

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590269

研究課題名(和文)統合失調症の発現に関わる前頭前野および扁桃体に対するモノアミンの作用

研究課題名(英文)Effects of monoamine on the prefrontal cortical neurons and amygdaloid nuclei neurons

研究代表者

田中 永一郎(Tanaka, Eiichiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80188284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：前頭前野腹外側皮質第II-III層ニューロンでは、ドパミン灌流投与により、錐体細胞の15%、多極細胞の27%でドパミンD2様受容体を介した入力抵抗の減少する脱分極電位が発生した。興奮性シナプス後電位(EPSP)および抑制性シナプス後電位は、低濃度(0.1マイクロモル)ドパミンで増強され、高濃度(100マイクロモル)ドパミンで抑制された。D2様受容体作働薬で抑制性より興奮性シナプス後電流がより強く抑制されるので、脱抑制がEPSP増強の原因と考えられる。テタヌス刺激で長期抑制されるEPSPは、高濃度ドパミン存在下では長期増強を示すので、ドパミンは前頭前野で認知、記憶の獲得に関与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Superfusion of dopamine (10 micro M) induced depolarization with reduction in input resistance in 15% of pyramidal neurons and in 27% of multipolar neurons of the II - III layer of prefrontal cortex in rats, which was mediated by dopamine D2 like receptors. Low concentration (0.1 micro M) of dopamine increased and high concentration (100 micro M) of dopamine decreased the amplitude of fast excitatory and fast inhibitory synaptic potentials (EPSPs and IPSPs). A D2 like receptor agonist reduced the amplitude of fast inhibitory synaptic currents more effectively than the amplitude of fast excitatory synaptic currents, indicating that disinhibition might induce the increase in fast EPSPs. Electrical tetanus stimuli induced long-term inhibition of field EPSPs and the simultaneous application of dopamine (100 micro M) and tetanus stimuli induced long-term potentiation of field EPSPs, therefore, presence of dopamine might contribute to the cognition and memory in the prefrontal cortex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学、生理学一般

キーワード：受容体 細胞内シグナル伝達 シナプス伝達

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症の有病率は1%、うつ病の有病率は約10%と言われ、機能性精神病の双壁をなす疾患である。また、違法薬物(覚せい剤、コカイン、エンジェルダスト)の使用は統合失調症様症状を発現させ、労働資産の低下を招いている。統合失調症では前頭前野と扁桃体との相互作用が注目され、これらの部位でのドーパミンおよびセロトニンの効果が正常と異なっていることが予想されている。

統合失調症には陽性症状(精神運動興奮、幻覚、妄想)と陰性症状(感情鈍麻、意欲の欠如、接触障害)があり、ドーパミン D2 受容体拮抗薬が陽性症状に効果を現すことから、ドーパミン作働性ニューロン(特に腹側被蓋野ドーパミンニューロン)の過活動が原因と考えられてきた(ドーパミン仮説)。腹側被蓋野に起始し扁桃核群(中心核、基底核および外側核の境界領域)、側坐核に終わるドーパミン作働性の出力経路が陽性症状に関与し(Fibiger, 1991)、前頭前野の低活動が腹側被蓋野ドーパミンニューロンの過活動を招いていると考えられている(Jentsch et al., 1998; Jackson et al., 2001)。また、最近の functional magnetic resonance imaging (fMRI)を用いた研究では自閉症圏障害や統合失調症患者で左側の腹外側前頭前皮質の機能低下がみられると報告されている(Pinkham et al. 2008)。

(2) ヒトにおいて前頭前野は前頭葉のうち運動野、前運動野を除いた部分で、ブロードマンの8~12野に当たる。ヒトをはじめ、霊長類では前頭前野は6層構造を示し、第4層(内顆粒層)が発達しており、視床中背側核からの投射がある部位でもある。前頭前野の機能は、霊長類、ネコ、およびラットにおいて、その破壊実験から認知、学習、意欲に関与していると考えられている。ラットにおいて前頭前野は視床中背側核と相互投射のある部位として定義されているが、ラットでは視床中背側核と相互投射のある前頭皮質の部位は2つ存在する。視床中背側核の外側部分は前頭葉内側皮質(帯状回)と、中央部分は前頭葉腹外側の嗅脳溝の深部から背側に隣接する皮質との間に相互投射がみられる(Paxinos 1995)。この前頭葉腹外側皮質部分には帯状回、内側嗅領、新線状体、扁桃体、腹側被蓋野、背側縫線核への出力があることが知られている。

前頭葉にはマイネルトの基底核(basal nucleus of Meynert)からアセチルコリン作働性線維が、中脳腹側被蓋野(ventral tegmental area)からドーパミン作働性線維が、脳幹の青斑核(locus coeruleus)からノルアドレナリン作働性線維が投射している。ドーパミン作働性神経線維は腹外側皮質に密にみとめられ、帯状回には粗である。ラットの帯状回ニューロンを対象にドーパミン 3 - 10 μ M の膜電位応答を検討すると、D1 受容

体を介した膜抵抗の減少する過分極電位と D2 受容体を介した膜抵抗の増大する脱分極電位が認められたとの報告が有る(Yano et al. 1989)。

2. 研究の目的

(1) 本研究では正常なラットの認知、学習、意欲に関与する前頭前野、特に腹外側皮質において単一ニューロンに対するドーパミンの作用を検討することを目的とした。

(2) Biocytin 封入電極を用いて細胞内記録を行い、実験終了後に染色し、細胞形態による静的膜特性の差異、およびドーパミンに対する応答の差異を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 前頭前野スライス標本の作成

成熟雄性Wister系ラット(8~10週齢、体重250~350g)をエーテル麻酔下に死に至らしめ、迅速に脳を摘出した。この遊離脳を4~6の人工脳脊髄液(組成: NaCl 117, KCl 3.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, glucose (ブドウ糖) 11 (mM), pH 7.4) 中でMicroslicer DTK-1000 (Dosaka)を用いて、前頭前野を含むスライス標本(厚さ350~400 μ m)を作成した。記録槽(容量500 μ l)中に水平に張ったナイロンメッシュの上にスライス標本を載せ、電子顕微鏡用チタングリッドで標本表面を軽く押さえて固定し、95%O₂-5%CO₂で飽和させた人工脳脊髄液(36~37 $^{\circ}$ C)で灌流した。全ての薬剤は人工脳脊髄液中に当該濃度に希釈して灌流投与した。

(2) 膜電位および膜電流測定法

前頭前野第II-III層のスライス組織内ニューロンの細胞内電位の観察記録には通常の微小電極法を用いた。また、細胞膜電流の観察記録には単一電極電位固定法を用いた。ガラス微小電極は2% biocytin を溶解した2M K acetate を充填し、尖端抵抗70~90 M Ω のものを使用した。膜電位および膜電流はAxon instrument 社製 Axoclamp 2B 微小電極増幅器で測定し、レコーダーに記録した。計測データは平均値 \pm 標準偏差で示し、かっこ内に標本数(n)を示した。また、Biocytin は細胞内電位記録中に過分極性矩形波通電(0.33 Hz, 持続時間 200 msec, 通電量 0.2 - 0.4 nA)により細胞内に注入した。シナプス後電位および電流は細胞内電極を刺入した部位からさらに腹側へ300 μ m 離れた位置の第II-III層を、刺激強度1 - 5 V, 持続時間100 μ sec, 刺激間隔30 sec で刺激して誘起した。テタヌス刺激を与えるときは1回当たり50 Hz, 100 pulses (持続時間100 μ sec) の刺激を10 sec 毎に4回連続して与えた。

(3) Biocytin 染色法

実験終了後にスライス標本を4%

paraformaldehyde 含有 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で一晩固定し、洗浄後に、extravidin-horseradish peroxidase conjugate を緩衝液に加え (緩衝液: extravidin = 1000:1) 一晩冷暗所で反応させた。次に extravidin を洗浄後、0.05% diaminobenzidine, 0.03% 過酸化水素水含有液で発色させ、検鏡した。

4. 研究成果

(1) 前頭前野腹外側皮質におけるドーパミンに対する膜電位応答に関する研究

細胞内記録法で安定して記録することのできた前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンを対象に実験を行った。前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンには錐体細胞と非錐体細胞 (多形細胞) がみられ、錐体細胞を記録できる確率 (70%) は非錐体細胞を記録できる確率 (30%) の約 2 倍であった。錐体細胞の静止膜電位は -71 ± 10 mV ($n=104$)、非錐体細胞の静止膜電位は -78 ± 10 mV ($n=44$) だった。それぞれの膜入力抵抗は 42.0 ± 13.0 M ($n=104$) および 46.0 ± 10 M ($n=44$) だった。

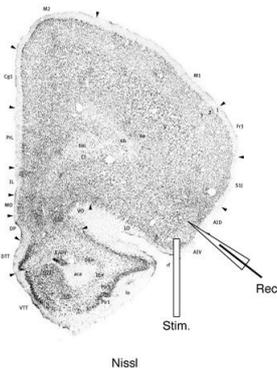


図 1. 前頭前野腹外側皮質 II-III 層ニューロンの記録部位

前頭葉冠状断のニッスル染色、Rec. は記録電極を Stim. は刺激電極を表す。AID は agranular insular cortex, dorsal part, AIV は agranular insular cortex, ventral part, LO は lateral orbital area を表す。

前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンの膜特性

図 1 はラット前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンの記録部位を表している。細胞内記録は主に agranular insular cortex, dorsal part (AID) から行った。図 2 に示すように、前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層の錐体細胞は静止膜電位より過分極側において内向き整流性を認め、非錐体細胞は静止膜電位から過分極側および活動電位発生閾値までの脱分極側においてほぼ直線的な電流・電圧関係を示した。錐体細胞は皮質浅層に向けて長い樹状突起を伸ばし、非

錐体細胞は多形細胞で、周囲に複数本の樹状突起を出し、多数の枝分かれがみられた。

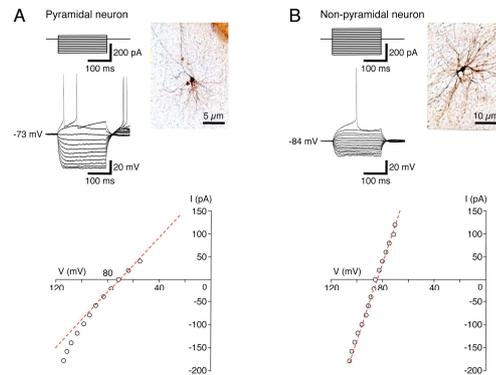


図 2. 前頭前野腹外側皮質 II-III 層の錐体細胞と非錐体細胞の膜特性と形態

A: 錐体細胞における、上段左: 電流注入に対する膜電位応答、上段右: 記録終了後の biocytin 染色、下段: 注入電流量と膜電位応答の関係。B: 非錐体細胞における、上段左: 電流注入に対する膜電位応答、上段右: 記録終了後の biocytin 染色、下段: 注入電流量と膜電位応答の関係。

錐体細胞の閾値は -50 ± 10 mV ($n=104$)、活動電位の振幅と half width はそれぞれ、 90 ± 10 mV ($n=104$) と 1.0 ± 0.2 msec ($n=104$) であった。一方、非錐体細胞の閾値は -46 ± 10 mV ($n=44$)、活動電位の振幅と half width はそれぞれ、 90 ± 18 mV ($n=44$) と 1.2 ± 0.6 msec ($n=44$) であった。

ドーパミンに対する前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンの応答

図 3 に示すように、ドーパミン ($10-30 \mu\text{M}$) を灌流投与すると、錐体細胞では入力抵抗が減少する脱分極電位が全体の 15% のニューロンでみられ、多形細胞でも入力抵抗が減少する脱分極電位が全体の 27% のニューロンでみられた。ドーパミン ($30 \mu\text{M}$) 灌流投与により錐体細胞 ($n=26$) では最大振幅が 3.5 ± 1.5 mV ($n=4$) の脱分極電位が、多形細胞 ($n=11$) では最大振幅が 1.8 ± 0.6 mV ($n=3$) の脱分極電位がみられた。

さらに、ドーパミン D2 様受容体作働薬 Quinpirole ($1 \mu\text{M}$) の灌流投与により、検討した 13 ニューロンのうち 5 ニューロン (38%) で最大振幅が 2.2 ± 1.0 mV ($n=5$) の入力抵抗が減少する脱分極電位がみられた。ドーパミン D1 受容体作働薬 SKF-38393 ($1 \mu\text{M}$) の灌流投与では明らかな膜電位変化はみられなかった。これらの結果は D2 様受容体を介して前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンに入力抵抗が減少する脱分極電位が発生している事を示唆する。

(2) 前頭前野腹外側皮質におけるシナプス伝達に対するドーパミンの作用に関する研究

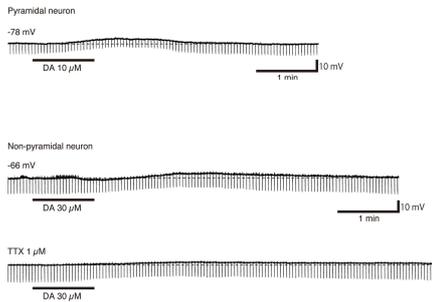


図3. 前頭前野腹外側皮質 II-III 層の錐体細胞と非錐体細胞に対するドーパミン(10-30 μM) 誘起電位

上段：錐体細胞におけるドーパミン(10 μM) 灌流投与による脱分極電位。中段：非錐体細胞におけるドーパミン(30 μM) 灌流投与による過分極電位に引き続く長い脱分極電位。下段：ドーパミン誘起過分極電位はテトロドトキシン(1 μM) 前処置で消失し、脱分極電位はドーパミンの直接作用であることを示す。

前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録される EPSP(C)および IPSP(C) に対するドーパミンの作用

局所単一電気刺激を行うと、刺激強度 1.2 V から興奮性シナプス後電位 (excitatory synaptic potential; EPSP) が発生し、3 V から抑制性シナプス後電位 (inhibitory synaptic potential; IPSP) が混在してくる。刺激強度 2.6 V で誘起したシナプス後電位 (PSPs) は α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体拮抗薬 6-cyano-7-nitroquinolaline-2,3-dion (CNQX; 10 μM) と N-methyl-D- aspartic acid (NMDA) 型グルタミン酸受容体拮抗薬 2-amino-5-phosphonopentanoic acid (AP-5; 100 μM) で全て抑制され、帯状回皮質第 V 層ニューロンの EPSP と同様にグルタミン酸が EPSP の伝達物質である可能性が高い (Higashi et al. 1991)。また、CNQX (10 μM) および AP-5 (100 μM) 存在下に、刺激強度を 3 V に増加して膜電位 -60 mV 近傍で得られた過分性シナプス電位は潜時の短い (5 - 10 msec)、早い IPSP (fast IPSP) と、潜時の長い (50 - 70 msec)、遅い IPSP (late IPSP) に分けられ、fast IPSP は γ-アミノ酪酸 (GABA) A 受容体 (GABA_A 受容体) 拮抗薬 bicuculline (500 nM - 2 μM) で完全に抑制された。このことは、前頭前野腹外側皮質第 II-III 層ニューロンでも抑制性シナプス電位の伝達物質は GABA であることを示唆する。

そこで、PSPs を刺激強度 2 - 2.8 V で誘起し、bicuculline (500 nM) 存在下に早い興奮性シナプス後電位 (fast EPSP) を単離した。ドーパミン (10 μM) の灌流投与で膜電位応答の見られないニューロンにおいては、シナプス電位に対するドーパミンの修飾作用を検討した。濃度の異なるドーパミンを低濃度から順次灌流投与すると、図 4A に示すように

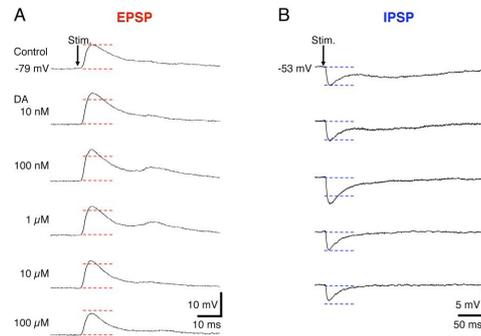


図4. 前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録される EPSP, IPSP に対するドーパミンの作用

前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録された A : EPSP, B : IPSP。灌流液中のドーパミン (DA) 濃度を左端に示す。

低濃度ドーパミン 0.01, 0.1, 1, 10 μM により、コントロールのそれぞれ 127 ± 20 , 129 ± 18 , 118 ± 21 , 113 ± 16 % に増強されたが、高濃度 (100 μM) により、コントロールの 89 ± 15 % (n=10) へと抑制された。ドーパミンによる fast EPSP の振幅増大に伴って、fast EPSP の頂上から約 20 ms 後に発生する多シナプス性 EPSPs が惹起された。

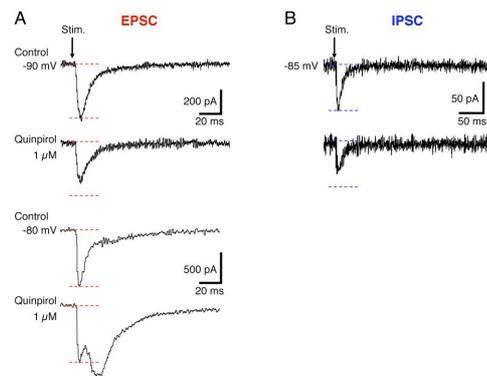


図5. 前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録される EPSC, IPSC に対する D2 作働薬の作用

前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録された A : EPSC (a: 保持電位 -90 mV, b: 保持電位 -80 mV), B : IPSC (保持電位 -85 mV)。D2 様受容体作働薬 (Quinpirole 1 μM) を投与した。

Fast IPSP はドーパミン 0.01, 0.1 μM により、コントロールのそれぞれ 110 ± 15 , 144 ± 20 % へと増強され、ドーパミン 1, 10 μM により、コントロールのそれぞれ 98 ± 11 , 85 ± 15 % (n=12) に抑制された。Late IPSP はドーパミンの灌流投与により、低濃度から抑制が見られ、ドーパミン 0.01, 0.1, 1 μM により、コントロールのそれぞれ 70 ± 15 , 30 ± 17 , 0 ± 11 % (n=12) へと抑制された。

単一電極膜電位固定法を用いて、前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンの膜電位を K^+ イオンの逆転電位付近 (-80 - 90 mV) に固定して、早い興奮性シナプス後電流 (fast EPSC) および早い抑制性シナプス後電流 (fast IPSC) を誘起させ、シナプス電流に対するドーパミン灌流投与による修飾作用を検討した。図 5Aa に示すように、bicuculline (500 nM) 存在下に誘起した fast EPSC は D2 様受容体作働薬 Quinpirole 1 μ M の灌流投与により、少数のニューロンではその振幅は $73 \pm 11\%$ (n=3) に減少した。大部分のニューロンにおいては Quinpirole 1 μ M の灌流投与では fast EPSC の振幅に変化なく (n=12)、fast EPSC の振幅に変化の無かった 12 ニューロン中 6 ニューロンで多シナプス性の EPSCs が fast EPSC の後に引き続いて発生するようになった (図 5, Ab)。また、CNQX (10 μ M) および AP-5 (100 μ M) 存在下に、刺激強度を 3 V に増加して誘起した fast IPSC は Quinpirole 1 μ M の灌流投与により、その振幅は $56 \pm 13\%$ (n=6) に減少した (図 5, B)。D1 様受容体作働薬 SKF-38393 1 μ M の灌流投与では fast EPSC および fast IPSC に振幅の変化はみられなかった。これらの結果は、ドーパミンが D2 様受容体を介して脱分極する興奮性投射ニューロンがあるために、二次的に fast EPSP を増強させていることが考えられる。また、ドーパミンによる fast IPSP の増強は GABA 作働性介在ニューロンがドーパミンにより脱分極するために興奮性が増しているために起こるのかもしれない。

前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層から記録される field EPSP に対するドーパミンの作用

前頭前野腹外側皮質第 II-III 層に細胞外電極を刺入し、記録電極の近傍を電気刺激 (刺激強度 2 V) すると、field EPSPs が記録される。Field EPSP の立ち下りの傾斜がシナプス電流に比例している事が知られているので、field EPSP の立ち下りの傾斜を比

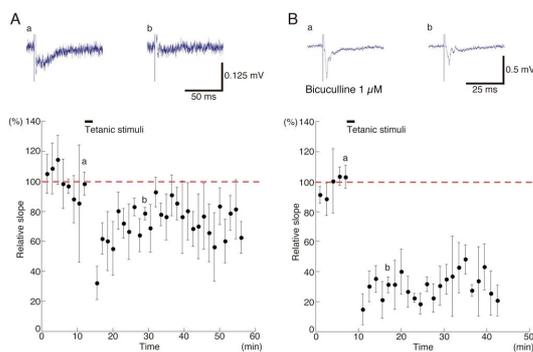


図 6. 前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録される field EPSP に対するテタヌス刺激の効果
A: 前頭前野腹外側皮質の第 II-III 層ニューロンから記録された field EPSPs。下段図中

の a, b の時点で捉えられた実際の記録を上段図 a, b に示す。下段図の縦軸は field EPSP の立ち下り傾斜、横軸は記録時間。テタヌス電気刺激直前を field EPSP の立ち下り傾斜のコントロール (100%) として比較した。B: bicuculline 1 μ M 存在下で誘起した field EPSPs。

較検討した。図 6A はこのようにして記録した field EPSPs (図 6, Aa) に対してテタヌス刺激を与えた後の field EPSPs の変化をみたものである。一過性の強い抑制 (コントロールの $32 \pm 11\%$) が 10 分程度持続した後、軽度の field EPSPs の抑制 (コントロールの $68 \pm 16\%$) がみられる (図 6, Ab, n=6)。GABA_A 受容体拮抗薬 bicuculline 1 μ M 存在下に誘起した field EPSPs に対してテタヌス刺激を与えると、図 6B に示すようにテタヌス刺激後に 30 分以上持続する field EPSP の長期抑制 (コントロールの $31 \pm 5\%$) がみられた (n=6)。Bicuculline 1 μ M 存在下に局所電気刺激で誘起した field EPSPs に対してドーパミン 100 μ M を 10 分間灌流投与すると、field EPSPs はコントロールの $60 \pm 10\%$ (n=5) に抑制された (図 7)。ドーパミンを正常の人工脳脊髄液で灌流洗浄すると、約 10 分でもとのコントロールの値に回復するので、そこから、再度ドーパミンを灌流投与し、その灌流終了直前にテタヌス刺激を行うと、field EPSPs は 30 分以上持続する長期増強をみせた (コントロールの $129 \pm 15\%$, n=5)。

ドーパミンを灌流投与したことがテタヌス刺激後の field EPSP の長期抑制を長期増強へと転じさせるのか、ドーパミン灌流中にテタヌス刺激をすることが field EPSP の長期増強に不可欠な処置なのか明らかにするために、2 回目のドーパミン灌流投与をせずにテタヌス刺激のみを与えてみた。

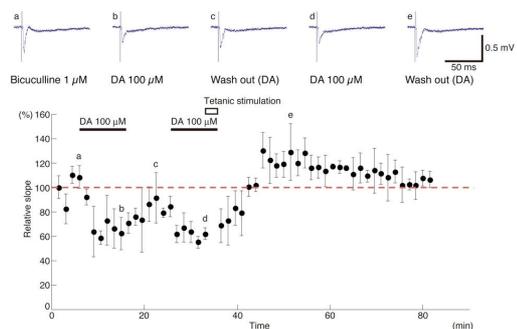


図 7. Field EPSP に対するドーパミン灌流投与と同時のテタヌス刺激の効果

下段図中の a - e の時点で捉えられた実際の記録を上段図 a - e に示す。下段図の縦軸は field EPSP の立ち下り傾斜、横軸は記録時間。ドーパミン灌流前を field EPSP の立ち下り傾斜のコントロール (100%) とする。

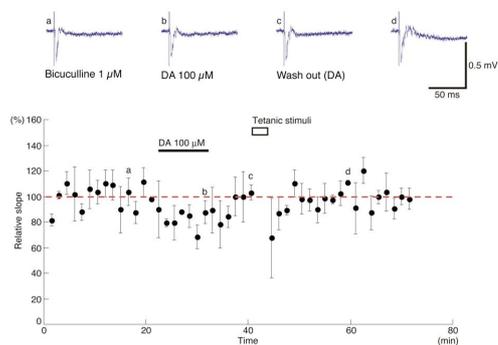


図 8. Field EPSP に対するドーパミン灌流投与とテタヌス刺激の効果

下段図中の a - d の時点で捉えられた実際の記録を上段図 a - d に示す。下段図の縦軸は field EPSP の立ち上がり傾斜、横軸は記録時間。ドーパミン灌流前を field EPSP の立ち上がり傾斜のコントロール (100%) とする。

図 8 に示すように、bicuculline 1 μM 存在下に誘起した field EPSPs に対して 1 回目のドーパミン 100 μM 灌流投与で field EPSPs の抑制をみた後で、テタヌス刺激のみを行うと、長期増強がみられないだけでなく、長期抑制もみられなかった。このことは、ドーパミンを予め投与しておく、テタヌス刺激で惹起される長期抑制発生機構がドーパミン受容体を介した細胞内情報伝達系により抑制されるか、あるいはドーパミン受容体を介した細胞内情報伝達系がテタヌス刺激で惹起される長期抑制と同じ機構を一部介していることを示唆している。さらに、field EPSP の長期増強を発生させるためにはドーパミンの灌流投与と同時にテタヌス刺激を与える必要があることが分かった。長期増強が学習・記憶と関与していることを考え合わせると、前頭前野腹外側皮質に存在するドーパミン線維からのドーパミン放出が学習・記憶に関与していると考えられる。

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)

[雑誌論文] (計 8 件)

1) Kikuchi, K., Tancharoen, S., Takeshige, N., Yoshitomi, M., Morioka, M., Murai, Y., Tanaka, E.: The Efficacy of Edaravone (Radicut), a Free Radical Scavenger, for Cardiovascular Disease (Review).

Int. J. Mol. Sci. 14: 13909-13930, 2013.(査読有)

2) Kikuchi, K., Miura, N., Kawahara, K., Murai, Y., Morioka, M., Lapchak, P., Tanaka, E.: Edaravone (Radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke (Review).

Biomedical Reports 1: 7-12, 2013.(査読有)

3) Kikuchi, K., Uchikado, H., Morioka, M., Murai, Y., Tanaka, E.: Clinical Neuroprotective Drugs for Treatment and Prevention of Stroke.

Int. J. Mol. Sci. 13: 7739-7761, 2012. (査読有)

4) Okabe, Y., Takahashi, T., Mitsumasu, C., Kosai, K., Tanaka, E., Matsuishi, T.: Alterations of gene expression and glutamate clearance in astrocytes derived from an MeCP2-null mouse model of Rett syndrome.

PLoS ONE 7 (4): e35354, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0035354(査読有)

5) Murai, Y., Okabe, Y., Tanaka, E.: Activation of protein kinase A and C prevents recovery from persistent depolarization produced by oxygen and glucose deprivation in rat hippocampal neurons. J. Neurophysiol. 107: 2517-2525, 2012.(査読有)

[学会発表] (計 3 件)

1) Okabe Y, Takahashi T, Mitsumasu C, Murai Y, Matsuishi T, Tanaka E: The alteration of glutamate clearance in astrocytes derived from MeCP2-null mouse. Abstract (Suppl.) S261, The Proceedings of the 90th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, Tokyo, 2013.

2) Okabe Y, Kusaga A, Takahashi T, Mitsumasu C, Murai Y, Higashi H, Matsuishi T, Kosai K, Tanaka E: Electrophysiological analysis of RTT model ES cell-derived neurons. Abstract (Suppl.) S172, The Proceedings of the 88th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011.

3) Murai Y, Tanaka E: Activation of protein kinase A contributes to the persistent depolarization induced by *in vitro* ischemia. Abstract (Suppl.) S168, The Proceedings of the 88th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, Yokohama, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 永一郎 (Tanaka Eiichiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80188284

(2) 研究分担者

村井恵良 (Murai Yoshinaka)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40322820