

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20700341

研究課題名（和文） 糖尿病態下における前頭前皮質の機能解析

研究課題名（英文） The evaluation of the function of prefrontal cortex in diabetes

研究代表者

宮田 茂雄（MIYATA SHIGEO）

武蔵野大学・薬学研究所・助教

研究者番号：40366836

研究成果の概要（和文）：

糖尿病患者はうつ病や不安障害といった精神神経系疾患への罹患率が健常者と比較して高いことが明らかにされている。申請者は、慢性的な高血糖状態が情動行動を制御する神経系の機能を障害すると仮説立てた。本研究では前頭前皮質の機能を中心に、情動調節機能に対する糖尿病の影響についてモデルマウスを用いた基礎研究を行った。特に、脳内グルタミン酸神経系に着目し、その機能に与える糖尿病の影響について検討を行った。ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスは恐怖条件づけ試験や高架式プラットホーム試験において明らかな不安関連行動を示した。In vivo マイクロダイアリシス法による解析の結果、糖尿病マウスの前頭葉皮質および扁桃体における細胞外グルタミン酸量は対照群マウスと有意な差は認められなかった。一方、糖尿病マウスの前頭前皮質において、組織ホモジネート中のグルタミン酸含有量は対照群マウスと比べ著明に増加していた。次に、扁桃体における AMPA 型グルタミン酸受容体 GluR1 サブユニット発現量について Western blot 法による解析を行った。その結果、糖尿病マウスの扁桃体ではリン酸化された GluR1 サブユニットタンパクが著明に増加していた。AMPA 受容体選択的拮抗薬を両側扁桃体に微量投与することにより、糖尿病マウスの恐怖記憶の形成が顕著に抑制された。これらの研究成果から、糖尿病病態下では前頭葉および扁桃体におけるグルタミン酸神経活性に変化が生じており、情動調節機能の障害を引き起こす一因であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Diabetic subjects have the higher prevalence of depressive and anxiety disorders than the general population. I hypothesized that the hyperglycemic state disrupts the emotional function. In this study, I investigated the effect of diabetes on the emotional behavior in mice. In particular, I focused the glutamatergic system in the frontal cortex and amygdala. Streptozotocin-induced diabetic ICR mice and the age-matched vehicle-treated non-diabetic control mice were used in this study. The emotional behavior was assessed by the conditioned fear test and the elevated open-platform test. Diabetic mice demonstrated the marked anxiety-like behaviors in both behavioral tests compared with non-diabetic mice. In the in vivo mouse microdialysis experiment, the extracellular levels of glutamate were not different between diabetic and non-diabetic mice in either the frontal cortex or amygdala. However, the content of glutamate in the frontal cortex was significantly increased in the frontal cortex, but not in the amygdala, of diabetic mice compared with non-diabetic mice. In the immunoblotting, the total protein level of GluR-1 subunit of AMPA receptor was not different between diabetic and non-diabetic mice in the amygdala. On the other hand, the protein levels of GluR1 subunit phosphorylated at Ser-831 and Ser-845 were markedly increased in the amygdala of diabetic mice compared with non-diabetic mice. The bilateral microinjection of NBQX, a specific AMPA receptor antagonist, suppressed the fear stress-elicited freezing behavior in diabetic mice. Based on these findings, I suggest the possibility that

the glutamatergic system in the frontal cortex and amygdala may be disrupted under the diabetic state, which causes the induction of psychiatric disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：精神・神経疾患の病態と治療

1. 研究開始当初の背景

多くの臨床研究により、糖尿病患者のうつ病有病率は健常者と比較して約2倍高いことが示唆されている (Anderson et al., *Diabetes Care*, 24: 1069-1078, 2001)。糖尿病患者にうつ病が併発することにより患者の生活の質が低下するだけでなく、糖尿病治療に重要である血糖コントロールを行う意欲が低下するために、糖尿病性合併症の発症率が高まる。したがって、糖尿病がうつ病の発症を促す作用メカニズムを解明し、有効な治療法を確立することは、糖尿病患者の生活の質を改善するだけでなく、合併症の発症を予防するためにも非常に重要である。最新の調査によれば、本邦における糖尿病が強く疑われる者およびその可能性が否定できない者の総数は2,000万人を超えていることが明らかになった。したがって、糖尿病患者に併発したうつ病の治療は、今後の臨床現場における問題として一層具体化することが予測される。しかし、糖尿病がうつ病を引き起こすメカニズムの解明を目的とした基礎研究は非常に少ない。これは、糖尿病が慢性疾患であることから、糖尿病患者は自分の将来に対して悲観することによってうつ病が発症するといった既成概念が広く浸透しているためであり、糖尿病が中枢神経系の機能を障害する事実についてはあまり知られていない。

申請者は以前から、糖尿病が情動に与える影響について、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスを用いて数種類の行動薬理学的手法により検討してきた。その結果、マウスの情動行動の変化を身体的ストレス負荷により評価する尾懸垂試験および心理的ストレス負荷により評価する高架式ブラッ

トホーム試験などの行動薬理的検討により、糖尿病モデルマウスのストレス関連行動は対照群と比較して著明に増加していることを明らかにした (Miyata et al., *Neuropsychopharmacology*, 29: 461-469, 2004; Miyata et al., *Brain Res.*, 1147: 233-239, 2007)。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスの前頭前皮質において、ストレス状況下におけるセロトニン遊離量は対照群マウスと比較して著明に減少していることを明らかにし、前頭前皮質におけるセロトニン神経系の機能不全が情動行動の変化と関連している可能性を報告した (Miyata et al., *Brain Res.*, 1147: 233-239, 2007)。さらに、糖尿病が前頭前皮質のセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した神経伝達を障害すること (第37回日本神経精神薬理学会年会)、およびその障害にGタンパク質活性化型内向き整流性 K⁺チャネルの機能不全が一部関与している可能性を示唆し (第117回日本薬理学会関東部会)、糖尿病は前頭前皮質の神経機能に影響を与えることでストレス抵抗性を障害する可能性を見出した。

前頭前皮質はストレス負荷の強度と性質を認識し、それに対応した情動反応を促す中枢領域であり、前頭前皮質の機能低下はうつ病と密接な関係にあることが知られている。特に、情動反応発現の中核的役割を担っている扁桃体とは神経を介して相互にその活性を調節し合う (Bishop, *Trends Cogn. Sci.*, 11: 307-316, 2007)。前頭前皮質における神経細胞の機能障害は、扁桃体の活性調節の破綻を導き、ストレスに対する適応機能の障害と情動反応の変化が発現すると考えられる。この詳細な機序を解明することは糖尿病患者に発

症するストレス関連疾患の治療対策の確立に重要な情報を与えることができる。そこで本研究では、前頭前皮質の機能に対する糖尿病の影響について検討を行った。

2. 研究の目的

2008年度は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスを用いて、糖尿病がストレス状況下における情動行動へおよぼす影響について検討し、前頭前皮質の神経機能障害と情動行動の変化との関連性を明らかにすることを目的とした。また、前頭前皮質および扁桃体におけるグルタミン酸含量および細胞外グルタミン酸量に与える糖尿病の影響について検討した。2009年度は2008年度の研究により得られた結果をもとに、グルタミン酸神経系の反応性を制御するタンパク質発現量についてウェスタンブロット法に従い測定することとし、糖尿病態下におけるグルタミン酸神経系の機能を明確にすることを目的とした。

3. 研究の方法

【動物】

4週齢のICR系雄性マウスを使用した。飼育室は $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、 $55\pm 5\%$ の恒温恒湿に維持されており、12時間の明暗サイクル（点灯8:00）を設けた。エーテル麻酔下にてストレプトゾトシン（200 mg/kg）を尾側静脈内投与した。処置2週間後の時点において、血糖値が400 mg/dL以上のマウスを糖尿病と判定し、糖尿病マウスとして実験に使用した。また、ストレプトゾトシン処置4日後から、1日2回インスリン（5 U/kg, s.c.）処置を開始したマウスをインスリン処置糖尿病マウスとして使用した。なお、溶媒であるクエン酸緩衝液を尾側静脈内投与し、2週間経過したマウスを対照群マウスとして実験に使用した。グルコースの測定はANTSENSEII（三共）で行った。

【行動解析】

(1) 高架式プラットホーム試験

マウスの心理的ストレス状況下における不安関連行動の評価を高架式プラットホーム試験により行った。マウスを直径11.4cm、高さ18cmに設置したアクリル製透明プレートの上に乗せ、10分間マウスの行動を観察した。マウスに呼吸以外の運動が見られない状態を“すくみ行動”と判断し、観察時間中にすくみ行動を呈した時間を積算した。マウスがすくみ行動時間はストップウォッチにより計測した。

(2) 恐怖条件付け試験

マウスの恐怖記憶学習機能について、文脈的恐怖条件付け試験により評価した。マウスを専用チャンバー内に入れ、5分間の順化時

間の後に電撃負荷した（トレーニング）。電撃負荷終了後、マウスをホームケージに戻した。この24時間後に再びマウスを同じチャンバーに入れ、FreezeFrameソフトウェアによりマウスの行動を6分間測定した。

(3) 疼痛反応試験

マウスをフットショックチャンバーに入れ、1秒間の電撃を、電流強度0 mAから0.2 mAずつ段階的に上げて負荷した。マウスがflinching行動およびjumping行動を示す電流値を測定し、足底電撃負荷に対する疼痛反応の指標として用いた。なお、マウスがjumping行動を示した時点で、電撃負荷を終了させた。

(4) 自発運動量の測定

マウスを測定用ケージに移し、自発運動量を30分間計測した。赤外線センサーを測定用ケージ天井部に設置し、マウスの動きによる赤外線センサー反応回数を計測し、自発運動量の指標とした。

【組織中アミノ酸量の測定】

マウスを断頭して脳を摘出し、前頭前皮質と扁桃体を切り出した。0.2M過塩素酸溶液にてホモジナイズし、遠心分離して除タンパクを行った。上清にメタノールを混和後、*o*-フタルジアルデヒドと2-メルカプトエタノールを添加した。

調製したサンプル中に含まれるグルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸および γ -アミノ酪酸（GABA）量を、蛍光検出器を備えた高速液体クロマトグラフィ（エイコム）により分析した。

【前頭前皮質および扁桃体における細胞外グルタミン酸濃度の測定】

細胞外グルタミン酸量の測定は、マウス *in vivo* マイクロダイアリス法により評価した。マウスをペントバルビタール（50 mg/kg, i.p.）により麻酔し、脳定位固定装置にセットした。頭皮の切開後に頭蓋骨に歯科用ドリルで穴を開け、Brain map (Paxinos and Franklin, The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates, Academic Press, 2001) を参考に前頭前皮質および扁桃体へマイクロダイアリスプローブの透析膜部位が挿入されるように手術した。実験当日はマイクロダイアリスプローブに人工脳脊髄液を灌流させ、回収したダイアリスサンプル中に含まれるグルタミン酸量について蛍光検出器を備えた高速液体クロマトグラフィにより分析した。

無刺激時の細胞外グルタミン酸濃度と高濃度カリウム刺激による細胞外グルタミン酸量の変化について検討を行った。

実験終了後にマウスの脳を摘出し、薄切して挿入部位の正確性を確認した。該当する脳

部位から外れていた場合、その動物から得られたデータは解析から除外した。

【薬物処置】

マウスをペントバルビタール (50 mg/kg, i.v.) 麻酔下にて脳定位固定し、歯科用ドリルを用いて両側扁桃直上の頭蓋骨に穴を開けた。インジェクション用ガイドカニューレを両側扁桃直上に挿入し、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。一定の回復期間の後に実験に用いた。

グルタミン酸受容体のうち、 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 型受容体に対する選択的拮抗薬である 1,2,3,4,-tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide disodium salt (NBQX) を両側扁桃へ微量投与した。薬物処置は恐怖条件づけ試験のトレーニング前に行った。

【生化学的検討】

マウスの扁桃を摘出し、0.32M スクロースを含むトリス緩衝液によりホモジナイズした。超遠心分離法により膜画分を得た。タンパク濃度を測定した後、定法に従い、SDS-PAGE を用いた Western blot を行った。AMPA 受容体 GluR1 サブユニットのうち、Ser831 および Ser845 のリン酸化 GluR1 タンパクを特異的に認識する 1 次抗体を使用してイムノブロットを行った。また、トータル GluR1 タンパク発現量についても特異的抗体を用いて解析した。GluR1 タンパク中におけるリン酸化体の発現量を比率として算出し、糖尿病病態における GluR1 リン酸化タンパク質の発現量を解析した。

4. 結果

(1) ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの情動行動の評価

最初に、申請者らにより近年開発された、心理的ストレス曝露下におけるマウスの情動行動を簡便に評価する手法である高架式プラットホーム試験の手順に従い (Miyata, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, 105: 272-278, 2007)、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの情動行動解析を行った。その結果、糖尿病マウスは対照群マウスと比べて、心理的ストレス曝露下において著明なすくみ行動持続時間の増加を認めた (Fig. 1)。このことから、糖尿病マウスの情動調節機能は対照群と比べて変化していることが示唆された。

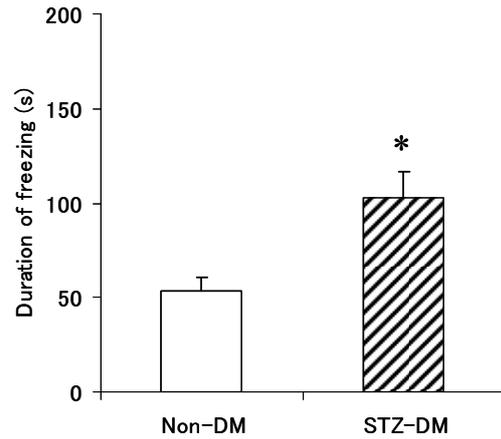


Figure 1. The duration of freezing behavior in STZ-DM mice and Non-DM mice in the elevated open-platform test. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. Non-DM mice.

次に、従来から恐怖記憶による不安関連行動の評価に用いられている恐怖条件づけ試験に従い、糖尿病マウスの恐怖記憶学習機能の評価を行った。まず、トレーニングセッションにおける電流値の強度とテストセッションにおけるすくみ行動発現時間との関連性について評価を行った。その結果、トレーニングセッションにおける電流値の強度依存的にテストセッションでのすくみ行動発現時間は延長した (Fig. 2)。また、糖尿病マウスにおいて顕著なすくみ行動を発現させるのに要する電流強度は、対照群と比べてより低電流であった (Fig. 2)。最もすくみ行動発現時間に差の認められた 0.45mA の電流値を以後の実験では使用した。

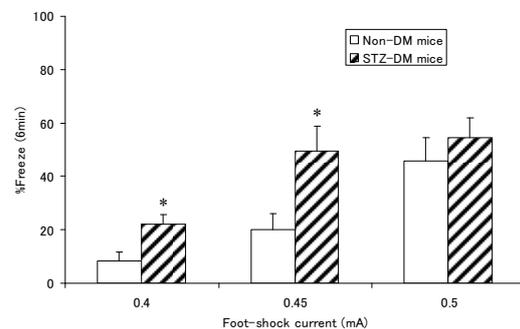


Figure 2. Foot-shock intensity-dependent change in the duration of freezing in STZ-DM mice and Non-DM mice. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. Non-DM mice.

糖尿病マウスにおいて認められたすくみ行動発現時間の延長は、インスリン処置した糖尿病マウスでは認められず、対照群マウスのすくみ行動発現時間とほぼ同程度であった。したがって、ストレプトゾトシンにより誘発された持続的な高血糖状態がすくみ行動発現時間の延長を促す要因であることが示唆された (Fig. 3)。

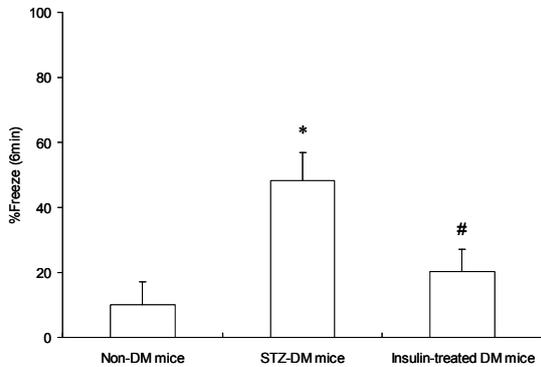


Figure 3. Duration of freezing in STZ-DM mice, insulin-treated DM mice and Non-DM mice in the conditioned fear test. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. Non-DM mice. # $p < 0.05$ vs. STZ-DM mice.

ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスは痛覚異常を有していることから (Kamei et al., Eur. J. Pharmacol., 600: 83-86, 2008)、電撃刺激に対する反応性が対照群マウスと異なる可能性を考え、電撃誘発行動 (Flinching 行動と Jumping 行動) を指標に評価した。その結果、糖尿病マウスと対照群マウスはどちらもほぼ同程度の電流強度で Flinching 行動および Jumping 行動を示した (Fig. 4)。このことから、電撃刺激に対する行動反応性において、糖尿病マウスと対照群マウスとの間に差は認められないことが明らかになった。

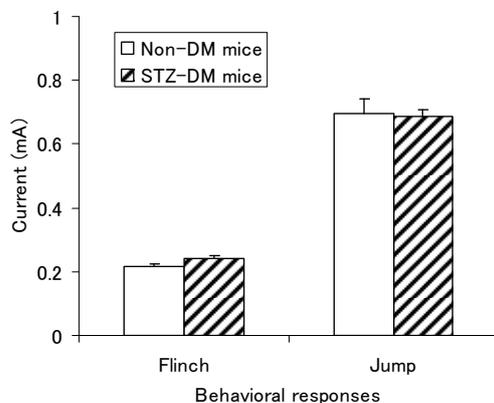


Figure 4. Behavioral responses to the electric foot-shock in STZ-DM mice and Non-DM mice. Each column represents the mean with SE.

ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスにおいて認められたすくみ行動の増加が、自発運動量の変化の影響である可能性を推測し、糖尿病マウスの自発運動量について対照群マウスと比較検討した。30分間の計測の結果、自発運動量において糖尿病マウスと対照群マウスとの間に有意な差は認められなかった (Fig. 5)。

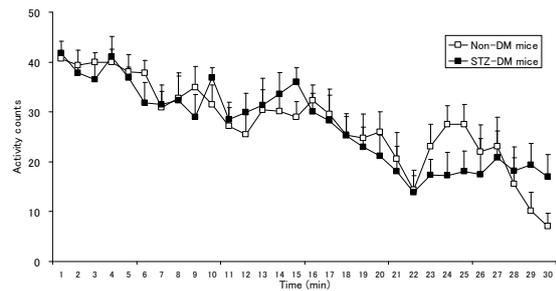


Figure 5. Spontaneous locomotor activity in STZ-DM mice and Non-DM mice. Each square represents the mean with SE.

以上の行動解析の結果から、高架式プラットホーム試験および恐怖条件づけ試験において認められた糖尿病マウスにおける顕著な不安関連行動は、持続的な高血糖状態に起因して発現した情動調節機能の変化であることが示唆され、糖尿病は情動調節機能を変化させる要因であることが示唆された。

(2) 組織中アミノ酸量の測定

糖尿病マウスの前頭前皮質において、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸およびアスパラギン酸量は対照群と比べて有意に増加していた。一方、GABA量は糖尿病マウスと対照群との間に有意な差は認められなかった。グルタミン酸およびGABAの前駆物質でもあるグルタミンは、糖尿病マウスの前頭前皮質において対照群と比べて有意に増加していた (Fig. 6A)。

糖尿病マウスの扁桃体において、グルタミン酸およびアスパラギン酸量は対照群とほぼ同程度であった。一方、GABA量は対照群と比べて糖尿病マウスにおいて有意に増加していた。また、グルタミン量は、糖尿病マウスと対照群との間に有意な差は認められなかった (Fig. 6B)。

これらの結果から、前頭前皮質においては

糖尿病病態下において興奮性アミノ酸（グルタミン酸、アスパラギン酸）合成活性が亢進していると考えられた。一方、扁桃体においては抑制性アミノ酸（GABA）合成活性が亢進していると考えられた。

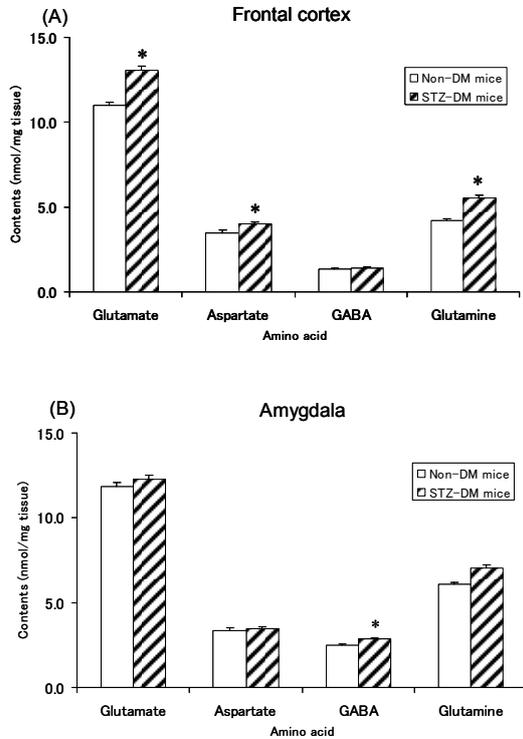


Figure 6. Amino acid contents in the frontal cortex and amygdala of STZ-DM mice and Non-DM mice. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. Non-DM mice.

(3) 細胞外グルタミン酸量の測定

In vivo マイクロダイアリシス法により、前頭前皮質および扁桃体における細胞外グルタミン酸量の測定を行った。その結果、糖尿病マウスの前頭前皮質におけるグルタミン酸基礎遊離量は、対照群と比べて有意な差は認められなかった (STZ-DM mice; 122.7 ± 14.4 nM, Non-DM mice; 175.8 ± 63.2 nM, Not significant)。そこで、組織灌流液に高濃度のカリウムを添加し、カリウム刺激によるグルタミン酸遊離反応について評価を行った。その結果、前頭前皮質における細胞外グルタミン酸量は高濃度カリウム刺激により一過性に増加したが、その増加率は糖尿病マウスと対照群との間に有意な差は認められなかった (Fig. 7)。糖尿病マウスの扁桃体におけるグルタミン酸基礎遊離量も、対照群と比べて有意な差は認められなかった (STZ-DM mice; 1276.2 ± 320.3 nM, Non-DM mice; 1924.9 ± 424.7 nM, Not significant)。

これらのことから、前頭前皮質におけるグルタミン酸遊離機能は、糖尿病による影響を受けにくいと推察された。

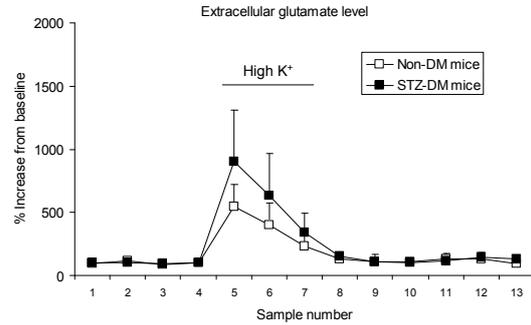


Figure 7. Extracellular glutamate levels in the medial prefrontal cortex of STZ-DM mice and Non-DM mice. Each square represents the mean with SE.

(4) 恐怖記憶学習機能の評価

次に、恐怖記憶学習機能において中心的役割を有する扁桃体に対して、グルタミン酸受容体の1種であるAMPA受容体に対する選択的拮抗薬であるNBQXを両側に微量投与し、すくみ行動発現時間に与える影響について検討を行った。なお、NBQXはトレーニングセッション前に処置した。その結果、糖尿病マウスにおいて認められたすくみ行動発現時間の延長は、NBQXの処置により有意に抑制され、対照群マウスレベルにまで近づいた。一方、対照群マウスに対してNBQXを両側扁桃体へ微量投与しても、すくみ行動発現時間に有意な影響をおよぼさなかった (Fig. 8)。このことから、糖尿病マウスの扁桃体では恐怖記憶形成時においてAMPA受容体が過剰に興奮しており、より強固な記憶して残存することが示唆された。

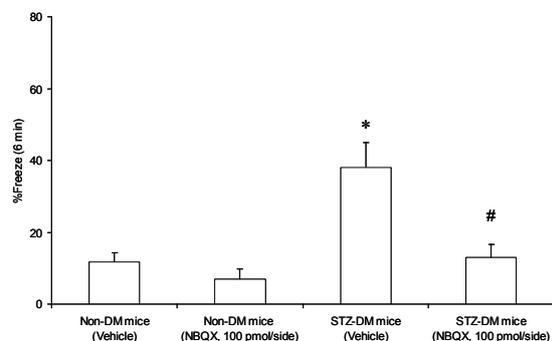


Figure 8. Effect of bilateral injection of NBQX to the amygdala on the duration of freezing in the conditioned fear test in STZ-DM mice and

Non-DM mice. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. vehicle-treated Non-DM mice. # $p < 0.05$ vs. vehicle-treated STZ-DM mice.

(5) 扁桃体における AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットタンパク発現量の評価

これまでの実験結果から、扁桃体における AMPA 型グルタミン酸受容体を介した反応性変化が、糖尿病マウスに認められる恐怖記憶学習機能の亢進に関与していると推測した。そこで、扁桃体における AMPA 型グルタミン酸受容体を構成するサブユニットタンパクの1つである GluR1 の発現量およびそのリン酸化タンパク発現量について Western blot 法により評価した。その結果、扁桃体における GluR1 サブユニットタンパクの総量は、糖尿病マウスと対照群との間に有意な差は認められなかった(Fig. 9)。しかし、リン酸化 GluR1 サブユニット (phospho-Ser831) タンパク発現量およびリン酸化 GluR1 サブユニット (phospho-Ser845) タンパク発現量は、糖尿病マウスの扁桃体において対照群と比べて有意に増加していた (Fig. 9)。AMPA 型グルタミン酸受容体は GluR1 サブユニットがリン酸化されることで感受性が亢進することから、糖尿病病態下では扁桃体における AMPA 型グルタミン酸受容体が感受性亢進状態になっており、不快刺激に対する記憶学習機能の亢進を引き起こしているものと考えられた。

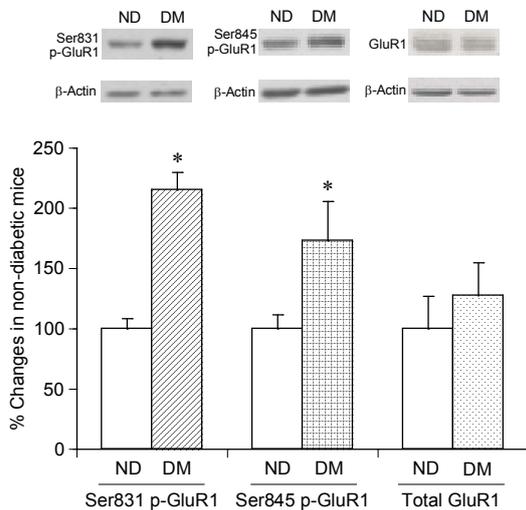


Figure 9. Effect of diabetes on the protein levels of phospho-GluR1 (Ser831), phospho-GluR1 (Ser845) and total GluR1 in the amygdala of mice. Each column represents the mean with SE. * $p < 0.05$ vs. Non-DM mice.

5. 考察

ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの情動行動は対照群と比べて明らかに変化していること、また、この行動変化はインスリンの反復処置により改善したことから、持続的な高血糖状態が情動調節機能に影響を与えることが示唆された。持続的な高血糖状態は自発運動量や痛覚に影響を与える可能性が推測されたが、本研究においては糖尿病マウスの自発運動量および痛覚に影響は認められなかった。

情動調節機能を司る神経系として、前頭前皮質および扁桃体のグルタミン酸神経系に着目した。前頭前皮質組織ホモジネート中に含まれる興奮性アミノ酸量は、糖尿病マウスにおいて有意に増加していたが、細胞外グルタミン酸量および高濃度カリウム刺激によるグルタミン酸遊離機能に糖尿病の影響は認められなかった。一方、扁桃体においては、興奮性アミノ酸量に対して糖尿病の影響は認められなかったが、抑制性アミノ酸含量の有意な増加が認められた。これらのことから、糖尿病は前頭前皮質および扁桃体において興奮性アミノ酸や抑制性アミノ酸の合成活性に影響をおよぼすことが示唆された。一方、本研究では、前頭前皮質においてグルタミン酸遊離機能に糖尿病の影響は認められなかったことから、グルタミン酸合成・代謝経路およびグルタミン酸遊離・再取り込み機構に対する糖尿病の影響について今後より詳細な検討を要するものと考えられた。

糖尿病マウスに認められた不安関連行動は、両側扁桃体へ AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬を微量投与することで抑制された。また、AMPA 型グルタミン酸受容体のサブユニットタンパクである GluR1 は、糖尿病マウスの扁桃体においてそのリン酸化体が増加していた。このことから、糖尿病マウスの扁桃体では AMPA 受容体を介したグルタミン酸神経系が活性亢進している可能性が示唆された。

以上のことから、糖尿病状態下では前頭前皮質および扁桃体においてグルタミン酸神経系の機能が変化しており、この変化が心理的ストレス曝露下における不安関連行動や恐怖記憶学習機能の亢進といった不快情動反応の形成を促進する一因であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 3 件)

宮田茂雄、大澤匡弘、亀井淳三 糖尿病マウ

スにおける恐怖記憶再生機能の変化に対する扁桃体 AMPA 受容体機能変化の関与 第 82 回日本薬理学会年会 2009 年 3 月 16 日、横浜

宮田茂雄、大澤匡弘、亀井淳三 扁桃体グルタミン酸神経系の機能に対する糖尿病の影響 第 18 回神経行動薬理若手研究者の集い 2009 年 3 月 15 日、横浜

宮田茂雄、大澤匡弘、亀井淳三 前頭前皮質および扁桃体におけるグルタミン酸神経活性に対する糖尿病の影響 第 19 回マイクロダイアリシス研究会 2008 年 12 月 6 日、東京