

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006年度～2010年度

課題番号：18100003

研究課題名（和文） 情動の分子基盤とその高次脳機能と精神神経疾患における役割の解明

研究課題名（英文） Molecular basis for emotion and its role in higher brain functions and psychiatric and neurological disorders

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）：情動の分子基盤を明らかにするために、おもに遺伝子改変マウスを用いて機能解析を進めた。扁桃体や海馬に発現するグルタミン酸受容体の一種である NMDA 受容体や生理活性物質である神経ペプチド、アセチルコリン、コルチコトロピン放出因子などのシナプス伝達や可塑性あるいは高次脳機能における役割を明らかにした。また、新たなタイプのシナプス可塑性を発見した。さらに、歯状回におけるシナプス可塑性の抑制性調節の詳細な機構を解明した。

研究成果の概要（英文）：In order to elucidate molecular mechanisms for emotion, we performed functional analyses mainly using gene-manipulated mice. We unraveled the roles of NMDA receptors, a kind of glutamate receptors, and physiologically active substances such as neuropeptides, acetylcholine and corticotropin-releasing factor expressed in the amygdala and hippocampus in synaptic transmission and plasticity as well as higher brain functions. We also discovered a novel type of synaptic plasticity. Furthermore, we elucidated precise mechanisms for inhibitory regulation of synaptic plasticity in the dentate gyrus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	20,300,000	6,090,000	26,390,000
2007年度	16,500,000	4,950,000	21,450,000
2008年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2009年度	15,500,000	4,650,000	20,150,000
2010年度	15,900,000	4,770,000	20,670,000
総計	84,200,000	25,260,000	109,460,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：情動、NMDA 受容体、精神神経疾患、遺伝子改変マウス、扁桃体、海馬、シナプス可塑性、リン酸化

## 1. 研究開始当初の背景

恐怖のような情動は、動物が生存していくためにきわめて重要な役割を果たしている。哺乳動物は危険を感じた出来事や場所を記憶し、それに対して恐怖心を持つことで生命の

安全を確保してきた。現代社会でも、もちろん自然界に対する恐怖は存在するが、人的に引き起こされる恐怖も数多く存在し、心的外傷後ストレス障害（PTSD）のような恐怖記憶の異常が社会的な問題となっている。また、

生後発達に関する問題としては、幼少期に過度のストレスにさらされると、その後に情動の異常が引き起こされることも明らかになりつつある。しかし、これらについては、心理学や精神医学などの領域で取り扱われるものの、対症的な治療やカウンセリングが中心であって、その根本原因は不明であり、証拠に基づいた治療からはほど遠い状況である。一方、自閉症や統合失調症などの精神神経疾患では情動異常を示すことが多く、自閉症の患者では、小児期に情動の中核とされる扁桃体が拡大し、海馬は生涯にわたって拡大していることが報告されている。これらの疾患に関しては、関連遺伝子が多く報告されているが、その本質については、依然不明の点が多い。また、陳述記憶の形成に情動が大きく影響することは日常よく経験することであるが、どのようにして情動と記憶形成が相互作用するかについてもほとんどわかっていない。

## 2. 研究の目的

5年の研究期間内に、(A) 情動が発現する分子・細胞メカニズム、(B) 恐怖などの情動が記憶されるメカニズム、(C) 情動異常を引き起こす分子・細胞メカニズム、(D) 情動異常の分子・細胞メカニズムと精神神経疾患との関連性、(E) 情動が陳述記憶の形成に与える影響の分子・細胞メカニズム、(F) ストレスと情動異常発現との関連性などを解明する。

## 3. 研究の方法

(1) 扁桃体におけるシナプス伝達の特性を扁桃体スライス標本を用いて電気生理学的に解析する。

(2) これまでに同定した情動に異常を示す遺伝子改変マウスを用いて電気生理学的解析を行う。

(3) 遺伝子改変マウスを用いて、個体レベルで情動に関する行動学的解析を進めるとともに、恐怖記憶形成にかかわる分子機構を生化学的に解析する。

(4) 情動における扁桃体固有の役割を明らかにするために、扁桃体特異的遺伝子改変マウスを作製して機能解析を行う。

(5) 情動が海馬依存性の記憶形成に与える影響の分子機構を、分子レベルから個体レベルまで総合的に解析する。

(6) 本研究計画で解明した分子機構が精神神経疾患とどのようにかわるかを、ブレインバンクなどを利用して明らかにする。

(7) 幼若期に与えられたストレスが成熟期の情動にどのような影響を与えるかを分子レベルから個体レベルで解析する。

## 4. 研究成果

(1) マウス海馬 CA1 領域において、神経ペプ

チドであるノシセプチンの受容体のアンタゴニストを投与すると、シナプス伝達の長期増強 (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明らかとなった。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。

(2) チロシン蛋白脱リン酸化酵素のひとつである PTPMEG を欠損するマウスでは、運動学習に障害があり、小脳スライスでの平行線維シナプスでの長期抑圧 (LTD) が減弱していることを見出した。したがって、PTPMEG は小脳でのシナプス可塑性と運動学習に関与することが初めて同定されたチロシン脱リン酸化酵素である。

(3) 中枢神経系の興奮性シナプスのスパインには NMDA 受容体が局在するが、GluN2 サブユニットがどのような比率で存在するかは明らかではなかった。また、GluN2B サブユニットはシナプス外領域にのみ存在するという培養細胞を用いた報告もあった。GluN2B サブユニットが、成体マウスの興奮性シナプスに存在し機能しているかどうかを明らかにするために、海馬 CA1 領域と扁桃体外側核での NMDA シナプス応答を電気生理学的に解析したところ、どちらのシナプスにも GluN2B サブユニットが存在し、シナプス伝達と可塑性に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

(4) 情動の発現に関与することが知られているアセチルコリンのシナプス伝達修飾機構を解析した。アセチルコリンは、シナプス前終末に存在するムスカリン性受容体を活性化することにより、神経伝達物質の放出を抑制していることが明らかとなった。M2 サブタイプおよび M4 サブタイプがそれに関与していることもわかった。

(5) GluN2B サブユニットで最も強くリン酸化される Tyr-1472 をフェニルアラニンに置換したノックインマウスの機能解析を行ったところ、扁桃体外側核での LTP が、野生型マウスに比べて、変異型マウスで大きく減弱していた。それに合致して、変異型マウスでは音恐怖条件付けに大きな障害が観察された。これらの障害の原因としては、GluN2B サブユニットのシナプス部位での局在の異常と CaMKII などの機能分子の結合の異常が関与

していることがわかり、これまでまったく知られていなかった NMDA 受容体の新たな機能を明らかにすることができた。

(6) NMDA 受容体の GluN2A サブユニットのチロシンリン酸化がうつ様行動に関与することを明らかにした。GluN2A サブユニットで最も強くリン酸化されるチロシン残基 (Tyr1325) をフェニルアラニンに置換した変異型サブユニット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。この変異マウスの線条体スライス標本の medial spiny neuron では、チロシンリン酸化酵素である Src による NMDA 受容体シナプス応答の増強が消失していた。個体レベルでの行動実験では、tail suspension test と forced swim test において、不動時間が変異型マウスで有意に減少しており、この変異により抗うつ様の表現型が出現することが明らかとなった。また、この変異型マウスでは、線条体における DARPP-32 のリン酸化が増加し、カルシニューリンの酵素活性が低下していることも見出した。

(7) シナプス後細胞の反復する活動電位により非ヘブ型の LTP が誘導されることを明らかにした。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。

(8) 不安様行動の分子機構を明らかにするために、NMDA 受容体の GluN2B サブユニットのチロシン 1472 をフェニルアラニンに置換し、チロシンリン酸化がほとんど入らない遺伝子改変マウスを用いて行動学および生化学的解析を進めた。この変異マウスでは、高架式十字迷路を用いた行動実験で、不安様行動の亢進がみられるとともに、扁桃体におけるコルチコトロピン放出因子 (CRF) の発現が増加していた。変異マウスの扁桃体に CRF 受容体の阻害薬を投与すると、不安様行動の亢進が抑制された。さらに、高架式十字迷路を用いた行動実験を課した正常マウスでは、チロシン 1472 のリン酸化が減少するとともに、CRF の発現が増加することも見出した。したがって、GluN2B サブユニットの

チロシン 1472 のリン酸化が不安様行動の調節に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

(9) 海馬歯状回における興奮性シナプス伝達の LTP は、海馬 CA1 領域と同様、NMDA 受容体依存的に誘導されるが、抑制性入力による LTP の調節には両脳領域間で異なることが示唆されていたが、その詳細は不明であった。歯状回と CA1 領域間で GABA による抑制を比較したところ、高頻度刺激により誘発されるシナプス応答は、歯状回により強い抑制性の影響を与えることが明らかとなった。また、シナプス外の GABA<sub>A</sub> 受容体によるトニック抑制も歯状回により強い抑制性の影響を与えることも明らかとなり、これらの結果から、歯状回では LTP の誘導の際の抑制性入力の関与が海馬 CA1 領域に比べてより大きいことが判明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 19 件)

- (1) Wakabayashi, C., Kiyama, Y., Manabe, T. and Iwakura, Y. (2011). Age-dependent regulation of depression-like behaviors through modulation of adrenergic receptor  $\alpha 1A$  subtype expression revealed by the analysis of IL-1Ra knockout mice. *Neuroscience* (in press)
- (2) Arima-Yoshida, F., Watabe, A. M. and Manabe, T. (2011). The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci.* 33:1637-1646.
- (3) Delawary, M., Tezuka, T., Kiyama, Y., Yokoyama, K., Inoue, T., Hattori S., Hashimoto R., Umemori, H., Manabe, T., Yamamoto, T. and Nakazawa, T. (2010). NMDAR2B tyrosine phosphorylation regulates anxiety-like behavior and CRF expression in the amygdala. *Mol. Brain* 3:37.
- (4) 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:e39993.
- (5) 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 *ves1-1S/homer-1a* for fear memory formation. *Mol. Brain* 2:7.

- (6) 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 Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II $\alpha$  kinase activity in dendritic spine enlargement, LTP and learning. *J. Neurosci.* 29:7607-7618.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) Shimizu, H., Fukaya, M., Yamasaki, M., Watanabe, M., Manabe, T. and Kamiya, H. (2008). Use-dependent amplification of presynaptic Ca<sup>2+</sup> signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:11998-12003.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) Nakamura, M., Sekino, Y. and Manabe, T. (2007). GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 27:1365-1373.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.

[学会発表] (計 4 6 件)

- (1) Manabe, T. Memory System - The role of CaMKII and calcium channels in synaptic plasticity and higher brain functions- RIKEN BSI Tutorial Series 2010 (2010年12月7日、和光市)
- (2) Hamada, S., Ogawa, I., Kiyama, Y., Watabe, A. M., Kassai, H., Nakao, K., Aiba, A. and Manabe, T. The replacement of GluN2B with GluN2A increases synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain. (Japan Neuroscience Society, Annual Meeting) (2010年9月3日、神戸市)
- (3) Tazuke, C., Miwa, H., Matsui, M., Watabe, A. M. and Manabe, T. Cholinergic suppression of synaptic transmission in the lateral amygdala. (The Physiological Society of Japan, The 87th Annual Meeting) (2010年5月20日、盛岡市)
- (4) Manabe, T. The role of L-type voltage-dependent calcium channels in hippocampal synaptic plasticity. The 3rd Japan-Korea Neuroscience Symposium "Cutting Edge of Neuroscience" (2009年8月26日、Busan, South Korea)
- (5) Morimoto, T., Watabe, A. M. and Manabe, T. Prolonged low-frequency stimulation induces mitochondria-dependent short-term potentiation at hippocampal CA3-CA1 synapses. (International Congress of Physiological Sciences) (2009年7月28日、京都市)
- (6) Kato, H., Watabe, A. M. and Manabe, T. 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) (2008年11月17日、Washington DC, U. S. A.)
- (7) Bongsebandhu-phubhakdi, S. and Manabe, T. Hippocampal long-term potentiation is inhibited by synaptically released endogenous nociceptin. (Society for Neuroscience, Annual Meeting) (2008年11月17日、Washington DC, U. S. A.)
- (8) Manabe, T. GABAergic modulation of mossy fiber excitability in the developing hippocampus. Symposium "Molecular physiology of the presynaptic function" (Japan Neuroscience Society, Annual Meeting) (2008年7月11日、東京)
- (9) Tezuka, T., Taniguchi, S., Nakazawa, T., Kiyama, Y., Manabe, T. and Yamamoto, T. Involvement of NR2A tyrosine phosphorylation in depression-related behaviors. (Japan Neuroscience Society, Annual Meeting) (2008年7月11日、東京)
- (10) Fukushima, A., Sekino, Y. and Manabe, T. Synaptic vesicle pool size affects the frequency dependency of synaptic transmission in the hippocampus (Japan Neuroscience Society, Annual Meeting) (2008年7月9日、東京)
- (11) Manabe, T. The role of tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor in synaptic plasticity and higher brain functions. The 36th SEIRIKEN Conference "Stock and Flow of functional molecules in synapse" (2008年3月17-19日、岡崎市)
- (12) Manabe, T. Molecular and cellular mechanisms for memory formation. "Konkuk International Symposium for Biomedical Sciences 2007" (2007年10月6日、Seoul, South Korea)
- (13) Kiyama, Y. and Manabe, T. Electrophysiological and behavioral analysis of gene-targeted mice to understand mechanisms of learning and memory. Symposium "Understanding Mechanisms of Learning and Memory from Molecule to Behavior" (Japan Neuroscience Society, Annual Meeting) (2007年9月12日、横浜市)
- (14) Manabe, T. Presynaptic short-term plasticity at the hippocampal mossy fiber synapse. Symposium "Short-term plasticity and synaptic computation" (The 15th Federation Meeting of Korean Basic Medical Scientists) (2007年4月26日、Deajon, South Korea)
- (15) Miwa, H., Fukaya, M., Watabe, A., Watanabe, M. and Manabe, T. 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) (2007年3月20日、大阪市)
- (16) Kumazawa, N., Kato, E., Takeuchi, T.,

- Watabe, A. M., Mishina, M. and Manabe, T. The presynaptic TrkB receptor modulates an N-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent component of post-tetanic potentiation. (Society for Neuroscience, Annual Meeting) (2006年10月17日、Atlanta, U.S.A.)
- (17) Shinoe, T., Matsui, M. and Manabe, T. Modulation of synaptic plasticity by physiological activation of M<sub>1</sub> muscarinic acetylcholine receptors. (Society for Neuroscience, Annual Meeting) (2006年10月16日、Atlanta, U.S.A.)
- (18) Arima, F., Watabe, A. M. and Manabe, T. Inhibitory modulation of synaptic plasticity is stronger in the dentate gyrus than in the CA1 region of the hippocampus. (Society for Neuroscience, Annual Meeting) (2006年10月14日、Atlanta, U.S.A.)
- (19) Manabe, T. Roles of NMDA receptor phosphorylation in the amygdala. (Symposium "Trafficking and localization of the NMDA receptor" at The Physiological Society of Japan, The 83rd Annual Meeting) (2006年5月28日、前橋市)

[図書] (計15件)

- (1) 片桐大之、真鍋俊也 (2011). 長期増強・長期抑圧 (中外医学社) *Clinical Neuroscience* 29巻2号 p.148-151.
- (2) 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) pp.179-189.
- (3) 真鍋俊也 (2010). 長期増強 (LTP) (中外医学社) *Clinical Neuroscience* 28巻8号 p.869-872.
- (4) 真鍋俊也 (2008). 海馬におけるシナプス可塑性の分子細胞機構 「神経の分化、回路形成、機能発現」三品昌美、山森哲雄、狩野方伸、村上富士夫、貝淵弘三 (編) (共立出版) 蛋白質・核酸・酵素 53巻4号 p.555-559.
- (5) 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 59巻5号 p.430-431.
- (6) 真鍋俊也 (2008). 記憶の分子メカニズム「学習と記憶—基礎と臨床」(医学書院) *Brain and Nerve* 60巻7号 p.707-715.
- (7) 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) p.216-230.

- (8) 渡部文子、真鍋俊也 (2008). 扁桃体シナプス長期増強と情動記憶の分子制御 (中外医学社) *Clinical Neuroscience* 26巻4号 p.402-405.
- (9) 真鍋俊也 (2008). 海馬歯状回およびCA3領域における外部情報のパターン分離 (マクキヤンヘルスケアワールドワイドジャパン) *Medical Briefs in Brain & Nerve* 16巻4号 p.12-13.
- (10) Manabe, T. (2008). Associative Long-Term Potentiation. In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) p.194-195.
- (11) Manabe, T. (2008). Long-Term Potentiation (LTP). In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) p.2188-2190.
- (12) Manabe, T. (2008). Memory, Molecular Mechanisms In: *Encyclopedia of Neuroscience*, edited by Binder, M. D., Hirokawa, N. and Windhorst, U. (Springer) p.2319-2320.
- (13) 真鍋俊也 (2007). Rho キナーゼによる海馬LTPの変調 生体の科学 連載講座「中枢神経系におけるモジュレーション」(医学書院) 58巻6号 p.571-575.
- (14) 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) p.181-187.
- (15) 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) p.159-163.

[その他]

ホームページ

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal\\_Network/Index.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index.html)

## 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