

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02461

研究課題名(和文) グリア細胞を支点とした加齢性長期記憶障害の分子・神経機構の解明

研究課題名(英文) Glial dysfunction causes age-related long-term memory impairment in *Drosophila*

研究代表者

齊藤 実 (SAITOE, Minoru)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副所長

研究者番号：50261839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：ショウジョウバエを用いて加齢性長期記憶障害の発生機構と記憶障害の実体を調べた。長期記憶障害が起こる加齢体では、長期記憶に必要な細胞接着因子Klingon (Klg)とグリア細胞特異的な転写因子Repoの発現低下がしていること、さらにRepoの標的遺伝子としてグルタミン酸輸送体(deaat1)を見出し、repoまたはdeaat1遺伝子の発現を加齢体で上昇させると加齢性長期記憶障害が改善することが分かった。さらに加齢体では長期記憶が正常に形成されるが、記憶情報の保持期間中にグルタミン酸興奮性により記憶情報の汎化が起こりその結果想起障害が起こることが加齢性長期記憶障害の実体であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴って起こる記憶力の低下(加齢性記憶障害)は「脳の老化」の重要な表現型であり、障害が起こる仕組みを明らかにすることは高齢者のQOLを改善する方策を探る上で重要な知見を与える社会的意義を持つ。歳をとると憶えているはずのことが思い出せないことが頻発するが、高齢者の記憶障害の実体がこうした記憶の想起にあるのか、または形成、保持にあるのかについて生物学的解析が十分でなかった。本研究から高齢者も正常に記憶が作られるが、記憶の保持期間中に記憶情報の特異性が失われる記憶汎化が起こることが、憶えていることを思い出せない障害の原因であることが細胞生物学的に初めて示された。

研究成果の概要(英文)：In the fruit fly, *Drosophila*, long-term memory (LTM), formed by olfactory aversive conditioning, requires de novo expression of cell adhesion molecule, Klingon (Klg) and glial transcription factor, Repo. Transcriptional activity of Repo increases expression of *Drosophila* homologue of excitatory amino acid transporter (dEAAT1). In this study we found that, in aged flies, expressions of these genes are decreased thereby cause age-related LTM impairment (LTM-AMI). LTM processes consist of encoding, retention and retrieval. Labelling memory engram neurons demonstrate that aged flies are capable to form engram neurons to encode LTM. But these engram neurons are reactivated not only by CS odor but also by non-CS odor, suggesting generalization of LTM. Indeed, aged flies show conditioned response not only to CS odor but also to non-CS odor. These results suggest that an entity of LTM-AMI is generalization of memory during retention period.

研究分野：神経科学

キーワード：グリア細胞 老化 ショウジョウバエ 長期記憶

1. 研究開始当初の背景

加齢と伴に起こる記憶力の低下(加齢性記憶障害)は「脳の老化」の重要な表現型である。嫌悪性匂い条件付けを行ったショウジョウバエ加齢体では中期記憶と長期記憶の2つの記憶成分が特異的に障害されることが我々(Neuron 2003)と Mery (Exp Gerontol 2007)から報告されている。さらに我々は加齢性中期記憶障害の特異的抑制変異体を見出し (Yamazaki et al., Nat Neurosci 2007; J Neurosci 2010)、加齢性中期記憶障害はミトコンドリアタンパク Pyruvate Carboxylase (PC)の発現上昇に起因する、グリア細胞の代謝不全(D セリン産生低下)が原因であることを明らかにした(Yamazaki et al., Neuron 2014)。一方加齢性長期記憶障害に関しては不明な点が多い。ショウジョウバエでは特定の神経細胞と記憶中枢キノコ体とのシナプス結合の低下が報告されているが(Tonoki et al., J Neurosci 2015) 因果関係は明らかになっていない。またマウスでは加齢によるエピジェネティックな変化が対応づけられているが(Pavlopoulos et al., Sci transl Med 2013; Peleg et al., Science 2010)、より具体的な分子メカニズムや、そもそも加齢性長期記憶障害とは長期記憶情報の形成・維持・読み出し(想起)のどの障害なのかも分かっていなかった。

長期記憶変異体の網羅的検索とその機能解析から、我々は細胞接着因子 **Klgn** (**Klg**)と、**Klg** 依存性に活性を上昇させるグリア細胞特異的な転写因子 **Repo** が長期記憶に必須の役割を担うことを見出した(Matsuno et al., J Neurosci 2015)。興味深いことに加齢性長期記憶障害を示す野生型の加齢体では、**Repo** の発現量が、長期記憶障害を示す **repo** 変異体レベルまで低下していた。最近我々はショウジョウバエでも、長期記憶情報は特定の細胞集団(記憶痕跡細胞)にコードされ、この細胞集団の活性化により記憶が読み出されることを明らかにした(Miyashita et al., Cell Rep 2018)。さらに1)長期記憶情報をコードする神経細胞では長期記憶学習過程において、最初期遺伝子 **c-fos** と転写因子 **CREB** との間で持続的な転写サイクルが形成されること、2)長期記憶情報の維持には **CRTC** の活性化が必要なこと、3)想起時に活性化される神経細胞では **ERK** のリン酸化が起こることも分かった。以上のことから1)長期記憶情報の形成が正常か否かは、長期記憶学習後の **c-fos** マーカー遺伝子の発現で、2)記憶情報の維持は転写因子 **CRTC** の核移行で(**CRTC** は核移行により転写活性を獲得する)、3)想起過程は、想起での抗リン酸 **ERK** 抗体と **c-fos** マーカー遺伝子発現との重複で検証することが可能となった。

2. 研究の目的

上記の研究経過を背景に、本研究では1)加齢性長期記憶障害に関与する遺伝子経路の解明、2)加齢で障害される長期記憶の実体解明を通して、加齢性長期記憶障害の発生機構を明らかにすることを目的とした。即ち1)加齢により **Klg/Repo** 経路が低下することが加齢性長期記憶障害の原因か?を検証し、2)加齢により長期記憶情報の形成・維持・想起のいずれの過程が障害されるのか?加齢性長期記憶障害の実体を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

1) **klg/Repo** 経路の同定と加齢性長期記憶障害との因果関係の解明:我々は **Repo** の発現低下のみならず、**Klg** の発現低下による長期記憶障害も **repo** 遺伝子を発現誘導すると改善することを見出している(Matsuno et al., J Neurosci 2015)。この結果は **Repo** が **Klg** の下流で働くグリア細胞特異的な転写因子であることを示唆している。もし加齢性長期記憶障害が **klg, repo** 遺伝子の発現低下に起因するのであれば、これもやはり **repo** 遺伝子の発現誘導により改善されるであろう。そこで Davis らのグループが開発した薬理・遺伝学的遺伝子の発現制御法 **Geneswitch system** (Mao et al., PNAS 2004)により(エストロゲンホルモン **RU486** の摂取により部位・時期特異的に発現誘導)老齢脳グリア細胞で **repo** 遺伝子を発現し、長期記憶が改善されるかを検証した。

またショウジョウバエのグリア細胞で特異的に発現するグルタミン酸輸送体(**GLAST**)のホモログ **dEAAT1** が、若齢体では長期記憶学習により発現上昇することを踏まえ、我々は **Repo**

の標的候補遺伝子として **dEAAT1** をコードする遺伝子 *deaat1* に注目した(即ち **Klg/Repo** 経路の活性低下に依る長期記憶障害の原因の一つは *deaat1* 遺伝子の発現不全)。そこで長期記憶学習による *deaat1* の発現上昇が *repo* 変異体で抑制されるか? 加齢脳グリア細胞に *repo* 遺伝子を発現誘導することで *deaat1* の発現上昇が回復するか? を検証した。さらに (*klg* 変異体、*repo* 変異体での) **Repo** の低下に依る長期記憶障害がグリア細胞での **dEAAT1** の発現上昇により改善するか? もし改善すれば加齢性長期記憶障害も *deaat1* 遺伝子の導入発現で改善するかといった遺伝子経路の検証を行った。

2) **加齢性長期記憶障害の実体の同定**: 加齢により長期記憶過程の形成・維持・想起の、どの過程が障害されているのかを明らかにする。前述の通り記憶形成に関与し記憶情報がコードされる神経細胞では、長期記憶学習(形成)過程で *c-fos* と *creb* 遺伝子との間で (*c-fos/creb*) 転写サイクルが形成・維持される。従って長期記憶学習時 *c-fos* プロモーター下にマーカー遺伝子 (**mCD8::GFP** や **ChR2::Venus** など) を発現させることで、長期記憶痕跡の形成が細胞レベルで可視化出来る。また **ERK** のリン酸化は直前に活動した神経のマーカーとなる (**Hoeffler et al., J Neurosci 2003**)。このため想起時に活動した神経細胞は抗リン酸化 **ERK** 抗体で標識され、若齢体では記憶痕跡細胞との重複が確認されている (**Miyashita et al. Cell Rep 2018**)。

一方記憶情報の維持過程では、転写因子 **CRTC** の核移行が起こる。従って (*c-fos* マーカー遺伝子の発現する) 記憶痕跡細胞では、顕著な **CRTC** の核移行が予想される。先ずこれら各過程の可視化を若齢体で検討することにより、加齢性長期記憶障害ではどの過程が障害されているのか? 老齢体で明らかにする。また我々は長期記憶学習時 *c-fos* プロモーター下に **ChR2** 遺伝子を発現させることで若齢体では学習 2 4 時間後でも光刺激により人為的に想起を誘導できることを確認している(記憶痕跡細胞に **ChR2** が発現したため)。もし上記各過程の可視化マーカーがうまく機能しない場合は、代替手段として **ChR2** を用いた人為的な記憶想起により、形成が障害されているのか? 維持が障害されているのか?などを調べる。(例えば形成以降の過程が障害されているのであれば、長期記憶学習直後は光刺激で想起出来るが 2 4 時間後では想起出来ないなど)

4. 研究成果

1) **Klg/Repo/経路の同定と加齢性長期記憶障害との因果関係の解明**: 嫌悪性匂い条件付けを用いた長期記憶学習により、加齢性長期記憶障害とグリア細胞での **Klg->Repo->dEAAT1** との因果関係を調べた。先ず **Geneswitch system** により加齢体のグリア細胞で *repo* または *deaat1* 遺伝子を過剰発現させたところ、いずれも加齢性長期記憶障害が顕著に改善された。さらに加齢体で *repo* 遺伝子を強制発現させると長期記憶学習後の *deaat1* の発現上昇が野生型レベルに回復した。*deaat1* 遺伝子がグルタミン酸トランスポーターをコードすることをふまえ、「長期記憶学習により上昇した神経活動を低下させる **dEAAT1** の発現上昇が、加齢体では起こらないことが加齢性長期記憶障害に関与する」との仮説を立てた。神経活動の指標となる **S6** リボソームタンパクのリン酸化状態を長期記憶学習後の加齢体で調べたところ、若齢体に比して顕著に上昇していることが分かった。さらに長期記憶学習後の個体に神経活動を抑制する神経保護薬や **NMDA** 受容体の阻害剤を摂取させたところ、加齢性長期記憶障害の顕

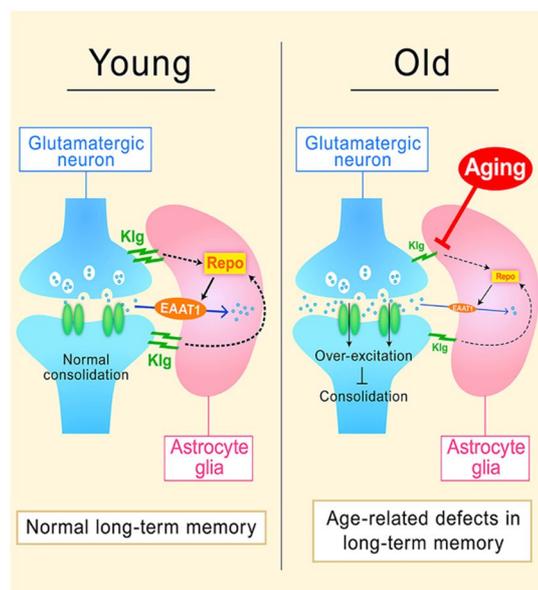


図1 加齢性長期記憶障害の発現モデル: 若齢体では長期記憶学習後 Klg を介した神経-グリア相互作用によりグリア細胞で Repo 依存性にグルタミン酸輸送体 dEAAT1 の発現が上昇し、放出されたグルタミン酸が回収される。加齢体では Klg の発現が低下しているため dEAAT1 の発現上昇が起こらず、結果、細胞外グルタミン酸濃度が上昇して長期記憶障害が起こる

著な改善が観られた。以上の結果から、若齢体では長期記憶学習後に上昇した神経活動（放出された過剰な細胞外グルタミン酸）が **Klg/Repo/dEAT1** 経路により速やかにグリア細胞に回収されるのに対して、加齢体では十分な回収が行われなため記憶の保持、または読み出しが障害されることが示唆された（**図1 Matsuno et al., iScience 2019**）。

deaat1 遺伝子の長期記憶学習後の発現上昇には **Klg** を介した神経細胞-グリア細胞間相互作用が必要である。そこで長期記憶行動に **Klg** の発現を必要とする神経細胞を網羅的に調べたところ、記憶想起に關与するドーパミン作動性（**DA**）神経細胞を見出した。グルタミン酸興奮性は細胞死シグナルを担うカスパーゼを活性化させる。そこで長期記憶学習後にカスパーゼ阻害タンパク **P35** を当該 **DA** 神経細胞に強制発現させたところ、加齢性長期記憶障害の顕著な改善が見られた。一方で他の **DA** 神経細胞やグルタミン作動性神経細胞、記憶中枢のキノコ体神経細胞などで **P35** を発現させても加齢性長期記憶障害の改善は見られなかった。以上の結果から加齢体では長期記憶学習後の **dEAT1** によるグルタミン酸除去が十分に行われなため、想起に關与する **DA** 神経細胞でのカスパーゼ活性化による何らかの機能不全が起り、結果として長期記憶行動が障害されることが示唆された（未発表）。

2) 加齢性長期記憶障害の実体の同定：長期記憶情報は長期記憶学習で **c-fos/creb** 転写サイクルを形成した記憶中枢キノコ体の神経細胞に分散コードされ、記憶情報をコードした記憶痕跡細胞は、**c-fos** 誘導性に **GFP** を発現させる

ことで標識出来る。このシステムを利用して加齢体で長期記憶の形成が障害されているかを検証したところ、長期記憶学習後に **c-fos::GFP** で標識される記憶痕跡細胞は、加齢体でも若齢体と同程度に形成されていた。さらに **c-fos::ChR2** を用いて長期記憶学習により形成された記憶痕跡細胞にチャンネルロドプシン（**ChR2**）を発現させ、これを光刺激すると加齢体でも長期記憶行動が誘発された。これらの結果から、加齢体でも若齢体同様に記憶痕跡細胞が形成され、長期記憶情報がコードされることが示唆された。次に記憶想起で活動した神経細胞を同定するため、活動した神経細胞を抗リン酸化 **ERK** 抗体で標識して調べたところ、若齢体同様、加齢体でも学習した匂いに対して記憶痕跡細胞の活動が検出された。しかし若齢体では記憶痕跡細胞が学習した匂いに対して特異的な活動が検出されたのに対して、加齢体では、意外なことに、学習した匂いに対してだけでなく、学習していない匂いに対しても神経活動が検出された（**図2**）。この結果は記憶痕跡細胞の反応特異性が低下する記憶の汎化が加齢体で起きていることを示唆している。そこで長期記憶行動を若齢体と加齢体で比較したところ、若齢体では学習した匂いに対して特異的に逃避行動を示したのに対して、加齢体では学習した匂いだけでなく、学習とは無関係な匂いに対しても逃避行

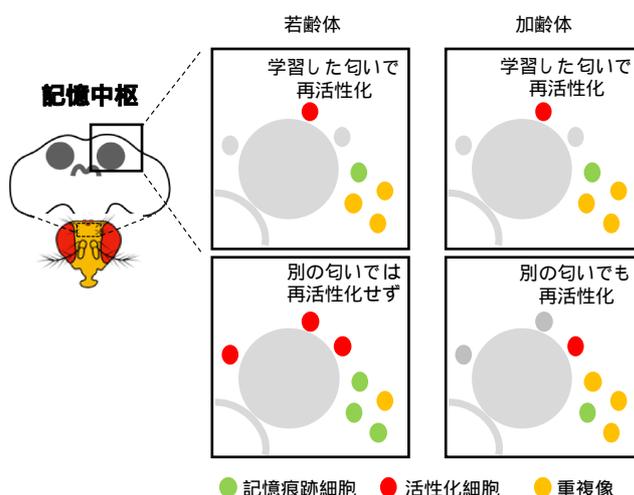


図2 加齢体における記憶汎化モデル：若齢体では長期記憶学習により形成された記憶痕跡細胞が（緑）記憶想起時、学習した匂いに対して特異的に再活性化されるが（黄色）学習していない別の匂いでは再活性化されない（赤と緑）。一方加齢体では記憶痕跡細胞は正常に形成されるが、記憶想起時に学習した匂いだけでなく、別の匂いに対しても再活性化されてしまう。

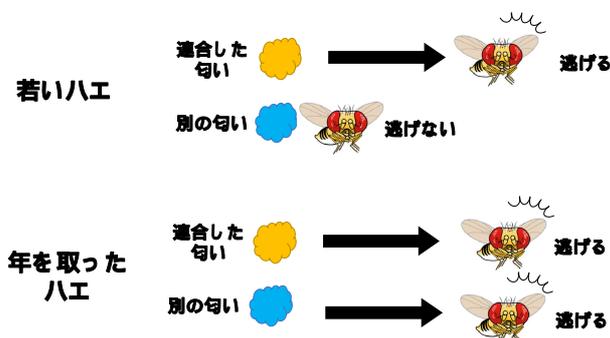


図3 加齢体における記憶汎化：若齢体では長期記憶学習で学習した匂いに対して特異的に逃避し、学習していない別の匂いでは逃避しない。一方加齢体では学習した匂いだけでなく、別の匂いに対しても逃避する記憶汎化が観られた。

動を示した(図3)。これらの結果は加齢性記憶障害の実体が記憶情報の保持期間中に起きた汎化であることを示唆している。即ち加齢体では長期記憶学習後のグルタミン酸が十分に除去されないため、記憶保持の過程で記憶想起に關与する **DA** 作動性神経細胞の神経活動亢進からカスパーゼ活性の上昇が起こり、記憶情報の汎化が起こることが示唆された。若齢体では学習した匂いを伝達する入力経路と記憶痕跡細胞間のシナプス伝達が特異的・可塑的に上昇する(例えば後シナプス受容体の発現上昇やリン酸化などの修飾による)のに対して、加齢体では記憶情報の保持期間中に **DA** 作動性神経細胞が過剰に興奮しているため、学習した匂いを伝達する入力経路だけでなく、他の匂いの入力経路との記憶痕跡細胞とのシナプス伝達も、**DA** により非特異的に上昇していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morio T, Hayashi M, Sakuma H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- B activation via the P2Y12 receptor.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Immunol.	6. 最初と最後の頁 205-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201848013.	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 Matsuno M, Horiuchi J, Ofusa K, Masuda T, Saitoe M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Inhibiting glutamate activity during consolidation suppresses age-related long-term memory impairment in Drosophila.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 55-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.04.014.	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 Miyashita T, Kikuchi E, Horiuchi J, Saitoe M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Long-term memory engram cells are established by c-Fos/CREB transcriptional cycling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2716-2728.e3.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.11.022.	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 Sato S, Ueno K, Saitoe M, Sakai T.	4. 巻 596
2. 論文標題 Synaptic depression induced by postsynaptic cAMP production in the Drosophila mushroom body calyx.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol	6. 最初と最後の頁 2447-2461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP275799.	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 Suzuki-Sawano E, Ueno K, Naganos S, Sawano Y, Horiuchi J, Saitoe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 A <i>Drosophila</i> ex vivo model of olfactory appetitive learning.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17955-1	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 Ueno K, Suzuki E, Naganos S, Ofusa K, Horiuchi J, Saitoe M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Coincident postsynaptic activity gates presynaptic dopamine release to induce plasticity in <i>Drosophila</i> mushroom bodies.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e21076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.21076	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 Hirano Y, Ihara K, Masuda T, Yamamoto T, Iwata I, Takahashi A, Awata H, Nakamura N, Takakura M, Suzuki Y, Horiuchi J, Okuno H, Saitoe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Shifting transcriptional machinery is required for long-term memory maintenance and modification in <i>Drosophila</i> mushroom bodies.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 13471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms13471.	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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 松野元美、上村 望、大房京子、堀内純二郎、齊藤 実
2. 発表標題 加齢性長期記憶障害は学習後の想起ドーパミン作動性神経の過剰興奮により生じる
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下知之、三上恭平、遠藤堅太郎、宮地孝明、森山佐和子、今野幸太郎、森山芳則、渡辺雅彦、齊藤 実
2. 発表標題 Ensheathing Gliaからの小胞性グルタミン酸放出が、連合学習における嫌悪情報を伝達する
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saitoe M
2. 発表標題 Non-canonical local dopamine release evoked by postsynaptic neurons
3. 学会等名 The 13th Biennial Conference of CNS(Suzhou, China). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下知之、三上恭平、遠藤堅太郎、宮地孝明、森山佐和子、今野幸太郎、森山芳則、渡辺雅彦、齊藤 実
2. 発表標題 Ensheathing Gliaからの小胞性グルタミン酸放出が、連合学習における嫌悪情報を伝達する
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野 耕平、齊藤 実
2. 発表標題 ショウジョウバエ脳においてドパミン放出を誘導するグアニル酸シクラーゼの同定
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長野慎太郎、齊藤 実
2. 発表標題 記憶強化と想起は異なるドーパミン神経が担う ドーパミンプローブを用いた解析
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村 望、松野元美、堀内純二郎、齊藤 実
2. 発表標題 加齢性長期記憶障害の原因となる記憶過程の特定
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤 実
2. 発表標題 連合強化シグナルとしての新規ドーパミン放出機構
3. 学会等名 第35回高峰カンファレンス（東京都如水会館）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松野元美、上村 望、堀内純二郎、大房京子、齊藤 実
2. 発表標題 加齢性長期記憶障害は記憶固定時のドーパミン作動性神経の過剰興奮により生じる
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下知之、宮地孝明、大房京子、菊地絵美、森山芳則、齊藤 実
2. 発表標題 匂い嫌悪学習における電気ショックの情報はグリア細胞からのグルタミン酸開口放出によってキノコ体に伝達される
3. 学会等名 第41回日本神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長野慎太郎、齊藤 実
2. 発表標題 記憶強化と想起は異なるドーパミン神経が担うFSCV法による解析
3. 学会等名 第41回日本神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saitoe M.
2. 発表標題 Retrograde Signal for Local Dopamine Release.
3. 学会等名 Korean Society of Molecular and Cellular Biology (COEX, Seoul). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長野慎太郎、齊藤 実
2. 発表標題 電気化学的手法を用いた匂い連合学習を担う単一ドーパミン神経機能の解明
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齊藤 実
2. 発表標題 ショウジョウバエ微小脳による記憶回路動作機構の分子生理学的解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会 時実利彦記念賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野耕平、齊藤 実
2. 発表標題 共役入力を受けた後シナプス神経細胞はシナプス前終末cGMP/リアノジン受容体シグナルを活性化しドーパミンを放出する
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長野慎太郎、齊藤 実
2. 発表標題 電気化学的手法を用いたショウジョウバエの脳内モノアミン放出のリアルタイム定量解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松野元美、堀内純二郎、増田朋子、大房京子、齊藤 実
2. 発表標題 加齢性長期記憶障害は記憶固定時のドーパミン神経の過剰活性化による
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮下知之、村上佳奈子、齊藤 実
2. 発表標題 グリアのグルタミン酸小胞放出はショウジョウバエの連合学習に必要な嫌悪情報を伝達する
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松野元美、堀内純二郎、大房京子、増田朋子、齊藤 実
2. 発表標題 加齢体では繰り返し学習後の神経細胞過興奮により長期記憶が障害される
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村上佳奈子、宮下知之、菊池絵美、宮地孝明、森山芳則、齊藤 実
2. 発表標題 グリア細胞からの小胞性グルタミン酸放出は連合学習に必要である
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ueno K, Saitoe M.
2. 発表標題 Pre-synaptic dopamine release is regulated by post-synaptic activity to induce neural plasticity in Drosophila.
3. 学会等名 Neuroscience 2016 (San Diego, CA, USA). (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kori K, Ueno K, Saitoe M.
2. 発表標題 Pyridoxamine deficiency induces carbonyl stress and schizophrenia-like phenotypes in Drosophila.
3. 学会等名 Neuroscience 2016 (San Diego, CA, USA). (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 長野慎太郎、平野恭敬、齊藤 実
2. 発表標題 空腹によるドーパミンシグナルの活性化がショウジョウバエの匂い学習を亢進する
3. 学会等名 第39回日本神経科学学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 郡 香日美、上野 耕平、齊藤 実
2. 発表標題 ピリドキサミン欠乏はショウジョウバエにおいてカルボニルストレス性統合失調症様表現型を誘発する
3. 学会等名 第39回日本神経科学学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 齊藤 実
2. 発表標題 ドーパミン放出の標的細胞による新たなゲーティング機構
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平野恭敬、齊藤 実	4. 発行年 2016年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 250
3. 書名 基礎分子生物学 : 遺伝子発現制御機構 クロマチン, 転写制御, エピジェネティクス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

学習記憶プロジェクトHP http://www.igakuken.or.jp/memory/

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
---------------------------	-----------------------	----