

令和 2 年 4 月 10 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02220

研究課題名(和文) 情動行動の基盤となる神経機序の解明

研究課題名(英文) Study on the neural mechanism controlling emotional behaviors

研究代表者

永井 拓 (Nagai, Taku)

藤田医科大学・その他部局等・教授

研究者番号：10377426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究提案では、D2R-中型有棘神経細胞のシグナル制御機構について調べ、情動行動の基盤となる神経機序を明らかにすることを目的とした。側坐核D2R-中型有棘神経細胞のPKA/Rap1シグナルが忌避行動を促進して嫌悪学習を制御することを明らかにした。したがって、線条体の神経回路を制御において、ドーパミンはアデノシンの協働を伴うことでD1R-中型有棘神経細胞とD2R-中型有棘神経細胞の興奮性バランスをコントロールするスイッチとして機能し、情動行動を制御していると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン濃度の増減によりD1R-中型有棘神経細胞からD2R-中型有棘神経細胞への機能シフト、あるいはその逆が誘導され、情動行動が制御されるという新たなコンセプトを提唱することができた。また本研究成果は、これまで不明であったD2R拮抗作用を有する抗精神病薬がどのように細胞内シグナル調節しているのかを示唆しており、新規創薬標的を提示することに繋がる。

研究成果の概要(英文)：The aim of present study is to propose the neural mechanism controlling emotional behaviors. To this end, we investigated signal transduction in dopamine D2 receptor-expressing medium spiny neurons of mice. PKA/Rap1 signal in accumbal dopamine D2 receptor-expressing medium spiny neurons promotes aversive behavior and results in a formation of aversive memory. With the cooperation of adenosine, dopamine concentration plays a role of switch in controlling active state shift between dopamine D1 and dopamine D2 receptor-expressing medium spiny neurons in the neural circuit and thereby regulates emotional behaviors.

研究分野：神経精神薬理学、神経化学

キーワード：リン酸化シグナル 情動 ドーパミン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

情動とは喜び、悲しみ、怒り、恐怖、不安というような激しい感情の動きであり、これはある感覚情報に対する脳の反応で人間が生きていくうえで欠かすことができない脳の働きである。情動の障害は統合失調症、注意欠陥多動性障害 (PTSD)、うつ病、パーキンソン病や薬物依存症などの神経精神疾患で認められる。

快・不快情動については、大脳基底核と前頭前皮質、扁桃体や海馬などの関連領域で形成される神経回路 (大脳皮質-大脳基底核ループ) が重要な役割を果たしている。報酬や嫌悪刺激などは腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の発火頻度を変え、側坐核に情報を伝える。また、情動的価値評価を担う海馬および扁桃体から、リスク回避や主観的な報酬価値を担う前頭前皮質から、グルタミン酸神経伝達を介して側坐核に情報が伝わる。側坐核にはドーパミン D<sub>1</sub> 受容体 (D<sub>1</sub>R) を発現する中型有棘神経細胞、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体 (D<sub>2</sub>R) を発現する中型有棘神経細胞、γ-アミノ酪酸 (GABA) およびアセチルコリン作動性介在神経細胞が存在し、約 90% は中型有棘神経細胞で占められている。D<sub>1</sub>R-中型有棘神経細胞は腹側淡蒼球および中脳 (黒質および腹側被蓋野) へ、D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞は腹側淡蒼球に特徴的な神経軸索の投射パターンを示すことから、これら中型有棘神経細胞は、複数の神経入力を統合して適切な情動行動が実行できるように情報を出力するインテグレーターとして機能している。

これまでの情動行動に関する研究では、主に脳をシステムとして捉えその働きを明らかにすることが試みられてきた。現在までに、情動行動に関する脳領域やその線維連絡については多くの知見が得られている。また、イメージング技術や光遺伝学の進歩により、情動行動に関与する神経細胞や回路レベルの機能解析も大きく進みつつある。しかしながら、カルシウムイメージングでは神経細胞の発火を間接的に観察しているため、ドーパミンなどカルシウム応答を必要としない反応を検出するには不十分である。また、光活性化タンパク質で神経細胞を活性化・不活性化するだけではどのようにして神経活動が調節されているのかを説明することは困難である。したがって、今後、情動行動における神経活動の制御機構を解明していくためには、細胞内シグナル伝達機構を明らかにし、その役割を分子レベルで観察・操作する技術を開発して機能を解明することが必要である。

研究代表者の永井は、脳科学研究戦略推進プログラム課題 G「脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築」(脳プロ課題 G) において、ごく最近、新たに開発したリン酸化プロテオミクス法により、マウスの側坐核で起こるリン酸化反応を網羅的に解析し、D<sub>1</sub>R の下流でリン酸化されるタンパク質を 100 種類以上同定した。それらの情報を基に、情動行動制御に関わるシグナル伝達経路を絞り込み、ドーパミンが D<sub>1</sub>R-中型有棘神経細胞を介して快情動行動を生み出すしくみ (作用機構) をこれまで解析してきた。

### 2. 研究の目的

側坐核には D<sub>1</sub>R-中型有棘神経細胞とほぼ同数の D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞が存在するが、その役割については不明な点が多い。D<sub>2</sub>R は G<sub>i/o</sub> に共役してプロテインキナーゼ A (PKA) を抑制するが、どのような受容体から入力する PKA の活性化を D<sub>2</sub>R が抑制しているのかはよく分かっていない。したがって、D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞の細胞内シグナルがどのように制御されているのか、情動行動における役割についても依然として不明である。D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞は D<sub>2</sub>R 以外にもアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) やセロトニン 5-HT<sub>6</sub> 受容体 (5-HT<sub>6</sub>R) などを共発現していることから、生体内ではこれらの刺激が G<sub>s/olf</sub> を介して PKA を活性化し、この PKA を活性化に対してドーパミンは D<sub>2</sub>R を介して抑制的に作用していると考えられる。

我々は、リン酸化プロテオミクス解析により PKA の新規基質として Ras guanyl releasing protein 2 (Rasgrp2) および RAP1 GTPase activating protein (Rap1gap) を同定した。Rasgrp2 は、側坐核に高発現している低分子量 G 蛋白質 Ras-related protein 1 (Rap1) の活性化因子であり、Rap1gap は Rap1 の不活性化因子である。また、D<sub>2</sub>R 拮抗薬または A<sub>2A</sub>R 作動薬の処置により D<sub>2</sub>R 中型有棘神経細胞で Rasgrp2 がリン酸化されることを示唆する予備的な結果を得ている。したがって、アデノシンは A<sub>2A</sub>R、セロトニンは 5-HT<sub>6</sub>R に作用して PKA シグナルを活性化することで D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞の活動を亢進させる。一方、ドーパミンは D<sub>2</sub>R を介してアデノシンやセロトニンにより活性化された PKA を抑制している可能性がある。さらに、アデ

ノシン、セロトニン、ドーパミンの刺激強度のバランスにより決定される D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞の PKA/Rap1 シグナルの変化が側坐核のイテグレーション機能を調節し、情動行動の制御に関与していると推定される。以上のことを鑑み、情動行動の基盤となる神経機序を明らかにするために本研究提案では、D<sub>2</sub>R-中型有棘神経細胞のシグナル制御機構について調べた。

### 3. 研究の方法

(1) 実験動物: 7 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを使用した。マウスは、飼育室内の温度 (23 ± 1°C) 及び湿度 (50 ± 5%) が厳密にコントロールされた SPF の動物実験施設内で飼育した。明暗サイクルは 12 時間、餌と水は自由摂取とした。Drd1-mVenus および Drd2-mVenus マウスは、理研 BRC より入手した。本実験は名古屋大学動物実験委員会の承認を受けて実施した。

(2) 線条体スライス標本作製: マウスより線条体を摘出し、Krebs-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> buffer (124 mM NaCl, 4 mM KCl, 26 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.25 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.5 mM MgSO<sub>4</sub>, and 10 mM D-glucose, pH 7.4) 中でインキュベートした。ビブラトームを用いて摘出した脳を冠状面に沿って 350 μm の切片を作成した。脳スライスから線条体領域を切り出し、10 μg/ml adenosine deaminase を含有した Krebs-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> buffer 中で 30 分間プレインキュベートした。Krebs-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> buffer は事前に 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> で通気し、30°C に温めた。

(3) イムノブロット解析: マウス側坐核を氷上で摘出し、液体窒素で急速に凍結させた。サンプルは 1% SDS でホモジナイズし、遠心分離によって得られた上清をサンプルとした。タンパク質 20 μg を含むサンプルは 10% アクリルアミドゲルを用いた電気泳動によりタンパク質を分離し、polyvinylidene difluoride メンブレンに転写した。メンブレンを Blocking-One に浸し、室温で 1 時間ブロッキングした。その後、一次抗体を含む溶液に浸し、4°C で一晩インキュベートした。洗浄したメンブレンを蛍光標識した二次抗体を含む溶液に浸し、室温で 1 時間インキュベートした。近赤外イメージングシステムにより蛍光標識二次抗体を検出し、付属の解析ソフトにより蛍光強度を計測した。

(4) 免疫組織染色解析: マウスに麻酔薬を投与し、氷冷した 4% パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した。摘出した脳は、O.C.T コンパウンドに包埋し凍結保存した。クリオスタットを用いて冠状切片を作成し、4% パラホルムアルデヒド溶液および 0.3% Triton X-100/PBS 溶液に浸し、室温で 10 分間処理した。スライスを 5% normal goat serum/0.3% Triton X-100/PBS を含む溶液で 1 時間ブロッキングした後、一次抗体を含む溶液中で 4°C で一晩インキュベートした。切片を洗浄した後、蛍光標識した二次抗体を含む溶液に浸し室温で 1 時間インキュベートした。洗浄した切片をスライドガラスに貼り付け、封入した。共焦点レーザー顕微鏡を用いて染色した切片の観察を行った。

(5) 統計解析: 得られたデータは統計解析ソフト Prism 6 を使用して解析した。全てのデータは平均値 ± 標準誤差で示した。分散分析法で F 値が有意であると認められた場合には、Tukey の方法を使用して多重比較解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 線条体スライスにおけるドーパミン D<sub>1</sub>R 刺激を介した Rap1gap リン酸化

PKA は Rap1gap の S563 をリン酸化することが既に報告されている。また、我々が以前に実施したリン酸化プロテオミクス解析においても、ドーパミン D<sub>1</sub>R 作動薬 SKF81297 で処置した線条体スライスで Rap1gap S563 のリン酸化が亢進することを報告している。これらの報告に基づき、我々は Rap1gap S563 のリン酸化抗体を作製し、この抗体が PKA によってリン酸化された Rap1gap を特異的に認識することを確認した。次に、線条体スライスにおいて、このリン酸化抗体が SKF81297 および cAMP の蓄積を促進する forskolin 処置後に Rap1gap のリン酸化が亢進するかどうかを調べた。その結果、SKF81297 または forskolin を処置したスライスの Rap1gap S563 のリン酸化レベルは溶媒処置したコントロール群と比べて有意に増加した。したがって、D<sub>1</sub>R およ

び PKA の刺激は Rap1gap S563 のリン酸化を促進することを示している。

#### (2) 線条体スライスにおけるアデノシン A<sub>2A</sub>R 刺激を介した Rap1gap リン酸化

線条体スライスを A<sub>2A</sub>R 作動薬 CGS21680 または D<sub>2</sub>R 作動薬 quinpirole で処置し、D<sub>2</sub>R-MSN における Rap1gap のリン酸化をモニターした。CGS21680 を処置した線条体スライスでは、Rap1gap S563 のリン酸化レベルが溶媒を処置したコントロールと比べて有意に増加した。CGS21680 によるリン酸化 Rap1gap S563 の増加は quinpirole の前処置により完全に抑制された。Quinpirole 単独の処置は、Rap1gap S563 のリン酸化レベルに有意な作用を示さなかった。また、Rap1gap 以外にも PKA のリン酸化基質として知られている DARPP-32、AMPA receptor GluR1 subunit、NMDA receptor NR1 subunit のリン酸化についても検討した結果、DARPP-32 T34、AMPA receptor GluR1 subunit S845 および NMDA receptor NR1 subunit S897 のリン酸化レベルは CGS21680 の処置により増加し、この CGS21680 のリン酸化促進作用は quinpirole の前処置により抑制された。これらの結果から、線条体スライスでは D<sub>2</sub>R ではなく A<sub>2A</sub>R 刺激が Rap1gap のリン酸化を促進すること、リン酸化 Rap1gap は PKA の活性をモニターできる分子マーカーであることを示している。

#### (3) マウス側坐核における Rap1gap のリン酸化

In vivo における Rap1gap のリン酸化制御機構について調べるため、D<sub>1</sub>R 作動薬 SKF81297 を投与したマウスの側坐核における Rap1gap のリン酸化レベルをイムノブロット法により調べた。SKF81297 を投与したマウスの側坐核では、Rap1gap S563 のリン酸化レベルがコントロールマウスと比較して有意に増加した。また、SKF81297 投与による Rap1gap S563 のリン酸化が D1R-MSN で観察されるかどうかを調べるため、D<sub>1</sub>R-MSN が mVenus で蛍光ラベルされた Drd1-mVenus トランスジェニックマウスを用いて組織化学的解析を行った。SKF81297 の投与によりリン酸化 Rap1gap 陽性の細胞数が増加し、リン酸化 Rap1gap の免疫活性は mVenus と共局在していた。生理食塩水を投与したコントロールマウスではリン酸化 Rap1gap 陽性細胞はほとんど観察されなかった。これらの結果は、D<sub>1</sub>R の刺激が側坐核 D1R-MSN の PKA 活性を直接増加させることを個体レベルで示している。

続いて、A<sub>2A</sub>R 刺激に伴うリン酸化 Rap1gap の亢進が in vivo でも観察されるかどうかを検討した。溶媒を処置したコントロールマウスに比べて A<sub>2A</sub>R 作動薬を投与したマウスの側坐核では、Rap1gap S563 のリン酸化レベルが僅かに増加したが、有意な変化は認められなかった。一方、D<sub>2</sub>R 拮抗薬を処置したマウスでは、側坐核の Rap1gap のリン酸化レベルが D<sub>2</sub>R-MSN で顕著に増加し、この D<sub>2</sub>R 拮抗薬の作用は A<sub>2A</sub>R 拮抗薬の前処置により完全に抑制された。線条体スライスと in vivo での相違について、生理的条件下ではアデノシンは A<sub>2A</sub>R を介して Rap1gap のリン酸化は亢進させるが、ドーパミンが逆に D<sub>2</sub>R を介して Rap1gap のリン酸化を抑制するため互いのシグナルが拮抗状態にあると考えられる。これら一連の研究により PKA/Rap1 シグナルは D<sub>1</sub>R-MSN だけではなく、D<sub>2</sub>R-MSN でも重要な働きを担っていることが示された。

#### (4) 不快情動における PKA/Rap1 シグナルの役割

D<sub>1</sub>R-MSN は快情動行動を関与していることから、D<sub>2</sub>R-MSN は不快情動を制御することが推測される。D<sub>2</sub>R-MSN の PKA シグナルと不快情動との関係を明らかにするために、側坐核 D<sub>2</sub>R-MSN 特異的に PKA を発現させたマウスの作製し受動的回避行動試験を行った。側坐核 D<sub>2</sub>R-MSN 特異的に PKA を発現させたマウスの作製は、D<sub>2</sub>R プロモーターの下流で Cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス (D<sub>2</sub>R-Cre マウス) の側坐核に Cre 依存的に野生型、恒常活性型 PKA 変異体およびドミナントネガティブ型 PKA 変異体を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) を注入した。この時に蛍光タンパク質も同時に発現させることにより遺伝子操作された細胞が識別できるようにした。これら野生型および恒常活性型 PKA を側坐核の D<sub>2</sub>R-MSN に遺伝子導入したマウスを用いて受動回避行動試験を実施し、PKA の活性に依存して不快情動行動が変化するかどうかを調べた。恒常活性型 PKA 変異体を発現させたマウスの受動回避行動は、蛍光タンパク質のみを発現させたマウスと比較して有意に増加した。逆に、ドミナントネガティブ型 PKA 変異体を発現させたマウスでは、受動回避行動が蛍光タンパク質のみを発現させたマウスに比べて有意に減弱した。さらに、PKA 下流シグナルである Rap1 および MAPK を活性化させ

たマウスの受動回避行動は、蛍光タンパク質のみを発現させたマウスと比較して有意に増加し、Rap1 および MAPK を抑制したマウスでは有意に減弱した。これらの変異マウスでは運動量に有意な差は認められなかった。受動回避行動試験の訓練直後に PKA シグナルの動態を免疫ブロットティング法でモニターした結果、訓練後から側坐核 D<sub>2</sub>R-MSN において Rap1gap のリン酸化が亢進した。受動回避行動試験は、忌避行動と嫌悪学習の複合要素を反映していることから、光遺伝学とリアルタイム場所嫌悪性試験を用いてマウスの忌避行動を調べた。その結果、側坐核 D<sub>2</sub>R-MSN の PKA/Rap1 シグナルが忌避行動を促進して嫌悪学習を制御することを明らかにした。以上の結果から、我々は、D<sub>1</sub>R-MSN—D<sub>2</sub>R-MSN 間の活動様式について以下のモデルを提唱している。D<sub>2</sub>R に比較して D<sub>1</sub>R はドーパミンに対する親和性が低い。そのため通常状態のドーパミン濃度は、D<sub>2</sub>R のみを活性化して D<sub>2</sub>R-MSN の活動を抑制する。ドーパミン濃度が高い状態では、D<sub>1</sub>R と D<sub>2</sub>R の両方が刺激されるために D<sub>1</sub>R-MSN は活性化し、D<sub>2</sub>R-MSN は抑制される。D<sub>1</sub>R と D<sub>2</sub>R に対して作用を示さない低いドーパミン濃度の状態では、アデノシンが A<sub>2A</sub>R を恒常的に刺激しているために D<sub>2</sub>R-MSN のみが活性化する。したがって、線条体の神経回路を制御において、ドーパミンはアデノシンの協働を伴うことで D<sub>1</sub>R-MSN と D<sub>2</sub>R-MSN の興奮性バランスをコントロールするスイッチとして機能し、情動行動を制御していると考えられる (図 1)。

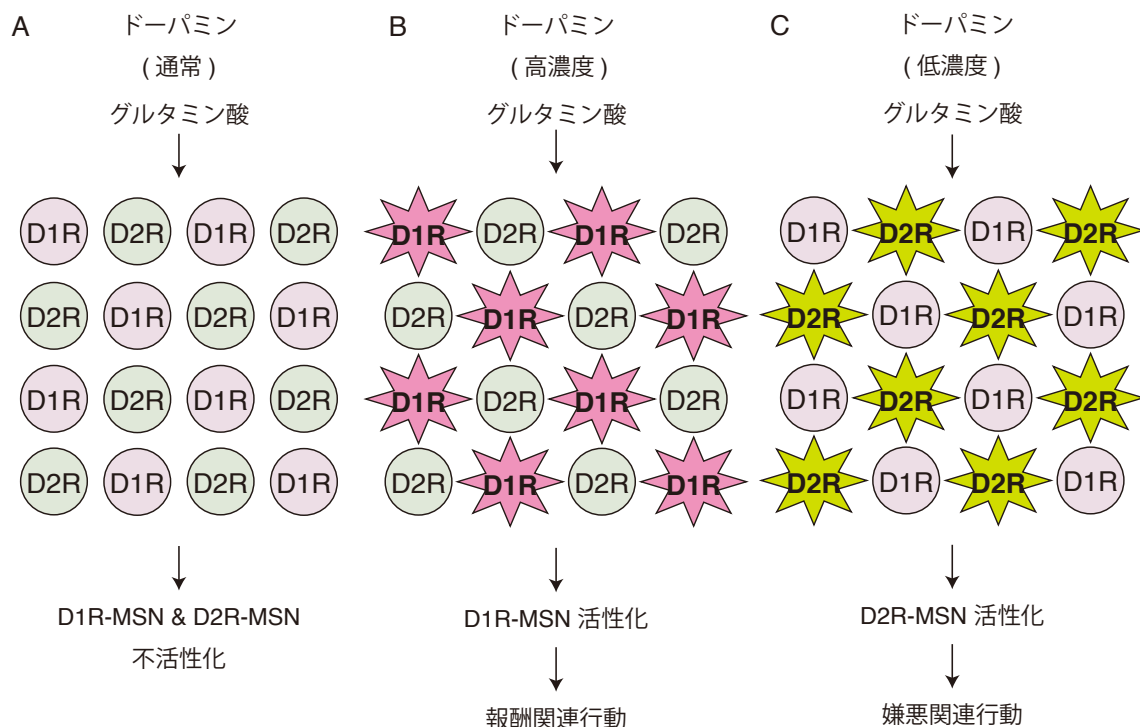


図 1. ドーパミンとアデノシンによる線条体の神経回路を制御モデル

(A) D<sub>2</sub>R に比較して D<sub>1</sub>R はドーパミンに対する親和性が低い。そのため通常状態のドーパミン濃度は、D<sub>2</sub>R のみを活性化して D<sub>2</sub>R-MSN の活動を抑制する。(B) ドーパミン濃度が高い状態では、D<sub>1</sub>R と D<sub>2</sub>R の両方が刺激されるために D<sub>1</sub>R-MSN は活性化し、D<sub>2</sub>R-MSN は抑制される。(C) D<sub>1</sub>R と D<sub>2</sub>R に対して作用を示さない低いドーパミン濃度の状態では、アデノシンが A<sub>2A</sub>R を恒常的に刺激しているために D<sub>2</sub>R-MSN のみが活性化する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Zhang, X., Nagai, T., Ahammad, R.D., Kuroda, K., Nakamuta, S., Nakano, T., Yukinawa, N., Funahashi, Y., Yamahashi, Y., Amano, M., Yoshimoto, J., Yamada, K., Kaibuchi, K.	4. 巻 122
2. 論文標題 Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem. Int.	6. 最初と最後の頁 8-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2018	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 Kitagawa, K., Nagai, T., Yamada, K.	4. 巻 147
2. 論文標題 Pharmacological and proteomic analyses of neonatal polyI:C-treated adult mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci. Res.	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018	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 Yoshimi, A., Yamada, S., Kunimoto, S., Aleksic, B., Hirakawa, A., Ohashi, M., Matsumoto, Y., Hada, K., Itoh, N., Arioka, Y., Kiumura, H., Kushima, I., Nakamura, Y., Shiino, T., Mori, D., Tanaka, S., Hamada, S., Noda, Y., Nagai, T., Yamada, K., Ozaki, N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Proteomic analysis of lymphoblastoid cell lines from schizophrenic patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transl. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-019-0461-2.	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 Nakamura, Y., Nakatochi, M., Kunimoto, S., Okada, T., Aleksic, B., Toyama, M., Shiino, T., Morikawa, M., Yamauchi, A., Yoshimi, A., Furukawa-Hibi, Y., Nagai, T., Ohara, M., Kubota, C., Yamada, K., Ando, M., Ozaki, N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Methylation analysis for postpartum depression: a case control study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12888-019-2172-x	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 Funahashi, Y., Ariza, A., Emi, R., Xu, Y., Wei, S., Suzuki, K., Kozawa, S., Uddin Ahammad, R., Takano, T., Yura, Y., Kuroda, K., Nagai, T., Amano, M., Yamada, K., Kaibuchi, K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3235-3252.e9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.116.	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 Saito, R., Koebis, M., Nagai, T., Shimizu, K., Liao, J., Wulaer, B., Sugaya, Y., Nagahama, K., Uesaka, N., Kushima, I., Mori, D., Maruyama, K., Nakao, K., Kurihara, H., Yamada, K., Kano, M., Fukada, Y., Ozaki, N., Aiba, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-0723-z.	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 Sawahata, M., Mori, D., Arioka, Y., Kubo, H., Kushima, I., Kitagawa, K., Sobue, A., Shishido, E., Sekiguchi, M., Kodama, A., Ikeda, R., Aleksic, B., Kimura, H., Ishizuka, K., Nagai, T., Kaibuchi, K., Nabeshima, T., Yamada, K., Ozaki, N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Generation and analysis of novel ReIn-deleted mouse model corresponding to exonic ReIn deletion in schizophrenia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin. Neurosci.	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) 10.1111/pcn.12993.	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 Yamada, S., Itoh, N., Nagai, T., Nakai, T., Ibi, D., Nakajima, A., Nabeshima, T., Yamada, K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Innate immune activation of astrocytes impairs neurodevelopment via upregulation of follistatin-like 1 and interferon-induced transmembrane protein 3.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Neuroinflammation.	6. 最初と最後の頁 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-018-1332-0.	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 Saifullah, M.A.B., Nagai, T., Kuroda, K., Wulaer, B., Nabeshima, T., Kaibuchi, K., Yamada, K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cell type-specific activation of mitogen-activated protein kinase in D1 receptor-expressing neurons of the nucleus accumbens potentiates stimulus-reward learning in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 14413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32840-1.	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 Sobue, A., Kushima, I., Nagai, T.*, Shan, W., Kohno, T., Aleksic, B., Aoyama, Y., Mori, D., Arioka, Y., Kawano, N., Yamamoto, M., Hattori, M., Nabeshima, T., Yamada, K., Ozaki, N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic and animal model analyses reveal the pathogenic role of a novel deletion of RELN in schizophrenia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31390-w.	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 Imai, K., Kotani, T., Tsuda, H., Nakano, T., Ushida, T., Iwase, A., Nagai T., Toyokuni, S., Suzumura, A., Kikkawa, F.	4. 巻 8
2. 論文標題 Administration of molecular hydrogen during pregnancy improves behavioral abnormalities of offspring in a maternal immune activation model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27626-4.	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 Wulaer, B., Nagai T., Sobue, A., Itoh, N., Kuroda, K., Kaibuchi, K., Nabeshima, T., Yamada, K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Repetitive and compulsive-like behaviors lead to cognitive dysfunction in Disc1 2-3/ 2-3 mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gene Brain Behav.	6. 最初と最後の頁 e12478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gbb.12478.	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 Sobue, A., Ito, N., Nagai, T., Shan, W., Hada, K., Nakajima, A., Murakami, Y., Mouri, A., Yamamoto, Y., Nabeshima, T., Saito, K., Yamada, K.	4. 巻 66
2. 論文標題 Astroglial major histocompatibility complex class I following immune activation leads to behavioral and neuropathological changes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1034-1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23299.	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 Shan, W., Nagai, T., Tanaka, M., Itoh, N., Furukawa-Hibi, Y., Nabeshima, T., Sokabe, M., Yamada, K.	4. 巻 145
2. 論文標題 Neuronal PAS domain protein 4 (Npas4) controls neuronal homeostasis in pentylenetetrazole-induced epilepsy through the induction of Homer1a.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Neurochem.	6. 最初と最後の頁 19-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14274.	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 Konishi, A., Ohgami, N., Matsushita, A., Kondo, Y., Aoyama, Y., Kobayashi, M., Nagai, T., Ugawae, S., Yamada, K., Kato, M., Kiyama, H.	4. 巻 351
2. 論文標題 Exposure to diphtheria toxin during the juvenile period impairs both inner and outer hair cells in C57BL/6 mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.03.028.	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 Kubo, K.I., Deguchi, K., Nagai, T., Ito, Y., Yoshida, K., Endo, T., Benner, S., Shan, W., Kitazawa, A., Aramaki, M., Ishii, K., Shin, M., Matsunaga, Y., Hayashi, K., Kakeyama, M., Tohyama, C., Tanaka, K.F., Tanaka, K., Takashima, S., Nakayama, M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 88609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.88609.	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 Itoh, N., Nagai, T., Watanabe, T., Taki, K., Nabeshima, N., Kaibuchi, K., Yamada, K.	4. 巻 493
2. 論文標題 Valocin-containing protein (VCP) is a novel IQ motif containing GTPase activating protein 1 (IQGAP1) interacting protein.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 1384-1389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.09.159.	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15件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 永井拓, Shan Wei, 山田清文.
2. 発表標題 ホメオスタシスの観点から考えるてんかん治療の標的分子. (シンポジウム).
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagai, T., Shan, W., Tanaka, M., Itoh, N., Furukawa-Hibi, Y., Nabeshima, T., Sokabe, M., Yamada, K.
2. 発表標題 Npas4-Homer1a pathway regulates neuronal homeostasis in animal model of epilepsy.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓.
2. 発表標題 免疫活性化によって誘導されるアストロサイト由来MHC class Iの病態生理学的役割. (シンポジウム).
3. 学会等名 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓, 祖父江顕, 山田清文.
2. 発表標題 自然免疫系の過剰な活性化はアストロサイト由来主要組織適合抗原I型を介して異常行動を引き起こす. (シンポジウム).
3. 学会等名 第34回日本ストレス学会学術総会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓, 祖父江顕, 久島周, 尾崎紀夫, 山田清文.
2. 発表標題 統合失調症患者から同定されたReelin遺伝子変異の病態生理学的意義. (シンポジウム).
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓, 尾崎紀夫, 山田清文.
2. 発表標題 統合失調症の克服を目指したリバーストランスレーショナルリサーチ. (シンポジウム).
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓, 貝淵弘三.
2. 発表標題 Role of striatal phosphorylation signaling in emotional behaviors. (ワークショップ).
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井拓, 尾崎紀夫, 山田清文.
2. 発表標題 ゲノムのコピー数変化から統合失調症の診断治療標的を探る. (シンポジウム).
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagai T.
2. 発表標題 Striatal phosphorylation signals regulating reward and aversive behaviors. (Symposium).
3. 学会等名 The 22nd Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井拓, 黒田啓介, 貝淵弘三.
2. 発表標題 ドパミン神経伝達により引き起こされる神経興奮と報酬関連行動の細胞内シグナル.
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井拓, Shan Wei, 田中基樹, 鍋島俊隆, 曾我部正博, 山田清文
2. 発表標題 Npas4 mediates pentylentetrazole-induced Homer1a expression in the hippocampus.
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井拓.
2. 発表標題 脳機能を制御するリン酸化シグナルの解明に関する研究.
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井拓, Shan Wei, 田中基樹, 鍋島俊隆, 曾我部正博, 山田清文.
2. 発表標題 ベンチレンテトラゾール誘発てんかん発作におけるNpas4の役割.
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井拓, 貝淵弘三.
2. 発表標題 Phosphorylation signals in reward-motivated behaviors.
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井拓, Shan Wei, 山田清文.
2. 発表標題 ホメオスタシスの観点から考えるてんかん治療の標的分子.
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学研究室  
[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/laboratory/clinical-pharma/clinical-pharma/neuropsychopharmacology/](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/clinical-pharma/clinical-pharma/neuropsychopharmacology/)  
医療薬学研究室ホームページ  
[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/laboratory/clinical-pharma/clinical-pharma/neuropsychopharmacology/](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/clinical-pharma/clinical-pharma/neuropsychopharmacology/)

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
研究分担者	伊藤 教道  (Itoh Norimichi)  (30726310)	名古屋大学・医学部附属病院・特任助教    (13901)	