

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06535

研究課題名(和文) 大脳基底核直接路の機能におけるsmall GTPaseシグナル伝達系の役割

研究課題名(英文) Role of small GTPase signaling in the direct pathway of basal ganglia

研究代表者

小林 憲太 (Kobayashi, Kenta)

生理学研究所・行動・代謝分子解析センター・准教授

研究者番号：70315662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核は、運動調節や報酬といった重要な神経機能を制御している。線条体に存在するドーパミンD1受容体陽性細胞から黒質へ投射する直接路は、運動の開始や増強に重要な役割を果たしているが、その分子メカニズムに関しては殆ど分かっていない。本研究では、独自に開発した遺伝子導入技術を駆使して、直接路特異的にsmall GTPase Rap1の上流で機能するPKAが活性化された遺伝子改変マウスの作製に成功した。このマウスは、行動学的・電気生理学的に特徴的な表現型を示すことから、PKAシグナル伝達系は、運動調節に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、1) 独自に開発したウイルスベクターシステムを駆使して、特定の神経細胞集団における遺伝子の発現誘導を可能にした、2) 直接路が司る運動制御の分子基盤を解明した、という点において、学術的な意義は大きいと考えられる。また、本研究で作製された直接路特異的にPKAシグナル伝達系が活性化された遺伝子改変マウスは、直接路の活動性亢進に起因する運動過多症状を示すジストニアの新たなモデル動物となり得る。このモデル動物は、ジストニアの新しい治療法や薬品の開発に大きく貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The basal ganglia regulate important neural functions such as motor control and reward. The direct pathway, which is derived from dopamine D1 receptor-positive neurons in the striatum and projects to the substantia nigra pars compacta, plays an important role in the motor onset and reinforcement. However, the molecular mechanism underlying these neural functions remains unknown. In this study, we succeeded in producing genetically modified mice, in which PKA functioning upstream of small GTPase Rap1 is specifically activated in the direct pathway. These mice exhibited the characteristic behavioral and electrophysiological phenotypes, suggesting the involvement of the PKA signaling in the motor control.

研究分野：分子神経科学

キーワード：Small GTPase PKA 大脳基底核 線条体 直接路 AAVベクター Cre/loxPシステム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核ループは、線条体や黒質など様々な神経核から構成されており、運動調節、認知機能、報酬といった重要な神経機能を制御している。ループを形成する主要な神経路の一つである直接路は、背側線条体に存在するドーパミン D1 受容体陽性細胞 (D1R⁺細胞) から黒質網様部へ投射しており、運動の制御に重要な役割を果たしているが、その分子メカニズムに関しては不明な点が多い。低分子量 GTP 結合タンパク質 (small GTPase) が媒介するシグナル伝達系は、様々な細胞応答を制御しており、高次脳機能においても重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。我々は、直接路で特異的に遺伝子を発現誘導する新しいウイルスベクターシステムを開発した。このシステムを駆使して、直接路特異的に small GTPase シグナル伝達系の活性を操作した遺伝子改変マウスを作製し、直接路が制御する運動における small GTPase シグナル伝達系の機能解析に取り組んだ。

2. 研究の目的

大脳基底核ループの機能に関しては、これまで、解剖学的、生理学的、薬理的な解析が精力的に行われ、多くの知見が蓄積されて来た¹⁾。直接路は、運動の開始や増強に重要な役割を果たすことが知られているが¹⁾、この神経路が機能を発揮する分子メカニズムは依然として不明な点が多い。こうした分子生物学的な知見は、これまでの解剖学的・生理学的・薬理的な知見と共に、直接路が有する機能を統合的に理解するために大変重要である。Small GTPase シグナル伝達系は、神経回路形成、神経細胞の生存、シナプス形成などを制御するとともに、種々の高次脳機能にも関与する多機能細胞内シグナル伝達系である^{2), 3), 4)}。最近、側坐核の D1R⁺細胞における protein kinase A (PKA)-small GTPase Rap1 シグナル伝達系が、報酬行動に重要な役割を果たしていることが明らかになり⁵⁾、このシグナル伝達系が注目されている。これまでは適切な実験手法がなかったため、直接路の生理機能を調節する分子メカニズムの解析は遅々として進まなかったが、我々が独自開発したダブル AAV ベクターシステムを利用することにより、解析が可能となった。本研究では、このベクターシステムを駆使して、直接路が調節する運動機能における small GTPase シグナル伝達系の役割を解明することを目的とした。

(1) Grillner S, Robertson B (2016) The basal ganglia over 500 million years. *Curr Biol* 26:R1088-R1100.

(2) Ye X, Carew TJ (2010) Small G protein signaling in neuronal plasticity and memory formation: the specific role of ras family proteins. *Neuron* 68:340-361.

(3) Stankiewicz TR, Linseman DA (2014) Rho family GTPases: key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 8:314.

(4) Kobayashi K et al (2016) Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway. *Neurosci Lett* 630:45-52.

(5) Nagai T et al (2016) Phosphoproteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as a reward signal in vivo. *Neuron* 89:550-565.

3. 研究の方法

ダブル AAV ベクターシステムを利用して、直接路特異的に small GTPase Rho あるいは small GTPase Rac1 の活性を抑制する遺伝子 (それぞれ、C3 あるいはドミナントネガティブ Rac1

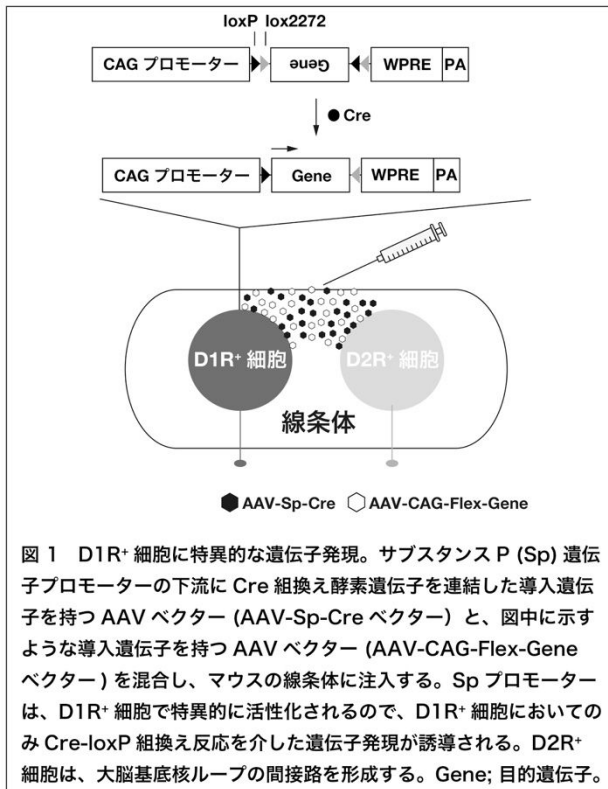


図1 D1R⁺細胞に特異的な遺伝子発現。サブスタンス P (Sp) 遺伝子プロモーターの下流に Cre 組換え酵素遺伝子を連結した導入遺伝子を持つ AAV ベクター (AAV-Sp-Cre ベクター) と、図中に示すような導入遺伝子を持つ AAV ベクター (AAV-CAG-Flex-Gene ベクター) を混合し、マウスの線条体に注入する。Sp プロモーターは、D1R⁺細胞で特異的に活性化されるので、D1R⁺細胞においてのみ Cre-loxP 組換え反応を介した遺伝子発現が誘導される。D2R⁺細胞は、大脳基底核ループの間接路を形成する。Gene; 目的遺伝子。

[Rac1 DN]) を発現誘導した遺伝子改変マウスをそれぞれ作製した (図 1)。次に、PKA-small GTPase Rap1 シグナル伝達系に着目し、上流で機能する PKA の活性操作を行なった。直接路特異的に活性型の PKA (PKA CA) を発現誘導した遺伝子改変マウスを作製した (図 1)。これらの遺伝子改変マウスを用いて、分子生物学・組織学・行動生理学・電気生理学の実験手法を駆使しながら、直接路によって制御される運動機能における small GTPase シグナル伝達系の機能解析に取り組んだ。詳細を次に記述する。

(1) 分子生物学的解析

背側線条体に存在する D1R⁺細胞に特異的な遺伝子プロモーターであるサブスタンス P (Sp) プロモーターの下流に、

Cre 組み換え酵素遺伝子を連結した Sp-Cre 遺伝子を搭載する AAV ベクター (AAV-Sp-Cre) を作製した (図 1)。C3 あるいは Rac1 DN が、Cre 依存的に発現誘導される導入遺伝子を搭載する AAV ベクター (AAV-CAG-FLEX-C3, AAV-CAG-FLEX-Rac1 DN) を作製した (図 1)。また、Cre 依存的に PKA CA が発現誘導される導入遺伝子を搭載する AAV ベクター (AAV-CAG-FLEX-PKA CA) を作製した (図 1)。

(2) 組織学的解析

AAV-Sp-Cre と AAV-CAG-FLEX-C3、AAV-CAG-FLEX-Rac1 DN、あるいは AAV-CAG-FLEX-PKA CA を同時に頭部両側の背側線条体に注入して、Sp-C3 マウス、Sp-Rac1 DN マウス、あるいは Sp-PKA CA マウスを作製した (図 1)。C3, Rac1 DN, PKA CA それぞれの遺伝子には、2A ペプチド配列を介して EGFP 遺伝子が連結されているため、それぞれの遺伝子発現は、EGFP 蛍光により確認した。

(3) 行動生理学的解析

Sp-PKA CA マウスを用いて Open field test を行い、自発運動量を測定した。また、メタンフェタミン投与による運動量の変化を測定した。

(4) 電気生理学的解析

覚醒下で保定した Sp-PKA CA マウスから、直接路の投射先である黒質網様部の自発発火を記録した。また、大脳皮質から線条体への入力を模倣するように、大脳皮質運動野を電気刺激して黒質網様部で応答を記録した。

4. 研究成果

Sp-C3 マウスと Sp-Rac1 DN マウスそれぞれの線条体を組織学的に解析したところ、アポトーシスに起因すると思われる D1R⁺細胞の顕著な減少が認められたため、これらのマウスを利用した直接路の機能解析は難しいと判断した。従って、次に、PKA-small GTPase Rap1 シグナル伝達系に着目した。まずは、上流で機能する PKA に注目して解析を進めた。研究成果を次に示す。

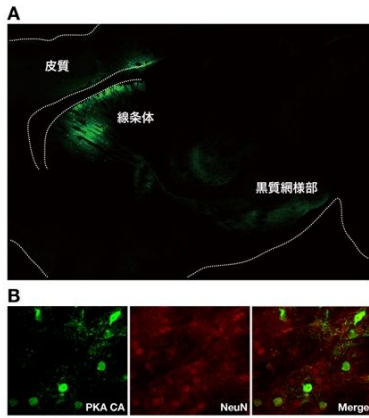


図2 DIR⁺細胞に特異的なPKA CAの発現誘導。(A) PKA CAマウスの脳の矢状切片。直接路特異的なPKA CAの発現が観察された。(B) 二重染色。線条体領域を含んだ切片を作製し、EGFPとNeuNの二重染色を行なった。PKA CAの発現は、NeuN陽性の神経細胞で確認された。

(1) DIR⁺細胞特異的なPKAシグナリングの活性化

Sp-PKA CAマウスのDIR⁺細胞において、PKA CA遺伝子の発現が観察された(図2A)。なお、神経細胞のマーカー遺伝子であるNeuNの染色により、PKA CA陽性細胞は確かに神経細胞であることも確認した(図2B)。

(2) Sp-PKA CAマウスを利用した行動解析

まず、頭部片側のDIR⁺細胞でPKAシグナリングを活性化したマウスを用いて、tail hanging testを行なった。その結果、PKAシグナリングが活性されている側

とは反対の方向に体を曲げるという特徴的な行動が認められた。この結果は、DIR⁺細胞で特異的にPKAシグナリングが活性化されていることを示唆している。次に、Sp-PKA CAマウスを用いて、自発運動量とメタンフェタミン投与による運動量の測定を行なった。Sp-PKA CAマウスとSp-EGFPコントロールマウスの自発運動量をOpen field testによって測定して比較した。ウイルスベクター注入7日後の結果を図3Aに示す。まだ例数を増やす

必要があるが、実験開始後、早い時間帯では、Sp-EGFPマウスに比べて、Sp-PKA CAマウスでは運動量が低くなる傾向が認められた。ウイルスベクター注入15日後にメタンフェタミンを投与し、運動量変化の測定を行なったところ、やはり、実験開始後の早い時間帯では、Sp-PKA CAマウスの運動量は、Sp-EGFPマウスに比べて低い傾向が認められた(図3B)。

(3) Sp-PKA CAマウスを利用した電気生理学的解析

直接路におけるPKA活性化の神経活動への影響を調べるため、Sp-PKA CAマウスから神経活動を記録した。直接路の投射先である黒質網様部の自発発火を記録したところ、自発発火頻度、自発発火パターンには影響が認められなかつ

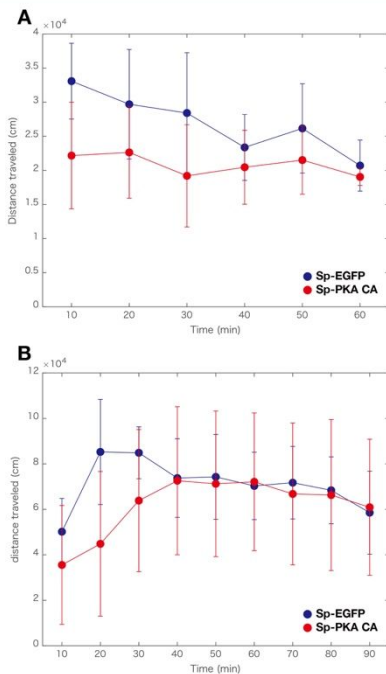


図3 運動量測定。(A) Open field testによる自発運動量の測定。(B) メタンフェタミン投与後の運動量変化の測定。

た。大脳皮質から線条体への入力を模倣するように、大脳皮質運動野を電気刺激して黒質網様部で応答を記録したところ、コントロールマウスと同様に「早い興奮-抑制-遅い興奮」という三相性の応答が認められる一方で、抑制の持続時間が長くなる傾向が認められており、現在、さらに詳細に解析しているところである。抑制は直接路を介する応答と考えられていることから、PKAの活性化により直接路の神経活動が上昇している可能性が高い。

以上の結果から、背側線条体のDIR⁺細胞におけるPKAシグナリングは、直接路による

運動制御に重要な役割を果たすことが示唆された。

本研究は、1) 独自に開発したウイルスベクターシステムを駆使して、特定の神経細胞集団における遺伝子の発現誘導を可能にした、2) 直接路が司る運動制御の分子基盤の解明に貢献した、という理由で学術的に大きなインパクトを与えるものである。今後は、まず、行動生理学、電気生理学それぞれの実験結果の整合性を検討するために、毛づくろいや、立ち上がり動作などのステレオ行動に関して詳細に解析する必要がある。次に、PKA の下流で Rap1 が機能しているかどうかを調べるために、Sp-PKACA マウスの直接路で特異的に Rap1 の活性を抑制したマウスを作製し、PKACA の作用が抑制されるかどうかを解析する予定である。将来的には、直接路特異的に PKA -Rap1 シグナル伝達系が活性化された遺伝子改変マウスが、直接路の活動性亢進に起因する運動過多症状を示すジストニアの新たなモデル動物となり得るか否かを検討する。新たなモデル動物の確立に成功すれば、ジストニアの新しい治療法や薬品の開発に大きく貢献出来る可能性があり、医療の分野にも大きな進歩をもたらすことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H	4. 巻 118
2. 論文標題 Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2009156118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2009156118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R	4. 巻 31
2. 論文標題 Ventre-dorsal Hippocampal Pathway Gates Novelty-Induced Contextual Memory Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Biol	6. 最初と最後の頁 25-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.09.074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tokuoka K, Kasai M, Kobayashi K, Isa T	4. 巻 124
2. 論文標題 Anatomical and electrophysiological analysis of cholinergic inputs from the parabigeminal nucleus to the superficial superior colliculus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurophysiol	6. 最初と最後の頁 1968-1985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00148.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Vancraeynest P, Arsenault JT, Li X, Zhu Q, Kobayashi K, Isa K, Isa T, Vanduffel W	4. 巻 108
2. 論文標題 Selective Mesoaccumbal Pathway Inactivation Affects Motivation but Not Reinforcement-Based Learning in Macaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 568-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.07.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsuda T, Hiyama TY, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19191-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Isa K, Sooksawate T, Kobayashi K, Kobayashi K, Redgrave P, Isa T	4. 巻 7
2. 論文標題 Dissecting the Tectal Output Channels for Orienting and Defense Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0271-20.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano H, Kobayashi K, Yoshioka N, Takebayashi H, Nambu A	4. 巻 345
2. 論文標題 Retrograde gene transfer into neural pathways mediated by adeno-associated virus (AAV)-AAV receptor interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci Methods	6. 最初と最後の頁 108887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe H, Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Fukata Y, Fukata M, Mushiake H, Nambu A	4. 巻 11
2. 論文標題 Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 3253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16883-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukui A, Osaki H, Ueta Y, Kobayashi K, Muragaki Y, Kawamata T, Miyata M	4. 巻 10
2. 論文標題 Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60662-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Fujiyama F	4. 巻 8
2. 論文標題 Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e49511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.49511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sanchez-Valpuesta M, Suzuki Y, Shibata Y, Toji N, Ji Y, Afrin N, Asogwa CN, Kojima I, Mizuguchi D, Kojima S, Okanoya K, Okado H, Kobayashi K, Wada K	4. 巻 116
2. 論文標題 Corticobasal ganglia projecting neurons are required for juvenile vocal learning but not for adult vocal plasticity in songbirds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 22833-22843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1913575116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, Hida H	4. 巻 39
2. 論文標題 Dynamic Interaction between Cortico-Brainstem Pathways during Training-Induced Recovery in Stroke Model Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 7306-7320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori T, Fukutome M, Maejima C, Matsushima H, Kobayashi K, Kitazawa S, Kitahara R, Kitano K, Kobayashi K, Moritoh S, Koike C	4. 巻 515
2. 論文標題 Gene delivery to cone photoreceptors by subretinal injection of rAAV2/6 in the mouse retina	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 222-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Kobayashi K, Miyamichi K, Okuno H, Bito H, Sakurai Y, Yamaguchi M, Mori K, Manabe H	4. 巻 9
2. 論文標題 GABAergic neurons in the olfactory cortex projecting to the lateral hypothalamus in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43580-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto H, Tatsukawa T, Shimohata A, Yamagata T, Suzuki T, Amano K, Mazaki E, Raveau M, Ogiwara I, Oba-Asaka A, Hensch TK, Itohara S, Sakimura K, Kobayashi K, Kobayashi K, Yamakawa K	4. 巻 10
2. 論文標題 Impaired cortico-striatal excitatory transmission triggers epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09954-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katada Y, Kobayashi K, Tsubota K, Kurihara T	4. 巻 7
2. 論文標題 Evaluation of AAV-DJ vector for retinal gene therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, Isa T	4. 巻 10
2. 論文標題 Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of pulvinar and superior colliculus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-08058-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M	4. 巻 101
2. 論文標題 [Na ⁺] Increases in Body Fluids Sensed by Central Nax Induce Sympathetically Mediated Blood Pressure Elevations via H ⁺ -Dependent Activation of ASIC1a	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 60-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018.11.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M	4. 巻 9
2. 論文標題 Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 3550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06058-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K	4. 巻 115
2. 論文標題 Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 E5815-E5823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802179115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 伊佐かおる, Thongchai Sooksawate, 池田桜, Sara Karimi, 小林憲太, 伊佐 正
2. 発表標題 回顧的な恐怖: 逃避反応回路の随伴発射によって誘発される恐怖情動
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾上浩隆, 伊佐かおる, 山口玲欧奈, 越水義登, Sjoerd Murriss, Muhammad Zubair, Wim Vanduffel, 小林憲太, 太田安美, 徳田崇, 太田淳, 伊佐 正
2. 発表標題 新規LEDプローブデバイスと高効率ウイルスベクターシステムを用いた腹側被蓋野の光遺伝学的操作による前頭前野回路の制御
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀恒行, David Kleindienst, Hana Kolinkova, 三宝誠, 小林憲太, 阿部学, 崎村建司, 平林真澄, 重本 隆一
2. 発表標題 プレまたはポストシナプスニューロン特異的なPirB欠損による入力側依存性非対称性の変化
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川亮太, 蝦名鉄平, 田中康裕, 小林憲太, 松崎 政紀
2. 発表標題 運動学習過程における皮質間・視床皮質間投射軸索終末構造のダイナミクスと安定化
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 苅部冬紀, 高橋晋, 小林憲太, 藤山 文乃
2. 発表標題 大脳皮質から淡蒼球外節へ投射する錐体細胞とそのシナプス標的
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 越水義登, 小林憲太, 伊佐かお, 伊佐 正
2. 発表標題 逆行性と順行性ウイルスベクターを組み合わせたラットにおける腹側被蓋野から皮質運動野に投射するニューロンの軸索側枝の分布の解析
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sano H, Kobayashi K, Kato S, Chiken S, Kobayashi K, Nambu A
2. 発表標題 Physiological and anatomical organization of cortico-striatal inputs in the basal ganglia
3. 学会等名 The 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daichi Hirai, Daisuke Miyamoto, Yasuhiro Oisi, Maya Odagawa, Chie Matsubara, Kanako Ueno, Kenta Kobayashi, Akiko Hayashi-Takagi, Masanori Murayama
2. 発表標題 Dendritic mechanisms underlying perceptual memory consolidation during sleep
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Taisuke Kato, Yuka Koike, Sachiko Hirokawa, Kenta Kobayashi, Shoji Tsuji, Osamu Onodera
2 . 発表標題 Gene therapy for DRPLA model mice by AAV-delivered CRISPR / Cas9
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masashi Fukutome, Tesshu Hori, Chisato Maejima, Kenta Kobayashi, Satoru Morito, Chieko Koike
2 . 発表標題 Differential infection pattern of AAVs in mouse retina
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Keisuke Ota, Yasuhiro Oisi, Takayuki Suzuki, Tsubasa Ito, Yoshiaki Ito, Kenta Kobayashi, Midori Kobayashi, Maya Odagawa, Chie Matsubara, Junya Matsushita, Hiroyuki Hioki, Masamichi Ohkura, Junichi Nakai, Masafumi Oizumi, Atsushi Miyawaki, Toru Aonishi, Takahiro Ode, Masanori Murayama
2 . 発表標題 Identification of stimulus coding neurons using Cosmicoscopy, a new wide-field two-photon microscopy
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kaoru Isa, Thongchai Sooksawate, Sakura Ikeda, Kenta Kobayashi, Tadashi Isa
2 . 発表標題 Role of the pathway from deeper layer of superior colliculus to amygdala in control of defense-like responses
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Akimasa Ishida, Kenta Kobayashi, Yoshitomo Ueda, Takeshi Shimizu, Naoki Tajiri, Tadashi Isa, Hideki Hida
2. 発表標題 Dynamic interaction between the cortico-rubral and the cortico-reticular tract in rehabilitation-induced functional recovery in internal capsule hemorrhage rats
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小林憲太	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 281
3. 書名 レンチウイルスベクター. “決定版ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド(実験医 学別冊)”	

〔産業財産権〕

〔その他〕

生理学研究所 ウィルスベクター開発室 https://www.nips.ac.jp/research/group/post-30/ 生理学研究所 ウィルスベクター開発室 https://www.nips.ac.jp/research/group/post-30/
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	南部 篤 (Nambu Atsushi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	佐野 裕美 (Sano Hiromi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of California, Davis			
韓国	Korea Brain Research Institute			
ベルギー	KU Leuven Medical School			
オーストリア	IST Austria			