

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005年度～2009年度

課題番号：17023011

研究課題名（和文） シナプス伝達のメタ可塑性を制御する分子機構の解明

研究課題名（英文） Elucidation of molecular mechanisms for the regulation of metaplasticity of synaptic transmission

研究代表者

真鍋 俊也 (MANABE, Toshiya)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70251212

研究成果の概要（和文）：海馬におけるムスカリン性アセチルコリン受容体によるシナプス伝達の長期増強（LTP）などのシナプス可塑性の調節機構や細胞内の蛋白リン酸化酵素系による形態的および機能的可塑性の制御機構を明らかにした。また、海馬 CA1 領域において、これまで知られていなかったシナプス後細胞のカルシウムチャンネルに依存性する非 Hebb 型の LTP が存在することを発見した。海馬 CA3 領域においては、苔状線維の走行経路決定機構や幼若期における苔状線維の興奮性調節機構を明らかにした。扁桃体外側核においては、興奮性シナプス伝達とその可塑性に NMDA 受容体の GluN2B サブユニットが関与することを明らかにするとともに、このサブユニットのチロシンリン酸化が LTP の誘導・発現に関与し、そのリン酸化が個体レベルでの恐怖学習の成立に重要な役割を果たすことを解明した。

研究成果の概要（英文）：In this project, we have elucidated the mechanisms of the regulation of long-term potentiation (LTP) by muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus as well as the regulation of morphological and functional plasticity by intracellular protein kinases. We have also discovered the novel type of LTP in the hippocampal CA1 region that is non-Hebbian and dependent on postsynaptic Ca^{2+} channels. In the hippocampal CA3 region, we have elucidated the mechanisms for the proper trajectory of mossy fibers and for the regulation of mossy fiber excitability in new-born mice. In the lateral nucleus of the amygdala, we have found that the NMDA receptor GluN2B subunit is involved in excitatory synaptic transmission and its plasticity and that tyrosine phosphorylation of this subunit is associated with LTP induction and expression as well as the formation of fear memory at the whole-animal level.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	22,800,000	0	22,800,000
2006年度	20,500,000	0	20,500,000
2007年度	20,600,000	0	20,600,000
2008年度	21,300,000	0	21,300,000
2009年度	21,700,000	0	21,700,000
総計	106,900,000	0	106,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：脳・神経、生理学、神経科学、シグナル伝達、遺伝子

1. 研究開始当初の背景

記憶や学習などの高次脳機能は、中枢神経系でのシナプスに長期的な変化が起こることによりもたらされる。シナプス伝達の長期増強 (LTP) や長期抑圧 (LTD) のようなシナプス可塑性は、記憶・学習の細胞レベルでの基礎過程であると考えられ、世界中で盛んに研究されている。しかし、これまでの研究の主流は、特に何も操作を加えていないナイーブなシナプスで、特殊なパターンの興奮が入ったときに、どのような長期的変化が起こるか、あるいはその変化の誘導・発現機構を解明するというものであった。これはシナプスの可塑的変化の基礎過程を明らかにするという意味では重要であるが、実際の脳では、このような可塑性誘導刺激が一回だけ入るのではなく、時々刻々特殊なパターンの刺激が入り続けている。したがって、高次脳機能をよりよく理解するためには、このような複数の複雑なパターンの刺激により、シナプス可塑性 (あるいは、シナプス活性化の履歴) が、同じシナプスで起こる次のシナプス可塑性を次々に修飾していくという現象 (メタ可塑性: metaplasticity) を詳しく記述し、その発現機構を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究計画では、5年間の研究期間の間に、海馬の興奮性シナプスでのメタ可塑性の分子機構の全容を明らかにすることを試みた。具体的には、以下の点を順次、検討した。LTP や LTD の誘導の引き金となる NMDA 受容体の修飾機構、特にチロシンリン酸化による受容体チャネル機能の修飾を、電気生理学的、生化学的、分子生物学的手法を用いて検討した。また、NMDA 受容体チロシンリン酸化に異常のみられる遺伝子改変マウスを用いて、細胞レベル、組織・ネットワークレベルおよび個体レベルで、NMDA 受容体チロシンリン酸化の生理的意義を検討した。さらに、メタ可塑性に関与する可能性のある機能分子の高次脳機能における役割を明らかにするために、それらの分子の遺伝子改変マウスを用いて機能解析を進めた。

3. 研究の方法

遺伝子改変マウスの作製については定法に従い進めた。すでに作製されているものは共同研究先や業者から供与を受けた。電気生理

学的解析については、正常マウスおよび遺伝子改変マウスの海馬あるいは扁桃体スライス標本を作製し、細胞外電位記録法やホールセルパッチクランプ法によりシナプス応答などを記録し解析した。個体レベルでの神経行動学的解析では、研究内容により、海馬依存性の高次脳機能に関連する行動テストや扁桃体依存性の情動に関連する行動テストなどを行った。より具体的な方法については、以下の「研究成果」の欄に適宜記載した。

4. 研究成果

(1) 生理学的な M₁ ムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) の活性化によるシナプス可塑性の調節に関する研究: きわめて低濃度のコリン作動性アゴニストであるカルバコールがマウス海馬スライス標本の CA1 領域における興奮性シナプス伝達の LTP を増大させることを見出した。また、M₁ mAChR を欠損するノックアウトマウス (M₁KO) では、通常 LTP 自体は正常であるが、CCh による LTP の増大効果が完全に消失していた。一方、上昇層を高頻度刺激するとそこを通過するコリン作動性の神経線維が刺激され、錐体細胞がこの上昇層刺激により放出されるアセチルコリンにより興奮性を増すことによって LTP が増大することを見出したが、この内在性のアセチルコリンによる LTP の増大効果も M₁KO では消失していた。したがって、コリン作動性神経終末から生理的に放出されるアセチルコリンが、M₁ mAChR を介して海馬におけるシナプス可塑性を動的に修飾していることが明らかとなった。

(2) 発達期における海馬苔状線維の GABA による興奮性増強作用に関する研究: 海馬苔状線維シナプスでは顕著な活動依存的シナプス伝達増強が観察され、それにシナプス前部のイオン透過型受容体が関与するとされていたが、その詳細は依然不明な点が多かった。この研究では、マウス海馬スライス標本において、苔状線維を 2.5 Hz で 5 回刺激すると、幼若マウスではシナプス伝達の増大とともに、presynaptic fiber volley が増大することを見出した。この増大は GABA_A 受容体アンタゴニストによりほぼ完全に消失することから、シナプス前線維に存在する GABA_A 受容体の活性化により誘導されることが明らかとなった。また、この増大はエンケファリンで抑制性介在ニューロンの活動を選択的に抑制したときにも有意に

減弱したことから、介在ニューロンから放出される GABA により誘導されることも明らかとなった。膜電位感受性色素を用いたイメージングの解析から、GABA_A 受容体の活性化により苔状線維が脱分極することによって presynaptic fiber volley が増大することがわかった。このように、発達期の苔状線維では、GABA が興奮性の作用を示してシナプス伝達の増強を引き起こすことが明らかとなった。

(3) 海馬 CA1 領域における LTP 誘導の内在性神経ペプチド・ノシセプチンによる抑制機構に関する研究：マウス海馬スライス標本において、ノシセプチン受容体のアンタゴニストの投与により LTP が増大したことから、内在性のノシセプチンが LTP を抑制していることが示唆された。CA1 錐体細胞からホールセル記録により膜電流を記録して、入力線維に LTP 誘導の際に用いられるのと同じ高頻度刺激を与えると、ノシセプチンにより活性化された内向き整流性カリウムチャンネルを介すると考えられる電流が記録できた。また、この電流は介在ニューロンの活動を選択的に抑制するエンケファリンにより有意に抑制されたことから、介在ニューロンよりノシセプチンが放出されることも明らかとなった。したがって、内在性のノシセプチンがシナプス活動依存的に放出され、海馬でのシナプス可塑性を動的に調節していると結論された。

(4) プレキシシンとセマフォリンの相互作用による海馬苔状線維の走行経路決定機構に関する研究：プレキシシン A2、プレキシシン A4 およびセマフォリン 6A の相互作用が海馬 CA3 領域の苔状線維の限局された経路の形成に必須であることを見出した。成熟動物では、苔状線維は CA3 錐体細胞層の内側の最も近傍の部位（透明層）を束となって進み CA3 錐体細胞とシナプスを形成するが、このような局在をもたらす機構については、ほとんどわかっていなかった。その分子機構を明らかにするために、セマフォリンの受容体であるプレキシシン A2、プレキシシン A4 およびセマフォリン 6A を欠損する遺伝子改変マウスの解析を行った。プレキシシン A2 欠損マウスでは、透明層を走行する苔状線維の一部が錐体細胞層内や錐体細胞層の外側を走行することを見出した。しかし、これらの異常走行を示す苔状線維は CA3 錐体細胞と正常なシナプスを形成し、電気生理学的シナプス特性には異常は観察されなかった。また、プレキシシン A4 欠損マウスでは苔状線維が CA3 領域全体に広がって分布することが明らかとなった。一方、プレキシシン A2 欠損マウスでみられた走行異常は、セマフォリン 6A の欠損により回復した。これらの結果から、プレキシシン A4 を発現する苔状線維はセマフォリン

6A を発現する CA3 領域から排除されるが、CA3 透明層では、そこに発現するプレキシシン A2 によりセマフォリン 6A の反発活性が弱められているため、苔状線維は選択的に透明層にのみ進入できると考えられた。

(5) 扁桃体および海馬における NMDA 受容体 GluN2B サブユニットのシナプス伝達における役割に関する研究：視床から扁桃体外側核に入力する興奮性シナプス応答の基本特性を解明するために、これまでに詳しく検討されている海馬 CA1 領域での興奮性シナプス応答と比較しながら、成体マウスの扁桃体外側核での NMDA 受容体シナプス応答とシナプス可塑性を電気生理学的に検討した。扁桃体と海馬のいずれにおいても、NMDA 受容体シナプス応答に GluN2B サブユニット依存性成分が存在し、その割合は扁桃体のほうが大きいことがわかった。また、LTP の誘導にも GluN2B サブユニットが関与していることも明らかとなった。したがって、これまで考えられていた、GluN2B サブユニットは成体動物ではシナプスに存在しないという仮説に反し、成体動物のシナプスにおいても GluN2B サブユニットが機能していることが明らかとなった。

(6) シナプス後細胞の回復する活動電位により誘導される非ヘブ型 LTP の誘導・発現機構に関する研究：マウス海馬スライス標本において、CA1 領域の錐体細胞からホールセルパッチクランプ記録法により AMPA 受容体によって媒介される興奮性シナプス電流を記録した。NMDA 受容体阻害薬の存在下で、シナプス後細胞に脱分極パルスを繰り返し与えるとシナプス応答が長期的に増強した。この LTP は L 型カルシウムチャンネルのブロッカーにより抑制され、CaMKII の阻害薬により減弱した。また、微小興奮性シナプス後電流 (mEPSC) も、電気刺激により誘発される EPSC と同程度の増大を示したことから、この LTP は入力非特異的にシナプス後細胞のほとんどのシナプスで誘導されることも明らかとなった。さらに、電流固定下で活動電位を繰り返し発生させても同様の LTP を誘導することができた。したがって、シナプス後細胞で繰り返し活動電位が発生すると、NMDA 受容体非依存性で L 型カルシウムチャンネル依存性の非ヘブ型の LTP が誘導されることが明らかとなった。

(7) 海馬 CA1 領域の LTP の誘導・発現におけるシナプス後細胞の CaMKII の酵素活性の必要性に関する研究：CaMKII α の ATP 結合部位に点変異を導入することによりリン酸化能が欠失した CaMKII α を発現するノックインマウスを作製し、その機能解析を進めた。野生型マウスと変異型マウスから海馬スライス標本を作製し、CA1 領域において細胞外電位記録法により興奮性シナプス応答

を記録した。基本的なシナプス伝達特性には異常がまったくみられず、NMDA 受容体シナプス応答についても遺伝子型間で有意な差はみられなかった。それに対し、変異型マウスでは入力線維を高頻度刺激して誘導される LTP がほぼ消失していた。また、この変異型マウスでは受動的回避学習が顕著に障害されていることも明らかとなり、CaMKII α が有する多くの機能のうち、酵素活性自体がシナプス可塑性と記憶・学習に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

1. Kato, H. K., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2009). Non-Hebbian synaptic plasticity induced by repetitive postsynaptic action potentials. *J. Neurosci.* 29:11153-11160.
2. Fukushima, F., Nakao, K., Shinoue, T., Fukaya, M., Marumatsu, S.-i., Sakimura, K., Kataoka, H., Mori, H., Watanabe, M., Manabe, T. and Mishina, M. (2009). Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. *PLoS ONE* 4:e3993.
3. Inoue, N., Nakao, H., Migishima, R., Hino, T., Matsui, M., Hayashi, F., Nakao, K., Manabe, T., Aiba, A. and Inokuchi, K. (2009). Requirement of the immediate early gene vesl-1S/homer-1a for fear memory formation. *Mol. Brain* 2:7.
4. Yamagata, Y., Kobayashi, S., Umeda, T., Inoue, A., Sakagami, H., Fukaya, M., Watanabe, M., Hatanaka, N., Totsuka, M., Yagi, T., Obata, K., Imoto, K., Yanagawa, Y., Manabe, T. and Okabe, S. (2009). Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II α kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP and learning. *J. Neurosci.* 29:7607-7618.
5. Taniguchi, S., Nakazawa, T., Tanimura, A., Kiyama, Y., Tezuka, T., Watabe, A. M., Katayama, N., Yokoyama, K., Inoue, T., Izumi-Nakaseko, H., Kakuta, S., Sudo, K., Iwakura, Y., Umemori, H., Inoue, T., Murphy, N. P., Hashimoto, K., Kano, M., Manabe, T. and Yamamoto, T. (2009). Involvement of NMDAR2A tyrosine phosphorylation in depression-related behavior. *EMBO J.* 28:3717-3729.
6. Miwa, H., Fukaya, M., Watabe, A. M., Watanabe, M. and Manabe, T. (2008). Functional contributions of synaptically localized NR2B subunits of the NMDA receptor to synaptic transmission and LTP induction in the adult mouse CNS. *J. Physiol. (Lond.)* 586:2539-2550.
7. Shimizu, H., Fukaya, M., Yamasaki, M., Watanabe, M., Manabe, T. and Kamiya, H. (2008). Use-dependent amplification of presynaptic Ca²⁺ signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:11998-12003.
8. Sakisaka, T., Yamamoto, Y., Mochida, S., Nakamura, M., Nishikawa, K., Ishizaki, H., Okamoto-Tanaka, M., Miyoshi, J., Fujiyoshi, Y., Manabe, T. and Takai, Y. (2008). Dual inhibition of SNARE complex formation by tomosyn ensures controlled neurotransmitter release. *J. Cell Biol.* 183:323-337.
9. Nishiyama, T., Nakamura, T., Obara, K., Inoue, H., Mishima, K., Matsumoto, N., Matsui, M., Manabe, T., Mikoshiba, K. and Saito, I. (2007). Upregulated PAR-2-mediated salivary secretion in mice deficient in muscarinic acetylcholine receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 320:516-524.
10. Narushima, M., Uchigashima, M., Fukaya, M., Matsui, M., Manabe, T., Hashimoto, K., Watanabe, M. and Kano, M. (2007). Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. *J. Neurosci.* 27:496-506.
11. Nakamura, M., Sekino, Y. and Manabe, T. (2007). GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 27:1365-1373.
12. Suto, F., Tsuboi, M., Kamiya, H., Mizuno, H., Kiyama, Y., Komai, S., Shimizu, M., Sanbo, M., Yagi, T., Hiromi, Y., Chédotal, A., Mitchell, K. J., Manabe, T. and Fujisawa, H. (2007). Interactions between plexin-A2, plexin-A4 and semaphorin 6A control lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. *Neuron* 53:535-547.
13. Bongsebandhu-phubhakdi, S. and Manabe, T. (2007). The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.*

- 27:4850-4858.
14. Kina, S.-i., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T. and Yamamoto, T. (2007). Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur. J. Neurosci.* 26:2269-2278.
 15. Honda, T., Sakisaka, T., Yamada, T., Kumazawa, N., Hoshino, T., Kajita, M., Kayahara, T., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Mizoguchi, A., Manabe, T., Miyoshi, J. and Takai, Y. (2006). Involvement of nectins in the formation of puncta adherentia junctions and the mossy fiber trajectory in the mouse hippocampus. *Mol. Cell. Neurosci.* 31:315-325.
 16. Nakazawa, T., Komai, S., Watabe, A. M., Kiyama, Y., Fukaya, M., Arima-Yoshida, F., Horai, R., Sudo, K., Ebine, K., Delawary, M., Goto, J., Umemori, H., Tezuka, T., Iwakura, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T. and Manabe, T. (2006). NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. *EMBO J.* 25:2867-2877.
 17. Ehlert, F. J., Griffin, M. T., Abe, D. M., Vo, T. H., Taketo, M. M., Manabe, T. and Matsui, M. (2005). The M₂ muscarinic receptor mediates contraction through indirect mechanisms in mouse urinary bladder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313: 368-378.
 18. Takeuchi, T., Fujinami, K., Goto, H., Fujita, A., Taketo, M. M., Manabe, T., Matsui, M. and Hata, F. (2005). Roles of M₂ and M₄ muscarinic receptors in regulating acetylcholine release from myenteric neurons of mouse ileum. *J. Neurophysiol.* 93:2841-2848.
 19. Bando, T., Sekine, K., Kobayashi, S., Watabe, A. M., Rump, A., Tanaka, M., Suda, Y., Kato, S., Morikawa, Y., Manabe, T. and Miyajima, A. (2005). Neuronal leucine-rich repeat protein 4 functions in hippocampus-dependent long-lasting memory. *Mol. Cell. Biol.* 25:4166-4175.
 20. Shinoe, T., Matsui, M., Taketo, M. M. and Manabe, T. (2005). Modulation of synaptic plasticity by physiological activation of M₁ muscarinic acetylcholine receptors in the mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 25:11194-11200.
- [学会発表] (計 57件)
1. Tazuke, C., Miwa, H., Matsui, M., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2009). Cholinergic suppression of synaptic transmission in the lateral amygdala. (*Japan Neuroscience Society, Annual Meeting in Nagoya, Japan; September, 17*)
 2. Morimoto, T., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2009). Prolonged low-frequency stimulation induces mitochondria-dependent short-term potentiation at hippocampal CA3-CA1 synapses. (*International Congress of Physiological Sciences in Kyoto; July 28*)
 3. Kato, H., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2008). Calcium influx through voltage-dependent calcium channels can induce non-Hebbian LTP in the CA1 region of the mouse hippocampus. (*Society for Neuroscience, Annual Meeting in Washington DC, U. S. A.; November 17*)
 4. Bongsebandhu-phubhakdi, S. and Manabe, T. (2008). Hippocampal long-term potentiation is inhibited by synaptically released endogenous nociceptin. (*Society for Neuroscience, Annual Meeting in Washington DC, U. S. A.; November 17*)
 5. Fukushima, A., Sekino, Y. and Manabe, T. (2008). Synaptic vesicle pool size affects the frequency dependency of synaptic transmission in the hippocampus (*Japan Neuroscience Society, Annual Meeting in Tokyo, Japan; July 9*)
 6. Kato, H., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2008). Calcium influx through voltage-dependent calcium channels can induce non-Hebbian long-term potentiation in the hippocampus. (*Japan Neuroscience Society, Annual Meeting in Tokyo, Japan; July 9*)
 7. Fukushima, A., Sekino, Y. and Manabe, T. (2008). Presynaptic mechanisms of the frequency-dependent depression at perforant path-granule cell synapses in the hippocampus. (*The Physiological Society of Japan, The 85th Annual Meeting in Tokyo, Japan; March 26*)
 8. Miwa, H., Fukaya, M., Watabe, A.,

- Watanabe, M. and Manabe, T. (2007). Functional properties of the NMDA receptor in the lateral amygdala: comparison with those in the hippocampal CA1 region. *Symposium "Cellular and molecular mechanism of synaptic plasticity"* (The Physiological Society of Japan, The 84th Annual Meeting in Osaka, Japan; March 20)
9. Shinoe, T., Matsui, M. and Manabe, T. (2006). Modulation of synaptic plasticity by physiological activation of M₁ muscarinic acetylcholine receptors. (*Society for Neuroscience, Annual Meeting in Atlanta, U. S. A.; October 16*)
 10. Arima, F., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2006). Inhibitory modulation of synaptic plasticity is stronger in the dentate gyrus than in the CA1 region of the hippocampus. (*Society for Neuroscience, Annual Meeting in Atlanta, U. S. A.; October 14*)
 11. Nakamura, M., Sekino, Y. and Manabe, T. (2006). Presynaptic GABA_A receptors modulate frequency facilitation at developing hippocampal mossy fiber synapses. (*Japan Neuroscience Society, Annual Meeting in Kyoto, Japan; July 20*)
 12. Arima, F. and Manabe, T. (2005). Inhibitory modulation of synaptic plasticity is stronger in the dentate gyrus than in the CA1. (*Japan Neuroscience Society, Annual Meeting in Yokohama, Japan; July 26*)
 13. Kumazawa, N., Kato, E., Matsushiro, H., Takeuchi, T., Mishina, M. and Manabe, T. (2005). Roles of presynaptic TrkB receptors in synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. (*The Physiological Society of Japan, The 82nd Annual Meeting in Sendai, Japan; May 19*)
 14. Manabe, T. (2005). The role of tyrosine phosphorylation of NMDA receptors in higher brain functions. *Symposium "From NMDA receptors to higher brain functions and dysfunction treatments"* (The 78th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society in Yokohama, Japan; March 24)
- pp.179-189.
2. 真鍋俊也 (2008). 長期増強「現代医学・生物学の仮説・学説2008」(医学書院) 生体の科学第59巻5号 pp.430-431.
 3. 真鍋俊也 (2008). 海馬におけるシナプス可塑性「分子・細胞・シナプスからみる脳」古市貞一(編)(東京大学出版会) pp.216-230.
 4. Manabe, T. (2008). Associative Long-Term Potentiation. In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) pp. 194-195.
 5. Manabe, T. (2008). Long-Term Potentiation (LTP). In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) pp. 2188-2190.
 6. Manabe, T. (2008). Memory, Molecular Mechanisms In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) pp. 2319-2320.
 7. 渡部文子、真鍋俊也 (2006). シナプス可塑性(長期増強、長期抑圧、構造変化) 脳神経科学イラストレイテッド 改訂第2版(羊土社) 森寿、真鍋俊也、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川剛(編) pp.181-187.
 8. 真鍋俊也 (2006). 扁桃体におけるシナプス可塑性と情動記憶の分子メカニズム 実験医学増刊「脳機能研究の新展開」(羊土社) 狩野方伸、高田昌彦、伊佐正(編) pp.159-163.
 9. 真鍋俊也 (2005). 海馬シナプスの修飾機構におけるシナプス機能分子の役割「遺伝子制御による選択的シナプス強化・除去機構の解明」(クバプロ) 狩野方伸(編) pp.69-94.
- [その他]
ホームページ
http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index_japanese.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真鍋 俊也 (MANABE, Toshiya)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：70251212

[図書] (計18件)

1. 真鍋俊也 (2010). 分子基盤からみた学習機構の生後発達「脳科学と学習・教育」小泉英明(編)(明石書店)