

令和元年5月23日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18393

研究課題名(和文)ドーパミンシグナルによる遺伝子発現と情動記憶の制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of regulation mechanism of gene expression and emotional memory by dopamine signal

研究代表者

船橋 靖広 (Funahashi, Yasuhiro)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00749913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、報酬学習・記憶に関与する転写関連因子を同定するため、転写共役因子CBP/p300を固相化したビーズによるアフィニティ精製と質量分析を行い、100種以上の転写関連因子を同定した。転写因子Npas4はドーパミンの下流でPKAを介しMAPKによってリン酸化されることで、Npas4とCBPとの結合量が増加し、転写活性が増強した。側坐核のD1受容体発現細胞で特異的にNpas4を欠損させたマウスでは、報酬学習・記憶能の低下が認められた。したがって、Npas4がMAPKによるリン酸化依存的にCBPと結合し、BDNFなどの遺伝子発現を調節することで、報酬学習・記憶に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミンの下流で働くリン酸化酵素により、リン酸化される主要な転写因子が明らかになり、ドーパミンによる遺伝子発現の制御機構、並びに、情動記憶形成の制御機構の一端が解明された。これらの成果は、基礎神経科学において重要というだけでなく、統合失調症やうつ病、薬物依存症、パーキンソン病などの精神・神経疾患の病因・病態解明や診断・治療法の確立等の医学分野に貢献する可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：How dopamine regulates reward-related learning and memory through gene expression is poorly understood. Here, to identify the relevant transcriptional factors, we performed proteomic analysis using affinity beads coated with CREB-binding protein (CBP), a transcriptional coactivator involved in reward-related behavior. We identified more than 100 CBP-interacting proteins, including Neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4 (Npas4). We also found that MAPK phosphorylated Npas4 downstream of PKA, increasing Npas4-CBP interaction and the transcriptional activity of Npas4 at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promoter. Deletion of Npas4 in the D1R-expressing MSNs impaired cocaine-induced place preference, which was rescued by Npas4-WT but not by a phospho-deficient Npas4 mutant. These observations suggest that MAPK phosphorylates Npas4 in D1R-MSNs and increases its transcriptional activity to enhance reward-related learning and memory.

研究分野：神経科学

キーワード：ドーパミン リン酸化 プロテオミクス解析 情動 報酬 記憶・学習 転写因子 遺伝子発現

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

快・不快や不安、恐怖というような幅広い情動の発現とその記憶形成において、ドーパミンなどのモノアミン神経伝達物質が中心的な役割を果たしている。ドーパミンは脳神経回路の動作を調整する重要な制御因子であり、その機能の破綻は、統合失調症、うつ病などの精神・神経疾患の病態に関連する。したがって、その作用機構の解明は、脳神経科学において重要な課題の一つである。ドーパミンは、その標的神経細胞において、D1 受容体 (D1R) を介して、Protein kinase A (PKA) や Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) などの蛋白質リン酸化酵素を活性化し、その下流の蛋白質(基質)をリン酸化する。その結果、神経細胞の興奮性の変化、スパインの形態変化、遺伝子の発現変化などが引き起こされ、情動の発現や記憶が形成されると考えられている。しかしながら、これらのリン酸化酵素が神経細胞内で具体的にどのような蛋白質をリン酸化するのかがよくわかっていないため、ドーパミンの働く仕組みはあまり理解されていなかった。

最近我々は、特定のリン酸化酵素の基質を効率よく同定する方法を世界に先駆けて開発した (Amano et al, J Cell Biol, 2015)。また、14-3-3 などのリン酸化蛋白質に結合する蛋白質をビーズに固相化したアフィニティカラムを用い、リン酸化されたシグナル分子を優先的に濃縮する手法で、生体内でのリン酸化酵素の基質を同定する方法も開発した (Nagai et al, Neuron, 2016)。我々はこれらの方法を駆使して、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、ドーパミンの下流でリン酸化される蛋白質を 100 種類以上同定した。さらに、ドーパミンが中型有棘神経細胞の D1R- > PKA を介して低分子量 G 蛋白質 Rap1 の活性化因子 Rasgrp2 をリン酸化し、Rap1 を活性化することを明らかにした (Nagai et al, Neuron, 2016)。また、Rap1 が MAPK とカリウムチャネルを介して神経細胞の興奮性を高め、その結果、快情動行動が発現することも見出した。しかしながら、長期の情動記憶形成に関与するようなシナプスの長期変化には新たな遺伝子発現と蛋白質合成が必要であると考えられているが、ドーパミンがどのようにして遺伝子の発現を調整しているのかについては依然として不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究では、転写共役因子 CREB binding protein (CBP)/p300 によるアフィニティ精製と質量分析法を用い、ドーパミンの下流で制御される可能性のある転写因子を網羅的に同定する。そして同定された転写因子のリン酸化による遺伝子発現の制御機構を明らかにする。さらに、ドーパミンの下流で働く転写因子による情動記憶形成の制御機構を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) CBP/p300 によるアフィニティ精製と質量分析法による転写関連因子の網羅的同定

7-9 週齢のマウス (C57BL/6J) に薬剤 (Cocaine, 20mg/Kg) または対照として生理食塩水を腹腔内投与し、CPP のボックスに 30 分間閉じ込めた。これらの操作を 1 セッションとし、3 セッション (3 日間) 行った。最終薬剤投与 30 分後にマウスの頸部を切断後、線条体領域を切り出し、タンパク質を抽出した。CBP/p300 の N-TAD ドメインを固相化したビーズによるアフィニティ精製により、転写関連因子を優先的に濃縮した。アフィニティビーズに結合したタンパク質を溶出後、ジチオトレイトールとヨードアセトアミドを加えて還元・アルキル化処理を行い、トリプシンおよび Lys-C を加えて 37 °C で一晩、酵素消化処理を行った。最後に、SPE C-TIP により脱塩を行い、得られたペプチドを Orbitrap Fusion 質量分析計により分析した。

#### (2) リン酸化抗体による転写因子のリン酸化の評価と遺伝子発現の制御機構の解析

##### in vitro および細胞内でのリン酸化解析

Npas4 が in vitro でリン酸化されるかどうかを検討するために、GST-Npas4 と MAPK1 (ERK2) を ATP 存在下、30 °C で 30 分間反応させ、オートラジオグラフィーにより解析を行った。Npas4 が細胞内でリン酸化されるかどうかを検討するために、COS7 細胞に GFP-Npas4 野生型あるいはリン酸化欠損変異体と MAP2K1 (MEK1) の恒常活性化型変異体を発現させ、Phostag-SDS PAGE による解析を行った。

##### 抗リン酸化抗体の作製と細胞内、生体内でのリン酸化の評価

Npas4 の細胞内でのリン酸化状態をモニターするために、抗リン酸化抗体の作製を行った。作製したリン酸化抗体を用い、COS7 細胞、培養線条体神経細胞や、線条体の組織培養における Npas4 のリン酸化の状態を解析した。各種刺激剤や阻害剤を用いた際のリン酸化状態の変化を、ウエスタンブロットや免疫染色により評価した。

##### GST-プルダウンアッセイ

COS7 細胞に GST-CBP と GFP-Npas4 の野生型あるいはリン酸化部位変異体を共発現させた。細胞抽出液とグルタチオンセファロース 4B ビーズを混合し 1 時間反応後、ビーズを洗浄し、1xSDS サンプルバッファーにより溶出した。SDS-PAGE によりタンパク質を展開後、ウエスタンブロットにより解析した。

##### レポーターアッセイ

培養線条体神経細胞に BDNF promoter の下流でホタルルシフェラーゼを発現するレポーターベクター、ウミシイタケルシフェラーゼを発現するコントロールレポーターベクターおよび GFP-Npas4 の野生型あるいはリン酸化部位変異体を発現させた。その後、各種刺激剤による処

置を4時間行った。ルシフェラーゼによる化学発光をルミノメータにより検出した。

#### 免疫組織学的解析

D1 受容体発現中型有棘神経細胞 (D1R-MSN) 特異的に mVenus を発現する Drd1-mVenus トランスジェニック (Tg) マウス、あるいは D2 受容体発現中型有棘神経細胞 (D2R-MSN) 特異的に mVenus を発現する Drd2-mVenus Tg マウスを用いて Npas4 の発現を免疫組織染色で確認した。

### (3) AAV ベクターを用いた、情動行動や記憶の制御機構の解析

#### アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus: AAV) の導入

D1R プロモータの下流で Cre リコンビナーゼ (Cre) を発現する Drd1-Cre Tg マウスの側坐核にアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、Npas4 のドミナントネガティブ (DN) 変異体を発現させ、側坐核の D1R-MSN で特異的に Npas4 の機能を抑制した。アデノシン A2AR プロモータの下流で Cre を発現する Adora2a-Cre Tg マウスに Npas4 の DN 変異体を発現させ、側坐核の D2R-MSN で特異的に Npas4 の機能を抑制した。

Npas4 flox マウスの側坐核にサブスタンス P (SP) プロモーターの下流で Cre を発現する AAV-SP-Cre を導入し、側坐核の D1R-MSN で特異的に Npas4 を欠損させた。また、Cre 依存的に Flex 配列内の目的タンパク質を発現させることが出来る Cre-Flex システムを用いて、Npas4 の野生型あるいはリン酸化部位変異体を側坐核の D1R-MSN 特異的に発現させた。

#### マウスの行動薬理的解析 (条件付け場所嗜好性 (CPP) 試験)

CPP 装置は、2つのボックスの中央に取り外し可能な仕切りのある、白・黒の2コンパートメントボックスを使用した。黒のボックスは平らな床面、白のボックスは凹凸のある床面で構成されており、ボックスの視覚 (白黒) および触覚 (凹凸) の違いが条件刺激となっている。

・前試験 (1日目): 仕切りを外した状態の CPP 装置にマウスを入れ、2つのボックスを自由に動き来させた。白・黒ボックスの滞在時間を15分間測定し、Pre値とした。

・場所条件付け訓練 (2日目~4日目): 午前中に生理食塩水をマウスに腹腔内投与して、一方のボックスに30分間閉じ込めた。午後にコントロール群には生理食塩水を、薬物投与群には Cocaine (10mg/Kg) を投与し、他方のボックスに30分間閉じ込めた。これらの操作を1セッションとし、3セッション (3日間) 行った。

・後試験 (5日目): 1日目と同じく、仕切りを外した状態の CPP 装置にマウスをいれ、白・黒ボックスの滞在時間を15分間測定し、Post値とした。薬物を投与した側の Post値から Pre値を差し引いた値を CPP スコア (秒) とし、条件付けによる場所嗜好性を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) CBP/p300 によるアフィニティ精製と質量分析法による転写関連因子の網羅的同定

CREB binding protein (CBP) は様々な転写因子との相互作用を介して転写を活性化する転写共役因子としての機能を有しており、側坐核で CBP を欠損したマウスでは Cocaine により誘導される場所指向性が抑制されるため、CBP は報酬学習・記憶に重要な役割を担っていることが示唆されている (Malvaez et al, J Neurosci, 2011)。本研究において、研究代表者は、報酬学習・記憶に関与する転写因子を網羅的に同定するため、マウスに薬物による場所条件付け訓練を行わせた後、側坐核を含む線条体領域のタンパク質を抽出し、抽出液と CBP を固相化したアフィニティビーズとを混合し、結合タンパク質のアフィニティ精製を行った。次に、質量分析法を用いて結合タンパク質の同定を行い、転写関連因子を含む100種類以上のタンパク質を同定した。質量分析法の結果を元に、アフィニティ精製サンプルを用いウエスタンブロット解析を行なった。その結果、既知の CBP 結合タンパク質として cAMP response element binding protein (CREB)、Histon H3、FosB および FosB、が含まれていることを確認し、新規 CBP 結合タンパク質として Neuronal PAS domain protein 4 (Npas4)、Myocardin-like protein 2 (Mk12)、Matrin3、Pur-alpha などの転写関連因子を同定した (図1)。さらに、CBP と Npas4 の結合量が CPP 訓練後に増加することを見出した。Npas4 は脳特異的に発現する転写因子であり、c-Fos および脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor, Bdnf) などの神経活動に反応して誘導される遺伝子の発現を制御することが報告されている (Lin et al, Nature, 2008)。また、Npas4 は海馬の CA3 領域において恐怖条件づけ文脈学習の成立に必須であることが示されている (Ramamoorthi et al, Science, 2011)。しかしながら、Npas4 の側坐核における報酬学習・記憶への関与、および CBP との相互作用関係についてはよくわかっていない。その為、以下(2)(3)の解析を行った。

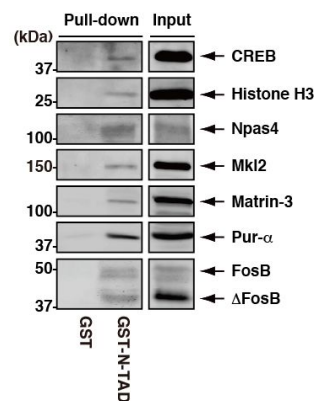


図1. CBP/p300 アフィニティカラムによる転写因子の網羅的同定

### (2) リン酸化抗体による転写因子のリン酸化の評価と、遺伝子発現の制御機構の解析

CBP は、N 末の KIX ドメインを通じてリン酸化依存的に CREB と結合して活性化されることが知られている (Parker et al, Mol Cell Biol, 1996)。そこで、Npas4 と CBP との結合がリン

酸化によって制御されるかどうか検討するため、COS7 細胞に Npas4 野生型を発現させ、GST-CBP によるプルダウンアッセイを行った。脱リン酸化酵素阻害剤 (Okadaic acid) の処置により Npas4 のリン酸化を亢進させることで、Npas4 と CBP との結合量が増加し、その結合は MAP2K1/2 (MEK1/2) 阻害剤 (U0126) の処置により抑制された。また、Npas4 野生型と MAP2K1 の恒常活性型変異体を共発現させたところ、Npas4 と CBP の結合量が増加した。次に、MAPK1 (ERK2) が Npas4 を直接リン酸化するかどうかを検討するため、In vitro リン酸化解析を行い、MAPK1 が Npas4 を直接リン酸化することを確認した。Npas4 が細胞内でリン酸化されるかどうかを検討するために、Phostag-SDS PAGE による解析を行った。COS7 細胞に Npas4 野生型と MAP2K1 の恒常活性型変異体を発現させたところ、Npas4 の顕著なバンドシフトが検出された。このバンドシフトは Npas4 のリン酸化候補部位 (T423, T427, S577, S580, T611, S615) をアラニンに置換した変異体 (Npas4-6A) において抑制されたことから、MAPK は Npas4 の T423, T427, S577, S580, T611, S615 をリン酸化することが示唆された。さらに、細胞内での Npas4 のリン酸化の変動をモニターするために、Npas4 の 427 番目のスレオニンのリン酸化を特異的に認識する抗体を作製した。COS7 細胞に Npas4 野生型と MAP2K1 の恒常活性型変異体を共発現させたところ、Npas4 の T427 のリン酸化が亢進した。また、COS7 細胞や培養線条体神経細胞において Okadaic acid あるいは cAMP 活性化剤 (Forskolin) により Npas4 の T427 のリン酸化が亢進し、そのリン酸化は MAP2K1/2 阻害剤により抑制された (図 2)。MAPK による Npas4 のリン酸化部位が CBP との相互作用に影響するかどうかを調べるために、Npas4 のリン酸化欠損変異体 (Npas4-6A) およびリン酸化擬似変異体 (Npas4-6E) を作製し、GST-CBP によるプルダウンアッセイを行った。Okadaic acid による刺激により、Npas4 野生型と CBP の結合量は増加したが、Npas4-6A と CBP の結合量は増加しなかった。また、CBP は Npas4 野生型と比較して Npas4-6E と強く結合した。これらの結果は、MAPK による Npas4 のリン酸化が、Npas4 と CBP との相互作用を増強することを示唆している。

Npas4 は神経細胞のシナプス可塑性にとって重要な Bdnf などの遺伝子の発現を調節することが報告されている (Lin et al, Nature, 2008)。MAPK による Npas4 のリン酸化が Npas4 の転写活性を調節するかどうかを調べるために、BDNF exon1 プロモーター領域の下流にルシフェラーゼ遺伝子を結合させたレポーターベクターを用いて、遺伝子発現解析を行った。その結果、培養線条体神経細胞に Npas4 の発現させることによって、BDNF のプロモーター活性が亢進し、この活性の亢進は MAP2K1-CA の共発現または Forskolin の処置によってさらに亢進した。また、Npas4 のリン酸化擬似変異体 (Npas4-6E) は Npas4 野生型と比較して、Bdnf プロモーター活性をさらに亢進させた。これらの結果は、MAPK による Npas4 のリン酸化が Npas4 の転写活性を亢進させることを示唆している。また、D1 受容体発現中型有棘神経細胞 (D1R-MSN) 特異的に mVenus を発現する Drd1-mVenus Tg マウス、あるいは D2 受容体発現中型有棘神経細胞 (D2R-MSN) 特異的に mVenus を発現する Drd2-mVenus Tg マウスを用いて Npas4 の発現を免疫組織染色で確認した。その結果、場所条件付け訓練の際、主に D1R-MSN において Npas4 の発現が誘導されることを見出した。

### (3) AAV ベクターを用いた、情動行動や記憶の制御機構の解析

CPP 試験は動物に依存性薬物を投与した時、薬物が引き起こす感覚効果 (中枢神経作用) と環境刺激 (視覚、触覚など) を結び付ける方法であり、薬物の報酬効果と場所の連合学習を評価することができる。Npas4 が報酬関連の学習および記憶と関連しているかどうかを調べるために、野生型および Npas4 ノックアウトマウスを用いて、CPP 試験を行った。その結果、野生型のマウスでは、生理食塩水が投与された場所での滞在時間 (CPP スコア) に変化はなく、薬剤が投与された場所での滞在時間が優位に延長した。一方、全身の Npas4 を欠損させたマウスでは、野生型のマウスと比較して、薬剤が投与された場所での滞在時間が優位に減少した。

D1R プロモータの下流で Cre を発現する Drd1-Cre Tg マウスの側坐核に AAV を用いて、Npas4 の DN 変異体を発現させ側坐核の D1R-MSN で特異的に Npas4 の機能を抑制したマウスを用い、CPP 試験を行った結果、薬剤が投与された場所での CPP スコアの低下が認められた。一方、アデノシン A2AR プロモータの下流で Cre を発現する Adora2a-Cre Tg マウスに Npas4 の DN 変異体を発現させ側坐核の D2R-MSN で特異的に Npas4 の機能を抑制したマウスにおいては、薬剤が投与

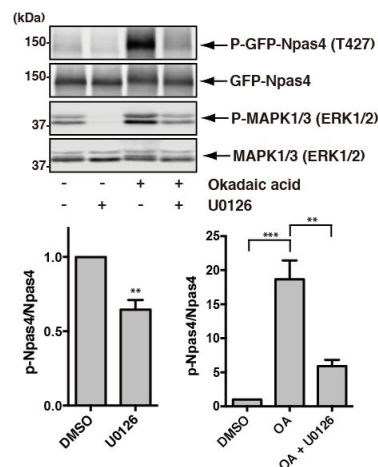


図 2. MAPK は Npas4 をリン酸化する

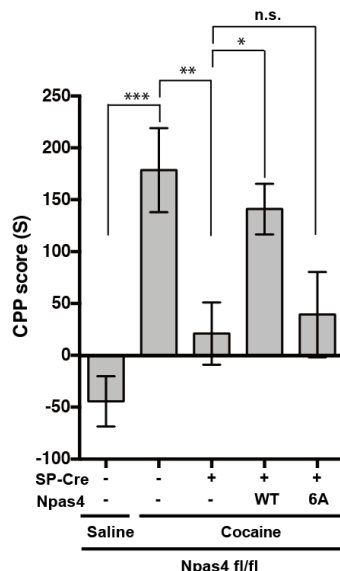


図 3. D1R 発現中型有棘細胞における Npas4 とそのリン酸化は報酬関連の学習・記憶を制御する

された場所での CPP スコアの低下が認められなかった。したがって、D1R-MSN において Npas4 が報酬学習・記憶に関与することが示唆された。

次に、Npas4 のコンディショナルノックアウトマウスの側坐核に AAV-SP-Cre を導入し、側坐核の D1R-MSN で特異的に Npas4 を欠損させた。側坐核の D1R-MSN で特異的に Npas4 を欠損させたマウスでは、薬剤が投与された場所での CPP スコアが優位に減少した (図 3)。次に Npas4 欠損による報酬学習・記憶能の減少が Npas4 を発現させることにより回復できるかどうかを検討した。Npas4 欠損による報酬学習・記憶能の減少が Npas4 の野生型を発現させることで回復出来たのに対し、Npas4 のリン酸化部位変異体では回復できなかった (図 3)。以上の結果から、Npas4 が MAPK によるリン酸化依存的に CBP と結合し、BDNF などの遺伝子発現を調節することで、報酬学習・記憶に関与することが示唆された (図 4)。

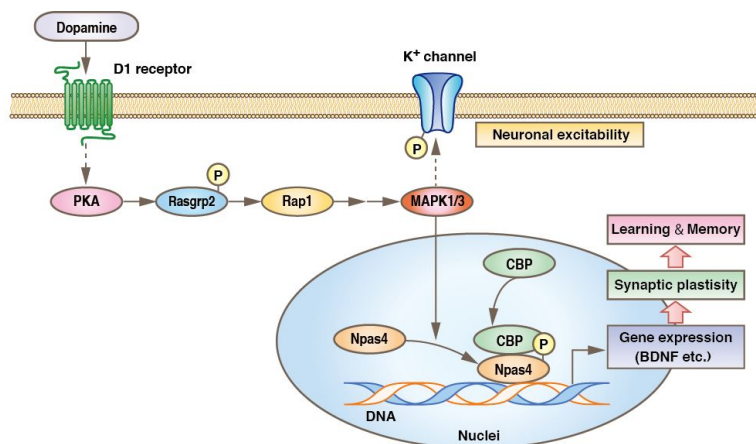


図 4. MAPK による Npas4 リン酸化は遺伝子発現を調節することで、報酬学習・記憶を制御する

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Zhang X, Nagai T, Ahammad RU, Kuroda K, Nakamuta S, Nakano T, Yukinawa N, Funahashi Y, Yamahashi Y, Amano M, Yoshimoto J, Yamada K, Kaibuchi K. Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. *Neurochem Int*,122:8-18, 2019, 査読有  
DOI: 10.1016/j.neuint.2018.10.008.

Yura Y, Amano M, Takefuji M, Bando T, Suzuki K, Kato K, Hamaguchi T, Hasanuzzaman Shohag M, Takano T, Funahashi Y, Nakamuta S, Kuroda K, Nishioka T, Murohara T, Kaibuchi K. Focused Proteomics Revealed a Novel Rho-kinase Signaling Pathway in the Heart. *Cell Struct Funct*, 41(2):105-20. 2016, 査読有  
doi: 10.1247/csf.16011.

〔学会発表〕(計 10 件)

Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Rhosuke Emi, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Mutsuki Amano, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi. Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019

Ryosuke Emi, Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi. The transcription factor Npas4 regulates reward-related learning and memory. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019

Yasuhiro Funahashi, Rhosuke Emi, Anthony Ariza, Shan Wei, Ko Suzuki, Sachi Kozawa, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada, Kozo Kaibuchi. Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors. 第 41 回日本神経科学大会. 2018

Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Shan Wei, Sachi Kozawa, Ryosuke Emi, Ko Suzuki, Keiichiro Okuda, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi. Dopamine-induced phosphorylation of NPAS4 through MAPK regulates reward-related learning and memory. the 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018). 2018

Anthony Ariza, Yasuhiro Funahashi, Keiichiro Okuda, Sachi Kozawa, Kozo Kaibuchi. MAPK-mediated phosphorylation of MKL2 regulates nuclear localization and transcriptional activity in striatal neurons. the 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology

(WCP2018). 2018

Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Ko Suzuki, Shan Wei, Sachi Kozawa, Tetsuya Takano, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi. Dopamine-induced phosphorylation of NPAS4 through MAPK regulates reward-related learning and memory. Joint meeting of the International Society of Neurochemistry (ISN) and the European Society for Neurochemistry (ESN). 2017

Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Shan Wei, Sachi Kozawa, Keiichiro Okuda, Ko Suzuki, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi. Dopamine-induced phosphorylation of NPAS4 through MAPK regulates reward-related learning and memory. 第90回日本薬理学会年会. 2017

Ko Suzuki, Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Shan Wei, Keisuke Kuroda, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi. The activity-dependent transcription factor NPAS4 regulates reward-related learning and memory. 第90回日本薬理学会年会. 2017

Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Shan Wei, Keisuke Kuroda, Tetsuya Takano, Yoshimitsu Yura, Taku Nagai, Kozo Kaibuchi. Dopamine-induced phosphorylation of NPAS4 through MAPK regulates reward-related behavior. 第39回日本神経科学大会. 2016

Keiichiro Okuda, Yasuhiro Funahashi, Anthony Ariza, Kozo Kaibuchi. Identification of CBP interacting proteins in mouse striatum by proteomic analysis. 第39回日本神経科学大会. 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学講座 HP

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

なし

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：貝淵 弘三

ローマ字氏名：Kaibuchi Kozo

研究協力者氏名：永井 拓

ローマ字氏名：Nagai Taku

研究協力者氏名：天野 睦紀

ローマ字氏名：Amano Mutsuki

研究協力者氏名：西岡 朋生

ローマ字氏名：Nishioka Tomoki

研究協力者氏名：黒田 啓介

ローマ字氏名：Kuroda Keisuke

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。