

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03328

研究課題名(和文) 可塑性制御因子Arcの逆シナプスタグ機構に基づく大脳認知記憶制御の解明

研究課題名(英文) Regulation of cognitive functions by inverse synaptic tagging mechanism of Arc

研究代表者

奥野 浩行 (3, 3)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：80272417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：認知活動にともなうシナプス活動に応答して一過的な発現上昇を示す神経可塑性制御遺伝子Arcは記憶をはじめとする大脳認知機能の維持に本質的な役割を担っており、Arc依存的な分子機構破綻は認知症や精神疾患との関連が示唆されている。本研究ではこれまでの研究をさらに発展させ、Arcによる認知機能の調節メカニズムを明らかにすることを目的とした。本研究により、Arcを欠損させたマウスでは1ヶ月以上持続する長期記憶に特異的な障害がみられることが明らかになった。また、Arc欠損マウスは行動柔軟性にも障害があることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長長期記憶や行動柔軟性の異常は認知症や精神疾患、発達障害の患者に頻りに報告されていることから、これらに関わる神経回路や分子機構の解明が望まれている。本研究で明らかになったArc遺伝子による1カ月以上続く長期記憶や行動柔軟性の調節機構は、今後これらの機能を支える神経回路の同定に向けて大きな手掛かりとなる。また、分子機構の解明は新たな創薬標的の創出に発展する可能性があり、将来の認知症や精神疾患、発達障害に対する治療法の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The activity-regulated gene Arc is one of the genes that show robust and transient gene induction upon strong synaptic activity associated with cognitive processes in the brain. Arc is implicated in maintenance of various types of cognitive function and dysfunction of Arc-related signaling has been proposed to be associated with amnesic and psychiatric disorders. However, how Arc regulates cognitive function is still largely unknown. In this study, we investigated cognitive functions of Arc knockout (KO) mice, and found that the ability to retain memory more than months was severely impaired in Arc KO mice as compared with wild-type controls. We also found abnormality of Arc KO mice in behavioral flexibility. These findings indicate usefulness of Arc KO mice for further understanding of molecular basis of cognitive processes in the brain.

研究分野：分子神経科学

キーワード：長期記憶 シナプス 学習 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

大脳認知メカニズムの解明と理解は単なる学術的な興味対象であるばかりでなく、近年では発達障害や認知症などによる脳機能障害に対する新たな治療法および予防策を考える上で極めて重要である。さまざまな大脳認知機能の中心的機能の一つとして長期記憶があげられる。日常の経験や学習から得た知識や情報は記憶として大脳の神経ネットワークに生涯にわたり保持され、必要に応じて呼び出され、新たな情報が追加される。この時、記憶ネットワークを構成する個々の神経細胞ではシナプスの変化が起こっていると考えられるが、このシナプス変化を長期的に維持するためには経験依存的、学習依存的な遺伝子発現が必要である(Kandel et al., Cell, 2014)。近年、学習時に *c-fos* や *Arc* 等の神経活動に応じて発現誘導される遺伝子、すなわち前初期遺伝子(immediate-early genes, IEGs)、を発現する神経細胞は選択的に記憶情報をコードし、記憶痕跡細胞(=エンGRAM細胞)として機能するということが明らかになった(Liu et al., Nature 2012; Denny et al., Neuron 2014; Ohkawa et al., Cell Rep, 2015; Kitamura et al., Science, 2017)。また、*Arc* を含む IEG やその関連遺伝子の異常が統合失調症をはじめとする精神疾患や発達障害と関連するというヒトのゲノムワイド研究やモデル動物研究も多数報告されている(Former et al., Nature, 2014; Purcell et al., Nature, 2014; Manago et al., Cell Rep, 2016)。

これまで研究代表者らは IEG の中でも特に *Arc* に焦点を当て、その発現誘導機構や機能の解明を中心に研究を進めてきた。その結果、*Arc* はポストシナプスにおいて AMPA 型グルタミン酸受容体の動態を制御すること(Chowdhury et al., 2006)、*Arc* 遺伝子の素早い発現誘導にはシナプス活動応答エレメント(SARE)と名付けたゲノムエレメントが中心的な役割を果たすこと(Kawashima et al., 2009)、また、この発現誘導機構を利用した遺伝子発現システムなどを構築してきた(Mikuni et al., 2013; Kawashima et al., 2013; Vousden et al., 2015)。さらに *Arc* のシナプス動態と局在機構を詳細に解析した結果、*Arc* と CaMKII β 間にタンパク-タンパク相互作用が動的に制御されていることを発見し、この動的相互作用により *Arc* は活動性の低いシナプスに選択的に集積することを見出し(Okuno et al., Cell, 2012)、シナプス強度コントラストの強調機構として働く“逆シナプスタグ”仮説を提唱してきた(Okuno et al., Semin Dev Cell Biol, 2018)。さらに米国 MIT の研究グループとの共同研究により、インビボのマウス大脳視覚野における可塑性発現の際に *Arc* の逆シナプスタグ機構が実際に機能していることを明らかにした(El-Boustani et al., Science, 2018)。しかしながら、*Arc* による逆シナプスタグ機構がどのようにして記憶機能や精神機能などの多様な認知機能に関わるのか? という、*Arc* 遺伝子と認知・行動の間をつなぐシナプス・細胞レベルの機構に関する知見は限定されている。

2. 研究の目的

近年、光遺伝学や化学遺伝学等の手法を用いた IEG 発現神経回路のシステムレベルでの研究が世界的に精力的に進められている。しかしその一方、IEG 発現がどのように記憶機能を含む大脳認知機能を調節しているのかというシナプスレベル・細胞レベルでの研究は立ち遅れている。本研究では申請者らが発見した *Arc* による「逆シナプスタグ機構」を起点として、*Arc* 陽性細胞がどのようにシナプスを調節し、その結果、どのような大脳認知機能の発現・維持に貢献しているのか? という根本的な問題にアプローチすることを目的とする。さらに、*Arc* と協調的に働くその他の IEG の機能解析にも研究を展開し、単一細胞レベル、回路レベル、さらには個体レベルにおける神経・認知機能調節機構を明らかにすることにより、活動依存的遺伝子が大脳認知機能に果たす役割の包括的な統合的な理解をめざす。

本研究計画では次の4つの目標を設定して研究をすすめる。

(1) *Arc* の逆シナプスタグによるシナプス制御機構の解明

Arc の逆シナプスタグ機構では、シナプス可塑性の発現に伴い活動性の高いシナプスにおけるグルタミン酸受容体発現は高いまま保たれ、一方、活性の低いシナプスでは *Arc* によるグルタミン酸受容体の除去が起こる。本研究においては AMPA 型グルタミン酸受容体のリアルタイム動態測定により *Arc* のシナプス制御機構を詳細に解析する。

(2) *Arc* による記憶の長期化遷移プロセスの調節機構の解明

これまでの研究代表者らの研究により、*Arc* 欠損マウスは恐怖条件付け課題においては学習後 24 時間後の記憶(近時記憶)よりも、一ヵ月後の記憶(遠隔記憶)において顕著な障害が認められることを見出している。そこで、本研究においては *Arc* による特徴的な遠隔記憶遷移機構を明らかにする。

(3) *Arc* による実行機能調節機構の解明

研究代表者らによる最近数年間の研究においては、*Arc* は長期記憶機能のみならず、状況に応じたルール切り替えなどの実行機能にも関与している可能性があることが示唆されている。そこで本研究では新たな実行機能課題の開発を行い、さらなる実行機能障害の表現型の解析と *Arc* によ

る実行機能調節機構の解明をめざす。

(4) *Arc* と共発現する新規活動依存的遺伝子の同定と機能解析

これまで申請者らが開発してきた活性化単一神経細胞 RNA-Seq 法を用い、記憶や実行機能に関わる神経回路における *Arc* と共発現する活動依存的遺伝子のネットワーク解析などを行い、エンGRAM細胞形成の基になる活動依存的な細胞生理的な特性変化への寄与などを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) *Arc* の逆シナプスタグによるシナプス制御機構の解明

① シナプス可塑性に伴う *Arc* 依存的なグルタミン酸動態

マウス初代培養海馬神経細胞は生後 1 日あるいは 18 日齢胎児の海馬を用いて標準プロトコールにより作成した。この神経細胞に対して培養 7 日目に SNAP-GluA1 あるいは Halo-GluA1 (グルタミン酸受容体レポーター) および EGFP(形態マーカー)をリポフェクション法により共導入した。さらに 1 週間培養しシナプス成熟を待ったのち、表面に発現しているグルタミン酸受容体レポーターを赤色蛍光リガンドにより染色した。蛍光顕微鏡によるタイムラプスイメージングを行ないながら、樹状突起部を電気刺激した。樹状突起およびスパイン構造は GFP チャネルにより記録し、グルタミン酸受容体動態は赤色蛍光チャネルで記録した。記録された画像は ImageJ および R を用いたオフライン解析を行い、容積増加を示したスパインと示さないスパインに分類して、そこでのグルタミン酸受容体の発現量を定量した。

② 認知活動にともなう *Arc* 発現によるシナプス密度と形態の変化

Arc-promoter Venus レポーターマウスに文脈依存的恐怖条件付けを行った後、さまざまな遅延期間において脳を取り出し、海馬 CA1 錐体細胞においてレポーター陽性および陰性細胞でのスパイン構造比較を行った。スパイン構造の可視化は AAV-DIO-turboRFP と AAV-Cre のカクテルを用いた離散的標識法を用い、高解像顕微鏡 Zeiss AiryScan による撮像を行った。画像解析は 3 次元画像解析ソフト Arivis を用い、細胞体における Venus 蛍光輝度から *Arc* レポーターの発現レベルを評価した。また、RFP 画像を用いてシナプス形態や数 (密度) を算出した。

(2) *Arc* による記憶の長期化遷移プロセスの調節機構の解明

① *Arc* 欠損マウスの記憶遷移障害の表現型

これまでの研究代表者らは、*Arc* 欠損マウスは音手がかり依存的な恐怖条件付け課題においては学習後 24 時間後の記憶 (近時記憶) では顕著な障害は見られないが、一ヵ月後の記憶 (遠隔記憶) はほとんど保持されていないことを見出している。本研究においては、バーンズ型迷路を用いて空間記憶の近時および遠隔記憶の評価を行った。*Arc* 欠損マウスおよび野生型マウスに対して 1 日 3 施行の標準的プロトコールを用いてゴールの位置を学習させた。5 日間の訓練を終了した 24 時間後にゴール箱を取り除いたプローブテスト (1 回目、近時記憶テスト) を行った。また、その 1 週間後および 7 週間後に 2 回目、3 回目のプローブテスト (遠隔記憶テスト) を行った。

② *Arc* 欠損による記憶障害の責任脳領域探索

研究代表者らが作出した *Arc* floxed マウスに AAV-CaMK2pro-iCre を海馬や扁桃核、前頭前野等に局所感染させることにより、*Arc* の脳部位特異的な欠損マウスを作出した。これらの脳部位特異的 *Arc* 欠損マウスに対して恐怖条件付け課題を用いた遠隔記憶テストを行うことにより、*Arc* 欠損による記憶障害の責任領域の同定を試みた。

(3) *Arc* による実行機能調節機構の解明

① *Arc* 依存的な実行機能解析のための課題開発

申請者らによる最近数年間の研究においては、*Arc* は長期記憶機能のみならず、状況に応じたルール切り替えなどの実行機能にも関与している可能性があることが示唆されている (後述) (Okuno et al., 再投稿準備中)。Arc 依存的な実行機能をさらに解析するため、タッチパネル式オペラント課題を改良した図形弁別繰り返し反転学習課題を構築した。

訓練手順としては、まずマウスに訓化を行った後、1 ペアの図形を用いて図形弁別課題を修得させた。その後、まったく新しい 3 ペアの図形を導入し訓練を行った。セッション平均正解率 80% が連続で複数回超えた場合を学習完成の基準とし、正解図形を反転させた。再び訓練を行い、正解率が基準を超えたら正解図形を元に戻して訓練を続けた。このような反転学習を繰り返した。

② *Arc* 依存的な実行機能の神経回路の同定

また、*Arc* 欠損による実行機能障害の原因部位を明らかにするため、野生型および *Arc* 欠損マウスを用いてバーンズ迷路を用いた反転学習課題を行わせた。また、野生型マウスにおいて *Arc* 免疫組織染色を行い、活性化細胞のマッピングを行うことにより、実行機能に関する回路の同定を試みた。

(4) Arc と共発現する新規活動依存的遺伝子の同定と機能解析

単一神経細胞 RNA-Seq 法と bulk RNA-Seq の両方の利点を生かした単一細胞種を用いた少数細胞 RNA-Seq により、海馬神経細胞における刺激依存的なタイムコーストランスクリプトーム解析を行った。マウス(C57BL/6, 8 週齢 オス)に耳間電極を通じて電気痙攣刺激 (100 Hz, 1 sec, 200 V) を与え、刺激後のいくつかの時点において速やかに脳を取り出し、海馬スライスを作成した。微小ガラスピペットを用いて海馬 CA1 錐体細胞および歯状回顆粒細胞を 1 サンプル当たり 10 細胞程度採取した。採取した細胞は SMART-Seq2 法にて cDNA 合成を行い、NEBNextII キットを用いて次世代シーケンサー用 Seq ライブラリーを作成した。Seq ライブラリーはイルミナ社の次世代シーケンサーで解析した。

4. 研究成果

(1) Arc の逆シナプスタグによるシナプス制御機構の解明

① シナプス可塑性に伴う Arc 依存的なグルタミン酸動態

我々は以前の研究において、シナプス可塑性を誘導する神経活動によって発現誘導された Arc は刺激直後、樹状突起およびスパイン部に比較的均一に分布するが、その後は活動性の高いシナプスにおいては Arc の存在量は減少し、逆に活動が低いシナプスでは Arc の発現が高くなることが明らかにした (Okuno et al., 2012)。分散培養において繰り返し電気刺激をくわえると刺激を受ける活性の高いシナプスは容積増加を示す。一方、刺激されない活性の低いシナプスは容積の増加は認められない。このような実験系を用いて Arc 欠損神経細胞と野生型神経細胞における AMPA 型グルタミン酸受容体のリアルタイム動態を行い、刺激後に容積増加を起こしたスパインにおけるグルタミン酸受容体の表面発現を解析したところ、Arc 欠損神経細胞と野生型神経細胞との間にグルタミン酸受容体の発現量に差は認められなかった。すなわち Arc は刺激依存的な AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス部での増加には関与しないということが示唆された。この結果は、最近米国ユタ大学のグループにより発表された、「Arc 欠損マウスは正常な海馬 LTP を示す」という電気生理学的な研究結果と一致している (Kyrke-Smith et al., 2021)。一方、スパイン容積が増加しなかったスパインについて解析を行ったところ、グルタミン酸受容体発現については野生型神経細胞では刺激後単調に減少する傾向あるのに対し、Arc 欠損神経細胞では表面 GluA1 発現レベルは一定に保たれていた。この結果は、活性化されないシナプスにおいて Arc はグルタミン酸受容体のターンオーバーを正に制御していることを示唆する。以上の結果は、Arc 欠損マウスの行動解析結果などと合わせた論文として報告すべく準備を進めている。

② 認知活動にともなう Arc 発現によるシナプス密度と形態の変化

学習に伴い Arc を発現する神経細胞がどのような神経機能変化を引き起こすのかについて検討するため、Arc-promoter Venus レポーターマウスに文脈依存的恐怖条件付けの 1 日後の記憶想起テストの 2 時間後に脳を取り出し、海馬 CA1 領域においてレポーター陽性および陰性の錐体細胞のスパイン構造比較を行った。その結果、恐怖条件付け想起 2 時間後のマウスにおいてはレポーター陽性細胞の樹状突起の単位長さ当たりのスパイン数 (スパイン密度) は、レポーター陰性の神経細胞に比べて優位に多かった (図 1)。コントロール条件のマウスにおいてはレポーター陽性および陰性細胞の間にスパイン数の差は認められなかった。これらの結果については、現在実施中のコントロール実験の結果を追加した後に論文発表の準備を進める。

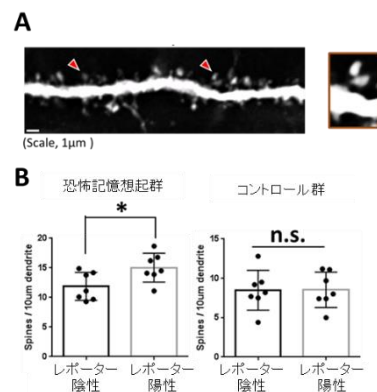


図 1 恐怖記憶想起時に Arc 陽性となる CA1 錐体細胞におけるスパイン密度の増加

(2) Arc による記憶の長期化遷移プロセスの調節機構の解明

① Arc 欠損マウスの記憶遷移障害の表現型

これまでの研究により Arc 欠損マウスは 1 ヶ月以上持続する記憶の恐怖記憶想起に顕著な障害がみられることが明らかになった。この表現形が他のタイプの記憶においてもみられるかどうかを検討するため、バーンズ迷路を用いた評価を行った。1 日 3 試行、5 日間の訓練プロトコルにおいて Arc 欠損マウスは野生型マウスと同等の成績向上が認められた。同様に、訓練終了 1 日後および 1 週間後に行ったプローブテストでは Arc 欠損マウスも野生型マウスもゴール位置の探索時間は他の穴の位置に比して有意に高かった (ANOVA, $p < 0.0001$)。一方、訓練終了後 2 か月でのプローブテストでは野生型マウスは依然としてゴール位置での探索時間は他の穴に比して優位に高かった ($p < 0.05$) のに対して、Arc 欠損マウスはすべての穴の探索時間に差がみられなかった。これらの結果は Arc 欠損マウスでは空間参照記憶の遠隔記憶が障害されていることを示してお

り、恐怖記憶と空間参照記憶という異なる遠隔記憶の維持あるいは想起に共通するメカニズムが Arc 依存性である可能性が高いことを示唆している。これらの結果は国内学会や研究会等で報告した（奥野ら、2019, 2020）。

② Arc 欠損による記憶障害の責任脳領域探索

Arc floxed マウスに AAV-CAG-iCre-nls を局所感染させた脳部位特異的 Arc 欠損マウスを作成し、恐怖条件付け課題を用いて近時および遠隔記憶を評価した。Cre 発現によって Arc 発現を抑制されること免疫染色および RT-PCR により確認した。まず、海馬特異的 Arc 欠損マウスにおいてテストを行ったところ、近時記憶テスト、遠隔記憶テストの両方でコントロールと同等のスコアを示し、障害は認められなかった。扁桃体特異的な Arc 欠損マウスにおいては近時記憶テストの障害が認められたが、遠隔記憶テストにおける更なる記憶スコアの低下は見られなかった。次に遠隔記憶情報に関わることが報告されている前頭前野（前帯状回）を標的とした Arc 欠損マウスを作成し、遠隔記憶の評価を行ったところ、いくつかの個体において顕著な遠隔記憶スコアの低下が認められたが、統計的に有意な結果を得ることができなかった。さらなる候補脳部位や Arc 欠損効率の検討が必要であると考えられた。

(3) Arc による実行機能調節機構の解明

① Arc 依存的な実行機能解析のための課題開発

研究代表者らによる以前の研究において、Arc は長期記憶機能のみならず、状況に応じたルール切り替えなどの実行機能にも関与していることを見出している（図 2）。Arc 依存的な実行機能を詳細に解析するため、本研究では、まずタッチパネル式オペラント装置を用いた新しい実行機能課題の開発を行った。

開発した繰り返し図形弁別課題を野生型マウスに行わせたところ、オリジナル学習後の反転学習、再反転、再々反転ときちんと追従した学習を示し、さらに成績回復は反転を繰り返すごとに早くなっていた（図 3）。この結果は、野生型マウスにおいては本課題では逆転を繰り返す毎に行動切り替えが効率化していることが示唆され、行動柔軟性の評価課題として有用であると考えられた。

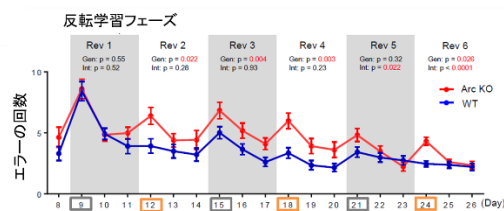


図 2 Arc 欠損マウスにおけるバーンズ迷路の反転学習障害（投稿準備中）

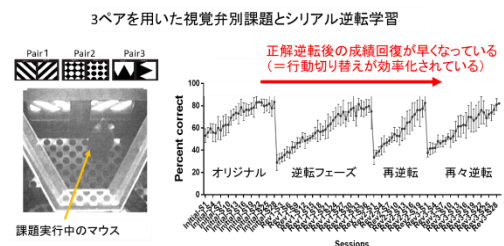


図 3 3 つの図形ペアを用いた図形弁別シリアル逆転課題（野生型マウスのデータ）

② Arc 依存的な実行機能の神経回路の同定

上記開発課題開発と並行して、バーンズ迷路を用いた反転学習課題を行わせた野生型および Arc 欠損マウスから脳を取り出し、Fos 免疫組織染色により活性化細胞のマッピングを行った。その結果、前頭前野のいくつかの領域において野生型マウス特異的に活性化する領域を見出した。今後はさらに詳細な解析を進める。

(4) Arc と共発現する新規活動依存的遺伝子の同定と機能解析

Arc と共発現する新規の活動依存性遺伝子を解析するために、海馬 CA1 錐体細胞および歯状回 (DG) 顆粒細胞における刺激依存的なタイムコース RNA-seq 解析を行った。既知の IEG である c-fos や egr-1, npas4, nr4a1 などは CA1、DG サンプルともに刺激後 1 時間でピークを示すことが確認された。Arc の発現も CA1 および DG サンプルにおいて刺激後 1 時間で有意に発現上昇していたが、いずれの領域においてもピークは 2 時間と上記 IEG よりも遅れており、また刺激後 4 時間においても基底レベルに戻っていないことから、典型的な IEG の性質に加えて、後期応答遺伝子としても働いている可能性が示唆された。実際、過去の文献には Arc は egr1 および egr3 の標的遺伝子であることが報告されていた（Li et al., 2005）。

これまで様々な IEG の機能は解析されてきたが、シナプス活動によって誘導される後期応答遺伝子についてはまだ解析が十分進んでいない。我々は今回の解析で得られた後期遺伝子のいくつかに注目して機能解析を進めた。マウス海馬初代培養細胞に強制発現させる実験を行ったところ、樹状突起形態やスパイン形態を変化させる遺伝子が複数同定されており、これらは活動依存的な神経機能の変化に関与している可能性が高いと考えられた。今後はこれらの遺伝子について更なる解析を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Niu M, Kasai A, Tanuma M, Seiriki K, Igarashi H, Kuwaki T, Nagayasu K, Miyaji K, Ueno H, Tanabe W, Seo K, Yokoyama R, Ohkubo J, Ago Y, Hayashida M, Inoue KI, Takada M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Kaneko S, Okuno H, Yamanaka A, Hashimoto H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Clastrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabi6375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abi6375	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 Goto F, Kiyama Y, Ogawa I, Okuno H, Ichise T, Ichise H, Anai M, Kodama T, Yoshida N, Bito H, Manabe T	4. 巻 27
2. 論文標題 Gastrin-releasing peptide regulates fear learning under stressed conditions via activation of the amygdalostriatal transition area	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1694 ~ 1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01408-3	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 Takakura M, Nakagawa R, Ota T, Kimura Y, Okuno H, Hirano Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Rpd3/CoRest-mediated activity-dependent transcription regulates the flexibility in memory updating in Drosophila.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-20898-x	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 Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, (途中22名省略), Okuno H, Bito H, Itokawa M, Kuraku S, Manabe T, Yoshikawa T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathophysiology of schizophrenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Mol Med	6. 最初と最後の頁 e12574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202012574	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 Fujita H, Oikawa R, Hayakawa M, Tomoike F, Kimura Y, Okuno H, Hatashita Y, Oliveros CF, Bito H, Ohshima T, Tsuneda S, Abe H, Inoue T.	4. 巻 295
2. 論文標題 Quantification of native mRNA dynamics in living neurons using fluorescence correlation spectroscopy and reduction-triggered fluorescent probes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7923 ~ 7940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010921	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 Scientific Reports	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 城山 優治, 大西 哲生, 有馬 史子, 門田 満隆, 尾藤 晴彦, 吉川 武男, 真鍋 俊也, 奥野 浩行
2. 発表標題 Ldb2 modulates synaptic function and fear learning by regulating Arc expression in the lateral nucleus of the amygdala
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okuno H, Ishii Y, Endo T, Suzuki Y, Abe M, Imayoshi I, Kakeyama M, Sakimura K, Bito H.
2. 発表標題 Role of Arc in regulation of surface AMPA receptors and cognition
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城山 優治、大西 哲生、有馬 史子、門田 満隆、尾藤 晴彦、吉川 武男、真鍋 俊也、奥野 浩行
2. 発表標題 LDB2は扁桃体外側核におけるArcの発現調節を通じて神経活動や恐怖学習を調節している
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 健、城宝 大輔、奥野 浩行、松本 光晴、掛山 正心
2. 発表標題 マウスの知覚的意思決定に関わる神経活動
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城山 優治、中原 真由美、大江 将軍、坂口 茜、黒江 那彩、上村 裕一、奥野 浩行
2. 発表標題 マウスにおける全身麻酔下手術による扁桃体の神経活動亢進と記憶障害
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥野浩行
2. 発表標題 古い記憶想起における海馬歯状回記憶痕跡細胞の関与
3. 学会等名 日本神経化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城山優治、奥野 浩行、内藤眞、尾藤晴彦、児玉龍彦、真鍋俊也、穴井元暢
2. 発表標題 てんかん発症に至るまでの海馬歯状回（APE欠損マウスをモデルとして）
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okuno H
2. 発表標題 Arc deficiency causes impairment in memory precision and cognitive switching
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bito H, Ishii Y, Fujii H, Hayashi T, Okamura M, Kondo Y, Abe M, Sakimura K, Okuno H
2. 発表標題 Arc/Arg3.1-driven regulation of activity-dependent AMPA receptor dynamics at active and inactive synapses
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanuma M, Kasai A, Okuno H, Yamaura K, Niu M, Seiriki K, Nakazawa T, Yamaguchi S, Hashimoto H
2. 発表標題 Characterization of stress responsive neurons by single-cell RNA-seq
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oe Y, Hasegawa-Moriyama M, Mukaihara K, Nakahara M, Kanmura Y, Okuno H
2. 発表標題 Immediate-early gene mapping of neuronal activity related to intraoperative stresses under inhalation anesthesia
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okuno H
2. 発表標題 Inverse synaptic tagging of Arc and cognitive refinement processes
3. 学会等名 14th International Congress of the Polish Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	今吉 格 (Imayoshi Itaru) (60543296)	京都大学・大学院医学研究科・教授 (14301)	
研究協力者	平野 恭敬 (Hirano Yukinori)	香港科技大学・Division of Life Science・Assistant professor	
研究協力者	尾藤 晴彦 (Bito Haruhiko) (00291964)	東京大学・大学院医学系研究科・教授 (12601)	

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	城山 優治 (Kiyama Yuji) (90456195)	鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (17701)	

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			
ポーランド	Nenki Institute of Experimental Biology			