーパミン関連発達障害の病態に関する生物学的な評価方法の確立と治療薬効果の評価に応用することを目的とした。第一に、ドーパミン神経伝達に依存し、行動を制御する神経回路の仕組みを明らかにするために、げっ歯類 (マウス・ラット) について遺伝子改変技術を利用し、神経回路を構成する特定のニューロンタイプや神経路の行動制御と脳機能における役割を明らかにすることを計画した。特に、中脳ドーパミン系が主要な役割を持ち、前頭皮質、線条体、側坐核が関与するオペラント条件付け (弁別学習や逆転学習等) を中心に解析を進めることとした。第二に、これらの研究技術を、サルを用いた脳機能研究に応用し、報酬情報に基づく行動選択や AD/HD の特徴である衝動的行動におけるドーパミン神経伝達の関与を明らかにすることを計画した。この目的のために、逆行

性輸送を示すウイルスベクター系を用いてサル脳内への遺伝子導入を行い、イムノトキシン神経路標的法を応用して、特定の入力経路を除去したモデルを作製し、行動学的および電気生理学的変化を解析することとした。第三に、ドーパミンに依存する行動制御の神経機構の基盤を明らかにするために、大脳皮質—線条体投射のシナプス可塑性および線条体へのグルタミン酸入力とドーパミン入力の相互作用について解析し、ドーパミン受容体関連薬物によるシナプス伝達修飾作用を解析することによって、ドーパミン系抗精神薬の作用に関する生理学的な評価を行なうことを目指した。第四に、ドーパミン神経の回路形成と機能発達の分子機構を明らかにするために、ドーパミン神経に働く神経栄養因子に注目し、その生理活性の詳細と標的細胞群の特性を明らかにすることを計画した。加えて当該神経栄養因子を用いた統合失調症モデル動物の分子病態解析を試みた。第五に、AD/HD のモデル動物であるドーパミントランスポーターの欠損マウスを利用し、ドーパミン神経伝達の障害と多動性の関係を解明するための動物実験を行うとともに、ヒトにおけるドーパミン神経による認知機能制御の役割を特徴づけるため、本邦における認知機能障害を評価する包括的心理テストバッテリーの開発、主観的刺激知覚強度評価尺度を用いたプレパルス抑制法の確立に取り組んだ。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

第一に、遺伝子改変マウスおよびラットを用いたドーパミン神経伝達依存性の行動を制御する神経回路の解析については、ほぼ計画通り進行し、薬物誘導性の運動行動や弁別学習、逆転学習を媒介する神経機構の概要が明らかになった。第二に、サルを用いたイムノトキシン神経路標的法に利用する逆行性輸送ウイルスベクターの開発にあたっては、当初、狂犬病ウイルス糖タンパク質 (RV-G) でシュードタイプ化したレンチウイルスベクターを利用する予定であったが、このベクターは力価が低く、脳組織の非特異的な損傷が大きかったため、より遺伝子導入効率が高く、純度の高いベクターの開発が必要であった。そのため、RV-G と水泡性口内炎ウイルス糖タンパク質 (VSV-G) の部分から構成される融合糖タンパク質を開発し、生体内において遺伝子導入効率を顕著に向上させるとともに、ベクター純度を高めるための精製法を確立することにより組織損傷をほぼ完全に排除することに成功した。この高頻度逆行性輸送ベクターを用いて導入遺伝子を発現させ、イムノトキシン神経路標的法を実施することによって、特定の神経路の選択的除去を誘導できることをげっ歯類モデルで確認した後、このシステムをサルのモデルに応用した研究を進めることとした。また、サル脳内に正確なベクター注入を行うため、MRI ナビゲーションシステムを利用したベクター注入技術を確立した。さらに、マウスやラットを用いて、大脳基底核や前頭前野へのドーパミン神経伝達が果たす機能的役割を、ADHD における衝動性発現メカニズム

や覚醒剤に対する脆弱性の観点から行動学的に解析した。第三に、新たなバイオセンサー素材としてカーボンナノチューブを電気化学的電極素材として導入し、ラット中脳スライス標本において、ドーパミンニューロン細胞体からの自発性ドーパミン遊離を酸化還元電流として記録するとともに、ホールセルパッチクランプ法とカーボンナノチューブによるドーパミン検出法を適用することによって、単一ドーパミンニューロンにおける活動電位発生とドーパミン遊離との同時モニタリングシステムを確立した。

§ 3 研究実施体制

(1) 小林グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小林 和人	福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 生体機能研究部門	教授	H17.10～
甲斐 信行	同上	助教	H17.10～
小林 憲太	同上	助教	H17.10～
加藤 成樹	同上	助教	H18.4～
深堀 良二	同上	助教	H19.1～
岡田 佳奈	同上	CREST 研究員	H20.8～
倉持 真人	同上	CREST 研究員	H21.4～
西澤 佳代	同上	大学院研究生	H18.9～
高住 賢治	同上	大学院研究生	H21.8～
皆川 倫子	同上	副主任医療技師	H18.10～H21.3
佐藤 慶子	同上	副主任医療技師	H21.4～
北村 美奈子	同上	講座等研究員	H18.10～
林崎 誠二	同上	講座等研究員	H21.4～
松股 美穂	同上	講座等研究員	H22.4～
佐藤 典子	同上	CREST 研究補助員	H18.4～
小林 とも子	同上	講座等研究員	H17.10～H21.3
筒井 雄二	福島大学	准教授	H18.9～
八十島 安伸	大阪大学	准教授	H17.10～

②研究項目

先端的な遺伝子改変技術を駆使したドーパミンによる行動の発達と制御機構の解析

(2) 高田グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高田 昌彦	京都大学霊長類研究所 分子生理研究部門 統合脳システム分野	教授	H17.10～
井上 謙一	同上	特定助教	H18.4～
松本 正幸	同上	助教	H21.11～
林崎 誠二	財団法人東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所 統合生理研究部門	ポスドク研究員 (H21.4より小林 グループに異動)	H17.10～
塚元 葉子	同上	CREST 研究補助員	H18.5～H18.12
宮地 重弘	京都大学霊長類研究所 行動神経研究部門	准教授 (H21.4から 高田グループへ)	H17.10～
瀬瀬 大輔	同上	学振特別研究員	H19.4～
鴻池 菜保	同上	D 1	H19.4～

②研究項目

ドーパミンによる行動の発達と組織化のメカニズムのシステムの解析

(3) 宮地グループ (H18年度～H20年度)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
宮地 重弘	京都大学霊長類研究所 行動神経研究部門	准教授	H17.10～
瀬瀬 大輔	同上	学振特別研究員	H19.4～
鴻池 菜保	同上	D 1	H19.4～

②研究項目

サルを用いた行動発達の神経機構の解析

(4) 初山グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
初山 俊彦	東京慈恵会医科大学 医学部 薬理学講座	教授	H17.10～
木瀬 環	同上	CREST 研究員	H18.2～H20.11

②研究項目

ドーパミンによるシナプス伝達と可塑性の調節

(5) 那波グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
那波 宏之	新潟大学脳研究所分子神経生物学分野	教授	H18. 4～
水野 誠	新潟大学超域研究機構	准教授	H18. 4～H20. 3
武井 延之	新潟大学脳研究所分子神経生物学分野	准教授	H19. 5～H21. 3
難波 寿昭	同上	助教	H18. 4～
加藤 泰介	同上	大学院生	H20. 9～H21. 3
王 再	同上	大学院生	H21. 4～
荒木 一明	同上	技官	H20. 4～H21. 12
外山 英明	同上	教務補佐員	H19. 10～
勝本 千尋	同上	CREST 研究補助員	H19. 5～H21. 3
鄭 英君	同上	D 4	H18. 4～H20. 3
成田 絵里	同上	M 2	H18. 4～H19. 3

②研究項目

神経栄養因子によるドーパミン神経の発達と活動性の制御

(6) 曾良グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
曾良 一郎	東北大学大学院医学研究科精神・神経生物学分野	教授	H17. 10～
沼田 陽太郎	同上	助教授	H17. 10～H18. 3
富田 博秋	同上	准教授	H18. 9～H19. 3
福島 攝	同上	D4	H17. 10～H19. 3
小松 浩	同上	D4	H17. 10～H20. 3
有銘 預世布	同上	D3	H17. 10～
猪狩 もえ	同上	D2	H19. 4～H21. 12
中野 友美	同上	研究補助員	H20. 4～H22. 5
笠原 好之	同上	助教	H21. 4～
高橋 みつる	同上	研究補助員	H22. 4～H22. 5
浅野 文子	同上	研究補助員	H22. 6～
阿部 裕美	同上	技術補佐員	H22. 4～H22. 5
福井 麻美	同上	D 1	H22. 4～
久保 有美子	同上	M 2	H22. 4～

②研究項目

ドーパミン神経による認知機能制御の行動生理・薬理的な評価

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 先端的な遺伝子改変技術を駆使したドーパミンによる行動の発達と制御機構の解析 (福島県立医大 小林グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

中脳ドーパミン神経系は、学習や経験に基づく行動の獲得、発現、制御に深く関与する。ドーパミン神経系は大脳皮質前頭前野と大脳基底核をめぐる神経回路の機能調節を介して行動の発現や組織化を制御する。ドーパミン神経系の異常は統合失調症や注意欠陥多動性障害 (AD/HD) などの発達障害に結びつくことが知られている。本研究グループは、第一に、イムノトキシン細胞標的法を中心に先端的な遺伝子改変技術を用いて、げっ歯類モデルを作製し、ドーパミン伝達に依存する行動制御の神経回路機構の解明に取り組んだ。また、この技術を発展させ、脳内の神経回路において特定のニューロンタイプにおける神経伝達を可逆的に操作するためのイムノテタヌストキシン伝達抑制法の開発を行った。第二に、霊長類モデルを用いた脳機能解析のための新しい技術として、高頻度逆行性輸送ウイルスベクター系を世界に先駆けて開発し、特定神経路の機能を改変し、行動制御を媒介する神経ネットワークの仕組みを明らかにすることに取り組んだ。これらの技術は、今後のサル脳機能の研究を進めるための重要な基盤技術を提供する。以下に、本研究の実施内容と成果について詳述する。

1. げっ歯類モデルによる行動制御を媒介する神経回路機構の解析

① 運動制御を媒介する神経回路の解析: 視床下核の役割

イムノトキシン細胞標的法は、組換え体イムノトキシンの標的分子に選択的な反応機構に基づいて複雑な神経回路から特定のニューロンタイプを除去し、回路の動態と行動への影響を解析する技術である。本法では、目的のニューロンタイプでインターロイキン-2 受容体 α サブユニット (IL-2R α) を発現する遺伝子改変動物を作成し、その動物の脳内に組換え体イムノトキシン anti-Tac(Fv)-PE38 を投与することによって標的ニューロンの除去を誘導する (図 1A)。中脳黒質緻密部のドーパミンニューロンは、大脳基底核の中心的構造である線条体 (背側) に投射し、腹側被蓋野のドーパミンニューロンは前頭前野皮質あるいは側坐核に投射する (図 1B)。線条体からは 2 種類の代表的な GABA 作動性の投射経路 (線条体黒質路と線条体淡蒼球路) を介して出力される。線条体黒質路は基底核出力核である黒質網様部あるいは脚内核に投射する。線条体淡蒼球路は、淡蒼球に投射し、淡蒼球は GABA 動性の線維を出力核および視床下核に投射する。視床下核はグルタミン作動性の線維を出力核および淡蒼球に送る。出力核は GABA 作動性ニューロンであり、この活動の変化を介してさま

さまざまな運動の実行が制御されると考えられている。しかし、基底核回路がさまざまな行動の制御を媒介する神経機構については十分に理解されていない。我々のグループは、第一に、ドーパミン伝達を促進する抗精神薬（メタンフェタミン）の投与によって誘導される運動亢進作用を媒介する神経回路の解析を行った。すでに、ドーパミン D₁ 受容体 (D₁R) を含有する線条体黒質ニューロンとドーパミン D₂ 受容体 (D₂R) を含有する線条体淡蒼球ニューロンは運動亢進作用に協調して働くことを報告した (Kobayashi, 2007)。ここでは、視床下核ニューロンが薬物誘導性の運動亢進作用にどのように関わるかについて検討した。イムノトキシン細胞標的法を利用してマウスの視床下核ニューロンを選択的に除去した結果、メタンフェタミン誘導性の運動亢進作用が顕著に減弱することを見出し、この減弱は淡蒼球の活性化の障害に起因し、出力核活動の抑制がブロックされた結果であると推察された (Yasoshima et al., 2005)。したがって、薬物誘導性の行動において、視床下核ニューロン活動は淡蒼球に主に働き、出力核活動の抑制を介して運動を亢進させるように作用するメカニズムが示唆された (図 1B)。また、薬物誘導時に視床下核ニューロンが活性化する機構として、腹側被蓋野のドーパミン系から入力を受ける内側前頭前皮質のメタンフェタミンに依存する活動促進が関わることを見出した (図 1B)。以上の結果は、黒質線条体系と中脳皮質系が関与し、脳内の神経回路が協調的に制御されることによって、運動の促進が誘導されることを示唆する。

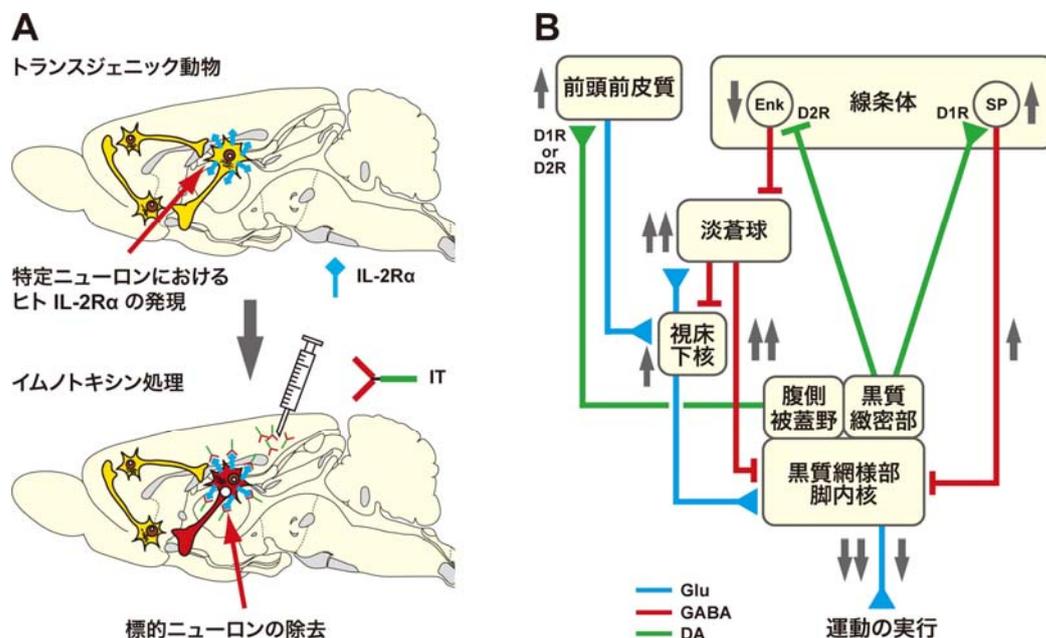


図 1 イムノトキシン細胞標的法とドーパミン関連行動の研究への応用 (A)イムノトキシン細胞標的法の実験系。(B)ドーパミン誘導性の運動亢進を媒介する神経回路機構のモデル。回路図の中の灰色の矢印は、メタンフェタミン投与の際に優先的に誘導される神経活動の変化の方向と程度を示す (Yasoshima et al., 2005; Kobayashi, 2007)。

② 弁別学習における線条体黒質路の役割

背側線条体は、さまざまな学習の獲得、実行、変換に関与し、学習や経験に基づいて行動を柔軟に制御する役割を担う。興奮性アミノ酸による背側線条体の破壊は、弁別学習における行動選択の正確性の低下および反応の遅延につながるということが報告されている。しかし、線条体の投射路が弁別学習の実行をどのように媒介するかという神経回路機構は十分に理解されていない。本研究では、弁別学習の実行における線条体黒質路の役割を明らかにするために、イムノトキシン細胞標的法を用いて D₁R を含有する線条体黒質ニューロンの選択的除去を誘導し、視覚依存性の弁別課題について解析した。遺伝子ターゲティングを用いて D₁R 遺伝子座にヒト IL-2R α をノックインした遺伝子変異マウスを作製した。このマウスの線条体に組換え体イムノトキシンを投与することによって、線条体黒質ニューロンを選択的に除去した。我々の実験条件では変異型マウスにおける線条体黒質ニューロンの細胞数は野生型マウスの約半数に低下した。線条体に順行性トレーサーを注入し、線条体黒質路の神経終末を標識した結果、変異型マウスではイムノトキシン投与によって、線条体黒質路の終末の顕著な減少が示された。この動物を利用して、視覚に依存する 2 弁別選択課題のテストを行った。この課題では、オペラントチャンバー内で 2 本のレバーが同時に提示され、片方のレバーがランダムに光刺激により示される。刺激呈示のある側のレバーを提示から 5 秒以内に押した場合に、正答となり報酬が与えられる。正答率（レバーを 5 秒以内に押した回数のうち、正答のレバーを押した割合）、無反応率（全トライアルのうち、5 秒以内に反応しなかった割合）、反応時間（正答の場合の反応時間）を測定した。線条体黒質路を欠損するマウスは 2 弁別課題において正答率には変化がないものの、反応時間の遅延が観察され、この遅延はセッションを繰り返すことで徐々に回復した。また、線条体黒質路欠損マウスでは無反応率の一過性の増加も認められた。反応時間の遅延について、同じ刺激が繰り返された場合（リピート）と刺激が変化した場合（シフト）の反応について比較したが、いずれの場合でも線条体黒質路欠損マウスにおいて反応時間の増加が観察された。一方、1 本だけのレバーが提示されるシンプル反応速度課題では、線条体黒質路欠損マウスは正常マウスと同様の反応時間を示し、動機付けと関係する比率累進課題（progressive ratio）においても両者の行動に変化は見出されなかった。また、線条体黒質路欠損マウスは、自発運動、運動協調、聴覚性驚愕反応、熱性回避反応などの行動も正常であった。以上の結果から、線条体黒質路は、条件的弁別課題の反応時間の制御に必須の役割を持つ可能性が示唆された。

③ 弁別学習における線条体淡蒼球路の役割

本研究では、弁別学習の実行における線条体淡蒼球路の役割を明らかにするために、イムノトキシン細胞標的法を用いて D_2R を含有する線条体淡蒼球ニューロンの選択的除去を誘導し、2 弁別課題の実行について解析した。Bacterial artificial chromosome (BAC) クローンを用いて、 D_2R 遺伝子の制御下にヒト IL-2R α を発現するトランスジェニックラットを作製した。このラットの線条体（背外側）に組換え体イムノトキシンを投与することによって、線条体淡蒼球ニューロンを選択的に除去した。トランスジェニックラットにおける線条体淡蒼球ニューロンの細胞数は野生型ラットの約 5% に低下した。線条体に順行性トレーサーを注入し、線条体淡蒼球路の神経終末を標識した結果、トランスジェニックラットではイムノトキシン投与によって、線条体淡蒼球路終末の著明な減少が示された。この動物を利用して、聴覚に依存する 2 弁別選択課題のテストを行った。オペラントチャンバー内で、2 本のレバーが同時に提示され、2000Hz あるいは 8000Hz の音刺激によって両者のレバーは区別される。音刺激はランダムに示され、正しいレバーを提示から 5 秒以内に押した場合に、正答となり報酬が与えられる。正答率、無反応率、正答の反応時間を測定した。線条体淡蒼球路を欠損するラットは 2 弁別課題において正答率が顕著に低下し、この低下はテストを繰り返すことによって徐々に回復した。一方、線条体淡蒼球路欠損ラットの反応時間や無反応率はコントロールと比較して変化はなかった。線条体淡蒼球欠損ラットは、自発運動、聴覚性驚愕反応、比率累進課題などの行動は正常であった。以上の結果から、線条体淡蒼球路は、条件的弁別課題における行動選択の正確性の制御に重要な役割を持つ可能性が示唆された。線条体黒質路を欠損するマウスの解析から得られた結果と考え合わせると、線条体黒質路は主に反応時間の制御に、線条体淡蒼球路は主に行動選択の正確性に寄与し、両者の経路が協調することによって学習課題の発現が迅速かつ正確に実行されることが示唆された。

④ 逆転学習における線条体コリン作動性介在ニューロンの役割

線条体内には出力系の他に、局所回路を調節する種々の介在細胞が存在する。これらのうち、アセチルコリンを神経伝達物質とする細胞が存在し、学習と関係した神経可塑性に関与すると考えられている。線条体は行動の変換（逆転学習）に重要な役割を持つことが知られているが、コリン作動性介在ニューロンがこのような学習にどのように関わるのかについては十分に理解されていない。本研究では、イムノトキシン細胞標的法を利用してコリン作動性介在ニューロンを除去し、このニューロンタイプの逆転学習における役割の解析を行った。BAC クローンを用いてコリンアセチル転移酵素 (ChAT) 遺伝子の制御下にヒト IL-2R α を発現するトランスジェニックラットを作製した。トランスジェニックラット

の線条体において導入遺伝子の細胞タイプに特異的な発現が検出された。このラットの線条体に組換え体イムノトキシンを投与することによってコリン作動性介在ニューロンの選択的な除去を誘導した。空間認識に基づく迷路課題を用いて、ルールの逆転に対する学習への影響を解析した。T字迷路を用い、初期の学習では片側のアームにある報酬を探索し、1日に4回トライアルを行う。8日間試行した後、逆転学習では反対側のアームにある報酬を探索する。コリン性細胞の欠損は、初期の学習課題は正常に行うことができるが、逆転学習の獲得はコントロールラットよりも促進されることが明らかとなった。この逆転学習の促進は、背内側の細胞除去によって誘導され、背外側の除去では認められなかった。さらに、初期の学習の後、消去学習を行ったところ、コリン性細胞欠損ラットはコントロールよりも消去が促進されることが示され、消去の促進は、逆転学習の獲得の増強に影響する可能性が示唆された。さらに、コリン作動薬を投与することによって、逆転学習の促進は正常レベルに回復し、作動薬の投与時期は、初期の学習の際、あるいは、逆転学習の際のいずれでも有効であった。以上の結果から、線条体コリン作動性介在ニューロンは、初期の学習の維持および行動の変換の抑制に関与することが示唆された。

⑤ 特定ニューロンタイプにおける一過性神経伝達抑制法の開発

イムノトキシン細胞標的法は、目的のニューロンタイプを神経回路から除去する技術である。本研究では、細胞標的法を発展させ、標的ニューロンを除去せずに、その神経伝達を一過性に抑制する新しい遺伝子改変技術の開発に取り組んだ (Kobayashi et al., 2007, 特許出願 2007-076831)。組換え体イムノトキシンの抗体可変部位と膜透過に必要な緑膿菌毒素 (PE38) のドメイン II は保存し、PE38 触媒ドメインを破傷風菌毒素軽鎖 (TeTx-L) と置換した融合タンパク質イムノテタヌストキシン (ITet) を作製した (図 2A)。TeTx-L は、神経伝達物質の分泌に必要な vesicle-associated membrane protein-2 (VAMP-2) を選択的に切断するプロテアーゼ活性を持つ。ITet は、ヒト IL-2R α を発現するニューロンに選択的に結合し、細胞内に取り込まれた後、小泡内でプロセッシングを受け、C 末端領域の TeTx-L 断片が細胞質へ移行する。この断片は、VAMP-2 を切断することによって神経伝達物質の放出を遮断することが期待される。ITet を大腸菌ベクター系により発現させ、複数のカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。線条体-淡蒼球ニューロンにおいてヒト IL-2R α を発現する遺伝子変異マウスの線条体に ITet を注入し、行動および神経化学的な解析を行った。片側の線条体への ITet 注入は、変異マウスにおいて反対側への回転行動を増大させ、注入後 4 日でピークとなったが、その後、8 日目までに回転は正常レベルに回復した (図 2B)。マイクロダイアリシス法を用いて、淡蒼球における GABA の放出量を解析した結果、脱分極依存性の GABA 放出レベルが、変異マウスにおいて一過性に減少することが示された (図 2C)。

また、ITet を注入した変異マウスの線条体では、VAMP-2 含有量が注入後一時的に減少したが、組織構造変化は認められなかった。これらの結果は、ITet が IL-2R α を発現するニューロンに働き、VAMP-2 を切断することによって、一過性に伝達物質の放出を抑制し、神経伝達を遮断することができることを示している。この伝達抑制法は、標的のニューロンを除去せずにその神経伝達を可逆的に制御する新しい研究技術を提供し、今後の神経回路メカニズムの研究に有益なアプローチとなることが期待される。

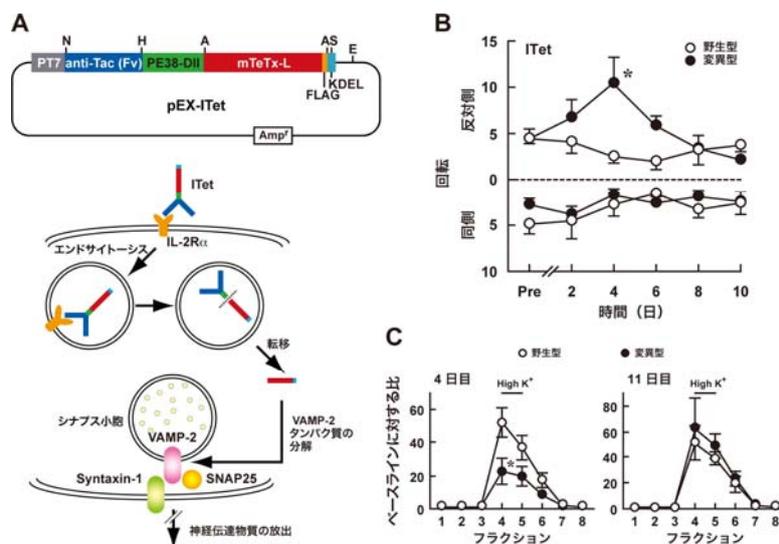


図 2 イムノテラストキシン伝達抑制法 (A) ITet 発現ベクターの構造とその作用機序。(B) 片側の線条体への ITet 投与後の回転行動。変異マウスにおいて投与と反対側への回転行動が一過性に観察される。* $p < 0.05$ ANOVA/ Tuke-HSD (C) ITet 投与後の脱分極依存性淡蒼球 GABA 放出レベルの測定。変異マウスにおいて GABA レベルが一過性に低下する。* $p < 0.05$ (ANOVA/Tukey-HSD)

2. サル脳機能研究を目指した脳内特定神経路の機能改変技術の開発

① 高頻度逆行性輸送ウイルスベクターの開発

霊長類の脳機能の基盤となる神経機構を理解するために、脳内ネットワークを構成する特定の神経路の担う行動生理学的な役割の研究は必須である。本研究課題では、霊長類モデルを用いた脳機能解析のための新しい技術として、高頻度逆行性輸送ウイルスベクター系を世界に先駆けて開発し、特定神経路の機能を改変し、行動制御を媒介する神経ネットワークの仕組みを明らかにすることに取り組んだ。高頻度逆行性輸送ベクターは、神経終末より導入され、軸索を逆行性に輸送された後、遠方に存在する細胞体へ移動し、そこで導入遺伝子の発現を誘導する (図 3A)。このベクターを利用し、さまざまな誘導因子に対して反応するタンパク質を神経細胞へ導入し、その後、特定の脳領域へ誘導因子を作用させることによって、神経路の機能を選択的に改変することが可能となる。本ベクター系を細

胞標的法と組み合わせることにより、特定の神経路を除去する、あるいは、光遺伝学的手法と組み合わせることにより、特定の神経路活動を促進あるいは抑制することが可能となる。

本研究では、脳内の特定神経路に遺伝子導入を行うために、レンチウイルスベクターを骨格として糖タンパク質を改変することにより逆行性輸送の効率の高いベクターの開発を行った。ニューロンに親和性が高く、持続的な発現を可能とするヒト免疫不全症ウイルス1型 (HIV-1) に由来する自己不活型ベクターを利用した。一般に、HIV-1 由来ベクターでは、エンベロープ糖タンパク質として水泡性口内炎ウイルス糖タンパク質 (VSV-G) が利用されるが、逆行性輸送の効率を向上させるため、狂犬病ウイルス糖タンパク質 (RV-G) に変換した (図 3B) (Kato et al., 2007, 特許出願 2007-200378)。さらに、逆行性輸送の効率を高めるために、RV-G の細胞外ドメインと膜貫通領域に VSV-G の細胞内領域を連結した融合

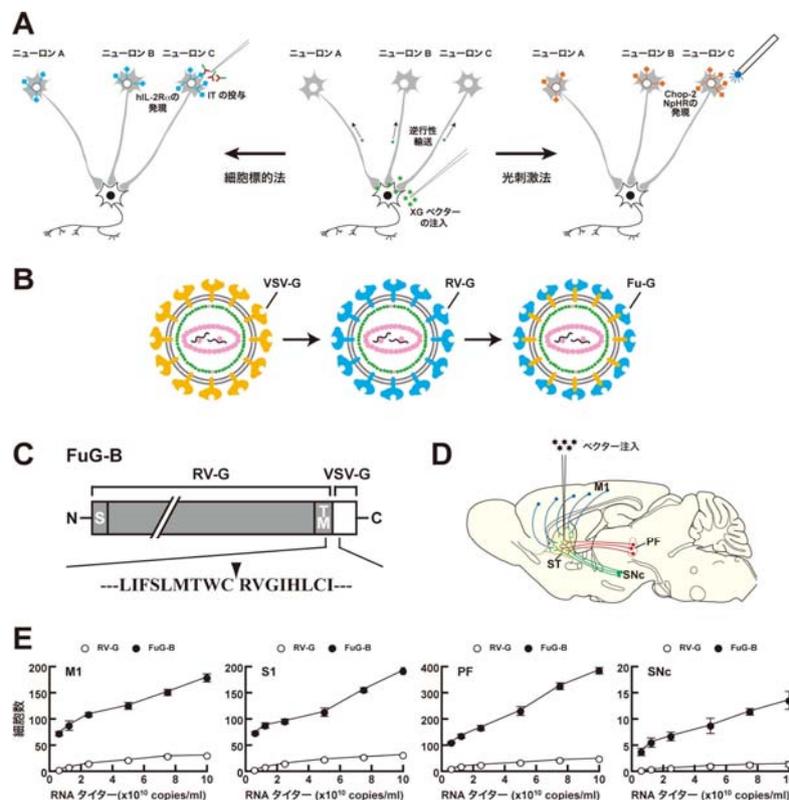


図 3 高頻度逆行性輸送ベクターの開発 (A) 高頻度逆行性輸送ベクターによる遺伝子導入とそれを応用した特定神経路の機能改変技術。(B) ウィルスベクター糖タンパク質置換の模式図 (C) 融合糖タンパク質B型の構造。(D) ベクターのマウス線条体内注入により種々の入力系へ遺伝子導入が起こる。(E) マウス脳内における逆行性遺伝子導入の効率。一次運動野(M1)、一次体性感覚野(S1)、視床束傍核(PF)、黒質緻密部(SNc)における陽性細胞をカウントした。FuG-B ベクターでは RV-G ベクターに比較して顕著に遺伝子導入の効率が向上した(Two-way ANOVA, main effect of vector, $F_{(1,36)} = 1417.4$ for M1, 1881.4 for S1, 1684.7 for PF, and 256.6 for SNc, $p < 0.0001$ in all regions)。

糖タンパク質 B 型 (FuG-B) を開発し、ベクターの作製に利用した (図 3B,C) (Kato et al., 2010, 特許出願 2009-274156)。導入遺伝子として GFP を用いてベクターを作製した。FuG-B ベクターは、RV-G ベクターに比較して培養細胞レベルで約 15 倍の力価の上昇を示した。種々の力価の FuG-B と RV-G ベクターをマウスの線条体へ注入し、線条体へ投射する代表的な脳領域として、大脳皮質(一次運動野、一次体性感覚野)、視床束傍核、黒質緻密部への遺伝子導入の頻度を比較した (図 3D)。いずれのベクターも力価に依存した遺伝子導入効率の増加を示したが、FuG-B を用いた場合の導入効率は、RV-G ベクターに比較して格段の向上を示した (図 3E)。これらの結果から、FuG-B を糖タンパク質としたレンチウィルスベクターは、高頻度の逆行性輸送を介して遺伝子導入するために非常に優れた性質を持つことが明らかとなった。

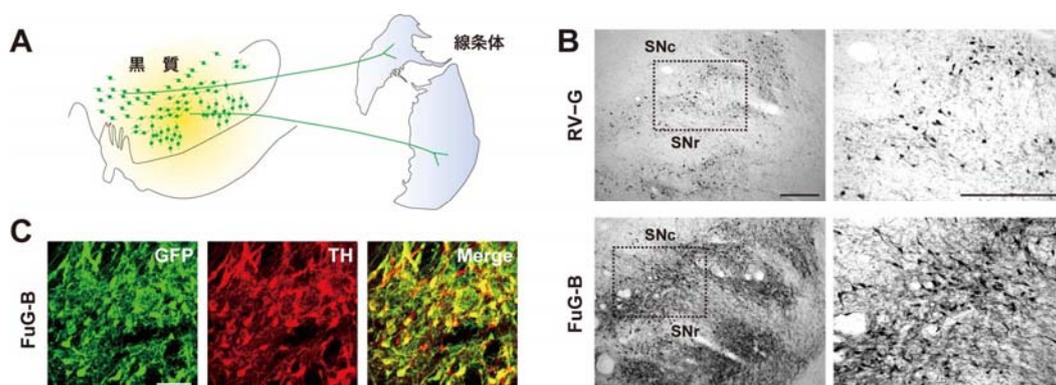


図 4 サル脳内における逆行性輸送ベクターによる遺伝子導入 (A) 黒質線条体系の構造の模式。(B) 線条体内注入後の黒質緻密部への遺伝子導入。FuG-B ベクターの注入により遺伝子導入効率が顕著に向上した。(C) 黒質緻密部切片の二重染色。遺伝子導入は黒質緻密部のドーパミンニューロンに誘導された。

FuG-B ベクターのサル脳内における遺伝子導入の特性を、高田グループとの共同研究によって解析した。FuG-B と RV-G ベクターをサル線条体へ注入し、黒質緻密部への逆行性輸送を介する遺伝子導入の効率を比較した (図 4A)。FuG-B ベクターは、RV-G ベクターに比較して、サル黒質緻密部への高い遺伝子導入を示した (図 4B)。ドーパミンニューロンのマーカーであるチロシン水酸化酵素 (TH) との二重染色の結果から、黒質緻密部の遺伝子導入細胞はドーパミンニューロンであることが確認できた (図 4C)。これらの結果から、FuG-B を糖タンパク質としたウィルスベクターは、霊長類の脳内において高頻度な逆行性輸送を介して遺伝子導入を可能とすることが示された。

② 細胞標的法への応用：線条体入力経路の役割の解明を目指して

高頻度逆行性輸送ベクター系を利用し、特定神経路の行動制御における役割の研究へ発展させるために、マウスを用いたモデル研究に取り組んだ。線条体は、大脳皮質の多くの領野および視床の一部（束傍核）からグルタミン酸性の入力を受ける。特に、大脳皮質の運動野・体性感覚野や視床束傍核は背外側の線条体に、大脳皮質前頭前野は背内側の線条体に主に投射することが知られている。しかし、それぞれの入力線条体依存性の学習の獲得・実行・変換にどのような役割を持つかについては十分に明らかになっていない。本研究では、イムノトキシン細胞標的法と組み合わせ、線条体へ入力する神経路の行動生理学的な役割の解明を試みた。ヒト IL-2R α 遺伝子をコードする逆行性遺伝子導入ベクターをマウス線条体に注入し、大脳皮質領野や視床束傍核に IL-2R α の発現を誘導し、その後、皮質領野あるいは視床束傍核にイムノトキシンを投与することによって、それぞれの神経路を選択的に除去した。ここでは、視床線条体路を遮断した動物を用いて、この神経路の弁別学習課題の獲得と実行における役割を解析した。視床線条体路欠損マウスは自発運動（運動量、歩行速度）、運動協調、聴覚性驚愕反応、熱回避反応は正常値を示した。一方、同じ動物を利用して、視覚に依存する2弁別選択学習のテストを行った。視床線条体路を欠損するマウスは2弁別課題において学習の獲得の障害を示し、正反応速度もコントロールに比較して顕著に増加した。また1本のみのレバーが提示されるシンプル反応速度課題では、視床線条体路欠損マウスは正常マウスと同様の反応時間を示すことから、レバー押し自身の反応は正常なことが示唆された。これらの結果から、視床線条体路は、条件的弁別課題の獲得において行動選択の正確性および反応速度の制御に必須の役割を持つ可能性が示唆された。皮質線条体路の役割の解析については今後の検討課題である。

③ 光遺伝学の応用

前述の技術を用いて、さまざまな行動課題における視床線条体路および皮質線条体路の行動生理学的な役割を解明することが可能である。一方、それぞれの経路が一連の行動課題の中で、どのような神経活動を示すかについては不明なままである。この問題を解決するために、特定の神経路に光依存性イオンチャネル分子を発現させ、光刺激を利用して標的神経路を同定する技術は極めて有益なアプローチを提供する。本研究では、高頻度逆行性輸送ベクター系を用いて、チャンネルロドプシン-2（chop-2）遺伝子を発現させ、特定神経路の活動の制御を誘導する実験系の構築を試みた（chop-2 cDNA は東北大学・八尾寛博士より供与、生理学研究所・南部篤博士、佐野裕美博士との共同研究）。chop-2遺伝子をコードする逆行性遺伝子導入ベクターをマウス線条体に注入し、大脳皮質領野や視床束傍核に導入遺伝子の発現を誘導した。皮質に光ファイバーと記録電極を挿入し、レーザー（473

nm) 照射を行い、ニューロン活動を記録した (図5A)。光刺激に対して応答する皮質線条体路ニューロンの同定に成功した (図5B)。この技術をさらに発展させ、行動課題遂行中の特定神経路の活動の記録を実行することや皮質線条体路の選択的除去による線条体ニューロンの活動に与える影響について解析することが可能となる。行動解析の結果から得られる知見を参考とし、行動変化と相関するニューロン活動の変動を分析することによって、学習行動の基盤となる神経回路機構の解明を行うことができる。

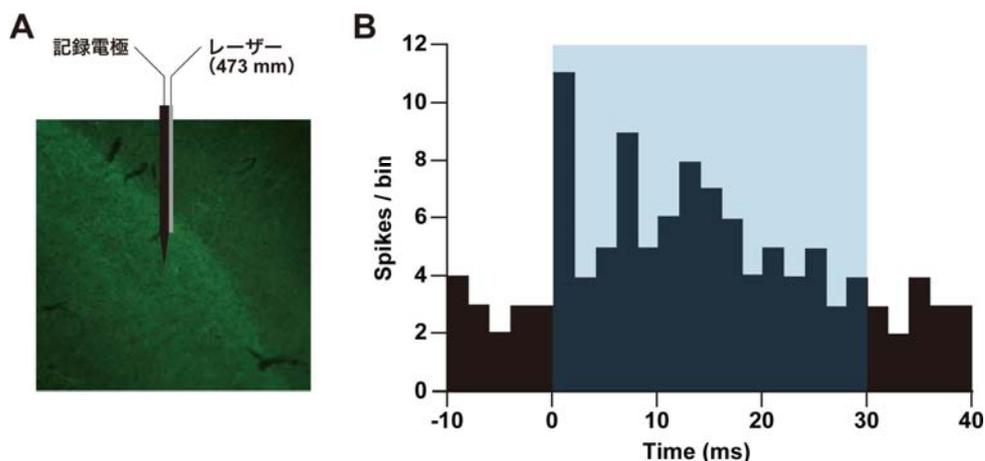


図5 高頻度逆行性輸送ベクターによる光依存性イオンチャネルの発現と光応答 (A)光刺激と記録の模式。Chop-2 をコードする FuG-B ベクターをマウス線条体に注入し、皮質ニューロンに導入遺伝子を発現させた。その後、皮質に光ファイバーと記録電極を挿入した。(B)皮質線条体ニューロンの光応答。神経活動を記録し、レーザー照射(473 nm) に対する応答を検出した(0-30 ms)。

④ サル脳機能研究への応用

霊長類の脳機能の基盤となる神経機構を理解するために、脳内ネットワークを構成する特定の神経路の担う行動生理学的な役割の研究は重要である。本研究課題では、これまで霊長類モデルを用いた脳機能解析を目指し、高頻度逆行性輸送ウィルスベクター系を開発し、このベクター系がサルの脳内でも効率的な遺伝子導入を示すこと、また、げっ歯類のモデルを利用して、特定神経路の機能を改変し、行動制御を媒介する神経ネットワークの機構の解明に有益なアプローチを提供することを示してきた。実際に、この技術を利用したサル脳機能の研究については、高田グループと精力的な共同研究を進めてきた。その結果については、高田グループの研究成果の項目で詳述する。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究課題では、第一に、イムノトキシン細胞標的法を中心に先端的な遺伝子改変技術を用いて、げっ歯類モデルを作製し、ドーパミン伝達に関係する行動制御の神経回路機構の解明に取り組んだ。薬物誘導による運動行動の促進を媒介する黒質線条体系と中脳皮質系が協調的に働き、基底核回路を制御する神経機構が明らかとなった。また、弁別学習の実行における行動選択の正確性と迅速性が2種類の線条体投射路によって媒介されることや逆転学習の制御における線条体コリン作動性ニューロンの重要な役割が明らかとなった。さらに、線条体への入力経路のうち、視床線条体路は弁別学習の獲得において行動選択や反応速度に重要な役割を持つことが見出された。このような脳神経回路の特定のニューロンタイプや特定の神経路の機能を改変する遺伝子工学の技術は、より詳細に運動や学習の制御に関わる神経ネットワークの仕組みを解読するために有益なアプローチを提供する。さまざまな皮質領野からの線条体への入力の持つ役割や皮質・線条体に存在する多様な介入ニューロンの役割等、今後究明すべき多くの課題への活用が期待される。

第二に、霊長類モデルを用いた脳機能解析を目指して、高頻度逆行性輸送ウイルスベクター系を開発し、特定神経路の機能を改変し、行動制御を媒介する神経ネットワークの仕組みを明らかにすることに取り組んだ。今回、開発したベクター系では、FuG-Bを用いて高頻度な逆行性遺伝子導入を可能にした。さらに、最近の研究から融合糖タンパク質の構造をさらに改変することにより、ベクターの導入特性の変換や導入効率の向上を行うことができる(特許出願準備中)。本研究課題で示したように特定の神経路の除去や光刺激による活動の制御に有用なばかりでなく、細胞体から遺伝子導入できるもうひとつのベクターと組み合わせ、Cre-loxP組換え反応系やTet-ON/OFF転写制御系を利用して、特定の神経路における遺伝子機能の研究へも応用することが可能である。本研究で開発された高頻度逆行性輸送ベクターの技術は、将来の脳機能研究のために有益なアプローチを提供することに疑いない。

本研究では、高田グループとの共同研究によって、高頻度逆行性輸送ベクターの技術を応用し、サルをモデルとした高次脳機能の研究に取り組んだ。後述するように、サルの黒質線条体系を中心に、特定の神経路の選択的な除去に成功した。これらのモデルはこれまで解析手法の限られていた霊長類高次脳機能の解明に革新的なアプローチをもたらした。この技術を、他の脳領域や神経路に応用することにより、複雑な高次脳機能の基盤となる神経ネットワークのメカニズムを詳細に明らかにできると期待される。さらに、霊長類モデルを用いて神経・精神疾患の原因や病態の機構を解明するとともに、病態時の活動変化を適正化し、回路のコントロールによる障害の回復技術への応用に役立つことが期待される。

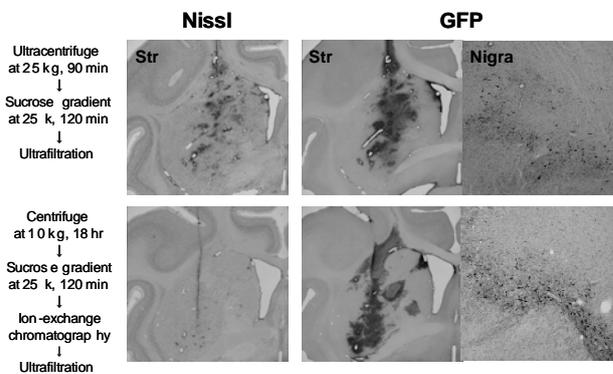
4. 2 ドーパミンによる行動の発達と組織化のメカニズムのシステムの解析

(京都大学 高田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

① サルにおけるイムノトキシン神経路標的法の確立

まず、小林グループと共同で、独自に逆行性感染型ベクターの開発を進め、世界に先駆けて逆行性感染型レンチウイルスベクター(Kato and Inoue et al., 2007) のサル脳における遺伝子導入例を報告した。しかしながら、このベクターは、通常のレンチウイルスベクターに比べて回収効率が低く (1/10~1/100)、高力価のウイルス溶液を得るためには多量の初期サンプルを必要とし、また高い濃縮率で作製された特殊なベクター液は、注入部位周辺で非特異的な組織損傷を引き起こすことが判明した。特に、このような毒性はげっ歯類よりも霊長類で顕著にみとめられる。そのため、高力価かつ高精製度の両条件を満たす回収法



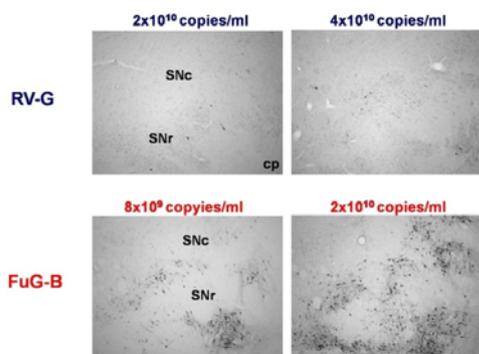
の確立を目指して、遠心パラメータの改良や他の精製法との組み合わせなどのウイルス回収法の検討を行った。その結果、低速遠心による粗精製・濃縮後に、カラムクロマトグラフィーと限外ろ過を行う方法で大幅な改善がみられたため、これを逆行性感染型レンチウイルス

ベクターの基本回収プロトコールとした (上図参照)。

このような回収プロトコールの改良をとおして、濃縮液による非特異的毒性の大幅な改善がみられたが、サル脳における逆行性遺伝子導入効率についてはまだ十分に改善されていなかった。そのため、小林グループで開発した狂犬病ウイルスの糖蛋白質をシュドタイプリングした改変型逆行性レンチウイルスベクターを用いて検証実験を行った。その結果、狂犬病ウイルスの糖蛋白質の細胞内部位を水疱性口内炎ウイルスの糖蛋白質に置換した改変ベクターをサル脳に適用すると、ベクターゲノムコピーあたりの逆行性輸送効率が大幅 (約 10 倍) に向上することが明らかになった (Kato et al., 2010)。具体的には、GFP を発現する従来型の逆行性感染型レンチウイルスベクター (RV-G) と、改変型のベクター (FuG-B) をサルの線条体に注入したところ、注入部位周辺における非特異的毒性がほとんど消失し、線条体に投射する黒質、視床、大脳皮質 (一次運動野や前頭眼野) に多数の GFP 陽性細胞が観察された。特に、黒質緻密部ではドーパミンニューロンの約 50% に GFP の発現が確認された。

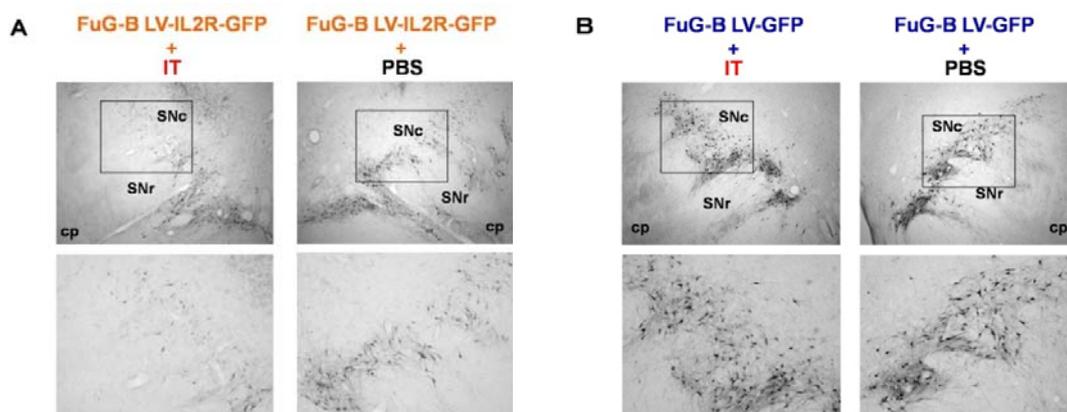
イムノトキシン神経路標的法に必要な逆行性感染型レンチウイルスベクターにヒトインターロイキンタイプ 2 受容体 α サブユニット (IL-2R α) の遺伝子を組み込んだウイルスベク

ターは、GFP を組み込んだベクターに比べて、回収効率が約 1/10 に低下するため、従来型の逆行性感染型レンチウイルスベクターでは十分な IL-2R α の逆行性遺伝子導入が困難であったが、上述した改変型逆行性レンチウイルスベクター(FuG-B)を利用したところ、サル脳



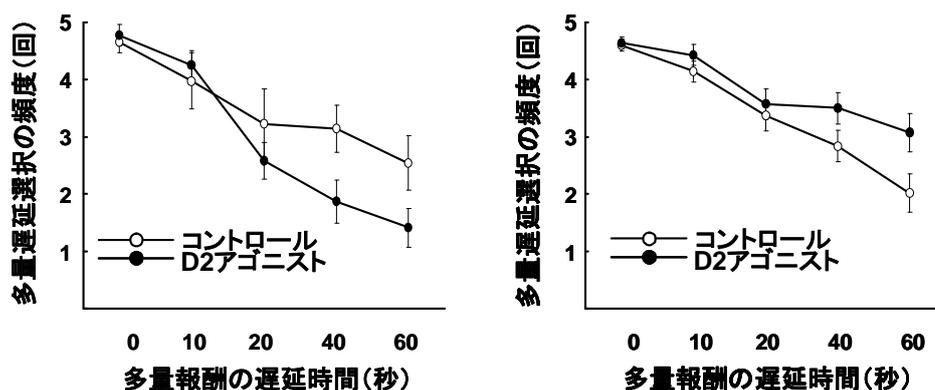
において IL-2R α の強い発現が得られた。すなわち、IL-2R α を発現する改変型逆行性レンチウイルスベクターをサルの線条体に注入すると、黒質緻密部のドーパミンニューロンの約40%にIL-2R α の発現がみとめられ、また、視床や大脳皮質にも多数のIL-2R α 陽性細胞が観察された（左図参照）。

このような結果に基づき、IL-2R α および GFP を発現する改変型の逆行性レンチウイルスベクター (FuG-B LV-IL-2R α -GFP) を用いて、免疫トキシン神経路標的法をサルの黒質線条体神経路において確立した。具体的には、両側の線条体に FuG-B LV-IL-2R α -GFP を注入し、約 2 ヶ月の生存期間の後に免疫トキシン (IT) と PBS をそれぞれ片側の黒質に注入した結果、IT 注入側でのみ GFP 陽性細胞が顕著に減少していることがわかった（下図 A 参照）。このような現象は、GFP のみを発現するベクター (FuG-B LV-GFP) を線条体に注入した場合にはみとめられなかった（下図 B 参照）。このことは、サルにおいて免疫トキシン神経路標的法を利用する基礎技術の確立に成功したことを示している。現在、中脳（腹側被蓋野・黒質緻密部内側部あるいは黒質緻密部外側部）から大脳基底核（尾状核あるいは被殻）や前頭前野（内側部あるいは外側部）に投射するドーパミン神経路を選択的に除去したモデルザルを作製し、これらの神経路がそれぞれ報酬に基づく強化学習にどのように関与しているかを行動学および電気生理学的に解析することにより、ドーパミン神経伝達に関連した行動制御の脳内メカニズムの解明を目指している。



② AD/HD における衝動性の発現メカニズムの解明

我々が何らかの報酬を得るために行動した際、その行動と実際に報酬を得るまでの間には時間的な遅延がある場合が多い。通常、この時間的な遅延によって報酬の価値は減少するが、そのような事象は delay discounting と呼ばれており、側坐核におけるドーパミン D2 受容体を介したドーパミン神経伝達が関与していると考えられている。しかしながら、その詳細についてはこれまで不明であった。そこで本研究では、まず、報酬量が多いが報酬を得るまでに時間的な遅延がある選択肢（多量遅延）と、報酬量は少ないが直ちに報酬を得ることができる選択肢（少量即時）を二者択一の条件で選択させる行動課題をラットに遂行させ、遅延時間が短い場合には多量遅延を選択するが、遅延時間が長くなるにしたがって多量遅延を選択しなくなることを確認した。次に、このような delay discounting における側坐核の core 領域と shell 領域の機能的役割の差異を検討するため、それぞれの領域にドーパミン D2 アゴニストを微量注入し、上記と同様の行動評価を行った結果、core 領域に D2 アゴニストを注入すると、遅延時間が長くなるにしたがって多量遅延を選択しなくなる傾向がより顕著になった（下図左参照）。それに対して、shell 領域に D2 アゴニストを注入すると、遅延時間が長くなるにしたがって多量遅延を選択する頻度が多くなった（下図右参照）。これらの結果は、側坐核の core 領域と shell 領域では、delay discounting におけるドーパミン D2 受容体を介したドーパミン神経伝達の役割が逆転していることが明らかになった。このことは、AD/HD における衝動性の発現メカニズムを解明するための重要な手がかりを与えている。



③ AD/HD における覚醒剤に対する脆弱性の生物学的基盤の解明

AD/HD は幼少期に発症し、成年期以降も障害が続く場合があるが、その主な障害の一つに薬物濫用がある。AD/HD の病態を説明する分子メカニズムについては不明な点が多い。実際、AD/HD の治療薬として広く知られているメチルフェニデートは、最近までその作用機序が全く不明なままに処方されていた。メチルフェニデートには覚醒剤様の作用があり、AD/HD 患

者が薬物濫用に陥りやすいことを考慮すると、メチルフェニデートの処方そのものが薬物濫用に繋がるのではないかという当然の懸念が生じる。しかしながら、メチルフェニデートによる治療を受けた患者の追跡調査によると、驚くべきことに薬物濫用に陥る危険性が健常者と同程度にまで減少していた。そこで本研究では、この現象の生物学的基盤を明らかにするため、AD/HD の原因遺伝子の一つと考えられているドーパミン D5 受容体のノックアウトマウスを用いて、メチルフェニデートの代用としてより作用の強いメタアンフェタミンの投与による行動薬理的解析を行った。その結果、次のような結果が得られた。(1) 未治療の D5 ノックアウトマウスは未治療の野生型マウスと比較してメタアンフェタミンに対する感受性が高かった。(2) D5 ノックアウトマウスにメタアンフェタミン治療(メタアンフェタミンの先行投与とそれに続く 1 週間の禁薬)を行ったところ、メタアンフェタミンに対する感受性が野生型の対照群と同じレベルにまで低下した。(3) メタアンフェタミン治療により、ドーパミントランスポーターとノルエピネフリントランスポーターの活性変化がみとめられ、D5 ノックアウトマウスの対照群にそれぞれの阻害薬を投与すると、メタアンフェタミンに対する感受性が抑制された。以上の結果は、AD/HD モデルとして D5 ノックアウトマウスを用いることによって、メチルフェニデートによる治療を受けた AD/HD 患者は、薬物濫用に陥る危険性が健常者と同程度にまで減少するという現象を再現することに成功するとともに、AD/HD における覚醒剤に対する脆弱性にはドーパミントランスポーターとノルエピネフリントランスポーターが関与しているという極めて興味深い知見を得た。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究の主な成果である「サルにおけるイムノトキシン神経路標的法の確立」は、特定の神経路を選択的に除去できるため、本 CREST 研究の中心的テーマである「ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構の解明」にとどまらず、サルを用いた高次脳機能の解明や精神・神経疾患の病態解明を目指したさまざまな研究に広く利用できるという点で、脳科学研究の進展に寄与できると考える。また、ラットやマウスを用いた AD/HD における衝動性の発現メカニズムや覚醒剤に対する脆弱性の分子生物学的基盤に関する研究成果は、AD/HD に対する新たな治療法の開発や、AD/HD 患者において覚醒剤に対する脆弱性を改善するための標的分子の探索に繋がるという点で、当該分野の研究進展に寄与できると考える。

4. 3 サルを用いた行動発達の神経機構の解析

(京都大学 宮地グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

ウイルスベクターを用いてサルの脳の特定の部位の神経細胞に特定の遺伝子を導入し、神経活動を制御するため、遺伝子導入技術の開発を行なった。サルの脳は、大きさや形態の個体差が大きいため、げっ歯類(マウス、ラット)のように標準アトラスに頼った脳手術を行なうことができない。特に、本プロジェクトの主要なターゲットである黒質などの神経核は、脳深部にあり、最もアプローチの難しい脳部位の一つである。そこで我々は、ヒトの脳外科手術で用

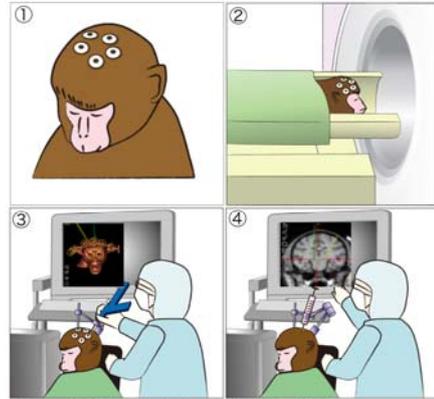


図1 MRIナビゲーションシステムの概略

いられているのと同様の MRI ナビゲーションシステムを導入した。使用したシステムは、Rogue Research 社の Brainsight である。我々はこのシステムの導入試験を行った上で、いくつかの独自の改良を加えた。まず、方法の概略を図1に示す。この方法では、まずサルの頭部に MRI に映るマーカーを取り付ける。実際には、頭骸骨に支柱を外科的に装着し、その支柱に4〜6個の円盤状の MR マーカーを固定する(図1①)。その状態で MRI を撮像し(図1②)、撮像した MR 画像に基づいて、目標とする脳構造の位置を特定する。赤外線マーカーの着いたポインターを MR マーカーに当て、その映像を赤外線カメラで撮影し、コンピューターに読み込んだ MR 画像と実際の脳の構造を対応させる。(図1③)。その後、赤外線マーカーを取り付けたシリンジを脳内に刺入し、針先端の位置をコンピューター画面上で確認しながら標的に注入を行なう(図1④)。

我々は、サルにおいてより正確かつ迅速に注入が行なえるよう、Brainsight システムにいくつかの改良を加えた。まず、脳の固定を容易にするために、非磁性の樹脂製脳定位固定装置を用いてサルの頭部を固定した。この固定装置に頭部を固定したまま、MRI 撮像およびウイルス注入を行なうため、これまで非常に問題であった固定装置からの着脱に伴う頭および脳の位置のずれがなくな

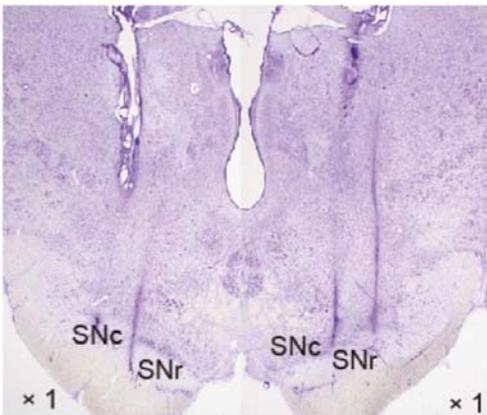


図2 MRIナビゲーションシステムを用いて黒質に注入を行なったサルの脳切片。

った。また、シリンジを確実に保定するため、MRI 撮像後、手術室におけるウイルス等の注入の際に、サルを固定する樹脂製の固定装置とは別の金属製の固定装置を併用することとした。これら一連の改変により、本研究に必要な十分な注入精度を得ることができた。

図2はこの方法で黒質に注入を行なったサルの脳切片標本である。左右半球ともに、針跡が黒質(SNc および SNr)に到達している事が明らかに見

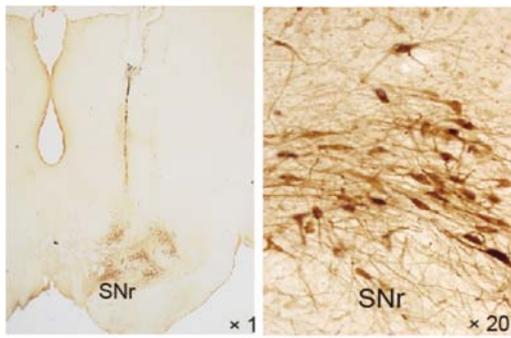


図3 MRIナビゲーションシステムを用いてウイルスを注入したサル黒質。右が拡大写真。

て取れる。なお、すでに高田グループではこの方法を用いてサル黒質に順行性ウイルスベクターの注入を成功させている(図3)。また、ドーパミンニューロンの神経終末のある被核にアデノウイルスベクターを注入し、ドーパミンニューロンにカルビンディンを強制発現させ、これにより神経毒 MPTP によるドーパミンニューロンの細胞死およびパーキンソン症状の発症を抑制する事に成功した。

ウイルスによるイムノキシン細胞標的法を補完する技術として、クロリン e6-マイクロビーズの逆行性輸送と光反応を用いた神経投射選択的細胞標的法も検討した。この方法では、赤外光を吸収して細胞毒性のある一重項酸素を発生するクロリン e6 を、神経終末から取り込まれて逆行性輸送されるマイクロビーズに結合させ、脳内に注入後、注入部位に投射する脳領域に赤外線レーザーを照射することにより、クロリン e6-マイクロビーズを取り込んだ細胞(すなわち、レーザー照射部位からマイクロビーズ注入部位に投射する神経細胞)を選択的に除去する。この方法は、脳表面に位置する大脳皮質領野の細胞体からの投射を(投射選択的かつ細胞種非選択的に)除去するには有効な方法であると考えられる。実験の結果、クロリン e6-マイクロビーズは、マウスの神経系においては取り込み・逆行性輸送の効率も高く、皮質表面の細胞体からの投射を除去するには有効な方法である事がわかった。一方、サルにおいては、取り込み・逆行性輸送効率が低く、サルの実験には適さないことがわかった。

(2) 研究成果の今後期待される効果

前述のように、サルはげっ歯類に比べて格段に脳が大きく、さらにその大きさや形の個体差が大きいため、ウイルスや各種薬物の特定脳部位への注入は標準アトラスに頼ることが出来ず、非常に困難であった。特に、本研究課題が主な研究対象としているドーパミンニューロンは、黒質緻密部、腹側被蓋野など、ほとんどが脳深部(中脳)に分布する。また、その主要な投射先も、被核、尾状核、側座核等、脳深部の神経核である。これらの脳深部の領域に正確にアプローチし、薬物注入などの操作を行なう事は、脳機能の実験的研究においてきわめて重要であるが、これまでは、長期間にわたる電気生理学的神経活動記録およびMRIの断面画像に基づいて目標部位を推定するしか方法がなかった。本ナビゲーションシステムにより、きわめて正確かつ簡便に深部構造を含むサルの脳のさまざまな部位にウイルス注入等の操作を加える事が可能になった。この技術は、本研究課題に限らず、サルを用いたさまざまな脳科学研究に応用可能である。

4. 4 ドーパミンによるシナプス伝達と可塑性の調節

(東京慈恵会医科大学 初山グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

1. 前脳基底核シナプス前 D1 型ドーパミン受容体とカルシウムチャネルとの共役

前脳基底核 (basal forebrain nuclei; 以下 BF と略) は中枢神経系におけるアセチルコリン性ニューロンの起始核群であり、大脳皮質、海馬等様々な部位に線維を投射している。また、これまでの行動学および臨床医学的研究によれば、BF ニューロンの変性と、アルツハイマー病等の認知、学習、記憶障害性疾患が密接に関連していることが示唆されている。本研究では、BF のアセチルコリン性ニューロンに特定の神経栄養因子受容体が選択的に発現していることを利用して、同ニューロンをスライスパッチクランプ実験時に蛍光顕微鏡下に同定する方法を導入し、ドーパミン受容体を介するグルタミン酸性シナプス伝達修飾機構について解析した。ドーパミン D1 型受容体によって、P/Q 型カルシウムチャネルが選択的に遮断され、BF のアセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離が抑制された (Momiya & Fukazawa, J Physiol, 2007)。この選択的共役について生後発達変化を解析し、以下の結果を得た。1) カルシウムチャネルサブタイプ N 型の関与は生後発達(P21-P42)に伴って減少し、一方で P/Q 型チャネルの関与が増加することを見出した。2) ドーパミン D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は、P/Q 型チャネルの関与増加に伴って増加した。3) 生後発達のどの段階においても、P/Q 型チャネルブロッカーの効果は平衡に達した後には D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は遮断された。4) アデニル酸シクラーゼ系の活性化剤である forskolin によるシナプス伝達抑制効果も、D1 型受容体アゴニストによる抑制効果同様、生後発達に伴って増大した。5) 生後発達のどの段階においても、forskolin の効果が平衡に達した後には D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は遮断された。以上の結果から、D1 型受容体と P/Q 型チャネルおよびアデニル酸シクラーゼ系との選択的共役は、生後発達段階で不変と考えられる (Momiya, Eur J Neurosci, 2010)。

2. 脳虚血後の線条体ニューロンの再生機構の解析

これまでのいくつかの研究で、脳虚血後に神経前駆細胞が線条体に動員されることが報告されているが、線条体に特異的かつ機能的なニューロンへの分化の可能性、および、再生ニューロンの長期的生存、成熟の可能性については不明であった。本研究では、線条体の 98% のニューロンが死滅したモデルラットを用いて、虚血後のニューロン再生について、形態学的、電気生理学的および行動学的解析を行なった。虚血 2 日後から 7 日間の成長因子の投与によって、虚血から 6 週間には線条体のニューロン数が有意に増加し、免疫組織学的解析によって、subventricular zone において増殖した新生前駆細胞が線条体に移動する

ことが明らかとなった。また、スライスパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析によって、以下の結果を得た。

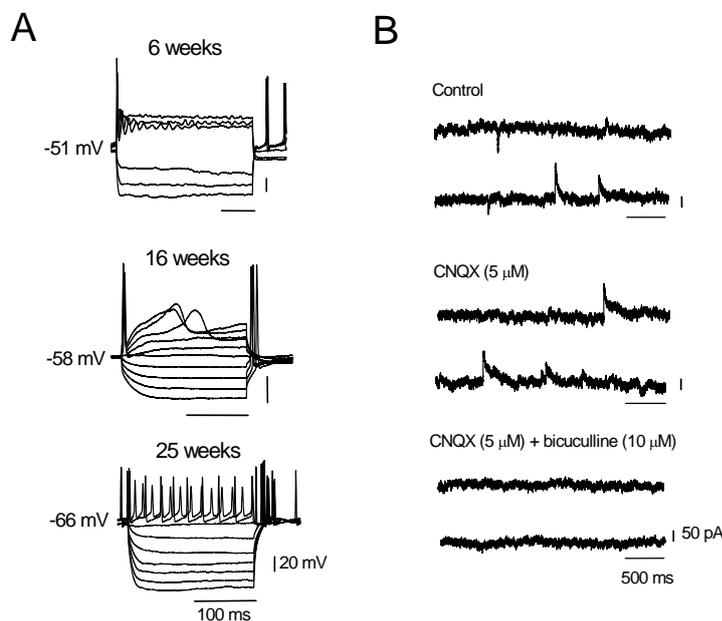


図 1 脳虚血後の線条体ニューロンの電気生理学的特性 (A) 新生線条体ニューロンの膜特性の時間経過。(B) 興奮性および抑制性シナプス入力 (Yoshikawa et al, J Neurosurg., 2010 より改変)。

1) 新生したニューロンは、中脳からのドーパミン性軸索の投射を受ける線条体中型有棘ニューロンの性質を持つ。2) 虚血後 6 週から 25 週までの変化は、線条体中型有棘ニューロンの生後 3 週位までの生後発達変化に類似する (図 1A)。3) 新生線条体ニューロンは興奮性および抑制性シナプス入力を受ける (図 1B)。さらに、行動学的解析によって、運動機能の改善も示された。以上の結果から、成長因子の投与によって、虚血後に新生する神経前駆細胞が機能的に成熟した線条体特異的なニューロンに分化して、機能的な神経回路が再生されることが示唆される (Yoshikawa et al., J. Neurosurg., 2010)。

3. リン脂質による線条体シナプス伝達制御の解析

グリセロリン脂質であるホスファチジルイノシトールとそのリン酸化代謝産物であるホスホイノシチド (PIs) は、形質膜や細胞内オルガネラの脂質二重膜構成因子として膜の構造を規定するのみならず、脂質代謝・分解酵素により脂質性シグナル分子へと変換され、細胞内シグナル伝達においても重要な役割を果たしている。PI(3,4)P2 分解酵素である leucin-rich phosphoinositide phosphatase (L-PIPase) 欠損マウスは、生後10日までは一見正常であるが、その後全例において著明な運動異常を呈した。本研究では、L-PIPase 欠損マウ

スを用いてPIs 代謝による大脳基底核機能制御機構の解析を行ない、以下の結果を得た。

1) L-PIPase 欠損マウス脳組織では、著しい線条体神経細胞の変性が認められた。実際に、神経細胞死の著明な亢進がTUNEL陽性細胞の増加として捉えられ、また、抗GFAP 抗体染色によりグリオシスの出現が認められた。2) NMDA受容体拮抗薬により、運動異常の改善が認められた。3) スライスパッチクランプ法を用いた電機生理学的解析により、L-PIPase 欠損マウスでは、中脳からドーパミン性軸索の投射を受ける線条体中型有棘ニューロンおよびアセチルコリン性介在ニューロンのいずれも、野生型に比べて静止膜電位が有意に脱分極し、L-PIPase 欠損マウスではこれら2種の線条体ニューロンのいずれにおいても、興奮性シナプス入力の中のNMDA受容体を介する成分の割合が有意に増加していた（図2）。以上の結果から、L-PIPase 欠損マウスでは、線条体ニューロン、シナプスレベルの異常によって運動異常が発現することが示唆された（Sasaki et al, Nature, 2010）。

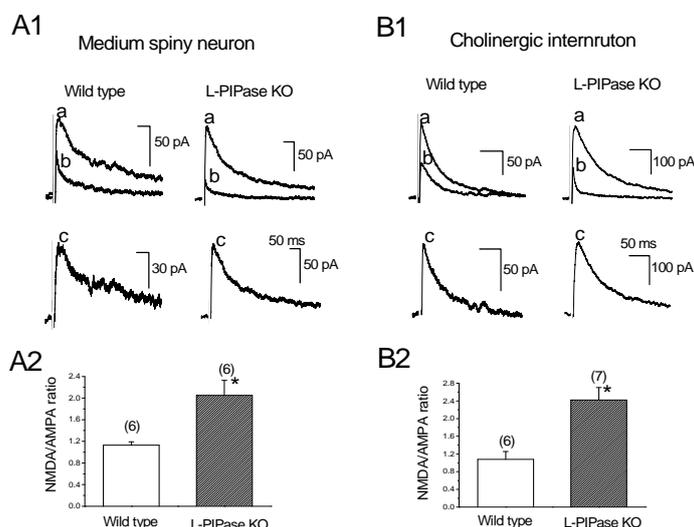


図2 線条体ニューロンへの興奮性シナプス入力 (A) 中型有棘ニューロンへの入力。(B) アセチルコリン性介在ニューロンへの入力。a, control; b, NMDA 受容体アンタゴニスト投与後; c=a-b. Holding potential, +40 mV (Sasaki et al., Nature, 2010 より改変)。

4. カーボンナノチューブを用いたドーパミン遊離検出

最近の報告によると、ドーパミンは線条体等の軸索終末のみならず、ドーパミン性ニューロンの細胞体および樹状突起からも遊離されることが示唆されているが、単一ドーパミン性ニューロンからのドーパミン遊離機構および遊離されたドーパミンの生理的機能は不明である。単一ドーパミン性ニューロンからのドーパミン遊離検出には高感度の電極素材が必要である。近年新たな炭素系素材として多方面で応用されているカーボンナノチューブは、優れたバイオセンサーとしても注目されている。特に脳におけるドーパミン、ノル

アドレナリン等のアミン類を酸化還元電流として検知する際には、従来のグラファイト、クラシックカーボン素材と比べて触媒活性および選択性が高く、少ない充填量で高い導電性を発現することができる。このように高感度のバイオセンサー素材を導入することによって、神経化学分野の新たな展開、発展が期待される。

本研究では、生後14-18日齢ラット中脳から、黒質および腹側被蓋野を含むスライス標本を作製し、電気生理学的に同定されたドーパミン性ニューロンの細胞体にカーボンナノチューブ電極を接着させて (図3A)、パッチクランプ用増幅器を通じて大きな酸化電位 (+700 ~+800 mV) を電極に与えることにより、細胞体からのドーパミン遊離を電流イベントとして記録した。即ち、ドーパミン性ニューロン細胞体からの自発性ドーパミン遊離を酸化・還元電流として記録することに成功した (図3B)。さらに、カーボンナノチューブ電極の改良、開発を進めるとともに、単一ニューロンからのパッチクランプおよびドーパミン遊離同時記録を試み、ホールセル電流固定記録により記録されたドーパミン性ニューロンの活動電位とドーパミン遊離との同時記録を行なった (図3B)。

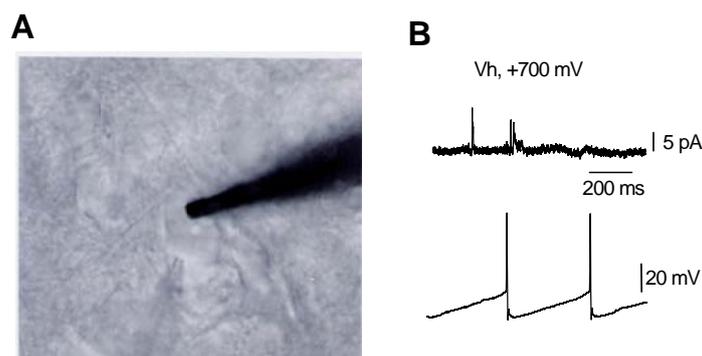


図3 ドーパミン遊離の検出 (A) 黒質緻密部スライス標本のドーパミン性ニューロンに密着させたカーボンナノチューブ電極 (上) とホールセル電極 (下)。生後16日ラット脳からスライスを作製し、実験に利用した。 (B) カーボンナノチューブ電極により酸化・還元電流として検出されたドーパミン遊離 (上) とドーパミン性ニューロンの活動電位 (下)。

(2) 研究成果の今後期待される効果

高感度のバイオセンサー素材を導入することによって、神経化学分野の新たな展開、発展が期待される。本研究により、ドーパミン性ニューロンから遊離されたドーパミンが、自身へのシナプス伝達を制御する、という新しい局所回路機構が同定されることが期待され、中枢神経系におけるドーパミンの新たな機能が明らかになる可能性がある。さらに本研究成果が、精神・神経機能のメカニズム解明およびそれらの機能障害に対する新たな治療法開発につながることを期待される。

4. 5 神経栄養因子によるドーパミン神経の発達と活動性の制御

(新潟大学 那波グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

パーキンソン病、統合失調症などの行動異常を伴う脳疾患において、ドーパミン神経に作用する脳内の神経栄養因子のシグナル異常が示唆されているが、そのメカニズムには多くの疑問がある。本研究では、主にドーパミン神経の発達を調節している神経栄養因子に焦点を絞り、その細胞生物学的かつ生理学的な活性を培養細胞系と動物モデルで評価することで、個別の神経栄養因子とドーパミン神経発達との関連を明らかにする計画を立てた。さらに脳疾患との関連を探るため、神経栄養因子がドーパミン機能に与える行動学的、生理学的影響も解析した。これら一連の研究により、神経栄養因子がどのようにドーパミン神経発達を調節し、精神疾患等でみられる認知行動障害にどのような寄与をしているのかを明らかにすることを目標とした。

数多くの神経栄養因子のうち、本課題ではすでに我々のグループで独自に栄養活性を見出した上皮成長因子 (EGF) の分子ファミリーに重点を置いて研究を進めた。このファミリーには統合失調症との遺伝的関連が報告されているニューレグリン1 (NGR1) も含まれている。具体的には、①初代培養中脳神経細胞、②マウスラット新生児への投与、③当該遺伝子の過剰発現トランスジェニックマウス、④ドーパミン関連薬物投与といった方法・手段を用いて、EGF を代表とする神経栄養活性とその生理学的な影響を調べた。EGF は市販の組換え体蛋白質を利用し、完全型の NGR1 は、遺伝子合成し、大腸菌で生産させた後、精製をした。また、当該遺伝子のトランスジェニックマウスは、Chan 博士 (香港大学) と尾崎教授 (早稲田大学) から分与いただいた。分子生物学的解析は主にウエスタンブロット、*in situ* ハイブリダイゼーションやPCRを用い、行動学的な解析は、プレパルスインヒビション、恐怖条件付け学習テスト、ソーシャルインタラクションテスト、新奇環境運動量テストによった。これら一連の動物実験計画は、新潟大学動物実験倫理委員会により承認されているプロトコルに従い、犠牲になる動物数の縮減にも最大限、努力した。

1. 神経栄養因子 EGF を介する中脳ドーパミン神経発達の細胞生物学的な研究

本 CREST の分担者である高田先生の協力を得て、ヒト、日本ザル、マウスの動物3種における中脳領域における EGF ファミリーに対する受容体 (ErbB1-4) の分布を *in situ* ハイブリダイゼーション法で検討した。全ての動物種で ErbB1 mRNA は、脳の発達期の一部のドーパミン神経にその発現があり、ErbB4 mRNA は中脳ドーパミン神経の多くにその発現が確認された (図1)。この知見は、EGF や NRG1 が直接ドーパミン神経に作用できることを裏付けている。加えて、EGF や NRG1 はヒトを含む霊長類で、ドーパミン機能と密接な関連

が有ることを示唆していた。

本グループでは、すでにEGFのドーパミン神経発達への影響は評価済みである。新生児ラットにおいてEGF投与は、黒質一線条体路のドーパミン神経を過剰発達させ、統合失調症モデル動物に特有のプレパルスインヒビションやラテント学習能、社会行動の障害を示していた。今回、EGFの成熟動物に対する生理活性を、ラットへの脳内投与により検討した。成熟ラットへのEGF脳内投与もドーパミン合成を促進し、その代謝回転を著しく亢進させた。それに伴いプレパルスインヒビションやラテント学習能に異常も生じた。EGF投与の副産物であるプロスタグランジンの薬理作用が、寄与していることも判明した(図2)。プロスタグランジンの合成阻害剤であるセレコキシブが、ドーパミンの代謝亢進と行動異常を改善したのである。このことは、EGF脳内作用には、栄養活性と炎症性サイトカインとしての作用の両面が存在することを意味していた。

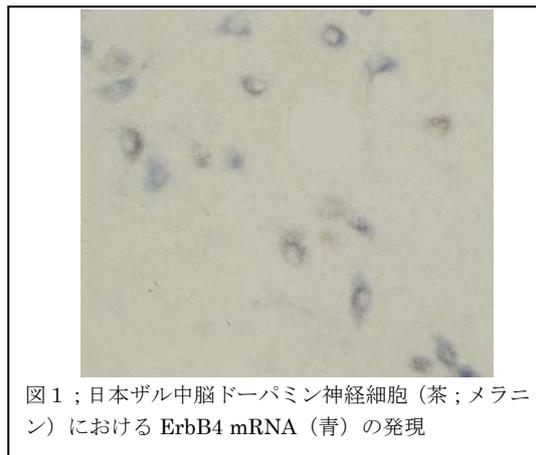


図1；日本ザル中脳ドーパミン神経細胞(茶；メラニン)におけるErbB4 mRNA(青)の発現

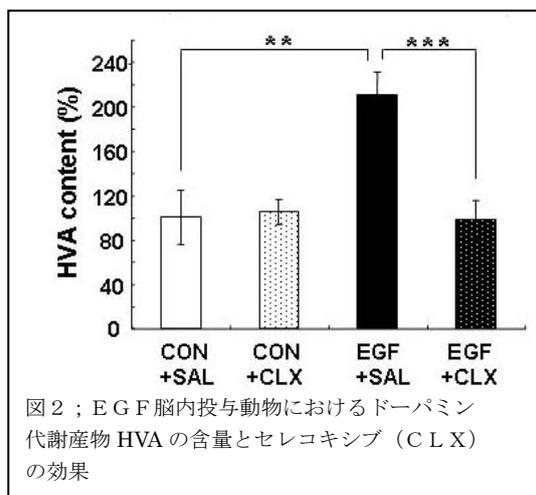


図2；EGF脳内投与動物におけるドーパミン代謝産物HVAの含量とセレコキシブ(C LX)の効果

2. EGFシグナル異常により誘発されるドーパミン神経生理機能障害の研究

本グループは、新生児ラット、もしくは新生児マウスにEGFを皮下投与し、統合失調症様の認知行動異常の動物モデルを作製している。今回、その投与EGFが実際に脳血液関門を通過して種々の脳神経細胞に直接作用し、ドーパミン神経の発達を障害しているという仮説をさらに詳細に検証した。形態学、分子生物学、電気生理学を駆使した結果、黒質一線条体路のドーパミン神経はEGFに良く反応して、チロシン水酸化酵素量を上昇させること、ドーパミン神経終末の分岐を促進すること、ドーパミン神経のグルタミン酸入力感受性を亢進させることが判明した(図3)。ほぼこれとは逆の

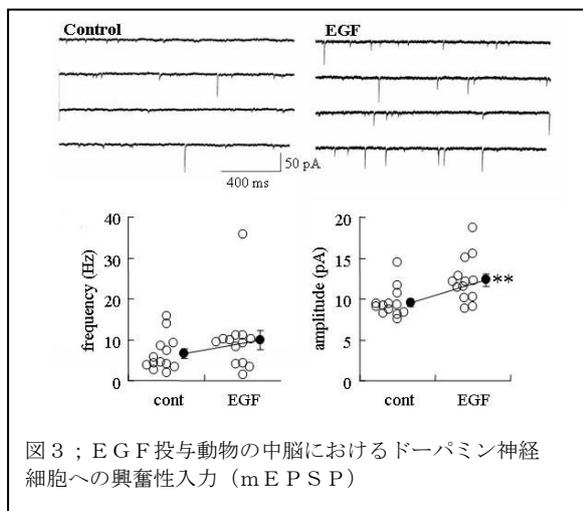


図3；EGF投与動物の中脳におけるドーパミン神経細胞への興奮性入力(mEPSP)

反応が、EGF 受容体の阻害剤を投与した動物で確認されている。これらの事実は、乳幼児期の末梢血中に存在する栄養因子が、脳血液関門を越えてドーパミン神経自身発達に大きな影響を与えることを示唆している。

それでは、乳幼児期の過剰栄養因子刺激によるドーパミン神経の過発達は、どのようにして生育後の認知行動異常に結びつくのであろうか？ 大脳基底核路を中心に、この EGF 新生仔投与モデルを解析したところ、D2 受容体で主に調節されている線

条体からの黒質・視床への神経回路、いわゆる間接路の感受性が亢進し、視床での知覚入力のフィルタリング機能が低下している可能性が出てきた。実際に、このモデル動物では、この神経路のドーパミン D2 アゴニストに対する感受性が亢進していて、黒質での GABA 放出量が恒常的に亢進していることが判明した (図 4)。

このようにプロジェクト前半期の研究で、EGF ファミリーの栄養因子のドーパミン神経への生理作用とその脳機能との関連性がかなり明瞭になって来た。後半には、もう 1 つの EGF ファミリーに属する栄養因子、NRG1 のドーパミン神経機能への影響を、神経化学的、行動薬理的に解析した。加えて EGF 添加とは逆の ErbB 阻害剤に抗ドーパミン活性が有るかどうか、*in vivo* の薬理学的研究で探求した。

3. 神経栄養因子 NRG1 を介する中脳ドーパミン神経発達の研究

上記の中脳ドーパミン神経細胞における ErbB4 mRNA の大量発現は、当該神経の NRG1 に対する反応性を示唆するものであった。この仮説を検証すべく、新生児マウスに NRG1 蛋白を投与し、ドーパミン神経の発達過程をモニターした。この NRG1 投与は、前頭葉におけるチロシン水酸化酵素、ドーパミン合成量を上昇させた。一方、線条体でのドーパミン合成変化は限定的であった。このことは、NRG1 が主に VTA-皮質辺縁系のドーパミン神経細胞に作用していたことを示唆する。NRG1 を投与した新生児マウスを成育させ、8 週齢において、ドーパミン機能に関連するといわれている行動学指標を測定した。新生児期に NRG1 を投与されたマウスは、プレパルスインヒビション、社会行動量、MK801 感受性に異常を呈していたが、コンテキスト恐怖条件付け学習、新規環境運動量、音驚愕反応強度は正常範囲内であった。

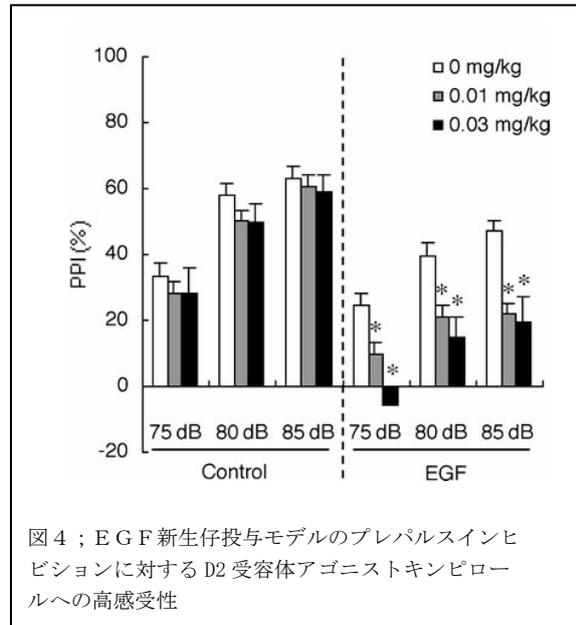


図 4 ; EGF 新生仔投与モデルのプレパルスインヒビションに対する D2 受容体アゴニストキンピロールへの高感受性

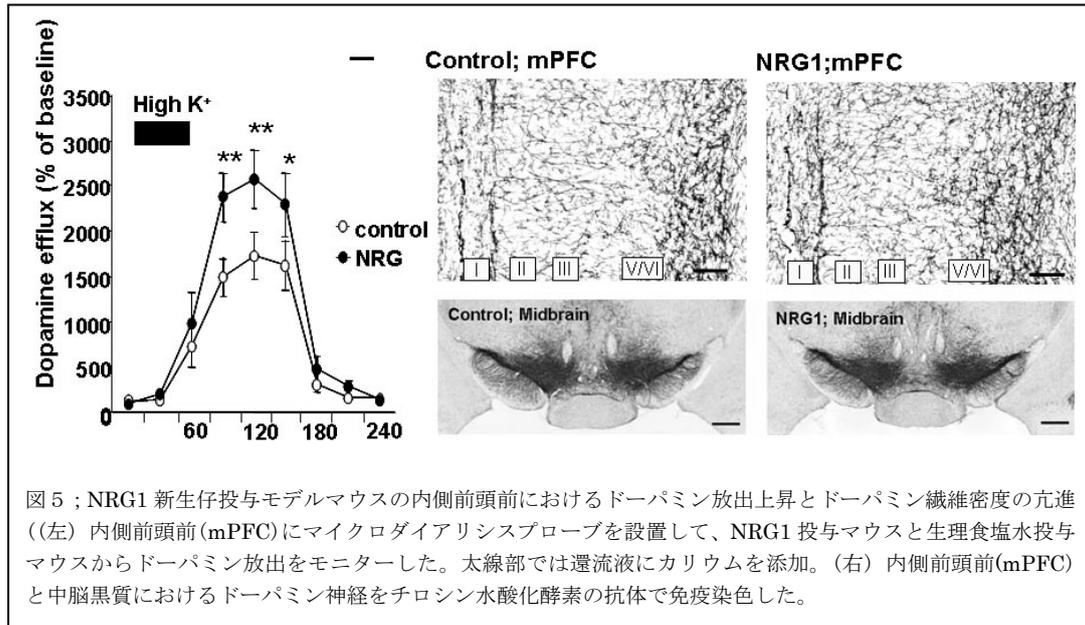


図5 ; NRG1 新生仔投与モデルマウスの内側前頭前におけるドーパミン放出上昇とドーパミン繊維密度の亢進 (左) 内側前頭前 (mPFC) にマイクロダイアリスプローブを設置して、NRG1 投与マウスと生理食塩水投与マウスからドーパミン放出をモニターした。太線部では還流液にカリウムを添加。(右) 内側前頭前(mPFC) と中脳黒質におけるドーパミン神経をチロシン水酸化酵素の抗体で免疫染色した。

ここで見られた行動異常が、ドーパミン伝達の異常に実際由来するのかを調べるために、ドーパミンとその代謝量を脳の各部位で測定したところ、前頭前野でのみドーパミン代謝が亢進していた。それに応ずるように、この脳部位からのカリウム脱分極刺激誘発性のドーパミン放出量が増加していた (図 5)。チロシン水酸化酵素抗体を用いて、この脳部位のドーパミン神経線維を染色したところ、NRG1 投与マウス群でその密度が有意に上昇していた。

4. EGF や NRG1 受容体の活性阻害剤の薬理学的研究

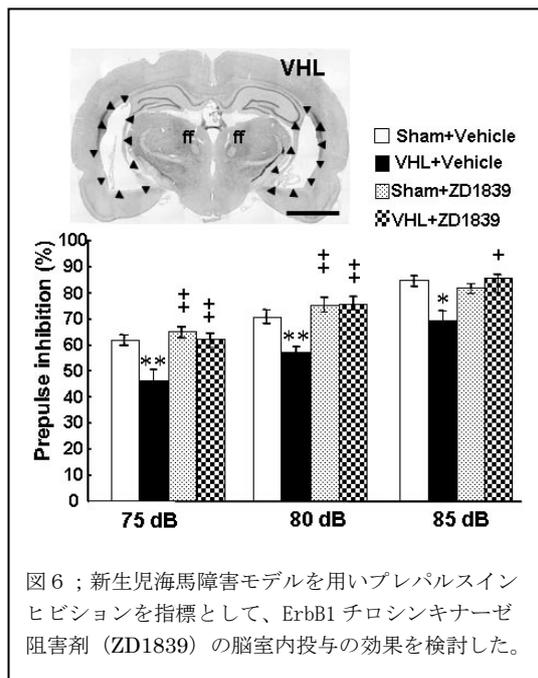


図6 ; 新生児海馬障害モデルを用いプレパルスインヒビションを指標として、ErbB1 チロシンキナーゼ阻害剤 (ZD1839) の脳室内投与の効果を検討した。

上記の EGF や NRG1 のドーパミン神経に対する栄養作用から、そのシグナル阻害剤には抗ドーパミン神経作用や抗精神病薬活性がある可能性が推察された。そこで EGF や NRG1 のチロシンキナーゼ型受容体 (ErbB) に対する分子標的阻害剤の効果を調べることにした。用いた分子標的薬 (PD153035, ZD1839, OSI-774) は、ErbB 受容体を標的とする抗がん剤であり、極めて特異性が高いことが示されている。残念ながらこれらの分子標的薬はキアノゾリン骨格を有し、脳血液関門の透過は期待できなかったため、ミニ浸透圧ポンプを用いて脳室内への慢性 (2 週間) 投与を実施し

た。本研究では、統合失調症モデルとして新生児海馬障害モデルを利用した。ZD1839 の統合失調症モデルへの慢性脳内投与は、ドーパミン機能と関連性が高いといわれるプレパルスインヒビション障害、ラテント学習障害を顕著に改善した（図 6）。運動量や体重には目立った影響は観察されなかった。その他の ErbB 分子標的薬もほぼ同様の効果を発揮した。

(2) 研究成果の今後期待される効果

このドーパミン神経に対する栄養因子の研究から以下の 3 点が明らかになった。1)ドーパミン神経発達は脆弱であり、末梢からの過剰な栄養因子 EGF や NRG1 のシグナルはドーパミン神経発達を異常にする。2)この発達障害の一部は生涯にわたって持続し、ドーパミンに関連する脳機能を傷害する。3)逆にそのシグナル阻害剤は、抗ドーパミン活性を発揮し、統合失調症に関連する認知行動異常を改善する能力がある。これらの新規の知見は、ドーパミン神経発達と深いかかわりの有る統合失調症や注意欠陥多動性障害の分子病態メカニズムとの関連性を示唆し、その病態研究を推進するばかりでなく、その治療薬にもヒントを与えるものである。

4. 6 ドーパミン神経による認知機能制御の行動生理・薬理学的な評価

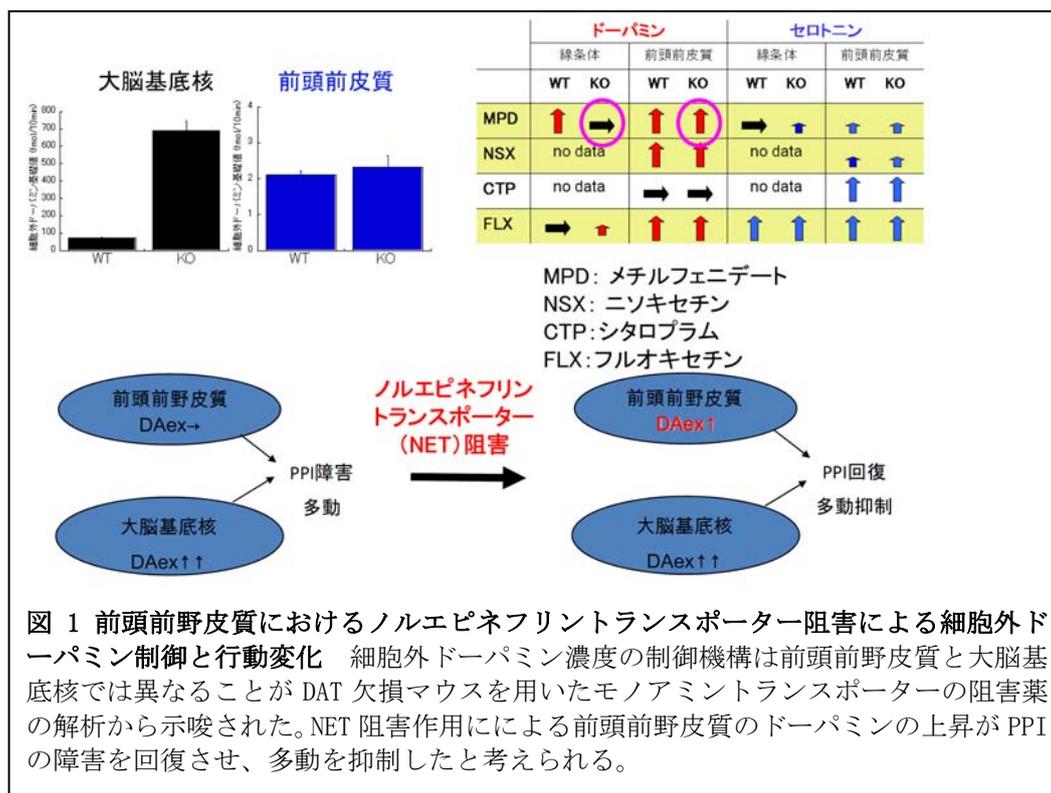
(東北大学大学院 曾良グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

1. 動物モデルを用いた発達障害の病態解析

AD/HD は主に小児期に発症し、不注意や多動などの障害を示すが、思春期以降その症状が変化する。治療薬としては中枢刺激薬、選択的ノルエピネフリントランスポーター (NET) 阻害薬、アドレナリン $\alpha 2$ 作動薬等が用いられている。ドーパミントランスポーター (DAT) を欠損したマウスは、線条体、側坐核などの領域において細胞外ドーパミン濃度が約 10 倍に上昇し、ドーパミン神経伝達が過剰となっている。この DAT 欠損マウスでは移所運動量が顕著に増加しており AD/HD 様の行動を示し、症状は中枢刺激薬の一つであるメチルフェニデートによって改善される。

本研究では、第一に、メチルフェニデートによる多動性の改善効果のメカニズムを検討した。Binding assay による各モノアミントランスポーターへの親和性の報告から、メチルフェニデートはコカイン類似の非特異的モノアミントランスポーター阻害作用を有するとされていたが、ノルエピネフリントランスポーター (NET) に比べてセロトニントランスポーター (SERT) への親和性は極めて低い。従って、DAT 欠損マウスにおいては、メチルフェニデートは NET を阻害することにより過活動を抑制した可能性が考えられた。我々が行った脳内微小透析法による検討では、メチルフェニデート投与により野生型マウスでは前頭前野皮質、線条体両部位で細胞外ドーパミン濃度が上昇したが、DAT 欠損マウスでは、前頭前野



皮質の細胞外ドーパミン濃度のみが上昇し、線条体の細胞外ドーパミン濃度は変化しなかった (図 1 上パネル)。DAT 欠損マウスの細胞外ドーパミン濃度の基礎値は、線条体では野生型マウスの 10 倍だが、前頭前野皮質では野生型と同等であった。これは、線条体では細胞外ドーパミンの再取り込みを DAT が特異的に行うため、DAT が欠損すると細胞外に放出されたドーパミンの再取り込みが行われず、細胞外ドーパミン濃度が増加するためと考えられる。一方、前頭前野皮質では DAT の発現が少なく、DAT よりも豊富に発現している NET が補完的に細胞外に放出されたドーパミンの再取り込みを行っているため、前頭前野皮質の細胞外ドーパミンは DAT 欠損の影響を受けないと推察された。前頭前野皮質において、NET による細胞外ドーパミンの補完的取り込みが行われていることを示唆する所見は複数報告されている。野生型、DAT 欠損マウスともに、メチルフェニデートにより前頭前野皮質の細胞外ドーパミン濃度が上昇したのは、NET 阻害により細胞外ドーパミンの再取り込みが阻害されたためと考えられた。前頭前野皮質へのドーパミン受容体アゴニスト投与により、中枢刺激薬の急性運動刺激効果が減弱することが報告されており、野生型マウスでは同時に線条体で DAT 阻害により細胞外ドーパミンが著明に増加するために運動量が増加するが、DAT 欠損マウスでは前頭前野皮質の細胞外ドーパミンのみが増加し、NET 阻害により増加する細胞外ノルエピネフリンとともに運動抑制効果に関与する可能性が推察された。

DAT 欠損マウスの過活動は、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤であるニソキセチンやトモキセチンの投与によって用量依存性に抑制された。トモキセチンは SERT への親和

性はニソキセチンよりもやや高いが、NET への親和性はニソキセチンとほぼ同程度であり、両薬剤はほぼ同様の薬理作用を有すると考えられる。これら 2 種類の薬剤の効果も、メチルフェニデートと同様の機序であると考えられ、NET 阻害が DAT 欠損マウスの多動抑制効果に関与する可能性は極めて高いものと思われた (図 1 下パネル)。AD/HD の治療薬であるメチルフェニデートは 6 歳未満の幼児における有効性は確立していない (メチルフェニデート徐放剤添付文書情報: ヤンセンファーマ)。ヒトの幼児に相当する 4 週齢の若齢 DAT 欠損マウスにメチルフェニデートを投与したが、8~12 週齢 (成体) とは異なり多動を抑制しないことを見いだした (図 2)。一方、選択的ノルエピネフリントランスポーター (NET) 阻害薬であるニソキセチン 10 週齢 (成体) 同様に 4 週齢の若齢 DAT 欠損マウスにおいても多動を抑制した。若齢 DAT 欠損マウスにおいてメチルフェニデートの反応が消失していた結果は、AD/HD の動物モデルとして初めて治療薬の反応性が週齢によって異なることを明らかにした。

統合失調症は思春期以降に発症する精神疾患である。統合失調症では認知機能障害を反映すると考えられている生理学的な指標の一つである PPI が障害されている。この PPI は DAT 欠損マウスでも障害されていることから、DAT 欠損マウスは AD/HD のみならず統合失調症の病態を反映する動物モデルの一つであると考えられる。ニソキセチンは、野生型および DAT 欠損マウスともに、内側前頭前野皮質、眼窩前頭皮質、側坐核シェル、扁桃体外側基底核、背側海馬、腹側海馬、腹側被蓋野において有意に c-Fos 陽性細胞数を増加させた (図 3)。また、側坐核へのニソキセチン局所投与は野生型および DAT 欠損マウスともに PPI に影響を示さなかったが、内側前頭前野へのニソキセチン投与は野生型マウスの PPI には影響を及ぼさずに、DAT 欠損マウスの PPI を有意に改善させた。さらに、ニソキセチンは内側前頭前野、眼窩前頭前野のグルタミン酸作動性の錐体細胞や側坐核シェル領域の GABA 作動性神経

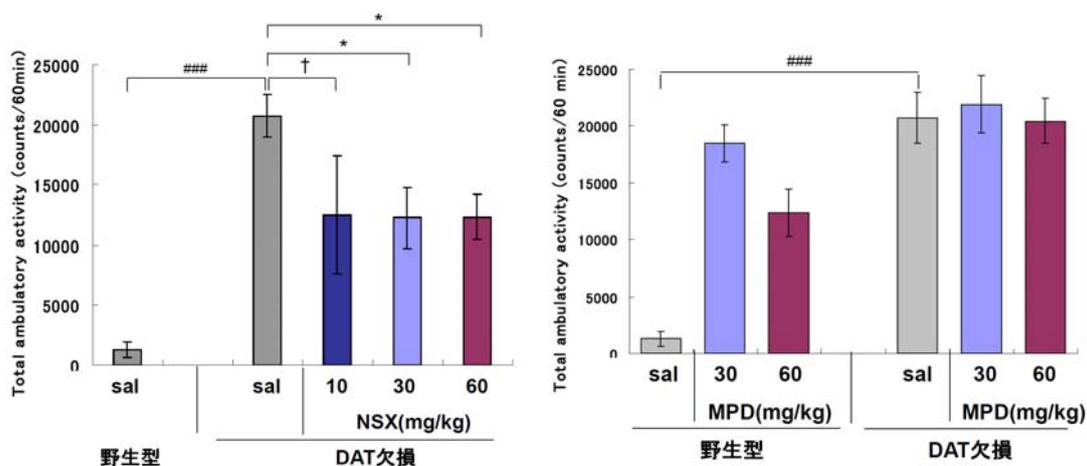


図 2 若齢 DAT 欠損マウスにおけるメチルフェニデート (MPD) あるいはニソキセチン (NSX) による移所運動量の変化 非選択的モノアミントランスポーター阻害薬 MPD は若齢 DAT 欠損マウスの多動を抑制しなかったが、選択的 NET 阻害薬 NSX は多動を抑制した。

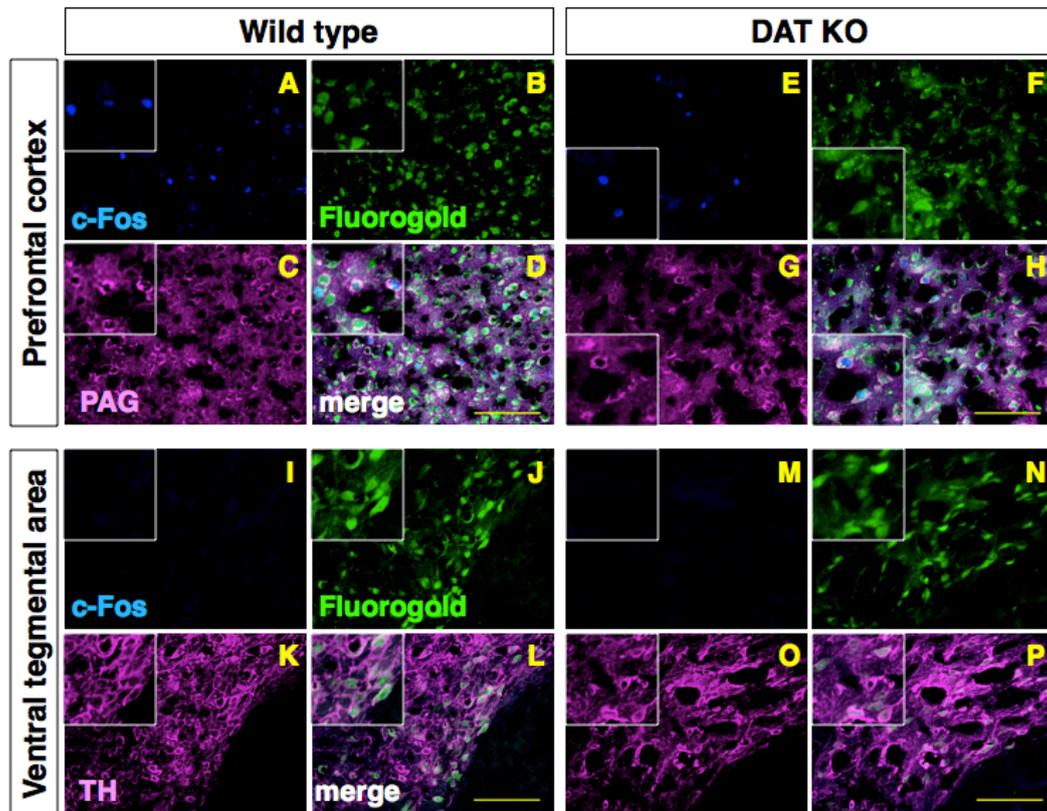


図3 ニソキセチン投与によって活性化された神経回路の同定 神経活動マーカーc-Fos (A, E, I, M; 青)、グルタミン酸作動性神経マーカーphosphate-activated glutaminase: PAG (C, G; マゼンタ)、ドーパミン作動性神経マーカーtyrosine hydroxylase: TH (K, O; マゼンタ) と側坐核への逆行性神経トレーサーフルオロゴールド投与による標識 (B, F, J, N; 緑) と合成像 (D, H, L, P; merge)。野生型マウス (Wild type) および DATKO マウスに溶媒 (Saline) あるいはニソキセチン 10mg/kg (NSX10) を投与した。

を活性化させた (図 3)。神経回路標識法により、ニソキセチンが内側前頭前野皮質から側坐核シェルに投射するグルタミン酸作動性神経を活性化させることが明らかになった。

ニソキセチンは、MK-801 投与による PPI 障害を有意に改善し、移所運動量の増加を有意に抑制した。また、DAT 欠損マウスが Y 字型迷路試験において障害を示し、その障害をニソキセチンが有意に改善させることが明らかになった。しかし、ニソキセチンは、MK-801 による Y 字型迷路試験の障害には効果を示さなかった。病態仮説の異なる 2 種類の統合失調症動物モデルに対して、ニソキセチンは異なる薬理作用を示した。これはニソキセチンがドーパミン神経伝達過剰状態のときとグルタミン酸神経伝達低下状態のときに対して各々異なる作用をもつことを示している。また、移所運動量の増加、PPI 障害、空間作業記憶の障害をもつ DAT 欠損マウスと MK-801 急性投与マウスにおいて、行動障害の生物学的基盤が異なることが示唆された。さらに、選択的 NET 阻害薬であるニソキセチンは脳の様々な領域を活性化させ、特に前頭前野皮質に作用することにより、側坐核シェル領域へのグルタミン酸神経の入力を増加させることによって DAT 欠損マウスの PPI 障害を改善させること

が示唆された。

統合失調症において前頭前野皮質において皮質の厚さの減少や錐体細胞の大きさの減少、樹状突起上のスパインの形成低下と脳由来神経栄養因子 (BDNF) の低下等が報告されている。我々は DAT 欠損マウスにおいて統合失調症患者と同様に前頭前野領域での BDNF 量が半減していることを見出した (図 4)。BDNF は神経細胞の生存・成長・シナプスの形成や維持、可塑性を制御する因子であることから、DAT 欠損マウスにおける前頭前野皮質での錐体細胞樹状突起上のスパイン数を検討したところ、DAT 欠損マウスにおいて野生型マウスに比して有意に減少していた。このため DAT 欠損マウスの呈する認知機能障害は前頭前野皮質領域の神経発達障害により引き起こされた可能性がある。

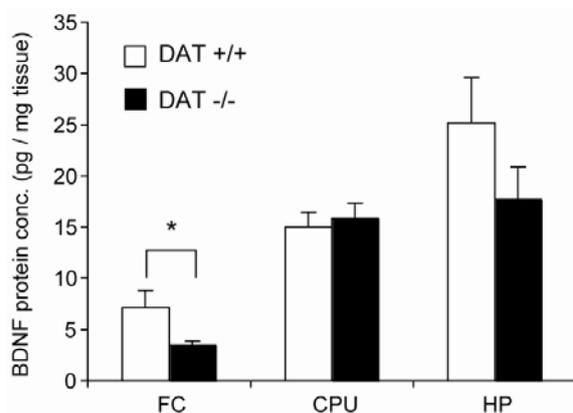


図 4 DAT 欠損マウス前頭前野皮質での BDNF 発現の減少

FC: 前頭前野皮質
CPU: 線条体
HP: 海馬

2. ヒトにおける認知機能障害の生理学的測定法と認知機能評価バッテリーの開発

驚愕反応のプレパルス・インヒビション (PPI) は、動物モデルのみならずヒトにおける認知機能障害の数少ない生理学的指標の一つであると考えられている。ヒトの PPI 測定には知覚刺激による眼輪筋への運動出力を筋電図測定装置を用いて間接的に測定したものである。そこで、我々は、主観的に直接知覚された刺激強度が、その直前にプレパルスを与えることで減弱する現象、Prepulse Inhibition of Perceived Stimulus Intensity (PPI-PSI) を用いて、「知覚刺激強度の判断」による知覚情報制御の直接的測定法を開発し、健常対照群と統合失調症患者群における PPI-PSI を比較検討した。我々が施行した PPI-PSI において、特定のトリアルにおいて“総合的”統合失調症尺度とした統合失調症の一般的な陽性症状や陰性症状と有意に相関するだけでなく、特に、“思考障害性”統合失調症尺度として取り上げた“幻覚、解体した思考、不自然な思考内容”という中脳辺縁系ドーパミン神経伝達過剰を反映すると想定されている統合失調症に特徴的な陽性症状と良く相関した。PPI-PSI は精神病症状の重症度の目安として役に立つだけでなく、機能画像研究などにおける大脳基底核・辺縁系などの皮質下ドーパミン機能とも相関する可能性があり、統合失調症におけるドーパミン神経伝達異常を反映する有益な精神生理学的指標の一つとなることが示唆された。

次に、我々は認知機能障害との関連を詳細に検討するため、包括的な心理テストバッテリーである MATRICS (Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) の日本語版の開発に取り組んだ。統合失調症の認知機能障害は、就労への可能性やコミュニティへの適応度、長期入院の必要性などの機能的転帰を左右するとされ、認知機能改善にむけた治療が重視されている。ただし、認知機能改善の治療法の承認には、特定の企業や研究グループの利便性のために選択された評価項目からなる神経心理検査ではなく、信頼性・妥当性や機能的予後との関連性について実証的証拠のある認知機能評価バッテリーの使用が推奨される。統合失調症における認知機能障害を主要な領域に分類する方法については、米国の MATRICS 神経認知委員会が中心となり、比較的最近コンセンサスが得られた。これまでの膨大な文献が整理・再検討された結果、7つの独立した認知機能領域(処理速度、注意/覚醒、作業記憶、言語学習、視覚学習、推論と問題解決、社会認知)が主要な要素として抽出された。

以上に基づき、これら 7 領域を評価するための検査方法の選別が統合失調症患者を用いて行われ、10 の下位テストにより構成される MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) が開発された。MCCB は米食品医薬品局 (FDA) により、国際標準となりうる認知機能評価法として承認されている。本邦では我々が米国 MATRICS 本部と専任契約を結び、研究用 MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版 (MCCB-J) の開発を行った。

MCCB 下位検査のうち、言語・文化的な影響を受けやすいと考えられるマイヤー・サロヴェイ・カルーソー感知能テスト：感情の管理 (MSCEIT ME) の信頼性・妥当性を検討するため、MSCEIT ME 日本語版と 5 因子性格検査 (NEO-FFI) の相関分析を行い、基準関連妥当性の検討を行った。MSCEIT 得点は調和性とのみ有意な相関を示し、MSCEIT ME 日本語版の妥当性を支持する結果であった。次に、MSCEIT ME 日本語版が統合失調症患者の社会認知障害を測定するツールとして有効かどうかの検討を行った。一般健常者サンプルを用いて、統合失調症型パーソナリティ傾向との関連性を検討したところ、同傾向が高まると MSCEIT 得点が低下することが示された。また、統合失調症患者と健常者の MSCEIT 得点を算出したところ、統合失調症患者群は健常者群よりも有意に得点が低いことが示された (図 5)。以上のことから、MCCB 下位テストの中で文化の影響を最も受けやすい MSCEIT ME が有効に機能することが示された。さらに、MCCB 日本語版全体の有効性を検討するため、統合失調症患者と健常者に MCCB-J を実施し、米国版の基準で両群の下位検査の T 得点を比較した。その結果、統合失調症群の T 得点は健常者群よりも有意に低く、MCCB 全体の有効性が確認された。

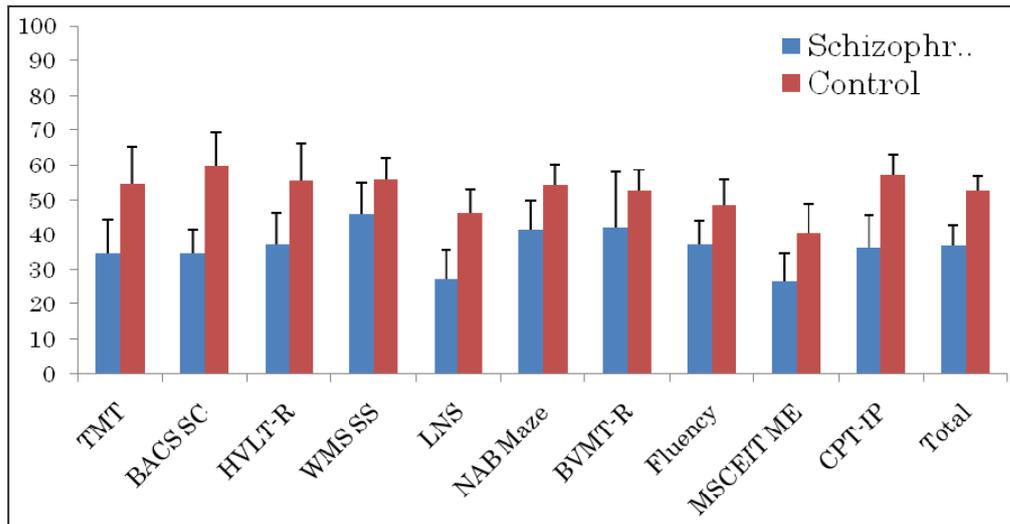


図 5 包括的認知機能テストバッテリー (MATRICS-CCB) 日本語版における各認知機能領域の T スコア TMT (トレイルメイキングテスト:パート A); BACS SC (統合失調症認知機能簡易評価尺度: 符号課題); HVLIT-R (ホプキンス言語学習テスト改訂版); WMS-SS (ウエクスラー記憶検査第 3 版: 視覚性記憶範囲); LNS (語音整列); NAB Maze (神経心理学評価バッテリー: 迷路); BVMT-R (簡易視空間記憶テスト改訂版); Fluency (カテゴリー流暢性: 動物の名前); MSCEIT (マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト: 感情の管理); CPT-IP (持続的注意集中検査-同一ペア)

(2) 研究成果の今後期待される効果

ドーパミン神経による認知機能制御について、AD/HD の動物モデルの一つと考えられるドーパミントランスポーター (DAT) 欠損マウスを用いて、移所運動量の変化やプレパルスインヒビション (PPI) における情報処理障害を指標に解析を行ってきた。これらの行動変化に内側前頭前野皮質から側坐核に投射するグルタミン酸作動性神経の活性化が関与することが示唆された。最近、DAT 欠損マウスにおける多動などの行動の機序として Akt、GSK-3 β のリン酸化レベルの低下による GSK-3 活性の上昇などのシグナル伝達の変化が報告されている。今後は、Akt-GSK3 β シグナリングに関わる分子の発現変化を、タンパク質発現やリン酸化を定量することによってドーパミン神経による認知機能制御を明らかにしていきたい。DAT 欠損マウスの前頭葉では脳由来神経栄養因子 (BDNF) タンパク質が半減し、錐体細胞の樹状突起スパインが野生型マウスと比較して減少することが示された。DAT 欠損マウスにおける過剰なドーパミン神経伝達が神経発達にどのような影響を与えているかについて、今後、シナプス形成等の形態学的な解析を進めて行く計画である。DAT 欠損マウスにおいて中枢刺激薬であるドーパミン間接作動薬が AD/HD の治療薬として用いられているが、その応答が成体と若齢期で異なっていたことを明らかにした。今後、ドーパミン神経による認知機能制御が思春期を境にどのように変化するかについて明らかにすることは、神経発達障害の病態の解明に大きく貢献すると思われる。

ヒトでの認知機能障害の評価は MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版

(MCCB-J) の開発は、ドーパミン神経伝達の役割の検討に有用なツールを提供できる。MCCB-J は 7 つの独立した認知機能領域を包括的に評価できることから、ドーパミン神経伝達の変化が注意、情報処理速度、言語性・視覚性記憶、作業記憶、推理や問題解決能力、実行機能などの認知機能障害のどの要素の障害と深い関連を有するかについて明らかにすることが期待される。

§ 5 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 102 件)

小林グループ

1. Kato, S., Kobayashi, K., Inoue, K., Kuramochi, M., Okada, T., Yaginuma, H., Morimoto, K., Shimada, T., Takada, M., and Kobayashi, K. A lentiviral strategy for highly efficient retrograde gene transfer by pseudotyping with fusion envelope glycoprotein. *Hum. Gene Ther.* (2010). Online article. doi:10.1089/hum.2009.179
2. Kobayashi, K., Masuda, T., Takahashi, M., Miyazaki, J., Nakagawa, M., Uchigashima, M., Watanabe, M., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., and Kobayashi, K. Rho/Rho-kinase signaling controls axon patterning of a specified subpopulation of cranial motor neurons. *Eur. J. Neurosci.* (2010). doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07554.x.
3. Umeda, T., Takashima, N., Nakagawa, R., Maekawa, M., Ikegami, S., Yoshikawa, T., Kobayashi, K., Okanoya, K., Inokuchi, K., and Osumi, N. Evaluation of Pax6 mutant rat as a model for autism. *PLoS One* (2010). 5(12): e15500(2010). doi: 10.1371/journal.pone.0015500
4. Tsutsui, Y., Nishizawa, K., Kai, N., and Kobayashi, K. Lever pressing responses under a fixed-ratio schedule of mice with 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletion in the nucleus accumbens. *Behav. Brain Res.* 217(2011), 60-66 (2010). doi:10.1016/j.bbr.2010.10.002
5. Contini, M., Lin, B., Kobayashi, K., Okano, H., Masland, R. H., and Raviola, E. Synaptic input of ON-bipolar cells onto the dopaminergic neurons of the mouse retina. *J. Comp. Neurol.* 518(11), 2035-2050 (2010). doi: 10.1002/cne.22320
6. Kiyokage, E., Pan, Y., Shao, Z., Kobayashi, K., Szabo, Y., Yanagawa, Y., Obata, K., Okano, H., Toida, K., Puche, A. C., Shipley, M. T. Molecular identity of periglomerular and short axon cells. *J. Neurosci.* 30(3), 1185-1196 (2010). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3497-09.2010
7. Biagioli, M., Pinto, M., Cesselli, D., Zaninello, M., Lazarevic, D., Simone, R., Vlachouli, C., Plessy, C., Bertin, N., Beltrami, A., Kobayashi, K., Gallo, V., Ferrer, I., Santoro, C., Rivella, S., Beltrami, C. A., Carninci, P., Raviola, E., Gustincich, S. Unexpected expression of α - and β -globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106(36), 15454-15459 (2009). doi: 10.1073/pnas.0813216106
8. Mosharov, E. V., Larsen, K. E., Kanter, E., Phillips, K. A., Wilson, K., Schmitz, Y., Krantz, D. E., Kobayashi, K., Edwards, R. H., Sulzer, D. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron* 62(2), 218-229 (2009). doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.033
9. Sheela, Rani. C. S., Elango, N., Wang, S-S., Kobayashi, K., Strong, R. Identification of an activator protein-1-like Sequence as the glucocorticoid response element in the rat tyrosine hydroxylase gene. *Mol. Pharmacol.* 75(3), 589-598 (2009). doi: 10.1124/mol.108.051219

10. Cooper, M. A., Kobayashi, K., Zhou, R. Ephrin-A5 regulates the formation of the ascending midbrain dopaminergic pathways. *Dev. Neurobiol.* 69(1), 36-46 (2009). doi: 10.1002/dneu.20685
11. Hao, M., Anderson, R. B., Kobayashi, K., Whittington, P. M., Young, H. M. The migratory behavior of immature enteric neurons. *Dev. Neurobiol.* 69(1), 22-35 (2009). doi: 10.1002/dneu.20683
12. Stewart, A. L., Anderson, R. B., Kobayashi, K., Young, H. M. Effects on NGF, NT-3, and GDNF family members on cell migration and neurite outgrowth from pelvic ganglia in embryonic and newborn mice. *BMC Dev. Biol.* 8, 73 (2008). doi: 10.1186/1471-213X-8-73.
13. Kobayashi, T., Kai, N., Kobayashi, K., Fujiwara, T., Akagawa, I., Onda, M., Kobayashi, K. Transient silencing of synaptic transmitter release from specific neuronal types by recombinant tetanus toxin light chain fused to antibody variable region. *J. Neurosci. Methods* 175(1), 125-132 (2008). doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.08.014.
14. Wakamatsu, M., Ishii, A., Iwata, S., Sakagami, J., Ukai, Y., Ono, M., Kanbe, D., Muramatsu, S. I., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., and Yoshimoto, M. Selective loss of nigral dopamine neurons induced by overexpression of truncated human α -synuclein in mice. *Neurobiol. Aging* 29(4), 574-585 (2008). doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.017
15. Appleyard, S. M., Marks, D., Kobayashi, K., Okano, H., Low, M. J., and Andresen, M. C. Visceral afferents directly activate catecholamine neurons in the solitary tract nucleus. *J. Neurosci.* 27(48), 13292-13302 (2007). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3502-07.2007
16. Miura, M., Saino-Saito, S., Masuda, M., Kobayashi, K., and Aosaki, T. Compartment-specific modulation of GABAergic synaptic transmission by μ -opioid receptor in the mouse striatum with green fluorescent protein-expressing dopamine islands. *J. Neurosci.* 27(36), 9721-9728 (2007). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2993-07.2007
17. Wakamatsu, M., Ishii, A., Ukai, Y., Sakagami, J., Iwata, S., Ono, M., Matsumoto, K., Nakamura, A., Tada, N., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., and Yoshimoto, M. Accumulation of phosphorylated α -synuclein dopaminergic neurons of transgenic mice that express human α -synuclein. *J. Neurosci. Res.* 85, 1819-1825 (2007). doi: 10.1002/jnr.21310
18. Saino-Saito, S., Cave, J. W., Akiba, Y., Sasaki, H., Goto, K., Kobayashi, K., Berlin, R. A., and Baker, H. ER81 and CaMKIV identify anatomically and phenotypically defined subsets of mouse olfactory bulb interneurons. *J. Comp. Neurol.* 502(4), 485-496 (2007). doi: 10.1002/cne.21293
19. Kobayashi, K. Controlled cell targeting system to study the brain neural circuitry. *Neurosci. Res.* 58(2), 118-123 (2007). doi:10.1016/j.neures. 2007.01.012
20. Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., and Kobayashi, K. Efficient gene transfer via retrograde transport in rodent and primate brains using a human

- immunodeficiency virus type 1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. *Hum. Gene Ther.* 18(11), 1141-1152 (2007). doi: 10.1089/hum.2007.082.
21. Jomphe, C., Lemelin, P.-L., Okano, H., Kobayashi, K., Trudeau, L.-E. Bidirectional regulation of dopamine D2 and neurotensin NTS1 receptors in dopamine neurons. *Eur. J. Neurosci.* 24(10), 2789-2800 (2006). doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05151.x
 22. Sato, S., Chiba, T., Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Tsukada, H., Hatano, T., Fukuda, T., Yasoshima, Y., Kai, N., Kobayashi, K., Mizuno, Y., Tanaka, K., Hattori, N. Decline of endogenous dopamine release in parkin-deficient mice revealed by ex vivo autoradiography. *J. Neurosci. Res.* 84, 1350-1357 (2006). doi: 10.1002/jnr.21032
 23. Meurer, K., Teismann, P., Peters, K., Göricke, B., Lingor, P., Schlachetzki, J., Kobayashi, K., Dietz, G. P.H., Schulz, J.B., Bähr, M., Schneider, A., Weishaupt, J. H. Granulocyte-colony stimulating factor is neuroprotective in a model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 97(3), 675-686 (2006). doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03727.x
 24. Rawal, N., Castelo-Branco, G., Sousa, K. M., Kobayashi, K., Okano, H., Arenas, E. Dynamic temporal and cell type-specific expression of Wnt signaling components in the developing midbrain. *Exp. Cell Res.* 312(9), 1626-1636 (2006). doi: 10.1016/j.yexcr.2006.01.032
 25. Kai, N., Iwase, K., Imai, K., Nakahira, E., Soma, M., Ohtsuka, S., Yagi, T., Kobayashi, K., Koga, H., Takiguchi, M., Yuasa, S. Altered gene expression in the subdivisions of the amygdala of Fyn-deficient mice as revealed by laser capture microdissection and mKIAA cDNA array analysis. *Brain Res.* 1073/1074, 60-70 (2006). doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.042
 26. Arttamangkul, S., Torrecilla, M., Kobayashi, K., Okano, H., Williams, J.T. Separation of μ -opioid receptor desensitization and internalization: endogenous receptors in primary neuronal cultures. *J. Neurosci.* 26(15), 4118-4125 (2006). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0303-06.2006
 27. Kobayashi, K., Nagatsu, T. Molecular genetics of tyrosine 3-monooxygenase and inherited diseases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 338(1), 267-270 (2005). doi: 10.1016/j.bbrc.2005.07.186
 28. Jomphe, C., Bourque, M.-J., Fortin, G., St-Gelais, F., Okano, H., Kobayashi, K., Trudeau, L.-E. Use of TH-GFP transgenic mice as a source of identified dopaminergic neurons for physiological studies in postnatal cell culture. *J. Neurosci. Methods* 146(1), 1-12 (2005). doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.01.014
 29. Matsusaka, T., Xin, J., Niwa, S., Kobayashi, K., Akatsuka, A., Hashizume, H., Wang, Q., Pastan, I., Fogo, B. A., Ichikawa, I. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16(4), 1013-1023 (2005). doi: 10.1681/ASN.2004080720
 30. Pignatelli, A., Kobayashi, K., Okano, H., Belluzzi, O. Functional properties of dopaminergic neurones in the mouse olfactory bulb. *J. Physiol.* 564(Pt-2), 501-514 (2005). doi: 10.1113/jphysiol.2005.084632.

31. Yasoshima, Y., Kai, N., Yoshida, S., Shiosaka, S., Koyama, K., Kayama, F., Kobayashi, K. Subthalamic neurons coordinate basal ganglia function through differential neural pathways. *J. Neurosci.* 25(34), 7743-7753 (2005). doi:10.1523/JNEUROSCI.1904-05.2005

高田グループ

32. Saga, M., Hirata, Y., Takahara, D., Inoue, K., Miyachi, S., Nambu, A., Tanji, J., Takada, M., Hoshi, E. Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor area in macaques. *Eur. J. Neurosci.* (2010). doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07492.x.
33. Iwata, K., Miyachi, S., Imanishi, M., Tsuboi, Y., Kitagawa, J., Teramoto, K., Hitomi, S., Shinoda, M., Kondo, M., Takada, M. Ascending multisynaptic pathways from the trigeminal ganglion to the anterior cingulate cortex. *Exp. Neurol.* (2010). 227(1), 69-78(2010). doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.013
34. Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Imanishi, M., Ninomiya, T., Tsukada, M., Yanagawa, Y., Fukai, T., Takada, M. Prototypic seizure activity driven by mature hippocampal fast-spiking interneurons. *J. Neurosci.* 30(41), 13679-13689 (2010). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1523-10.2010
35. Toyoda, H., Saito, M., Okazawa, M., Hirao, K., Sato, H., Abe, H., Takada, K., Funabiki, K., Takada, M., Kaneko, T., Kang, Y. Protein kinase G dynamically modulates TASK1-mediated leak K⁺ currents in cholinergic neurons of the basal forebrain. *J. Neurosci.* 30(16), 5677-5689 (2010). doi: 10.1523/JNEUROSCI.5407-09.2010
36. Hashimoto, M., Takahara, D., Hirata, Y., Inoue, K., Miyachi, S., Nambu, A., Tanji, J., Takada, M., Hoshi, E. Motor and nonmotor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. *Eur. J. Neurosci.* 31(8), 1402-1413 (2010). doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07151.x
37. Zheng, Y., Watakabe, A., Takada, M., Kakita, A., Namba, H., Takahashi, H., Yamamori, T., Nawa, H. Expression of ErbB4 in substantia nigra dopamine neurons of monkeys and humans. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33(4), 701-706 (2009). doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.021
38. Hatanaka, N., Tokuno, H., Nambu, A., Takada, M. Transdural Doppler ultrasonography monitors cerebral blood flow changes in relation to motor tasks. *Cereb. Cortex* 19(14), 820-831 (2009). doi: 10.1093/cercor/bhn129
39. Tachibana, Y., Kita, H., Chiken, S., Takada, M., Nambu, A. Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 27(1), 238-253 (2008). doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05990.x
40. Kanamatsu, T., Otuki, T., Tokuno, H., Nambu, A., Takada, M., Okamoto, K., Watanabe, H., Umeda, M., Tsukada, Y. Changes in the rates of the tricarboxylic acid (TCA) cycle and glutamine synthesis in the monkey brain with hemiparkinsonism induced by intracarotid infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): studies by non-invasive ¹³C-magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res.* 1181, 142-148 (2007). doi:

10.1016/j.brainres.2007.08.051

41. Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Imanishi, M., Fukai, T., Takada, M. Distinct types of ionic modulation of GABA actions in pyramidal cells and interneurons during electrical induction of hippocampal seizure-like network activity. *Eur. J. Neurosci.* 25(9), 2713–2725 (2007). doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05543.x
42. Okamoto, H., Isomura, Y., Takada, M., Fukai, T. Temporal integration by stochastic recurrent network dynamics with bimodal neurons. *J. Neurophysiol.* 97(6), 3859–3867 (2007). doi: 10.1152/jn.01100.2006
43. Tsubo, Y., Takada, M., Reyes, A., Fukai, T. Layer and frequency dependences of phase response properties of pyramidal neurons in rat motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 25(11), 3429–3441 (2007). doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05579.x
44. Yasuda, T., Miyach, S., Kitagawa, R., Wada, K., Nihira, T., Ren, Y. R., Hirai, Y., Ageyama, N., Terao, K., Shimada, T., Takada, M., Mizuno, Y., Mochizuki, H. Neuronal specificity of alpha-synuclein toxicity and effect of parkin co-expression in primates. *Neuroscience* 144(12), 743–753 (2007). doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.09.052
45. Saito, M., Murai, Y., Bae, Y., Akaike, T., Takada, M., Kang, Y. Two opposing roles of 4-AP-sensitive K⁺ current in initiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. *J. Neurophysiol.* 96(4), 1887–1901 (2006). doi: 10.1152/jn.00176.2006
46. Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Takada, M. Comparable GABAergic mechanisms of hippocampal seizure-like activity in post-tetanic and low-Mg²⁺ conditions. *J. Neurophysiol.* 95(3), 2013–2019 (2006). doi: 10.1152/jn.00238.2005
47. Miyachi, S., Lu, X., Inoue, S., Iwasaki, T., Koike, S., Nambu, A., Takada, M. Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. *J. Neurosci.* 25(10), 2547–2556 (2005). doi: 10.1523/JNEUROSCI.4186-04.2005
48. Kaneda, K., Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Takada, M. Region-specific modulation of electrically induced synchronous oscillations in the rat hippocampus and cerebral cortex. *Neurosci. Res.* 52(1), 83–94 (2005). doi: 10.1016/j.neures.2005.01.012
49. Hatanaka, N., Tokuno, H., Nambu, A., Inoue, T., Takada, M. Input–output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. *J. Comp. Neurol.* 492(2), 401–425 (2005). doi: 10.1002/cne.20730
50. Kaneda, K., Tachibana, Y., Imanishi, M., Kita, H., Shigemoto, R., Nambu, A., Takada, M. Down-regulation of metabotropic glutamate receptor 1 α in globus pallidus and substantia nigra of parkinsonian monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 22(12), 3241–3254 (2005). doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04488.x

宮地グループ

51. Kitagawa, R., Miyachi, S., Hanawa, H., Takada, M., Shimada, T. Differential characteristics of HIV-based versus SIV-based lentiviral vector systems: Gene

delivery to neurons and axonal transport of expressed gene. *Neurosci. Res.* 57(4), 550-8 (2007). doi: 10.1016/j.neures.2006.12.016

52. Lu, X., Miyachi, S., Ito, Y., Nambu, A., Takada, M. Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 25(8), 2374-82 (2007). doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05482.x
53. Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., Takada, M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci. Res.* 56(3), 300-8 (2006). doi: 10.1016/j.neures.2006.07.012

初山グループ

54. Yoshikawa, G., Momiyama, T., Oya, S., Takai, K., Tanaka, J., Higashiyama, S., Saito, N., Kirino, T. & Kawahara, N. Induction of striatal neurogenesis and generation of region-specific functional mature neurons after ischemia by growth factors. *J. Neurosurg.* 113(4), 835-850 (2010). doi: 10.3171/2010.2.JNS09989
55. Momiyama, T. Developmental increase in D₁-like dopamine receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission through P/Q-type channel regulation in the basal forebrain of rats. *Eur. J. Neurosci.* 32(4), 579-590 (2010). doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07306.x
56. Sasaki, J., Kofuji, S., Itoh, R., Momiyama, T., Takayama, K., Murakami, H., Chida, S., Tsuya, Y., Takasuga, S., Eguchi, S., Asanuma, K., Horie, Y., Miura, K., Davis, M., Mitchell, C., Yamazaki, M., Hirai, H., Takenawa, T., Suzuki, A. & Sasaki, T. The Pdlns(3,4)P2-phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature* 465(7297), 497-501 (2010). doi: 10.1038/nature09023
57. Tanaka, Y., Furuyashiki, T., Momiyama, T., Namba, H., Mizoguchi, A., Mitsumori, T., Kayahara, T., Shichi, H., Kimura, K., Matsuoka, T., Nawa, H., Narumiya, S. Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and regulates dopamine level in the dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.* 30(12), 2338-2346 (2009). doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.07021.
58. Momiyama, T., Fukazawa, Y. D₁-like dopamine receptors selectively block P/Q-type calcium channels to reduce glutamate release onto cholinergic basal forebrain neurones of immature rats. *J. Physiol.* 580(Pt-1), 103-117 (2007). doi: 10.1113/jphysiol.2006.125724
59. Momiyama, T., Zaborszky, L. Somatostatin presynaptically inhibits both GABA and glutamate release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *J. Neurophysiol.* 96(2), 686-94 (2006). doi: 10.1152/jn.00507.2005 0022-3077/06
60. Uchida, K., Momiyama, T., Okano, H., Yuzaki, M., Koizumi, A., Mine, Y., Kawase, T. Potential functional neuronal repair with grafted neural stem cells of early embryonic neuroepithelial origin. *Neurosci. Res.* 52(3), 276-286 (2005). doi: 10.1016/j.neures.2005.03.015

61. Mizuno, M., Shibuya, M., Zheng, Y., Eda, T., Kato, T., Takatsu, K., Nawa, H. Antipsychotic potential of quinazoline ErbB1 inhibitors in a schizophrenia model established with neonatal hippocampal lesioning. *J. Pharm. Sci.* 114(3), 320-331(2010). doi: 10.1254/jphs.10099FP
62. Mizuno, M., Kawamura, H., Ishizuka, Y., Sotoyama, H., Nawa, H. The anthraquinone derivative emodin attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and startle response in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97(2), 392-8 (2010). doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.009
63. Watanabe, Y., Someya, T., Nawa, H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64(3), 217-230 (2010). doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02094.x
64. Qi, S., Mizuno, M., Yonezawa, K., Nawa, H., Takei, N. Activation of mammalian target of rapamycin signaling in spatial learning. *Neurosci. Res.* 68(2), 88-93 (2010). doi: 10.1016/j.neures.2010.06.008
65. Shibuya, M., Komi, E., Wang, R., Kato, T., Watanabe, Y., Sakai, M., Ozaki, M., Someya, T., Nawa, H. Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: an influence of its genetic polymorphism. *J. Neural Transm.* 117(7), 887-895 (2010). doi: 10.1007/s00702-010-0418-3
66. Kato, T., Abe, Y., Sotoyama, H., Kakita, A., Kominami, R., Hirokawa, S., Ozaki, M., Takahashi, H., Nawa, H. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* (2010) doi: 10.1038/mp.2010.10
67. Takei, N., Kawamura, M., Ishizuka, Y., Kakiya, N., Inamura, N., Namba, H., Nawa, H. Brain-derived neurotrophic factor enhances the basal rate of protein synthesis by increasing active eukaryotic elongation factor 2 levels and promoting translation elongation in cortical neurons. *J. Biol. Chem.* 284(39), 26340-26348 (2009). doi: 10.1074/jbc.M109.023010
68. Abe, Y., Namba, H., Zheng, Y., Nawa, H. In situ hybridization reveals developmental regulation of ErbB1-4 mRNA expression in mouse midbrain: implication of ErbB receptors for dopaminergic neurons. *Neuroscience* 161(1), 95-110 (2009). doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.022
69. Ishiguro, H., Koga, M., Horiuchi, Y., Noguchi, E., Morikawa, M., Suzuki, Y., Arai, M., Niizato, K., Iritani, S., Itokawa, M., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Kunugi, H., Sasaki, T., Takahashi, M., Watanabe, Y., Someya, T., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H., Arinami, T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36(4), 756-765 (2010). doi: 10.1093/schbul/sbn160
70. Namba, H., Zheng, Y., Abe, Y., Nawa, H. Epidermal growth factor administered in the periphery influences excitatory synaptic inputs onto midbrain dopaminergic neurons in postnatal mice. *Neuroscience* 158(4), 1731-1741 (2009). doi:

10.1016/j.neuroscience.2008.10.057

71. Abe, Y., Nawa, H., Namba, H. Activation of epidermal growth factor receptor ErbB1 attenuates inhibitory synaptic development in mouse dentate gyrus. *Neurosci. Res.* 63(2), 138-148 (2009). doi: 10.1016/j.neures.2008.11.005
72. Tsuda, N., Mizuno, M., Yamanaka, T., Komurasaki, T., Yoshimoto, M., Nawa, H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates. *Brain Dev.* 30(8), 533-543 (2008). doi: 10.1016/j.braindev.2008.01.006
73. Iwakura, Y., Nawa, H., Sora, I., Chao, M. V. Dopamine D1 receptor-induced signaling through TrkB receptors in striatal neurons. *J. Biol. Chem.* 283(23), 15799-15806 (2008). doi: 10.1074/jbc.M801553200
74. Ishizuka, Y., Kakiya, N., Nawa, H., Takei, N. Leucine induces phosphorylation and activation of p70S6K in cortical neurons via the system L amino acid transporter. *J. Neurochem.* 106(2), 934-942 (2008). doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05438.x
75. Mizuno, M., Sotoyama, H., Narita, E., Kawamura, H., Namba, H., Zheng, Y., Eda, T., and Nawa, H. A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J. Neurosci.* 27(38), 10116-10127 (2007).doi: 10.1523/JNEUROSCI.2368-07.2007
76. Tohmi, M., Tsuda, N., Zheng, Y., Mizuno, M., Sotoyama, H., Shibuya, M., Kawamura, M., Kakita, A., Takahashi, H., and Nawa, H. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. *Neuroscience* 150(1), 234-250 (2007). doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.08.034
77. Mizuno, M., Kawamura, H., Takei, N., and Nawa H. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J. Neural Transm.* 115(3), 521-530 (2008). doi: 10.1007/s00702-007-0867-5
78. Shishido, Y., Tanaka, T., Piao, Y. S., Araki, K., Takei, N., Higashiyama, S., Nawa, H. Activity-dependent shedding of heparin-binding EGF-like growth factor in brain neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 348(3), 963-970 (2006). doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.129
79. Sotoyama, H., Namba, H., Takei, N., Nawa, H. Neonatal exposure to epidermal growth factor induces dopamine D(2)-like receptor supersensitivity in adult sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 191(3), 783-792 (2007). doi: 10.1007/s00213-006-0595-9
80. Nagano, T., Namba, H., Abe, Y., Aoki, H., Takei, N., Nawa, H. In vivo administration of epidermal growth factor and its homologue attenuates developmental maturation of functional excitatory synapses in cortical GABAergic neurons. *Eur. J. Neurosci.* 25(2), 380-390 (2007). doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05297.x

曾良グループ

81. Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I., Ohnishi, T., Obata, N., Iwayama, Y., Haga, S.,

- Toyota, T., Ujike, H., Arai, M., Ichikawa, T., Nishida, A., Tanaka, Y., Furukawa, A., Aikawa, Y., Kuroda, O., Niizato, K., Izawa, R., Nakamura, K., Mori, N., Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Iyo, M., Sora, I., Matsushita, M., Okazaki, Y., Yoshikawa, T., Miyata, T., Itokawa, M. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67(6), 589-97 (2010).
82. Kobayashi, H., Ujike, H., Iwata, N., Inada, T., Yamada, M., Sekine, Y., Uchimura, N., Iyo, M., Ozaki, N., Itokawa, M., Sora, I. The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. *Behav. Brain Funct.* 6, 50 (2010). doi: 10.1186/1744-9081-6-50
83. Frye, C. A., Sora, I. Progesterone reduces hyperactivity of female and male dopamine transporter knockout mice. *Behav. Brain Res.* 209(1), 59-65 (2010). doi: 10.1016/j.bbr.2010.01.015
84. Li, B., Arime, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knock out mice. *Eur. J. Pharmacol.* 25; 628(1-3), 104-107 (2010). doi: 10.1016/j.ejphar.2009.11.036
85. Hall, F. S., Li, X. F., Randall-Thompson, J., Sora, I., Murphy, D. L., Lesch, K. P., Caron, M., Uhl, G. R. Cocaine conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. *Neuroscience* 162(4), 870-80 (2009). doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.058
86. Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Caron, M., Uhl, G. R. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav. Pharmacol.* 19(5-6), 566-74 (2008). doi: 10.1097/FBP.0b013e32830cd80f
87. Ito, M., Numachi, Y., Ohara, A., Sora, I. Hyperthermic and lethal effects of methamphetamine: Roles of dopamine D1 and D2 receptors. *Neurosci. Lett.* 438(3), 327-9 (2008) doi:10.1016/j.neulet.2008/04.034
88. Uhl, G. R., Drgon, T., Liu, Q. R., Johnson, C., Walther, D., Ujike, H., Komiyama, T., Harano, M., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iyo, M., Iwata, N., Yamada, M., Sora, I., Chen, C. K., Liu, H. C., Lin, S. K. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from two samples. *Arch. Gen. Psychiatry* 65(3), 345-355 (2008).
89. Kishimoto, M., Ujike, H., Motohashi, Y., Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. *Biol. Psychiatry* 15:63(2), 191-196. (2008). doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.019
90. Numachi, Y., Ohara, A., Yamashita, M., Fukushima, S., Kobayashi, H., Hata, H., Watanabe, H., Hall, F. S., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Uhl, G. R., and Sora, I. Methamphetamine-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. *Eur. J. Pharmacol.* 572, 120-128 (2007). doi: 10.1016/j.ejphar.2007.06.022

91. Yamamoto, H., Kamegaya, E., Hagino, Y., Imai, K., Fujikawa, A., Tamura, K., Enokiya, T., Yamamoto, T., Takeshima, T., Koga, H., Uhl, G. R., Ikeda, K., and Sora, I. Genetic deletion of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in mesencephalic neurons in primary culture. *Neurochem. Int.* 51, 237–244 (2007). doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.022
92. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A., and Iyo, M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am. J. Psychiatry* 164, 1105-1114 (2007). doi: 10.1176/appi.ajp.164.7.1105
93. Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, F. S., Uhl, G. R., and Sora, I. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology* 193(1), 55-62 (2007). doi: 10.1007/s00213-007-0749-4
94. Numachi, Y., Shen, H., Yoshida, S., Fujiyama, K., Toda, S., Matsuoka, H., Sora, I., Sato, M. Methamphetamine alters expression of DNA methyltransferase 1 mRNA in rat brain. *Neurosci. Lett.* 414, 213–217 (2007). doi: 10.1016/j.neulet.2006.12.052
95. Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., Sora, I. Identification of a risk haplotype of the α -synuclein gene in sporadic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21(12), 2157-64 (2006). doi: 10.1002/mds.21142
96. Yamashita, M., Fukushima, S., Shen, H., Hall, F. S., Uhl, G. R., Numachi, Y., Kobayashi, H., Sora, I. Norepinephrine transporter blockade can normalize the prepulse inhibition deficits found in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 31(10), 2132-2139. (2006). doi: 10.1038/sj.npp.1301009
97. Yamamoto, H., Imai, K., Kamegaya, E., Takamatsu, Y., Irigoien, M., Hagino, Y., Kasai, S., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel ϵ 2 subunit and kinesins in the mouse brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1074, 97–103 (2006). doi: 10.1196/annals.1369.009
98. Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., Sora, I. Correlation of Tau gene polymorphism with age at onset of Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 405, 202–206 (2006) doi:10.1016/j.neulet.2006.06.057
99. Ide, S., Kobayashi, H., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Tanaka, K., Shen, H., Iwahashi, K., Itokawa, M., Minami, M., Satoh, M., Ikeda, K., Sora, I. Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J.* 6(3), 179-188 (2006). doi: 10.1016/j.neulet.2006.06.057
100. Kobayashi, H., Hata, H., Ujike, H., Harano, M., Inada, T., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Ozaki, N., Itokawa, M., Naka, M., Ide, S., Ikeda, K., Numachi, Y., Sora, I. Association analysis of delta-opioid receptor gene

polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. *Am. J. Med. Genet.* 141B, 482-486 (2006). doi: 10.1002/ajmg.b.3033

101. Arai, M., Yamada, K., Toyota, T., Obata, N., Haga, S., Yoshida, Y., Nakamura, K., Minabe, Y., Ujike, H., Sora, I., Ikeda, K., Mori, N., Yoshikawa, T., Itokawa, M. Association between polymorphisms in the promoter region of the sialyltransferase 8B (SIAT8B) gene and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59, 652-659 (2006). doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.016
102. Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Kishida, M., Hagino, Y., Hara, Y., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 137(1-2), 40-46 (2005). doi: 10.1016/j.molbrainres.2005.02.028

(2) その他の著作物 (総説、書籍など)

① 詳細情報

(国内(和文)誌 60 件、国際(欧文)誌 10 件)

・国内(和文)誌

小林グループ

1. 小林和人、深堀良二、岡田佳奈、小林とも子、線条体ニューロン欠損マウス、モデル動物利用マニュアル (2010).in press.
2. 深堀良二、小林和人、イムノトキシン細胞標的法を用いた直接路・間接路の機能解析、*Brain and Nerve*, 61(4), 412-418 (2009).
3. 小林憲太、小林和人、ドーパミンによるドーパミンニューロンの選択的障害、*Clinical Neuroscience* 28(1), 8-9 (2010).
4. 小林和人、深堀良二、甲斐信行、岡田佳奈、小林とも子、道具的学習と行動制御を研究する モデル実験動物、*生体の科学* 61(1),47-52 (2010).
5. 小林和人、深堀良二、イムノトキシン細胞標的法、*実験医学* 26(12), 195-202 (2008).
6. 甲斐信行、小林和人、基底核と記憶、*分子精神医学* 8(4), 10-15 (2008).
7. 小林和人、ニューロンネットワーク解析の新技术：組換え体イムノトキシンを利用した細胞標的法、*化学と生物* 45(1), 16-20 (2007).
8. 甲斐信行、小林和人、ドーパミン伝達による行動発現システムの制御、*蛋白質核酸酵素* 53(4), 565-572 (2008).
9. 八十島安伸、小林和人、線条体のドーパミン神経伝達による行動制御、*実験医学* 24 (15), 75-83 (2006).
10. 小林和人、ニューロンネットワーク解析の新技术、組換え体イムノトキシンを利用した細胞標的法、*化学と生物* 45(1), 16-20 (2007).

高田グループ

11. 高田昌彦、井上謙一、高次脳機能の解明と精神・神経疾患の克服のためのサルモデル、*生体の科学*「特集 脳科学のモデル実験動物」 61, 53-58. (2010).
12. 高田昌彦、井上謙一、宮地重弘 狂犬病ウイルスによる多シナプス性神経路の解析法、*Brain and Nerve*「特集 神経回路解析法の最近の進歩」 62, 221-230 (2010).
13. 高田昌彦、概論、*Brain and Nerve*「特集 大脳基底核—分子基盤から臨床まで」 61(4), 338-339 (2009).
14. 高田昌彦、学会印象記 第38回北米神経科学大会、*Brain and Nerve* 61(5), 616-617 (2009).
15. 高田昌彦、大脳基底核の神経回路とパーキンソン病における病態神経生理、*日本臨床*「増刊号 パーキンソン病」 139-145 (2009).
16. 高田昌彦、パーキンソン病克服にむけた新規遺伝子治療法の開発、*Medical Bio* (7), 48-53(2009).
17. 高田昌彦、大脳基底核とパーキンソン病の病態生理、*Frontiers in Parkinson Disease* 1 (2), 24-27 (2008)
18. 高田昌彦、井上謙一、サル類モデル、*老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック*、日本基礎老化学会編、アドスリー、78-87 (2008).
19. 高田昌彦、大脳基底核の生理、病態生理、*Clinical Neuroscience* (臨床神経科学) メインテーマ「Parkinson 病 - What's new?」 25, 25-27 (2007).
20. 高田昌彦、概論、統合的脳研究の目指すもの、*実験医学* 増刊「脳機能研究の新展開」、狩野方伸、高田昌彦、伊佐正 編、24, 2226-2229 (2006).
21. 高田昌彦、磯村宜和、高次脳機能を探る一帯状皮質運動野を例として、*バイオ研究マスターシリーズ*「脳・神経科学集中マスター」 88-98 (2005).
22. 高田昌彦、宮地重弘、前頭前野の神経回路、*神経研究の進歩*「特集 前頭前野機能の最前線—基礎から臨床まで」 49, 482-490(2005).

籾山グループ

23. 籾山俊彦、カルシウムチャネルの多様性：カルシウムチャネルサブユニットの多様な機能、*生体の科学* 61, 414-415 (2010).
24. 籾山俊彦、中枢神経興奮薬、*リップンコットシリーズ イラストレイテッド薬理学* 第4版 140-150 (2009).
25. 籾山俊彦、線条体 GABA 性シナプス伝達修飾とその生後発達 (佐藤公道、辻 省次 et al. 編) GABA: 最新の話題, *New Frontiers of Neurotransmitter Research, Excerpta Medica / Elsevier Japan* 37-56 (2006).

那波グループ

26. 那波宏之、武井延之、発達因子・調節リガンド、ErbB1-4、*生体の科学* 61(5) 印刷中.
27. 那波宏之、坂井美和子、サル霊長類を用いた統合失調症モデル、*精神科治療学* 24(3), 391-396 (2009)..
28. 那波宏之、尾崎美和子、統合失調症とニューレグリン1、*Schizophrenia Frontier* 10(3), 226-230 (2009).
29. 渡部雄一郎、那波宏之、染矢俊幸、モデル動物を用いた統合失調症病態解析、*脳と精神の医学* 20(3), 213-220 (2009).
30. 那波宏之、渡部雄一郎、染矢俊幸、統合失調症におけるサイトカインの機能と役割、*Brain Medical* 20(2), 167-172 (2008).
31. 那波宏之、渋谷雅子、坂井美和子、統合失調症の発達障害仮説と創薬、*Medical Science Digest* 34(13), 575-578 (2008).

曾良グループ

32. 曾良一郎、石原佳奈、笠原好之、山本秀子、池田和隆、中枢刺激薬の分子標的としてのモノアミントランスポーター、*実験行動薬理学*、社団法人日本薬理学会編、武田弘志、辻稔、赤池昭紀、編、263-271 (2010).
33. 曾良一郎、ドパミンと依存、*精神科臨床リュミエール*、中山書店 16, 204-205 (2010).
34. 曾良一郎、薬物依存の脆弱性要因、*実験医学*、28(5), 38-42 (2010).
35. 曾良一郎、久保有美子、有銘預世布、笠原好之、佐藤拓、脳内報酬系を担うドーパミン神経伝達、*現代のエスプリ*、「ADHD 薬物療法の新時代」4, 124-133 (2010).
36. 曾良一郎、[国内学会トピックス]、特集：統合失調症と生活習慣、第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会、*Schizophrenia Frontier* 11(1), 69-70 (2010).
37. 曾良一郎、佐々木一益、痛みがあると薬物依存になりにくいというのは本当か？、*Clinical Neuroscience 別冊* 28(5), 581 (2010).
38. 曾良一郎、内海修、シナプスの病態 薬物依存症、*Clinical Neuroscience* 28(8), 982-930 (2010).
39. 笠原好之、有銘預世布、福井麻美、内海修、曾良一郎、コカイン依存研究の動向、薬物依存の臨床各論—最新動向—、*日本臨床* 68(8), 1479-1485 (2010).
40. 曾良一郎、第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会シンポジウム（神経可塑性と向精神薬の作用機序）特集にあたって、*日本神経精神薬理学雑誌* 30(3), 101 (2010).
41. 曾良一郎、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in

Schizophrenia Consensus Cognitive Battery (MATRICS-CCB)日本語版について
Japanese version of MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)、第27回 国際神経精神薬理学会 ニュースレター *CINP 2010.9*(2010).

42. 曾良一郎、笠原好之、内海修、久保有美子、富田博秋、池田和隆、AD/HD の遺伝要因解明の現状、*分子精神医学* 9(3), 262 - 267 (2009).
43. 池田和隆、高松幸雄、萩野洋子、曾良一郎、メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響、*日本神経精神薬理学雑誌* 29, 121-123 (2009).
44. 曾良一郎、福井麻美、池田和隆、笠原好之、Atomoxetine のプロフィールと薬理作用～特集 Atomoxetine の導入でAD/HD 治療はどう変わるか?～、*臨床精神薬理* 12(9), 1951-1956 (2009).
45. 佐藤拓、兼田康宏、住吉チカ、住吉太幹、曾良一郎、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) の開発-統合失調症治療への導入を目指して-、*臨床精神薬理* 13(2), 289-296 (2010).
46. 小林秀昭、曾良一郎、メタンフェタミン依存、～特集 精神疾患の遺伝子は、本当に見つかったのか?～、*分子精神医学* 10(1), 17-26 (2010)
47. 曾良一郎、特集 II AD/HD の新しい薬物療法、メチルフェニデートの依存リスク、*精神科* 12(4), 310-315 (2008)
48. 曾良一郎、笠原好之、トランスポーターの遺伝子改変動物と精神神経疾患. 中枢神経系のトランスポーターをめぐって、*Clinical Neuroscience*、中外医学社 10(26), 1081-1083 (2008).
49. 曾良一郎、福井麻美、注意欠陥多動性障害(ADHD)とモノアミントランスポーター、中枢神経系のトランスポーターをめぐって、*Clinical Neuroscience*、中外医学社 10(26), 1146-1147 (2008).
50. 曾良一郎、猪狩もえ、池田和隆、薬物依存とメチルフェニデート. シンポジウム「AD/HD の薬物療法-メチルフェニデートを巡って-」、*精神神経学雑誌* 110(10), 941-945 (2008).
51. 奥山真紀子、曾良一郎、[監修]. AD/HD を理解するための講演キット「発達過程からみたメチルフェニデートの依存リスク」(日本 AD/HD 研究会編)アルタ出版株式会社 (2008).
52. 曾良一郎、薬物依存の分子病態、*実験医学* 25(13), 179-184 (2007).
53. 曾良一郎、猪狩もえ、山本秀子、池田和隆、依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター、*日本薬理学雑誌* 130(6), 450-454 (2007).
54. 曾良一郎、福島攝、山本秀子、池田和隆、ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウス、シンポジウム 4 AD/HD 研究の新機軸-基礎と臨床のクロストーク-、*脳と精神の医学* 18(4), 279-283 (2007).
55. 曾良一郎、オピオイド受容体 Opioid receptor、*KEY WORD 精神*、第4版 (樋口輝

彦、神庭重信、染矢俊幸、宮岡等編) 先端医学社 150-151 (2007).

56. 曾良一郎、伊藤美紀、沼知陽太郎、違法ドラッグと覚せい剤の精神神経毒性と標的分子への作用機序、*医学のあゆみ* 217(13), 1152-1154 (2006).
57. 曾良一郎、第3回 Schizophrenia 研究会 講演紹介、*臨床精神薬理* 9(8), 1964-1702 (2006).
58. 曾良一郎、有銘預世布、前頭葉のモノアミン神経伝達による行動制御機構、*実験医学* 24(15), 84-89 (2006)
59. 曾良一郎、朴英善、モノアミン神経伝達と「こころの病」、*Bionics* 24(11), 40-45 (2006).
60. 曾良一郎、こころの病と脳内神経伝達物質、*こころの病・脳の病* (NPO 人脳の世紀推進会議編)9-27 (2006).

・国際 (欧文) 誌

小林グループ

1. Kobayashi, K., Fukabori, R., and Kai, N. Functional circuitry analysis in rodents using neurotoxins/immunotoxins. In *Neuromethods* (ed Alexei M) *Humana Press Inc., Totowa, NJ.* (2010). in press.

高田グループ

2. Takada, M., Inoue, K., Miyachi, S., Okado, H., Nambu, A. Prevention of calbindin recruitment into nigral dopamine neurons from MPTP-induced degeneration in *Macaca fascicularis*. In: *The Basal Ganglia IX* (Groenewegen HJ, Voorn P, Berendse HW, Mulder AB, Cools AR, eds), *New York: Springer* 377-385. (2009).
3. Isomura, Y., Fujiwara-Tsukamoto, Y., Takada, M. A network mechanism underlying hippocampal seizure-like synchronous oscillations. *Neurosci Res*, 61, 227-233. (2008).
4. Takada, M., Kaneda, K., Tachibana, Y., Imanishi, M., Kita, H., Shigemoto, R., Nambu, A. Downregulation of a metabotropic glutamate receptor in parkinsonian basal ganglia. In: *The Basal Ganglia VIII* (Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, eds), *New York: Springer* 255-263 (2005).
5. Nambu, A., Tachibana, Y., Kaneda, K., Tokuno, H., Takada, M. Dynamic models of basal ganglia function and Parkinson's disease. In: *The Basal Ganglia VIII* (Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, eds), *New York: Springer* 307-312 (2005).
6. Okamoto, H., Isomura, Y., Takada, M., Fukai, T. Combined modeling and extracellular recording studies of up and down transitions of neurons in awake or behaving monkeys. In: *The Basal Ganglia VIII* (Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, eds), *New York: Springer* 555-562 (2005).

梶山グループ

7. Momiyama T. Developmental changes in the calcium channel and D1-like receptors involved in the glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. Edt. Fisher A & Hanin I., *Medimond S.r.l. International Proceedings* 299-305 (2009).

曾良グループ

8. Sora, I., Li, B., Igari, M., Hall, F. S., Ikeda, K. Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. in *Ann. N.Y. Acad. Sci. Volume 1187 Addiction Reviews 2009*, edited by George R. Uhl, 218 – 246 Boston, MA (USA): Wiley-Blackwell. (2010).
9. Hall FS, Sora I, Perona MTG, Uhl GR. The role of the serotonin transporter in drug reward: Gene knockout studies. In: Kaluev A (ed.) *Experimental models in serotonin transporter research. New York: Nova Science Publishers.* 244-269 (2010).
10. Sora I, Li B, Fumushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *International Review Of Neurobiology.* 85: 29-33 (2009). doi: 10.1016/S0074-7742(09)85003-4

(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 53 件、国際会議 14 件)

・国内会議

小林グループ

1. 小林和人、行動の学習と定着のしくみ、CREST6 回公開シンポジウム、東京、2010 年 10 月
2. 小林和人、高頻度逆行性輸送ウイルスベクターを用いた神経回路操作技術、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会、仙台、2010 年 9 月
3. 小林和人、高頻度逆行性輸送ベクターを用いた神経回路操作技術、脳プロ分科会、札幌、2010 年 7 月
4. 小林和人、ドーパミン伝達と学習行動を媒介する神経回路、第 87 回日本生理学会、盛岡、2010 年 5 月
5. 小林 和人、脳内遺伝子導入のための高頻度逆行性輸送ベクターの開発：脳機能解析と遺伝子治療の新しいツールとして、JST Innovation Bridge JST 基礎研究シーズ報告会、東京、2010 年 2 月
6. 小林和人、高頻度逆行性輸送ベクターの脳科学研究への応用、脳科学研究推進プロジェクト分科会、京都、2009 年 12 月
7. 小林和人、学習と行動を制御する神経回路メカニズムの解析、脳科学研究教育センター・シンポジウム、札幌、2009 年 12 月

8. 小林和人、学習と行動を司る脳のネットワーク、CREST 第 5 回公開シンポジウム、東京、2009 年 11 月
9. 小林和人、遺伝子の働きを使って行動制御の仕組みをひもとく、CREST 第 4 回公開シンポジウム、東京、2008 年 11 月
10. 加藤成樹、小林憲太、小林和人：逆行性軸索輸送される HIV-1 由来レンチウイルスベクターの開発、第 31 回日本神経科学学会、東京、2008 年 7 月
11. 小林 和人、アカデミアにおける環境整備、生化学分子生物学合同年会、横浜、2007 年 12 月 12 日
12. 小林和人、基底核研究へ向けた遺伝子改変技術、第 22 回日本基底核研究会、旭川、2007 年 8 月 25 日
13. Kazuto Kobayashi: Molecular Biological Approaches for Functional Dissection of the Neural Circuit Mechanism, Tamagawa-Riken mini-Workshop on Integrative Brain Research, 町田、2007 年 8 月 4 日
14. 小林 和人、ドーパミン神経伝達による脳機能統合の神経回路メカニズム、日本農芸化学会シンポジウム、東京、2007 年 3 月 27 日
15. 小林和人、Noradrenergic modulation of retrieval of reconsolidated memory、第 29 回日本神経科学学会シンポジウム、京都、2006 年 7 月 19 日
16. 小林和人、ドーパミン伝達による脳神経回路の統合、第 9 回神経伝達物質研究会、東京、2005 年 9 月
17. 小林和人、ノルアドレナリン伝達と記憶再生障害 (Noradrenaine transmission and memory retrieval deficit)、第 48 回日本神経化学会シンポジウム、福岡、2005 年 9 月
18. 小林和人、ドーパミン伝達による行動制御の神経回路メカニズム (Neural Circuit Mechanism of Behavioral Control Dependent on Dopamine Transmission)、第 28 回日本神経科学学会シンポジウム、横浜、2005 年 7 月

高田グループ

19. 高田昌彦、視床運動核の生理、小脳ループ、大脳基底核ループの差と不随意運動、第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS、京都、2010 年 10 月 7 日
20. 高田昌彦、我が国から発信する霊長類脳科学研究の新しい展開、東北大学包括的脳科学研究・教育推進センター設立記念シンポジウム、仙台市、2010 年 1 月 16 日
21. 高田昌彦、ウイルスベクターを用いた霊長類脳への遺伝子導入、富山大学医学部、富山、2009 年 12 月 21 日
22. 高田昌彦、ウイルスベクターを用いた霊長類モデル作出と遺伝子治療、シンポジウム「霊長類を用いた精神神経疾患モデルの現況と展望」、第 52 回日本神経化学大会、伊香保、2009 年 6 月 23 日

23. 高田昌彦、ウイルスベクターを用いた霊長類脳への遺伝子導入：遺伝子治療研究への応用. 第 3 回分子イメージング研究センターシンポジウム「脳科学における分子イメージングの将来像」、放射線医学総合研究所、千葉、2009 年 1 月 22 日
24. 高田昌彦、ウイルスやウイルスベクターを用いた霊長類脳研究の新展開. 平成 20 年度「統合脳」5 領域 冬の公開シンポジウム、学術総合センター、東京、2008 年 12 月 12 日
25. 高田昌彦、遺伝子治療研究におけるカニクイザルの有用性. 第 12 回予防衛生協会セミナー「サル類を安全に取り扱う為に」、予防衛生協会、つくば、2008 年 11 月 28 日
26. Takada M. Application of recombinant viral vectors to primate brain research: Gene therapy for Parkinson's disease. 基礎生物学研究所研究会「遺伝子導入法の神経研究への応用」、基礎生物学研究所、岡崎、2008 年 2 月 8 日
27. 高田昌彦、ウイルスベクターを用いたパーキンソン病に対する遺伝子治療の試み、第 17 回神経科学の基礎と臨床、大阪、2007 年 12 月 8 日
28. 高田昌彦、ウイルスやウイルスベクターを用いた脳科学のためのサルの感染実験、新潟脳神経研究会特別例会、新潟、2007 年 11 月 20 日
29. 高田昌彦、新規ウイルスベクターを用いたパーキンソン病に対する遺伝子治療の試み、日本医科大学ハイテクリサーチセンター公開シンポジウム「高度先端医療技術開発研究プロジェクト」、東京、2007 年 6 月 23 日
30. 高田昌彦、大脳基底核：臨床家から解剖学者への質問状、第 24 回関東機能的脳外科カンファレンス、東京、2007 年 4 月 7 日
31. 高田昌彦、ジストニアの病理：生理学的、解剖学的視点から考える. 第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 21 日

宮地グループ

32. 宮地重弘、ウイルスを用いた多シナプス性神経連絡の解析、第 114 回日本解剖学会総会 シンポジウム、岡山、2009 年 3 月 28 日
33. 瀬瀬大輔、選択的投射ニューロン破壊法の開発ー脳の処理機構の詳細な解明を目指して、第 37 回ホミニゼーション研究会「霊長類学の未来をさぐる」、犬山、2008 年 3 月 8 日
34. 瀬瀬大輔、運動皮質 - 視床下核投射選択的破壊による運動の障害、生理学研究所研究会「大脳皮質—大脳基底核連関と前頭葉機能」、岡崎、2008 年 1 月 17 日
35. 宮地重弘、神経科学者の遺伝子技術への期待、京都大学霊長類研究所共同利用研究プログラム 「霊長類ゲノムと脳・感覚研究の最前線」、犬山、2007 年 9 月 7 日

初山グループ

36. 初山俊彦、単ドーパミン性ニューロンからのドーパミン遊離機構の解析. 第 87 回日本生理学会シンポジウム、盛岡、2010 年 5 月 20 日

37. 初山俊彦、L-PIP 欠損マウス線条体ニューロンの電気生理学的特性.第 84 回日本生理学会大会シンポジウム、大阪、2007 年 3 月 20 日
38. 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、前橋、2006 年 3 月 29 日
39. 初山俊彦、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 回日本神経科学学会シンポジウム、横浜、2005 年 7 月 26 日

那波グループ

40. 那波宏之、統合失調症とモデル動物でのサイトカインシグナル異常：創薬ターゲットの可能性、第 29 回フォーラム富山創薬、富山、2009 年 10 月 2 日
41. 那波宏之、水野誠、外山英和、鄭英君、加藤泰介、阿部佑一、坂井美和子、澁谷雅子、江田岳誉、王冉、荒木一明、石塚佑太、武井延之、岩倉百合子、難波寿明、統合失調症とそのモデル動物における上皮成長因子受容体群 (E r b B) の分子病態貢献、第 32 回日本神経科学学会大会、E l s e v i e r シンポジウム、名古屋、2009 年 9 月 18 日
42. 那波宏之、外山英和、水野誠、加藤泰介、岩倉百合子、武井延之、岩倉百合子、難波寿明、炎症性サイトカインによるドーパミン神経回路発達の脆弱性と統合失調症、第 40 回日本神経精神薬理学会大会、仙台、2010 年 9 月 15 日－17 日
43. Hiroyuki Nawa. Molecular and behavioral analyses of a non-human primate model for schizophrenia. 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 (BMB2008)、神戸、2008 年 12 月 12 日
44. 那波 宏之：名城大学学術フロンティア特別講演会、名古屋、2008 年 5 月 27 日
45. 那波宏之、統合失調症の網羅的分子病態にみられた脳内炎症以上を分子標的とする創薬への試み、第 15 回日本精神行動遺伝医学会、小平、2007 年 11 月 7 日

曾良グループ

46. 曾良一郎、講演：包括的認知機能評価テストバッテリー(MATRICES-CCB) 日本語版. 第 2 回認知機能評価講演会、米子、2010 年 2 月 10 日
47. 曾良一郎、特別講演：報酬・ストレスにおけるドーパミン・オピオイド神経伝達の役割、第 70 回日本心身医学会東北地方会、仙台、2010 年 2 月 27 日
48. 曾良一郎、兼田康宏、治験教育セミナー講演：MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB) 日本語版の紹介、第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009 年 11 月 13 日－15 日
49. 曾良一郎、教育講演：基底核の進化と役割の変化. モノアミン系の役割と相互作用、第 24 回日本大脳基底核研究会、東京、2009 年 8 月 1 日
50. 曾良一郎、精神疾患の分子基盤、第 2 回ソニーコンピュータサイエンス研究所 (CSL)

設立 20 周年記念連続講演会、東京、2008 年 5 月 26 日

51. 曾良一郎、薬物依存の薬理的メカニズムについて、コンサータ錠発売記念講演会、東京、2008 年 2 月 16 日
52. 曾良一郎、特別講演：モノアミン神経伝達と情動・認知機能、2006 年ニューロトランスミッター研究会、弘前、2006 年 1 月 27 日
53. 曾良一郎、脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか？、第 8 回若手研究者のための生命科学セミナー“ストレスから精神疾患に迫る”-ストレスが脳を変える-、東京、2005 年 10 月 14 日

・国際会議

小林グループ

1. Kobayashi, K. Basal ganglia circuit that controls acquisition and performance of learning. International Conference for Physiological Sciences, 岡崎, 2010 年 12 月 16 日 - 18 日
2. Kobayashi, K. and Okada, K. Generating animal models for the central nervous system diseases by immunotoxin cell targeting. 2nd International Congress of Antibodies (ICA), Beijing, 2010 年 3 月 24 日 - 26 日
3. Kobayashi, K. Neural circuit mechanisms underlying dopamine-dependent behaviors. Multidisciplinary approaches to basal ganglia functions. XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS), 京都, 2009 年 7 月 27 日 - 8 月 1 日
4. Kobayashi, K. Molecular biological approaches for functional dissection of the brain neural circuitry. Rutgers University seminar, New Jersey, 2008 年 11 月 20 日

高田グループ

5. Takada, M. Application of recombinant viral vectors to primate brain research: Gene therapy for Parkinson's disease, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA, 2010 年 6 月 17 日 - 18 日
6. Takada, M. Cerebral network for behavioral control: parietal/temporal-prefrontal-motor links. 56th NIBB Conference, 岡崎, 2010 年 3 月 13 日

那波グループ

7. Hiroyuki, Nawa. The EGF-dependent Vulnerability of Dopaminergic Circuit Organization; Implication in Schizophrenia etiology. NGF2010 Neurotrophic Factors in Health and Disease, Helsinki, Finland, 2010 年 6 月 10 日 - 13 日
8. Hiroyuki, Nawa. The Cytokine-dependent Vulnerability of Dopaminergic Circuit Organization in Schizophrenia. The 13th Conference of Peace through Mind/Brain Science, 浜松, 2010 年 2 月 23 日 - 25 日

9. Hiroyuki, Nawa. Epidermal Growth Factor Challenge to A Cynomolgus Monkey Neonate and Its Behavioral Consequences. The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, 富山, 2008年7月11日
10. Nawa, H., Kato, T., Tsuda, N., Mizuno, M., Takei, N., Ozaki, M., Yokomaku, D. In vivo Action of ErbB ligands on synaptic development and neurobehavioral consequences; Implication in schizophrenia. APSN, Singapore, 2006年7月

曾良グループ

11. Sora, I. Japanese version of MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Educational Review Lecture: How to use assessment tools for cognitive function of schizophrenia. XXVII CINP Congress 2010. Hong Kong , 2010年6月7日
12. Sora, I. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. XI Workshop on Apoptosis in biology and medicine, 仙台, 2008年9月12 - 14日
13. Sora, I, Hall, F. S., Uhl, G. R., Ikeda, K. Monoamine transporter as molecular target for reward and addiction. RIKEN One-Day Workshop: Topics in Reward and Addiction , 和光, 2006年3月13日
14. Ikeda, k., Ide, S., Kasai, S., Uhl, G. R., Sora, I. Differences in the mu-opioid receptor gene and individual sensitivity to substances of abuse. RIKEN One-Day Workshop: Topics in Reward and Addiction,和光, 2006年3月13日

② 口頭発表 (国内会議 67件、国際会議 5件)

・国内会議

小林グループ

1. Kobayashi, K., Kato, S., Kobayashi, K., Inoue, K., Takada, M. Highly efficient gene delivery system into the brain through retrograde axonal transport by using lentiviral vectors pseudotyped with rabies virus glycoprotein and its derivatives, 第16回日本遺伝子治療学会, 宇都宮, 2010年7月
2. 高住賢司、倉持真人、加藤成樹、小林憲太、小林和人、脳神経機能研究ための高頻度逆行性輸送ベクターの開発、第76回日本生化学会東北支部例会・シンポジウム、福島、2010年5月
3. 深堀良二、甲斐信行、小林憲太、筒井雄二、小林和人、線条体-黒質路ニューロンのオペラント条件付け行動の発現における役割、CERST合同研究会、新潟、2009年1月
4. 加藤成樹、小林憲太、小林和人、逆行性レンチウイルスベクターを用いた特定神経路の機能解明：齧歯類をモデルにして、CREST合同研究会、新潟、2009年1月
5. 岡田佳奈、甲斐信行、小林和人、前頭前野皮質-基底核ループにおける介在ニューロンの記憶制御機能、CREST合同研究会、新潟、2009年1月

高田グループ

6. 山崎吉之、井上謙一、仁平友子、遠藤歩、島田隆、望月秀樹、水野美邦、高田昌彦、アルファシヌクレイン過剰発現によるパーキンソン病モデルザルの開発とパーキンソン遺伝子導入によるパーキンソン病の抑制、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9 日
7. 井上謙一、宮地重弘、澤田香織、南部篤、高田昌彦、黒質ドーパミンニューロンへのカルビンディン強制発現によるパーキンソン病の抑制、CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第 4 回領域内研究報告会、豊中、2008 年 3 月 5 日
8. 高田昌彦、ジストニアの脳内病態生理に関する研究、厚生労働省「ジストニアの疫学、診断学、治療に関する総合研究」班、2007 年度班会議・研究報告会、東京、2008 年 2 月 2 日
9. 井上謙一、加藤茂樹、小林憲太、宮地重弘、島田隆、小林和人、高田昌彦、ウイルスベクターによる霊長類神経系への遺伝子導入、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日
10. 井上謙一、北川亮、宮地重弘、今西美知子、島田隆、高田昌彦、霊長類における遺伝子導入を目的としたウイルスベクターの選定と注入手法の検討、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日
11. 加藤成樹、小林憲太、井上謙一、八十島安伸、宮地重弘、井上智、埜秀樹、島田隆、高田昌彦、小林和人、新規逆行輸送組換え体レンチウイルスベクターの開発、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日
12. 山崎吉之、石塚典生、高田昌彦、ラット海馬 CA1 領域から大脳皮質聴覚野への多シナプス性投射様式の解析、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日
13. 湯本直杉、陸暁峰、宮地重弘、南部篤、深井朋樹、高田昌彦、サル前頭前野における時間長の検知と再生、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日
14. 宮地重弘、井上謙一、澤田香織、岡戸晴生、南部篤、高田昌彦、組換え体アデノウイルスベクターを用いた黒質ドーパミンニューロンへのカルビンディン強制発現によるパーキンソン症状発症の抑制、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日

宮地グループ

15. 瀬瀬大輔、知見聡美、宮地重弘、南部篤、運動皮質 - 視床下核投射の機能、CREST 合同研究会、新潟、2009 年 1 月 16 日
16. 宮地重弘、陸暁峰、今西美知子、高田昌彦、前頭葉皮質 - 大脳基底核多シナプス神経回路 - 狂犬病ウイルスを用いた解析、CREST 合同研究会、蔵王、2008 年 1 月 25 日

初山グループ

17. 初山俊彦、ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離抑制に関与する細胞内情報伝達系、第 83 回日本薬理学会年会、大阪、2010 年 3 月 18 日

18. 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対するドーパミン D1 型受容体を介する抑制の細胞内情報伝達系、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 17 日
19. 舩山俊彦、笹岡俊邦、佐藤朝子、勝木元也、ドーパミン受容体ノックアウトマウス線条体の抑制性シナプス伝達解析、第 82 回日本薬理学会年会、横浜 2009 年 3 月 18 日
20. 舩山俊彦、笹岡俊邦、佐藤朝子、勝木元也、ドーパミン受容体ノックアウトマウス線条体の GABA 性シナプス伝達解析、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9 日
21. 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関するカルシウムチャンネルとドーパミン D1 型受容体の生後発達変化、第 85 回日本生理学会大会、東京、2008 年 3 月 26 日
22. 舩山俊彦、前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離を制御するカルシウムチャンネルサブタイプと D1 型受容体の生後発達変化、第 81 回日本薬理学会年会、横浜、2008 年 3 月 18 日、
23. 舩山俊彦、前脳基底核アセチルコリン性ニューロンにおける興奮性シナプス伝達に関するカルシウムチャンネルと D1 型受容体を介するシナプス前抑制の生後発達変化、Neuro2007、横浜、2007 年 9 月 10 日
24. 舩山俊彦、前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸性シナプス伝達修飾における D1 型受容体と P/Q 型カルシウムチャンネルとの選択的共役、第 80 回日本薬理学会年会、名古屋、2007 年 3 月 16 日
25. 舩山俊彦、前脳基底核アセチルコリン性ニューロンにおける D1 型受容体を介する P/Q 型カルシウムチャンネル遮断によるグルタミン酸遊離抑制、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 21 日
26. 舩山俊彦、ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのシナプス伝達を制御するカルシウムチャンネルサブタイプの生後発達変化、第 79 回日本薬理学会年会、横浜、2006 年 3 月 8 日、

那波グループ

27. 那波宏之、水野誠、外山英和、鄭英君、加藤泰介、阿部佑一、坂井美和子、澁谷雅子、江田岳誉、王冉、荒木一明、石塚佑太、武井延之、岩倉百合子、難波寿明、上皮成長因子受容体群リガンドを用いた統合失調症モデル動物、第 52 回日本神経化学学会大会、群馬、2009 年 6 月 24 日
28. 水野誠、鄭英君、外山英和、川村宏樹、阿部佑一、江田岳誉、澁谷雅子、難波寿明、那波宏之、統合失調症とそのモデル動物における上皮成長因子受容体群 (ErbB) の分子病態貢献、第 52 回日本神経化学学会大会、2009 年 6 月 24 日、群馬
29. 加藤泰介、武井延之、那波宏之： ニューレグリン-1 の新生児暴露はドーパミン機能を変化させる、第 52 回日本神経化学学会大会、2009 年 6 月 24 日、群馬
30. 那波宏之、加藤泰介、阿部祐一、外山英和、難波寿明、水野 誠、ニューレグリン・

E G F シグナル阻害剤が有する抗精神病活性、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月

31. 加藤泰介、水野誠、那波宏之、新生仔期ニューレグリン 1-β 曝露は成熟後の MK801 感受性を増強する、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月
32. 外山英和、那波宏之、新生期上皮成長因子によるドーパミン D2 受容体感受性の亢進と大脳基底核 GABA 作動性路に対する影響、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月
33. 岩倉百合子、那波宏之、曾良一郎、チャオ V モーゼス、線条体神経細胞におけるドーパミン受容体を介した TrkB 受容体のトランスアクチベーション、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月
34. 水野誠、鄭英君、川村宏樹、渋谷雅子、朴英善、外山英和、江田岳誉、那波宏之、イボテン酸投与統合失調症モデルラットにおけるチロシン受容体阻害剤の効果、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月
35. 那波宏之、脳発達障害のモデル研究；サイトカインの関与、第 38 回新潟神経学夏季セミナー、新潟、2008 年 8 月 29 日
36. 那波宏之、武井延之、柿田明美、高橋均、横幕大作、ErkB1 受容体リガンドは大脳皮質ニューロンの前シナプス発達を阻害する、第 31 回日本神経科学学会、東京、2008 年 7 月
37. 武井延之、石塚佑太、垣矢直雅、水野誠、難波寿明、那波宏之、中枢神経系における mTORC1 の役割、第 80 回日本生化学会、横浜市、2007 年 12 月 11 日-15 日
38. 横幕大作、上皮成長因子受容体シグナルによるシナプス発達制御、日本生化学会関東支部会、新潟、2006 年 10 月

曾良グループ

39. 曾良一郎、覚せい剤依存症の生物学的メカニズム、3 学会合同シンポジウム 5：依存と離脱のメカニズム、平成 22 年度アルコール・薬物関連学会合同学術総会、小倉、2010 年 10 月 8 日
40. 有銘預世布、曾良一郎、統合失調症モデルマウスにおけるバイオマーカーの探索、シンポジウム 4：精神疾患モデル動物の妥当性、第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 7 日
41. 有銘預世布、笠原好之、曾良一郎、ドーパミントランスポーターノックアウトマウスにおける前頭葉の神経可塑性と認知機能障害、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010 年 9 月 15 日-17 日
42. 笠原好之、有銘預世布、久保有美子、福井麻美、曾良一郎、ドーパミン神経伝達過剰マウスモデルにおける神経発達、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010 年 9 月 15 日
43. 曾良一郎、統合失調症認知機能障害の動物モデルを用いた解明 How can

schizophrenic cognitive dysfunction be integrated with experimental data? シンポジウム：統合失調症の認知機能障害のメカニズムーその到達点と将来の展望ー Mechanism of cognitive dysfunction in schizophrenia -tidemark and futureperspective-、Neuro2010 第 33 回日本神経科学大会 第 53 回日本神経化学会大会 第 20 回日本神経回路学会大会合同大会、神戸、2010 年 9 月 4 日

44. 住吉チカ、住吉太幹、兼田康宏、佐藤拓、西山志満子、曾良一郎、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の開発： 語音整列課題における使用言語の影響、第 5 回日本統合失調症学会、福岡、2010 年 3 月 26 日・27 日
45. 曾良一郎、講演：包括的認知機能評価テストバッテリー(MATRICES-CCB) 日本語版、第 2 回認知機能評価講演会、米子、2010 年 2 月 10 日
46. 曾良一郎、講演：DAT 欠損マウスと ADHD の病態解明、シンポジウム 3「統合失調症、ADHD の病態と 新規治療薬」第 37 回薬物活性シンポジウム、仙台、2009 年 10 月 9 日
47. 曾良一郎、東北大学グローバル COE 脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点 サテライトシンポジウム：脳科学教育の現状と理想ーバーチャル脳科学専攻設立を目指して-、 Neuroscience 2009 第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16 日
48. 曾良一郎、認知機能評価ーMCCB のわが国での取組み、社会復帰・社会参加のための薬物、心理社会的治療(PPST)研究会、品川、2009 年 7 月 12 日
49. 池田和隆、高松幸雄、曾良一郎、発達期における依存性物質の中枢作用と注意欠如多動性障害：ドパミントランスポーター欠損マウスの知見を中心に、第 36 回日本トキシコロジー学会、盛岡、2009 年 7 月 7 日
50. 池田和隆、高松幸雄、萩野洋子、曾良一郎、イブニングセミナー AD/HD モデル動物における報酬系機能障害、Reward function impairment in AD/HD model animals、第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009 年 5 月 29 日
51. 有銘預世布、福島攝、曾良一郎、ドーパミントランスポーターノックアウトマウスが示す行動障害に対するノルエピネフリントランスポーター阻害の異なる作用機序、第 18 回 神経行動薬理若手研究者の集い、横浜、2009 年 3 月 19 日
52. 曾良一郎、統合失調症発症の生物学的要因、シンポジウム 4： 統合失調症の軽症化、第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 31 日
53. 兼田康宏、曾良一郎、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー(MCCB)日本語版の開発. 口演 3: 認知機能、第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 30 日
54. 笠原好之、李炳錦、有銘預世布、山下元康、曾良一郎、ドーパミン神経伝達過剰モデルにおける前頭前野皮質 BDNF 低下、東北 CNS フォーラム、盛岡、2008 年 10 月 11 日
55. 曾良一郎、精神疾患モデルとしてのモノアミン輸送体欠損マウス、シンポジウム 精神疾患とそのモデル小動物の表現型解析、社) 日本実験動物学会、第 55 回総会/日本実験動物技術者協会第 42 回総会 合同大会、仙台、2008 年 5 月 15 日

56. 曾良一郎、薬物依存とメチルフェニデート、発達障害治療ガイドライン～コンサータ適正使用ガイドと塩酸メチルフェニデートの功罪～ 第 50 回日本小児神経学会総会夜間集会 2(薬事委員会)：イブニングセミナー、東京、2008 年 5 月 30 日
57. 曾良一郎、シンポジウム 17 AD/HD の薬物療法-メチルフェニデートを巡って- 薬物依存とメチルフェニデート、第 104 回 日本精神神経学会総会、東京、2008 年 5 月 30 日
58. 曾良一郎、疾患関連遺伝子欠損マウスモデルを用いた病態解明、シンポジウム 病態解明に向けた精神疾患モデルマウスの開発と創薬への応用、第 81 回日本薬理学会年会、横浜、2008 年 3 月 19 日
59. 氏家寛、岸本真希子、本橋靖子、岡久祐子、小高辰也、原野睦生、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、堀達、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利、覚せい剤精神病の DTNBP1 遺伝子防禦ハプロタイプは統合失調症と同じである、第 15 回日本精神・行動遺伝医学会、東京、2007 年 11 月 17 日
60. 曾良一郎、機能性精神疾患におけるモノアミン神経伝達、東北大学脳科学 GCOE 発足シンポジウム、東京、2007 年 10 月 13 日
61. 曾良一郎、福島攝、山本秀子、池田和隆、ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウス、シンポジウム 4 AD/HD 研究の新機軸-基礎と臨床のクロストーク-、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会、札幌、2007 年 7 月 11 日-13 日
62. 曾良一郎、モノアミン神経伝達と機能性精神疾患、第 13 回 PharmaScience フォーラム「こころ」の神経科学・精神疾患・情動障害のより良い治療をめざして-、札幌、2007 年 6 月 4 日
63. 富田博秋、曾良一郎、認知機能障害評価の標準化としての MATRICS、第 2 回統合失調症学会、富山、2007 年 3 月 24 日-25 日
64. 曾良一郎、山本秀子、池田和隆、依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター、第 80 回日本薬理学会年会、名古屋、2007 年 3 月 14 日-16 日
65. 曾良一郎、有銘預世布、福島攝、精神疾患動物モデルとしての遺伝子改変マウス、シンポジウム「精神疾患の遺伝解析：マウスからヒトへ、ヒトからマウスへ」、第 14 回日本精神・行動遺伝医学会、筑波、2006 年 11 月 18 日
66. 氏家寛、森田幸孝、原野睦生、稲田俊也、小宮山徳太郎、堀達、山田光彦、関根吉統、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利、覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における相関研究、第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存フォーラム 平成 18 年度合同学術総会、千葉、2006 年 9 月 28 日-30 日
67. 曾良一郎、山本秀子、池田和隆、覚せい剤の標的分子としてのモノアミントランスポーター、合同シンポジウム「薬物依存の分子機構」第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会、名古屋、2006 年 9 月 14 日-16 日

・国際会議

那波グループ

1. Nawa, H., Kato, T., Abe, Y., Mizuno, M., Araki, K., Takei, N., Ozaki, M. Neonatal exposure to neuregulin-1 results in distinct behavioral abnormalities in mice; Comparison with other cytokine treatments. International Schizophrenia Congress, Colorado Springs, 2007年4月

曾良グループ

2. Arime, Y., Sora, I. The Effects of Monoaminergic Regulation on Cognitive Dysfunction and How It Exerts One's Action. Joint Symposium : Clues to the Pathophysiology and Treatment of Psychiatric Disorders, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, 富山, 2008年9月13日
3. Sora, I., Ikeda, K., Uhl, G. R., JGIDA. Human genetics of psychostimulant dependence. Genetics and Genomics in Drug Addiction Steve LaForge Memorial Symposium, The 39th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Charleston, SC, 2008年7月15日
4. Sora, I. Monoamine function in mental disorders. 4th Lyon-Tohoku Joint Forum. 仙台, 2007年12月13日
5. Ujike, H., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. Candidate gene analysis of methamphetamine-related disorders. Symposium: Molecular mechanisms of drug dependence induced by amphetamine and related drugs, The American College of Neuropsychopharmacology, 44th Annual Meeting, Waikoloa, USA, 2005年12月11日-15日

③ ポスター発表 (国内会議 135 件、国際会議 85 件)

・国内会議

小林グループ

1. 加藤成樹、小林憲太、井上謙一、倉持真人、岡田知明、八木沼洋行、森本金次郎、島田隆、高田昌彦、小林和人、脳神経回路研究のための融合糖タンパク質組換え体レンチウイルスベクター系による高頻度逆行性遺伝子導入、第33回日本分子生物学会年会/第83回生化学会大会合同大会(BMB2010)、神戸, 2010年12月
2. Murata, K., Nakanishi, S., Kobayashi, K., Mochizuki, H., Mori, K., Yamaguchi, M. Olfactory bulb preferentially incorporates eliminated subset of newborn granule cells. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
3. Fukabori, R., Okada, K., Kai, N., Kobayashi, K., Tsutsui, Y., Uchigashima, M., Watanabe, M., Kobayashi, K. Role of the striatonigral neurons in basal ganglia in

- the performance of conditional discrimination task. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
4. Nishizawa, K., Fukabori, R., Kai, N., Tsutsui, Y., Uchigashima, M., Watanabe, M., Shiota, A., Ueda, S., Kobayashi, K. Role of the striatopallidal neurons in basal ganglia in the performance of conditional discrimination task. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 5. Okada, K., Kai, N., Shiota, A., Ueda, S., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Amelioration of reversal learning caused by the loss of cholinergic interneuron in the dorsomedial striatum. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 6. Kato, S., Kobayashi, K., Fukabori, R., Kobayashi, K. Behavioral analysis of the thalamostriatal neural pathway labeled mice by the retrograde gene transfer. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 7. Watakabe, A., Takaji, M., Nakagami, Y., Hioki, H., Kaneko, T., Kato, S., Kobayashi, K., Kawashima, T., Okuno, H., Bito, H., Kitamura, Y., and Yamamori, T. TET-OFF lentiviral vectors drive high-level transgene expression in marmoset brains. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 8. Kobayashi, K., Kato, S., Kaibuchi, K., Kobayashi, K. Conditional Suppression of Rho GTPase Signaling Pathway in Specific Neuronal Types with Cre-loxP Recombination Driven by Double Lentiviral Vector System. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 9. Kai, N., Fukabori, R., Tsutsui, Y., Uchigashima, M., Watanabe, M., Shiota, A., Ueda, S., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. The role of dopamine D₂ receptor-expressing neurons in the nucleus accumbens core in operant matching. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 10. Sawada, M., Kaneko, N., Inada, H., Wake, H., Kato, Y., Yanagawa, Y., Kobayashi, K., Nemoto, T., Nabekura, J., Sawamoto, K. The spatio-temporal context for turnover of an adult-born interneuron subtype revealed by in vivo two-photon laser ablation. 第33回日本神経科学大会/第53回日本神経化学学会大会/第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010年9月
 11. Watakabe, A., Nakagami, Y., Takaji, M., Hioki, H., Kaneko, T., Kato, S., Kobayashi, K., Okuno, H., Bito, H., Kitamura, Y., and Yamamori, T. TET-OFF LENTIVIRAL VECTORS DRIVE HIGH-LEVEL TRANSGENE EXPRESSION IN MARMOSET BRAINS. 第16回日本遺伝子治療学会, 宇都宮, 2010年7月
 12. 倉持真人、加藤成樹、高住賢司、小林憲太、小林和人、脳機能研究ための高頻度逆行性輸送ベクターの開発. 第10回日本分子生物学学会春季シンポジウム、松島2010年6月

13. Kobayashi, K., Fukabori, R., Okada, K., Kai, N., and Kobayashi, K. Immunotoxin targeting of the striatonigral neurons results in the delay of reaction time in the performance of conditional discrimination task. International Meeting for Basal Ganglia Society, New Jersey, 2010年6月20日 - 24日
14. Kato, S., Kobayashi, K., Okada, T., Kobayashi, K. Development of the efficient gene transfer system through a lentiviral vector with retrograde axonal transport for specific neural circuit labeling. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009年12月
15. Kobayashi, K., Masuda, T., Takahashi, M., Miyazaki, J., Nakagawa, M., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K. Essential role of Rho signaling in cranial motor axon patternin. 第32回日本神経科学大会,名古屋, 2009年9月
16. Tanaka, T., Kai, N., Kobayashi, K., Hironaka, N. Implication of hippocampal dopamine in the conditioning of the rewarding effect of cocaine. 第32回日本神経科学大会,名古屋, 2009年9月
17. Murata, K., Nakanishi, S., Kobayashi, K., Mori, K., Yamaguchi, M. Compensatory incorporation of adult-born-granule cell subtypes in the mouse olfactory bulb. 第32回日本神経科学大会、2009年9月、名古屋
18. Fukabori, R., Kai, N., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Behavioral roles of the striatonigral neural pathway in reinforcement learning. 第32回日本神経科学大会,名古屋, 2009年9月
19. Kato, S., Kobayashi, K., Okada, T., Kobayashi, K. Immunotoxin targeting of the thalamostriatal neural pathway labeled by the retrograde gene transfer. 第32回日本神経科学大会,名古屋, 2009年9月
20. Sano, H., Chiken, S., Kobayashi, K., Nambu, A. Motor functions of dopamine D2 receptor-expressing neurons in the striatum. 第32回日本神経科学大会,名古屋, 2009年9月
21. Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. Development of a novel lentiviral vector system for specific neural circuit labeling through retrograde axonal transport. 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, 神戸, 2008年12月
22. 岡田佳奈、岡市廣成、小林和人、空間学習における海馬と視床前核群の機能的連携、第41回東北生理談話会、弘前、2008年10月
23. Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. Development of a pseudotyped HIV-1-based lentiviral vector capable of retrograde axonal transport. 第31回日本神経科学学会, 東京, 2008年7月
24. Fukabori, R., Kai, N., Yasoshima, Y., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Behavioral and physiological roles of the striatonigral neural pathway in motor control. 第31回日本神経科学学会, 東京, 2008年7月

25. Kobayashi, T., Kai N., Kobayashi, K., Fujiwara, T., Akagawa, K., Onda, M., Pastan, I., Kobayashi, K. Functional analysis of the striatopallidal neural pathway by conditional transmission silencing. 第 31 回日本神経科学学会, 東京, 2008 年 7 月
26. Kai, N., Nishizawa, K., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Roles of two types of dopamine receptor-containing neurons of nucleus accumbens shell in reward-related behavior. 第 31 回日本神経科学学会, 東京, 2008 年 7 月
27. Kobayashi, K., Masuda, T., Takahashi, M., Miyazaki, J., Nakagawa, M., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K. Key role of Rho/Rho-kinase signaling in cranial motor axon patterning. 第 31 回日本神経科学学会, 東京, 2008 年 7 月
28. Murata, K., Nakanishi, S., Kobayashi, K., Mori, K., Yamaguchi, M. Preferential incorporation of mGluR2-expressing subtype of granule cells after immunotoxin-mediated cell ablation in mouse olfactory bulb. 第 31 回日本神経科学学会, 東京, 2008 年 7 月
29. Kai, N., Nishizawa, K., Minakawa, T., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Conditional ablation of dopamine D₂ receptor-containing neurons in the nucleus accumbens shell impairs reward-related behavior. 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 (BMB2007), 横浜市, 2007 年 12 月 11 日-15 日
30. Fukabori, R., Kai, N., Yasoshima, Y., Kobayashi, K. Essential role of the striatonigral neural pathway in motor behavior revealed by conditional ablation of dopamine D₁ receptor-containing neurons in the dorsal striatum. 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 (BMB2007), 横浜市, 2007 年 12 月 11 日-15 日
31. Yasoshima, Y., Kobayashi, K.: The medial prefrontal cortex controls dopamine-induced motor behavior via the subthalamic nucleus activation. 第 30 回日本神経科学学会, 横浜市, 2007 年 9 月 10 日-12 日
32. Miura, M., Saino-Saito, S., Masuda, M., Kobayashi, K., Aosaki, T. Modulation of m opioid receptors on cholinergic interneurons in the striosome/matrix compartments of the striatum. 第 30 回日本神経科学学会, 横浜市, 2007 年 9 月 10 日-12 日
33. Kobayashi, K., Masuda, T., Takahashi, M., Miyazaki, J.-I., Nakagawa, M., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K. Key role of Rho/Rho-kinase signaling in hindbrain motor axon patterning. 第 30 回日本神経科学学会, 横浜市, 2007 年 9 月 10 日-12 日
34. Murata, K., Nakanishi, S., Kobayashi, K., Mori, K., Yamaguchi, M. Increased Incorporation of Ablated Subtype of Newborn Granule Cells in the Mouse Olfactory Bulb. 第 30 回日本神経科学学会, 横浜市, 2007 年 9 月 10 日-12 日
35. 塩田明、倉持隆、水野公博、青柳一樹、青砥利裕、上田正次、甲斐信行、小林和人、組み換えゲノムクローン技術を利用した「セミ・ノックインマウス」の開発、日本分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、2006 年 12 月 6 日-8 日
36. Kobayashi, K., Takahashi, M., Masuda, M., Miyazaki, J.-I., Nakagawa, M.,

Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K.: Key role of Rho/Rho-kinase signaling in hindbrain motor neuron development. 第 49 回日本神経化学会, 名古屋, 2006 年 9 月

37. Yasoshima, Y., Kobayashi, K.: Prefrontal cortical dopaminergic transmission controls behavioral activation via the subthalamic nucleus activity. 第 29 回日本神経科学学会, 京都, 2006 年 7 月
38. Tsutsui, Y., Nishizawa, K., Kai, N., Kobayashi, K.: Lesion of the nucleus accumbens dopamine system shortens the lever pressing interresponse time and delays the response initiation in mice. 第 29 回日本神経科学学会, 京都, 2006 年 7 月
39. Saino-Saito, S., Baker, H., Kobayashi, K., Goto, K.: Tyrosine hydroxylase promoter-reporter-expressing cells in adult mouse olfactory bulb express calcium-binding proteins. 第 29 回日本神経科学学会, 京都, 2006 年 7 月
40. Fukumura, R., Hasegawa, A., Ikeshima-Kataoka, H., Kobayashi, K., Nakahira, E., Yuasa, S.: Selective ablation of tenascin C-positive radial glia by diphtheria toxin-gene transfer by means of in utero electroporation. 第 29 回日本神経科学学会, 京都, 2006 年 7 月
41. 八十島 安伸、小林和人、ドーパミン誘導性運動における前頭前皮質-基底核連関回路の役割 (Roles of the prefrontal cortex dopamine transmission in behavioral activation via the subthalamic nucleus)、第 83 会日本生理学会、前橋、2006 年 3 月
42. 筒井雄二、甲斐信行、小林和人、マウスのレバープレス行動におけるドーパミン受容体拮抗薬の影響 (Effects of dopamine receptor antagonists on lever pressing behavior in mice)、第 28 回日本神経科学学会、横浜、2005 年 7 月
43. 甲斐信行、小林和人、側坐核におけるドーパミン D2 受容体陽性細胞の選択的除去 (Conditional ablation of dopamine D2 receptor containing cells in the nucleus accumbens)、第 28 回日本神経科学学会、横浜、2005 年 7 月

高田グループ

44. 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤、大脳皮質から入力を受ける線条体介在ニューロンの運動関連活動、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
45. 平田快洋、高田昌彦、星 英司、マカクザル運動前野への皮質入力により明らかにされた前肢遠位部と近位部運動統合の為の神経基盤、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
46. 高原大輔、平田快洋、井上謙一、宮地重弘、南部篤、高田昌彦、星英司、腹側前頭前野から背側運動前野への多シナプス性入力、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
47. 井上謙一、加藤成樹、高原大輔、遠藤歩、奥田泰宏、小林憲太、小林和人、高田昌彦、逆行性感染型レンチウイルスベクターを用いた神経路選択的細胞操作法の開発、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日

48. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、塚田稔、高田昌彦、海馬/大脳皮質各領域における後発射前駆活動、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
49. 星英司、佐賀洋介、高原大輔、平田快洋、井上謙一、宮地重弘、南部篤、丹治順、高田昌彦、マカクザルにおける大脳基底核から背側運動前野への多シナプス性入力、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
50. 二宮太平、澤村裕正、井上謙一、高田昌彦、マカクザルの前頭葉から 4 次視覚野への多シナプス性入力様式、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 4 日
51. 井上謙一、加藤成樹、小林憲太、遠藤歩、高原大輔、小林和人、高田昌彦、神経路選択的細胞操作法の開発. CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第 7 回領域内研究報告会、豊中、2010 年 3 月 1 日
52. 林崎誠二、伊東由美、高田昌彦、本多芳子、児玉亨、有銘預世布、曾良一郎、平井志伸、岡戸晴生、メタンフェタミン前処理が D5 ドーパミン受容体欠損マウスに及ぼす逆説的な効果. CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第 7 回領域内研究報告会、豊中、2010 年 3 月 1 日
53. 平田快洋、井上謙一、高原大輔、二宮太平、宮地重弘、丹治順、高田昌彦、星英司、背側運動前野肩領域への前頭葉入力様式、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
54. 山崎吉之、石塚典生、塚田稔、高田昌彦、ラットの腹側海馬 CA1 野から側頭葉聴覚野への間接投射の解析、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
55. 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤、サル線条体介在ニューロンの運動関連活動、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
56. 雁木美衣、山崎吉之、黒田呈子、今西美知子、立花政夫、高田昌彦、ラット網膜における運動検出に関するアマクリン細胞の同定、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
57. 二宮太平、澤村裕正、井上謙一、高田昌彦、LGN から V4、MT への多シナプス性入力様式、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
58. 井上謙一、宮地重弘、西克典、岡戸晴生、南部篤、高田昌彦、ウイルスベクターを用いた黒質ドーパミン細胞へのカルビンディン遺伝子導入によるパーキンソン病の進行抑制、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
59. 林崎誠二、平井志伸、伊東由美、本多芳子、有銘預世布、曾良一郎、児玉亨、岡戸晴生、高田昌彦、D5 ドーパミン受容体のドーパミントランスポーター機能への関与、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
60. 橋本雅史、高原大輔、平田快洋、井上謙一、宮地重弘、丹治順、高田昌彦、星英司 小脳から大脳皮質背側運動前野への入力様式、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日
61. 星英司、佐賀洋介、高原大輔、平田快洋、井上謙一、宮地重弘、丹治順、高田昌彦、淡蒼球内節から大脳皮質背側運動前野への入力様式、第 32 回日本神経科学大会、名

古屋、2009年9月17日

62. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、二宮太平、柳川右千夫、深井朋樹、高田昌彦、グルタミン酸非依存性「proto-afterdischarge」の発生に關与する海馬インターニューロンサブタイプの同定、第32回日本神経科学大会、名古屋、2009年9月17日
63. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、深井朋樹、高田昌彦、海馬スライスにおけるCNQX/AP5抵抗性の同期的振動活動の発生メカニズム、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
64. 高原大輔、星英司、宮地重弘、井上謙一、南部篤、高田昌彦、前頭前野腹側部から運動前野背側部への経シナプス投射、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
65. 井上謙一、加藤成樹、小林憲太、宮地重弘、島田隆、小林和人、高田昌彦、霊長類神経系における改変シュードタイプウイルスベクターを用いた逆行性遺伝子導入法、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
66. 佐賀洋介、難波克己、高原大輔、射場美智代、鮫島和行、高田昌彦、丹治順、星英司、マカクザルにおける後部頭頂皮質から前頭前野背外側部と背側運動前野への投射様式、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
67. 平田快洋、星英司、高田昌彦、マカクザルにおける腹側運動前野指領域の皮質内結合、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
68. 林崎誠二、今西美知子、高田昌彦、ディレイディスカウンティングを用いた選択行動課題遂行の分子基盤、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
69. 望月秀樹、安田徹、仁平友子、服部信孝、高田昌彦、島田隆、水野美邦、Parkin 遺伝子治療、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
70. 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤、サル線条体介在ニューロンの活動様式、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月10日
71. 井上謙一、加藤成樹、小林憲太、宮地重弘、島田隆、小林和人、高田昌彦、霊長類神経系における改変シュードタイプウイルスベクターを用いた逆行性遺伝子導入法、CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第5回領域内研究報告会、豊中、2008年3月5日
72. 加藤成樹、井上謙一、小林憲太、八十島安伸、宮地重弘、井上智、塙秀樹、島田隆、高田昌彦、小林和人、新規逆行輸送組換え体レンチウイルスベクターの開発、CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第5回領域内研究報告会、豊中、2008年3月5日
73. Hayashizaki, S., Ito, Y., Takada, M. Molecular basis for impulsive and self-controlled behaviors in delay-discounting task. 第30回日本神経科学大会、横浜、2007年9月10日-12日
74. 山崎吉之、石塚典生、塚田 稔、高田昌彦、ラット海馬 CA1 野から側頭葉聴覚野への多シナプス性投射、第30回日本神経科学大会、横浜、2007年9月10日-12日

75. 湯本直杉、陸焼峰、宮地重弘、南部篤、深井朋樹、高田昌彦、時間認知におけるサル前頭前野の役割、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
76. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、深井朋樹、高田昌彦、海馬局所神経回路における CNQX/AP5 抵抗性の同期的振動活動、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
77. 畑中伸彦、高良沙幸、橘吉寿、高田昌彦、南部篤、運動課題遂行中のサルにおける淡蒼球ニューロン活動のグルタミン酸および GABA 作動性調節、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
78. 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤、運動野から入力を受けるサル淡蒼球ニューロンの運動課題遂行中の活動様式、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
79. 橘吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部篤、パーキンソン病モデルサルの大脳基底核ニューロンに見られる異常発振、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
80. 安田徹、井上謙一、山崎吉之、仁平友子、高田昌彦、島田隆、望月秀樹、水野美邦、霊長類を用いたパーキンソン病遺伝子治療、第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
81. 西克典、高田昌彦、岡戸晴生、三輪昭子、カルビンディン遺伝子導入は MPP+ による培養黒質ドーパミンニューロンの脱落を阻止する、第 48 回日本神経学会総会、2007 年 5 月 16 日-18 日、名古屋
82. 高良沙幸、畑中伸彦、高田昌彦、南部篤 運動野から入力を受けるサル線条体ニューロンの運動課題遂行中の活動様式、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 21 日
83. 畑中伸彦、高良沙幸、橘吉寿、高田昌彦、南部篤、運動遂行中のサルにおける線条体ニューロン活動への GABA 作動性調節、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 21 日
84. 雁木美衣、今西美知子、黒田呈子、立花政夫、高田昌彦、網膜における Kv3 チャネルの局在、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 20 日
85. 林崎誠二、高田昌彦、遅延報酬獲得時の神経伝達物質と神経活動、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 20 日
86. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、深井朋樹、高田昌彦、海馬てんかん様活動を担う GABA 応答の一過性脱分極化にはグルタミン酸が必須である、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 20 日
87. 橘吉寿、岩室宏一、高田昌彦、南部篤 パーキンソン病にみられる異常な淡蒼球ニューロン活動を改善する新たな可能性、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 20 日
88. 知見聡美、田風、高田昌彦、長谷川一子、南部 篤、ジストニアモデルマウスにおける

小脳プルキンエ細胞の活動、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 19 日

89. 高田昌彦、ウイルスベクター実験の霊長類への応用、第 28 回日本神経科学大会、2005 年 7 月 26 日-28 日、横浜
90. 塚元葉子、磯村宜和、今西美知子、高田昌彦、海馬の後発射誘発に必須な遷延性 GABA 作動性脱分極の先行発現、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
91. 高原大輔、宮地重弘、今西美知子、高田昌彦、アセチルコリン作動性介在ニューロンの脱落が線条体のパッチマトリクス構造の発達を阻害する、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
92. 南部篤、橋吉寿、畑中伸彦、高田昌彦、線条体における GABA 作動性の神経回路、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
93. 宮地重弘、陸暁峰、今西美知子、澤田香織、南部篤、高田昌彦、前頭前野から一次運動野への体部位再現的多シナプス性入力、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
94. 湯本直杉、陸暁峰、宮地重弘、山根到、伊東由美、岡本洋、南部篤、深井朋樹、高田昌彦、前頭前野における時間情報のコーディング、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
95. 坪泰宏、高田昌彦、深井朋樹、コリン修飾は運動野錐体細胞の同期発火特性を層特異的に変化させる、第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005 年 7 月 26 日-28 日
96. 高田昌彦、宮地重弘、陸暁峰、今西美知子、澤田香織、南部篤、一次運動野への入力様式から見た前頭前野の体部位再現、第 82 回日本生理学会大会、仙台、2005 年 5 月 18 日

宮地グループ

97. 瀬瀬大輔、知見聡美、宮地重弘、三上章允、南部篤、運動皮質 - 視床下核投射の機能の解明、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9 日-11 日
98. 澤田香織、宮地重弘、山下晶子、勝山成美、今西美知子、黒田呈子、泰羅雅人、高田昌彦、大脳皮質頭頂連合野から一次運動野への多シナプス性投射様式、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9 日-11 日
99. 鴻池菜保、宮地重弘、三上章允、サルに於けるリズム学習、第 30 回日本神経科学大会、横浜市、2007 年 9 月 10 日-12 日
100. 平田快洋、宮地重弘、井上謙一、今西美知子、高田昌彦、マカクザルにおける頭頂葉から前頭前皮質への多シナプス性入力様式、第 30 回日本神経科学大会、横浜市、2007 年 9 月 10 日-12 日
101. 澤田香織、宮地重弘、今西美知子、泰羅雅人、高田昌彦、マカクサル側頭葉皮質から前頭前野への多シナプス性入力様式、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 19 日-21 日

102. 宮地重弘、澤田香織、岡戸晴生、南部篤、高田昌彦、黒質ドーパミンニューロンにおけるカルビンディン強制発現によりパーキンソン病が抑制される、第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 19 日-21 日

舩山グループ

103. 舩山俊彦、カーボンナノチューブ電極を用いたドーパミン性ニューロン細胞体からのドーパミン遊離検出、Neuro 2010、神戸、2010 年 9 月 2 日
104. 斉藤憲史、柿崎利和、舩山俊彦、片岡宏隆、三品昌美、柳川右千夫、線条体小胞型 GABA トランスポーター欠損による運動失調、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9 日

那波グループ

105. 外山英和、上皮成長因子によるドーパミン感受性の亢進と基底核 G A B A 抑制経路の関係、第 39 回(2009)新潟神経学夏期セミナー、2009 年 7 月 25 日
106. 阿部祐一、難波寿明、尾崎美和子、那波宏之、ニューレグリン-1・E r b B 4 慢性刺激による皮質パルアルブミン陽性細胞のグルタミン作動性シナプスに及ぼす影響、第 31 回日本神経科学学会、東京、2008 年 7 月
107. 難波寿明、阿部祐一、那波宏之、幼若期上皮成長因子投与マウスの全党皮質、海馬における G A B A 抑制機能の低下、第 30 回日本神経科学学会、横浜、2007 年 9 月 10 日-12 日
108. 岩倉百合子、鄭英君、青木弘行、中井正三、武井延之、那波宏之、上皮成長因子ファミリーのドーパミン神経細胞に対する栄養因子活性、第 80 回日本生化学会、横浜市、2007 年 12 月 11 日-15 日
109. 川村宏樹、水野誠、那波宏之、統合失調症モデルの認知行動機能障害に対するエモジンの効果、第 50 回日本神経化学会、横浜市、2007 年 9 月 10 日-12 日
110. 今野公博、熊谷春乃、荒木一明、糸原重美、那波宏之、E r b B 1 遺伝子改変動物の作製および行動解析、第 50 回日本神経化学会、横浜市、2007 年 9 月 10 日-12 日
111. Narita, E., Mizuno, M., Eda, T., Kakita, A., Nawa, H. Striatal infusion of EGF promotes proliferation of neural stem cells and affects behavioral traits. The 49th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, 名古屋, 2006 年 9 月
112. Mizuno M, Narita E, Kawamura H, Eda T, Nawa H. Striatal epidermal growth factor receptor activation on dopamine metabolism and functions. The 49th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, 名古屋, 2006 年 9 月
113. Tsuda N, Mizuno M, Komurasaki T, Yoshimoto M, Nawa H. Neonatal exposure to EGF receptor ligands commonly produces later behavioral impairments in mice. The 49th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, 名古屋, 2006 年 9 月
114. Eda, T., Mizuno, M., Chan, S., Nawa, H. Altered psychostimulant sensitivity in mice overexpressing epidermal growth factor. The 53th Japan Neurochemistry

Society Annual Meeting, 神戸, 2006年9月2日-4日

115. Namba, H., Nawa, H. Neonatal EGF challenge permanently alters physiological property of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. The 53th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, 神戸, 2006年9月2日-4日

曾良グループ

116. 有銘預世布、曾良一郎、統合失調症モデルマウスにおけるノルエピネフリントランスポーター阻害薬の異なる効果、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15日-17日
117. 山本秀子、亀ヶ谷悦子、澤田和可子、山本敏文、韓文華、曾良一郎、柳川右千夫、池田和隆、メμφェタミン処理による初代培養脳幹由来神経細胞の μ -オピオイド受容体の発現低下、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15日-17日
118. 久保有美子、有銘預世布、笠原好之、曾良一郎、若齡 AD/HD 動物モデルにおける治療薬反応性、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15日-17日
119. 佐藤敦志、高松幸雄、曾良一郎、水口雅、池田和隆、アリピプラゾールがドーパミントランスポーター欠損マウスの多動および協調運動障害に与える効果、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15日-17日
120. 高松幸雄、佐藤敦志、曾良一郎、池田和隆、幼若期 DAT 遺伝子欠損マウスの多動とメチルフェニデートによる多動亢進、第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15日-17日
121. 住吉チカ、住吉太幹、兼田康宏、佐藤拓、西山志満子、曾良一郎、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の開発：語音整列課題における使用言語の影響、第5回日本統合失調症学会、福岡、2010年3月26日-27日
122. 十川千春、十川紀夫、大山和美、花尻(木倉)瑠理、合田幸広、曾良一郎、北山滋雄、メチロンのモノアミントランスポーター阻害効果と細胞毒性、第116回日本薬理学会近畿部会、大津、2009年11月13日
123. 佐藤拓、兼田康宏、住吉チカ、住吉太幹、曾良一郎、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia(MATRICS)検査バッテリー日本語版の開発、第19回日本臨床精神神経薬理学会、第39回日本神経精神薬理学会、京都、2009年11月14日
124. 石原佳奈、猪狩もえ、笠原好之、曾良一郎、メμφェタミンによる行動感作へのセロトニン 1B 受容体の関与、第19回日本臨床精神神経薬理学会、第39回日本神経精神薬理学会、京都、2009年11月14日
125. 有銘預世布、笠原好之、曾良一郎、前頭前野の NET 阻害による DAT 欠損マウスの PPI 改善効果、Neuroscience 2009 第32回日本神経科学大会、名古屋、2009年9月18日

126. 新井誠、湯澤公子、野原泉、小幡菜々子、羽賀誠一、大西哲生、豊田倫子、氏家寛、曾良一郎、岡崎祐士、吉川武男、宮田敏男、糸川昌成、カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究、第 31 回 日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日
127. 糸川昌成、羽賀誠一、前田直彦、小幡菜々子、野原泉、新井麻友美、市川智恵、田中陽子、大西哲生、豊田倫子、氏家寛、曾良一郎、岡崎祐士、吉川武男、統合失調症の *de novo* 均衡転座を伴う 1 症例から見出した DISC-M の *binding partners* の単離、第 31 回 日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 24 日
128. 高松幸雄、萩野洋子、山本秀子、曾良一郎、池田和隆、ドーパミントランスポーター欠損マウスの注意と学習に対する *methylphenidate* の効果、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2008 年 10 月 1 日
129. 猪狩もえ、石原佳奈、曾良一郎、メタンフェタミン誘発性逆耐性形成へのセロトニン受容体の関与。 *Effects of selective serotonin receptor antagonists on methamphetamine induced behavioral sensitization in serotonin transporter knockout mice*、第 38 回日本神経精神薬理学会(JSNP、東京、2008 年 10 月 2 日
130. 有銘預世布、曾良一郎、 *Effects of NET blockade on PPI deficits in DAT KO mice: involvement of cortico-subcortico pathway*、第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、2008 年 9 月 12 日
131. 福島攝、沈昊偉、畑春実、小原可久、近江香予、猪狩もえ、池田和隆、沼知陽太郎、小林秀昭、曾良一郎、モノアミントランスポーター欠損が覚せい剤による逆耐性現象形成に与える影響、トランスポーター研究会、京都、2008 年 6 月 7 日-8 日
132. 有銘預世布、萩野洋子、池田和隆、曾良一郎、 *DAT* 欠損マウスにおける PPI 障害へのノルエピネフリン再取り込み阻害剤の効果、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会、札幌、2007 年 7 月 11 日-13 日
133. 萩野洋子、高松幸雄、山本秀子、岩村樹憲、曾良一郎、池田和隆、 *NMDA* 及び *5-MeO-DIPT* の細胞外ドーパミン及びセロトニン量に及ぼす異なる作用、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会三学会合同大会、名古屋、2006 年 9 月 14 日-16 日
134. Yamamoto, H., Kamegaya, E., Hagino, Y., Takamatsu, Y., Tamura, K., Imai, K., Yamamoto, T., Koga, H., Sora, I., Ikeda, K. *Reduced dopamine transporter activity in dopamine neurons of vesicular monoamine transporter 2 knockout mice.* 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会三学会合同大会、名古屋、2006 年 9 月 14 日-16 日
135. 有銘預世布、山下元康、福島攝、小林秀昭、沼知陽太郎、富田博秋、曾良一郎、 *Aripiprazole recovered deficits of prepulse inhibition in dopamine transporter knockout mice*、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会三学会合同大会、名古屋、2006 年 9 月 14 日-16 日

・国際会議

小林グループ

1. Okada, K., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., Tsutsui, Y., Kobayashi, K. Behavioral assessment of the deficiency in striatal cholinergic interneurons in transgenic rats. 18th International Workshop for Genetic System in the Rat, 京都, 2010年11月30日-12月3日
2. Kuramochi, M., Kato, S., Kobayashi, K., Kobayashi, K. Highly efficient retrograde gene transfer system by a lentiviral vector pseudotyped with fusion envelope glycoprotein for the study of structure and function of neural circuit. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2010年10月
3. Tanaka, T., Kai, N., Kobayashi, K., Hironaka, N. Implication of hippocampal dopamine in the conditioning of the rewarding effect of cocaine. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009年9月
4. Kato S, Inoue K, Kobayashi K, Yasoshima Y, Miyachi S, Inoue S, Hanawa H, Shimada T, Takada M, Kobayashi K. Efficient gene transfer system through retrograde axonal transport with a human immunodeficiency virus type 1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月
5. Kai N, Nishizawa K, Tsutsui Y, Kobayashi K. Conditional ablation of dopamine D₂ receptor-containing neurons in the nucleus accumbens shell impairs reward-related behavior. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月
6. Kobayashi K, Kobayashi T, Kai N, Kobayashi K, Fujiwara T, Akagawa K, Onda M, Pastan I. Behavioral and physiological analysis of the striatopallidal neural pathway by conditional transmission silencing. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月
7. Fukumura-Kato, R., Hasegawa, A., Ikeshima-Kataoka, H., Kobayashi, K., Nakahira, E., Yuasa, S. Selective ablation of tenascin C-positive radial glia by diphtheria toxin-gene transfer by means of in utero electroporation. 第37回北米神経科学学会大会、サンディエゴ、2007年11月3日-7日
8. Tsutsui, Y., Nishizawa, K., Kai, N., Kobayashi, K. A lesion of the nucleus accumbens dopamine system shortens the lever-pressing inter-response time and delays response initiation in mice. 第37回北米神経科学学会大会、サンディエゴ、2007年11月3日-7日
9. Fukabori R, Kai N, Kobayashi K, Yasoshima Y, Tsutsui Y, Kobayashi K. Roles of the striatonigral neural pathway in basal ganglia circuitry in two-choice reaction time task. 4th symposium for Molecular and Cellular Cognition Society-Asia, 横浜, 2007年9月
10. Fukabori, R., Kai, N., Yasoshima, Y., Kobayashi, K. Essential role of the striatonigral neural pathway in motor behavior revealed by conditional ablation of dopamine D₁ receptor-containing neurons in the dorsal striatum. 2nd symposium

for Molecular and Cellular Cognition Society-Asia. 横浜, 2007 年 9 月

11. Kobayashi, K., Kai, N., Yasoshima, Y., and Fukabori, R. Conditional ablation of striatal neuronal types containing dopamine D₁ receptors by using immunotoxin cell targeting. Dopamine 50 Years. ヨーテボリ、2007 年 5 月
12. Kobayashi, K., Takahashi, M., Masuda, T., Miyazaki, J.-I., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K.: Essential role of Rho/Rho-kinase signaling in development of hindbrain motor neuron. 36th Society for Neuroscience meeting, Atlanta, 2006 年 10 月
13. Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Kai, N., Kobayashi, T.: Immunotoxin targeting of the subthalamic neurons reveals coordination of dopamine-dependent motor behavior through differential neural pathways: 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 京都, 2006 年 6 月
14. Kobayashi, K., Takahashi, M., Masuda, T., Miyazaki, J.-I., Yaginuma, H., Osumi, N., Kaibuchi, K., Kobayashi, K.: Essential role of Rho/Rho-kinase signaling pathway in development of hindbrain motor neurons: 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 京都, 2006 年 6 月
15. Masuda, T., Taniguchi, M., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Shiga, T., Yaginuma, H.: Laminin peptide YIGSR modulates sensory axonal response for dorsal spinal cord-derived chemoattractive guidance cues in higher vertebrate embryos: 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 京都, 2006 年 6 月

高田グループ

16. Takada, M. Application of recombinant viral vectors to primate brain research: Gene therapy for Parkinson's disease. International Primatological Society XXIII Congress Kyoto 2010, 京都, 2010 年 9 月 12 日
17. Takada, M. Parkin recruitment prevents Parkinsonism induced by alpha-synuclein overexpression in nonhuman primates, 10th Triennial Meeting of International Basal Ganglia Society, Long Branch, NJ, USA, 2010 年 6 月 21 日
18. Ninomiya, T., Sawamura, H., Inoue, K., Takada, M. Organization of multisynaptic inputs to MT and V4 of macaques: Their hierarchic ranks and converging geniculate inputs from magno- and parvocellular layers. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009 年 9 月 19 日
19. Inoue, K., Kato, S., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Kobayashi, K., Takada, M. Efficient retrograde gene transfer into primate brain with an HIV-1-based lentiviral vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. 第 38 回北米神経科学学会大会, Washington DC, 2008 年 11 月 16 日
20. Saga, Y., Takahara, D., Miyachi, S., Samejima, K., Takada, M., Tanji, J., Hoshi, E. The dorsal aspect of area 46 (area 46d) and dorsal premotor cortex (PMd) receive specific, as well as common, inputs from the frontal and parietal cortex. 第 38 回北米神経科学学会大会, Washington DC, 2008 年 11 月 16 日
21. Zheng, Y., Iwakura, Y., Takada, M., Namba, H., Takei, N., Kakita, A., Takahashi,

- H., Nawa, H. EGF receptor (ErbB1) expression of nigral dopamine neurons in human and monkey: impact on parkinsonism. 第 37 回北米神経科学学会大会, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
22. Mochizuki, H., Yasuda, T., Nihira, T., Takada, M., Mizuno, Y. Neuronal specificity of alpha-synuclein toxicity and effect of Parkin co-expression in primates. 第 37 回北米神経科学学会大会, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
 23. Yumoto, N., Lu, X., Miyachi, S., Nambu, A., Fukai, T., Takada, M. Effect of prefrontal cortex inactivation on reproduction of memorized time. 第 37 回北米神経科学学会大会, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
 24. Lu, X., Miyachi, S., Ito, Y., Nambu, A., Kitazawa, S., Takada, M. Arrangement of cerebellar interpositus nucleus neurons projecting multisynaptically to primary motor cortex vs prefrontal cortex. 第 37 回北米神経科学学会大会, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
 25. Takahara, D., Hoshi, E., Hirata, Y., Inoue, K., Miyachi, S., Nambu, A., Takada, M. A neuronal pathway for conditional motor behavior: organization of multisynaptic input to dorsal premotor cortex from inferior temporal cortex in macaque monkeys. 第 37 回北米神経科学学会大会, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
 26. Nambu, A., Hatanaka, N., Takara, S., Tachibana, Y., Takada, M. Information processing in the striatum of behaving monkeys. 第 9 回国際大脳基底核学会, オランダ, 2007 年 9 月 2 日-6 日
 27. Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., Nambu, A. Origins of abnormal beta-band oscillatory discharges in basal ganglia neurons of parkinsonian monkeys. 第 9 回国際大脳基底核学会, オランダ, 2007 年 9 月 2 日-6 日
 28. Takada M., Miyachi, S., Inoue, K., Nambu, A. Protection against MPTP-induced parkinsonian insults by recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons. 第 9 回国際大脳基底核学会, オランダ, 2007 年 9 月 2 日-6 日
 29. Takada, M., Miyachi, S., Sawada, K., Inoue, K., Okado, H., Nambu, A. Recruitment of calbindin into dopaminergic nigrostriatal neurons protects against the onset of Parkinsonian motor signs. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, 2006 年 10 月 16 日
 30. Lu, X., Miyachi, S., Ito, Y., Nambu, A., Kitazawa, S., Takada, M. Somatotopic organization of inferior olive as evidenced by multisynaptic inputs to primary motor cortex. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, 2006 年 10 月 17 日
 31. Yumoto, N., Lu, X., Miyachi, S., Nambu, A., Fukai, T., Takada, M. Neural activity dependent on prediction and detection of elapsed time in macaque area 9. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, 2006 年 10 月 17 日
 32. Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., Takada, M. Somatotopic arrangement of multisynaptic prefrontomotor projections in macaques. 第 35 回北米神経科学学会大会, Washington DC, 2005 年 11 月 12 日-18 日

33. Tubo, Y., Takada, M., Fukai, T. Layer-specific synchronization properties and their cholinergic modulations of rat motor cortex pyramidal neurons. 第35回北米神経科学学会大会, Washington DC, 2005年11月12日-18日
34. Yumoto, N., Lu, X., Miyachi, S., Nambu, A., Fukai, T., Takada, M. Role of Monkey prefrontal cortex in time reproduction. 第35回北米神経科学学会大会, Washington DC, 2005年11月12日-18日

宮地グループ

35. Konoike, N., Miyachi, S., Mikami, A. Effect of the short-term and long-term learning on rhythmic movements. 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington DC, 2005年11月15日-19日
36. Ishikawa, N., Katai, S., Saruwatari, M., Inoue, M., Miyachi, S., Mikami, A. Bursting Neurons during the Target-selection Task. 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington DC, 2005年11月15日-19日
37. Miyachi, S., Konoike, N., Mikami, A. Learning of motor rhythms in the monkey. 第37回北米神経科学学会大会, サンディエゴ, 2007年11月3日-7日
38. Hirata, Y., Miyachi, S., Inoue, K., Hoshi, E., Takada, M. Organization of multisynaptic inputs from temporal and parietal lobes to prefrontal cortex in macaque monkeys. 第37回北米神経科学学会大会, サンディエゴ, 2007年11月3日-7日

初山グループ

39. Momiyama, T., Sato, A., Katsuki, M. & Sasaoka, T. Motor activity and GABAergic synaptic transmission of dopamine receptor knock-out mice. 7th Forum of European Neuroscience, Amsterdam, 2010年7月4日
40. Momiyama, T., Sasaoka, T., Sato, A. & Katsuki, M. GABAergic synaptic transmission in the striatum of dopamine receptor knock-out mice. XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), 京都, 2009年7月29日
41. Mitsumori, T., Tanaka, Y., Furuyashiki, T., Matsuoka, T., Kayahara, T., Momiyama, T., Namba, H., Shichi, H., Kimura, K., Nawa, H., Mizoguchi, A. & Narumiya, S. Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra and suppresses dopamine level in dorsal striatum. 第31回日本神経科学大会, 東京, 2008年7月11日
42. Momiyama, T. Developmental increase in the contribution of P/Q-type calcium channels and D1-like receptors in the modulation of excitatory transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. 7th Forum of European Neuroscience, Geneva, 2008年7月16日
43. Momiyama, T. 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, Vienna, 2006年7月11日

44. Momiyama, T. D1-like receptors selectively block P/Q-type calcium channels to reduce glutamate release onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. The 6th Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Sciences (FAOPS), Seoul, 2006年10月18日

那波グループ

45. Nawa, H., Sakai, M., Someya, T. A novel schizophrenia model established by injecting an inflammatory cytokine to cynomolgus monkey neonate. International Congress of Schizophrenia Research, San Diego, 2009年4月1日
46. Mizuno, M., Zheng, Y., Sotoyama, H., Namba, H., Nawa, H. Function of EGF receptor signaling in the neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009年11月
47. Mizuno, M., Kawamura, H., Nawa, H. Effects of emodijn for behavioral impairment in models of schizophrenia. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月
48. Abe, Y., Manba, H., Takei, N., Nawa, H. Neuregulin-1 enhances glutamatergic synapse maturation of GABAergic interneuron in developing neocortex. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2008年11月
49. Tsuda, N., Eda, T., Mizuno, M., Sotoyama, H., Nawa, H. Minocycline improves cognitive and behavioral impairments resulted from neonatal exposure to interleukin-1. 第37回北米神経科学学会大会, サンディエゴ, 2007年11月3日-7日
50. Namba, H., Zheng, Y., Nawa, H. Postnatal ErbB1 stimulation potentiates excitatory synaptic inputs to midbrain dopaminergic neurons. 第36回北米神経科学学会大会, Atlanta, 2006年10月
51. Mizuno M, Narita E, Kawamura H, Eda T, Nawa H. Striatal epidermal growth factor signals influences dopamine metabolism and functions. 第36回北米神経科学学会大会, Atlanta, 2006年10月
52. Tsuda N, Mizuno M, Nawa H. Neonatal administration of ErbB1 ligands commonly induce postpubertal cognitive behavioral changes. 第36回北米神経科学学会大会, Atlanta, 2006年10月

曾良グループ

53. Igari, M., Shen, H., Hagino, Y., Lesch, K., Murphy, D., Hall, F. S., Uhl, G. R., Ikeda, K., Yaegashi, N., Sora, I. Role of Serotonin 1B Receptor in Serotonergic Prevention From Methamphetamine-Induced Behavioural Sensitisation In Serotonin Transporter Knockout Mice. Serotonin Club 2010 Conference. Canada, 2010年7月9日-11日
54. Igari, M., Shen, H., Hagino, Y., Lesch, K., Murphy, D., Hall, F. S., Uhl, G. R., Ikeda, K., Yaegashi, N., Sora, I. Role of Serotonin 1B Receptor in Serotonergic Prevention From Methamphetamine-Induced Behavioural Sensitisation In Serotonin Transporter Knockout Mice. 7th Fens Forum European neuroscience, Amsterdam,

2010年7月3日-7日

55. Yu, Z., Ono, C., Tanabe, Y., Sora, I., Tomita, H., Tanabe, Y. Effect of chronic lithium treatment on gene expression profile in mouse microglia and brain dendritic cells. XXVII CIMP Congress 2010. Hong Kong, 2010年6月8日
56. Arime, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. Prefrontal norepinephrine transporter blockade ameliorates deficits of prepulse inhibition in dopamine transporter knockout mice via cortico-subcortical glutamate projections. XXVII CIMP Congress 2010. Hong Kong, 2010年6月7日
57. Sato, T., Shouji, W., Kaneda, Y., Sumiyoshi, C., Sumiyoshi, T., Sora, I. Development of MATRICS consensus cognitive Battery Japanese version (MCCB-J). Tohoku University-Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, GCOE. Taiwan, 2010年1月23日
58. Kasahara, Y., Arime, Y., Kubo, Y., Li, B., Sora, I. Dopamine transporter knockout mice as a hyperdopaminergic animal model of schizophrenia. Tohoku University-Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, GCOE. Taiwan, 2010年1月22日
59. Arime, Y., Kasahara, Y., Sora, I. The selective norepinephrine transporter blocker nisoxetine attenuates deficits of prepulse inhibition in mice after administration of the NMDA antagonist MK-801. The Society for Neuroscience (SFN) 39th Annual Meeting, Chicago, 2009年10月17日-21日
60. Yamamoto, H., Takamastu, Y., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Reduced Expression of MOP in the frontal cortex after long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. 2nd Annual International Drug Abuse Research Society & International Society for Neurochemistry Satellite Meeting in association with Korean Society for Drug Abuse Research. Seoul, 2009年8月17日-21日
61. Sogawa, C., Sogawa, N., Ohyama, K., Kikura, Hanajiri, R., Goda, Y., Sora, I., Kitayama, S. Methylone and the monoamine transporters: Correlation to its toxicity. 2nd Annual International Drug Abuse Research Society & International Society for Neurochemistry Satellite Meeting in association with Korean Society for Drug Abuse Research. Seoul, 2009年8月17日-21日
62. Hagino, Y., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Iwamura, T., Murphy, D. L., Uhl, G. R., Sora, I., Ikeda, K. Effect of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. 2nd Annual International Drug Abuse Research Society & International Society for Neurochemistry Satellite Meeting in association with Korean Society for Drug Abuse Research. Seoul, 2009年8月17日-21日
63. Arime, Y., Kasahara, Y., Sora, I. Glutamatergic neurotransmission modulated with norepinephrine reuptake inhibitor in animal models of schizophrenia. "How to reach unresolved problems", The 2nd Brain Science Summer Retreat, 仙台, 2009年7月25日-26日

64. Moe, I., Piao, Y. S., Ito, M., Ohara, A., Kikura, Hanajiri, R., Goda, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Sora, I. Toxicity induced by MDMA analogue 'methydone'. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, 2008年11月19日
65. Sumida, K., Sora, I., Frye, C. A. The effects of progesterone on arousal and affective behavior of wildtype and dopamine transporter knock out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, 2008年11月16日
66. Arime, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. Prefrontal NET blockade ameliorates prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice: involvement of cortical-subcortical pathways. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, 2008年11月16日
67. Kasahara, Y., Li B., Arime, Y., Yamashita, M., Sora, I. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of dopamine transporter knockout mice. Neuroscience Workshop for Young Scientists. GCOE. Shanghai , 2008年10月17日
68. Komatsu, H., Tanaka, C., Yu, Z., Kimura, K., Takahashi, S., Sora, I., Matsuoka, H., Tomita, H. Expression profiles of BDNF transcript variants in Neuronal and Glial cell lines after treatment with mood stabilizers. XVI th World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG 2008) 大阪, 2008年10月11日-15日
69. Yamamoto, H., Takamatsu, Y., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Mop reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. The 2nd United States-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems, 横浜, 2008年9月15日-19日
70. Arime, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. Prefrontal net blockade ameliorates prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice: involvement of cortical-subcortical pathways. Tohoku Neuroscience GCOE summer retreat, 松島, 2008年8月20日
71. Igari, M., Ishihara, K., Sora, I. Effect of serotonin 2a receptor antagonist ketanserin on behavioral sensitization in serotonin transporter knockout mice induced by methamphetamine. Tohoku Neuroscience GCOE summer retreat, 松島, 2008年8月20日-21日
72. Arime, Y., Fukushima, S., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. The selective norepinephrinetransporter blockade in prefrontal cortex ameliorates prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. 東北大学脳科学 GCOE 第一回国際カンファレンス, Tohoku University Brain Science GCOE 1st International Conferenc, 蔵王, 2008年1月23日-24日
73. Arime, Y., Fukushima, S., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. The local administration of a selective NET blocker ameliorates prepulse inhibition deficits in DAT knockout mice. 第37回北米神経科学学会大会、サンディエゴ、2007.11.3-7 The Society for Neuroscience (SFN) 37th Annual Meeting, San Diego, 2007年11月3日

-7 日

74. Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Murphy, D. L., Lesch, K. P., Caron, M. G., Uhl, G. R. The effects of DAT, NET and SERT gene knockout in animal models of depression. 第 37 回北米神経科学学会大会、サンディエゴ、2007.11.3-7 The Society for Neuroscience (SFN) 37th Annual Meeting, San Diego, 2007 年 11 月 3 日-7 日
75. Okahisa, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Kishimoto, M., Morio, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Kuroda, S. Association study between the NrCAM gene and patients with methamphetamine use disorders. XIV world congress on psychiatric genetics, Cagliari, 2006 年 10 月 28 日-11 月 1 日
76. Arime, Y., Yamashita, M., Fukushima, S., Shen, H-W., Hagino, Y., Hall, F. S., Uhl, G. R., Numachi, Y., Kobayashi, H., Ikeda, K., Sora, I. Norepinephrine transporter blockade reversed the prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, 2006 年 10 月 14 日-18 日
77. Ito, M., Numachi, Y., Kobayashi, H., Sora, I. Toxicity and hyperthermia induced by methamphetamine in dopamine D1 or D2 receptor knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, 2006 年 10 月 14 日-18 日
78. Yamamoto, H., hagino, Y., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Imai, K., Tamura, K., Yamamoto, T., Takeshima, T., Koga, H., Uhl, G. R., Ikeda, K., Sora, I. Genetic depletion of vesicular monoamine transporter-2(VMAT2) reduces dopamine transporter activity in primary culture. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, 2006 年 10 月 14 日-18 日
79. Centeno, M., Hall, F. S., Sora, I., Murphy, D. L., Lesch, K. P., Tecott, L. H., Hen, R., Uhl, G. R. Interaction of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors with the dopamine transporter in cocaine reward. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, 2006 年 10 月 14 日-18 日
80. Li, X., Hall, F. S., Sora, I. Lesch, K. P., Murphy, D. L., Caron, M. G., Uhl, G. R. Cocaine context-dependent sensitization in DAT, NET, and SERT knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, 2006 年 10 月 14 日-18 日
81. Yamashita, M., Fukushima, S., Ohmi, K., Shen, H. W., Hall, F. S., Uhl, G. R., Numachi, Y., Kobayashi, H., Sora, I. Normalization of prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knock-out mice by selective and nonselective norepinephrine transporter inhibitors. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington, DC, 2005 年 11 月 12 日-16 日
82. Fukushima, S., Shen, H. W., Yamashita, M., Hagino, Y., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, F. S., Uhl, G. R., Sora, I. Effects of norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors on hyperactivity in dopamine transporter knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington, DC, 2005 年 11 月 12 日-16 日

83. Numachi, Y., Ohara, A., Kobayashi, H., Yamashita, M., Fukushima, S., Ohmi, K., Yamamoto, H., Iwamura, T., Hall, F. S., Ledch, K., Murphy, D. L., Uhl, G. R., Sora, I. Lethality and hyperthermia induced by MDMA in dopamine and/or serotonin transporter knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington, DC, 2005年11月12日-16日
84. Yamamoto, H., Kamegaya, E., Takamatsu, Y., Imai, K., Yamamoto, T., Hagino, Y., Irago, M., Kasai, S., Numachi, Y., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Chronic methamphetamine treatment followed by long-term withdrawal disrupted opioid receptor expression in the frontal cortex of mouse. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington, DC, 2005年11月12日-16日
85. Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K., Murphy, D. L., Caron, M., Uhl, G. R. Antidepressant-like effects of DAT, SERT, and NET gene knock-out on behavior in the forced swim test. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington, DC, 2005年11月12日-16日

(4) 知財出願 CREST 研究期間累積件数(国内 2 件、海外 0 件)

① 国内出願 (2 件)

小林グループ

1. 高頻度な逆行性輸送を介して神経細胞に選択的な遺伝子導入を実現するウィルスベクター系、小林和人、JST (出願準備中)
2. 融合糖タンパク質から成るエンベロープを有する逆行性輸送ウィルスベクター系、小林和人、JST、特願 2009-274156、2009.12.2
3. 新規組換え体タンパク質を用いて特定の神経細胞の機能を効率よく抑制する技術、小林和人、JST、特願 2007-076831、2007.3.23

② 海外出願 (0 件)

小林グループ

1. 融合糖タンパク質から成るエンベロープを有する逆行性輸送ウィルスベクター系、小林和人、JST (PCT 出願準備中)

(5) 受賞・報道等

① 受賞
該当なし

② マスコミ (新聞・TV等) 報道

小林グループ

日刊工業 平成19年10月24日掲載
「脳神経終末から神経細胞体へ遺伝子輸送 高効率ベクター開発」

科学新聞 平成19年11月2日掲載
「脳神経疾患の遺伝子治療に新規遺伝子ベクターを開発」

化学工業 平成19年11月5日掲載
「脳神経疾患治療に有望 JST新規の遺伝子ベクター」

高田グループ

科学新聞 平成19年11月2日掲載
「脳神経疾患の遺伝子治療に新規遺伝子ベクターを開発」

日本経済新聞 平成18年7月17日掲載
「パーキンソン病 遺伝子治療で進行抑制」

(6) 成果展開事例

① 実用化に向けての展開

融合糖タンパク質から成るエンベロープを有する逆行性輸送ウィルスベクター系（特願 2009-274156）や高頻度な逆行性輸送を介して神経細胞に選択的な遺伝子導入を実現するウィルスベクター系（出願準備中）を利用して、神経難病の遺伝子治療に向けた展開を検討している。

② 社会還元的な展開活動

CREST公開シンポジウムにおいて一般の方への研究の説明を行った。

§6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成21年 1月16日	CREST 合同研究会	新潟	35名	大隅チームと小林チームの合同で、研究発表会を行い、相互に情報交換を行うとともに、今後の研究の進め方について議論する。
平成20年 1月25日	CREST 小林・大隅 チーム合同研究会	宮城蔵王ロイヤルホテル (宮城県刈田郡蔵王町)	43名	脳の機能発達と学習メカニズムの解明に取り組む両チームが、合同して研究発表会を行えるように研究内容についての意見交換を行い、互いの研究の発展に結びつける
平成19年 1月26日	CREST 大隅・小林 チーム合同研究会	福島県立 医科大学 光が丘会館 (福島県 福島市)	46名	脳の機能発達と学習メカニズムの解明に取り組む両チームが、合同して研究発表会を行えるように研究内容についての意見交換を行い、互いの研究の発展に結びつける

§ 7 結び

本研究プロジェクトでは、ドーパミン神経やこれに依存する神経回路の形成・発達、可塑性を調節する分子機構の解明、および、認知、報酬、オペラント条件付けなどのドーパミン神経伝達と関係の深い行動を制御する神経機構の解明を行うとともに、統合失調症や注意欠陥多動性障害などのドーパミン関連発達障害の病態に関する生物学的な評価方法の確立と治療薬効果の評価に応用する研究に取り組んだ。

第一に、小林グループは、イムノトキシン細胞標的法を中心に先端的な遺伝子改変技術を用いて、げっ歯類モデルを作製し、ドーパミン伝達に関係する行動制御の神経回路機構の解明に取り組んだ。特に、弁別学習の実行における行動選択の正確性と迅速性や逆転学習の制御における線条体ニューロンタイプの特徴的な役割が明らかとなった。さらに、線条体への特定の入力経路の弁別学習の獲得における重要な役割も見出された。このような脳神経回路の特定のニューロンタイプや特定の神経路の機能を改変する遺伝子工学の技術は、より詳細に運動や学習の制御に関わる神経ネットワークの仕組みを解読するために有益なアプローチを提供する。さまざまな皮質領野からの線条体への入力の持つ役割や皮質・線条体に存在する多様な介在ニューロンの役割等、今後究明すべき多くの課題への活用が期待される。また、霊長類モデルを用いた脳機能解析を目指して、高頻度逆行性輸送ウィルスベクター系を開発し、特定神経路の機能を改変し、行動制御を媒介する神経ネットワークの仕組みを明らかにすることに取り組んだ。今回、開発したベクター系では、FuG-Bを用いて高頻度な逆行性遺伝子導入を可能にした。本研究課題で示したように特定の神経路の除去や光刺激による活動の制御に有用なばかりでなく、細胞体から遺伝子導入できるもうひとつのベクターと組み合わせ、Cre-*LoxP*組換え反応系やTet-ON/OFF転写制御系を利用して、特定の神経路における遺伝子機能の研究へも応用することが可能である。本研究で開発された高頻度逆行性輸送ベクターの技術は、将来の脳機能研究のために有益なアプローチを提供することに疑いない。

第二に、小林グループと高田、宮地グループとの共同研究によって、高頻度逆行性輸送ベクターの技術を応用し、サルをモデルとした高次脳機能の研究に取り組んだ。サルの黒質線条体系や皮質視床下核系を例に、特定の神経路の選択的な除去に成功した。これらのモデルはこれまで解析手法の限られていた霊長類高次脳機能の解明に革新的なアプローチをもたらした。この技術を、他の脳領域や神経路に応用することにより、複雑な高次脳機能の基盤となる神経ネットワークのメカニズムを詳細に明らかにすることができると期待される。さらに、霊長類モデルを用いて神経・精神疾患の原因や病態の機構を解明するとともに、病態時の活動変化を適正化し、回路のコントロールによる障害の回復技術への応用に役立つことが期待される。

第三に、初山グループは、ドーパミン放出の検出法として高感度のバイオセンサー素材を導入した。本研究により、ドーパミンによる神経活動の制御機構について、より詳細な機構が解明され、中枢神経系におけるドーパミンの新たな機能が明らかになる可能性がある。本技術は神経化学分野の新たな展開、発展を招くことが期待され、精神・神経機能のメカニズム解明およびそれらの機能障害に対する新たな治療法開発に結び付く。

第四に、那波グループは、発達期における過剰な栄養因子のシグナルはドーパミン神経発達に影響し、その機能の異常に繋がることを見出し、そのシグナル伝達の阻害剤は、認知行動異常の改善に有効なことを示した。これらの新規の知見は、ドーパミン神経発達と深いかかわりの有る統合失調症や注意欠陥多動性障害の分子病態メカニズムとの関連性を示唆し、今後のこれらの疾患の病態研究に有益な知見を示したと考えている。

第五に、曾良グループは、DAT 欠損マウスを用いて、行動変化に内側前頭前野皮質から側坐核に投射するグルタミン酸作動性神経の活性化が関与することや DAT 欠損マウスの前頭葉では脳由来神経栄養因子 (BDNF) タンパク質が半減し、錐体細胞の樹状突起スパインが野生型マウスと比較して減少することを見出した。ドーパミン神経による認知機能の制御と発達の間接的関係を解明する手がかりが得られ、今後、神経発達障害の病態の解明に大きく貢献すると思われる。また、ヒトでの認知機能障害の評価として、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版 (MCCB-J) を開発し、注意、情報処理速度、言語性・視覚性記憶、作業記憶、推理や問題解決能力、実行機能などの認知機能障害のドーパミン伝達との関連を解析する基盤を整備した。本バッテリーの開発は、今後、発達障害におけるドーパミン神経伝達の役割の検討に有用なツールを提供すると考えている。

上記のように、本プロジェクトでは、各研究グループの独自の研究が発展するとともに、緊密な共同研究体制の下、ドーパミン神経やこれに依存する神経回路の形成・発達、可塑性を調節する分子機構の解明、および、認知、報酬、オペラント条件付けなどのドーパミン神経伝達と関係の深い行動を制御する神経機構の解明が大きく進展した。また、統合失調症やADHD などのドーパミン関連発達障害の病態に関する生物学的な評価方法の確立と治療薬効果の評価に応用する研究も進展した。本プロジェクトでは、毎年1度、チーム内あるいはCREST研究の別のチームと合同して研究会を行い、そこで互いの研究の進捗状況を確認するとともに、その後の研究計画について打ち合わせを行い、常に緊密な連携をはかってきた。研究費の使い方についても、バランス良く有益な形で利用できてきたと考えている。本プロジェクトでは数名の研究員を雇用したが、そのうち2名はCREST研究での活躍が評価され大学の助教に就任するなど、若手研究者の育成にも貢献できたと考えている。その他、高頻度逆行性輸送ベクター等の知的財産も生まれ、これらは今後の脳科学分野へ応用され、この分野の発展に貢献することが期待される。