

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17024011

研究課題名（和文） 純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析

研究課題名（英文） Molecular Analysis of Brain System Controls under the Pure Genetic Background

研究代表者

三品 昌美 (MISHINA MASAYOSHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80144351

研究成果の概要（和文）：純系 C57BL/6 マウスの遺伝背景の下で、海馬、線条体あるいは小脳特異的に Cre または誘導型 Cre 組換え酵素を発現するマウス系統を樹立し、脳部位特異的に遺伝子操作を行うことが可能となった。さらに、情動記憶形成に線条体が関与するなど学習のシステム制御に関する新知見が得られた。また、特定のシナプス部位でのみシナプス可塑性を亢進させるアプローチにより記憶・学習を制御する神経ネットワークの働きを解明した。

研究成果の概要（英文）：We established C57BL/6 mouse lines expressing Cre or inducible CrePR recombinase genes under the control of hippocampus-, striatum- or cerebellum-specific promoters. By the use of the brain-region selective gene manipulation system, we have analyzed brain systems that control learning and memory. We found that the striatum is essential for the formation of fear memory under weak unconditioned stimulus. Furthermore, we showed that the facilitation of LTD induction at parallel fiber-Purkinje cell synapses enhances the optokinetic response adaptation, indicating that the synaptic plasticity at the specific site of a motor control circuit determines the efficacy of a motor learning.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	76,400,000	0	76,400,000
2006 年度	58,200,000	0	58,200,000
2007 年度	73,400,000	0	73,400,000
2008 年度	73,000,000	0	73,000,000
2009 年度	61,600,000	0	61,600,000
総計	342,600,000	0	342,600,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：(1) 記憶 (2) 学習 (3) 情動 (4) 海馬 (5) 線条体 (6) 小脳 (7) 標的遺伝子組換え (8) 誘導型 Cre 組換え酵素

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、世界に先駆けて NMDA 型グルタミン酸受容体の多様性や小脳プルキニエ細胞

特異的グルタミン酸受容体  $\delta 2$  を発見し、欠損マウスの作成により記憶・学習をはじめとする脳機能および神経回路網の形成・整備と

の関係を明らかにしてきた。これらの独自の蓄積は、本計画の重要な基盤である。さらに当研究室では、学習能力の高い C57BL/6 マウスの均一な遺伝的背景、部位特異的遺伝子組換え、誘導可能な CrePR 組換え酵素を用いる時期特異的遺伝子組換え、標的遺伝子からの薬剤マーカーの除去、これらの全てを満足させる完成度の高い部位時期特異的遺伝子組換え法を中枢において開発することに成功している。部位特異的標的遺伝子組換え C57BL/6 純系マウスに基づく本研究は、従来のノックアウト法の限界を打ち破り、脳高次機能のシステム制御機構に迫ることを可能にし、脳科学の多次元の分野を融合して統合的脳研究を推進する原動力になる。遺伝的背景が脳高次機能に大きく影響することから、均一遺伝背景下で可塑性分子と脳高次機能の関係を特定の脳システムにおいて解析する本研究は重要性と独創性が高い。

## 2. 研究の目的

脳科学の最終目標の一つは、脳の構成要素であり機能素子である分子を基盤に、神経細胞、神経回路、脳システムの階層を貫く脳機能の因果律と原則を解明することにより、認知、記憶・学習、運動制御、評価、情動、意志決定など脳の高次機能を可能にする機構を理解することにある。本研究では、我々が開発した C57BL/6 マウス由来の胚幹細胞と脳部位特異的遺伝子に組み込んだ Cre 組換え酵素あるいは誘導可能な CrePR 組換え酵素を用いる純系脳部位時期特異的標的遺伝子組換え法を展開し、大脳皮質、海馬、扁桃核、大脳基底核、小脳特異的にシナプス可塑性分子を欠損した C57BL/6 純系マウスを作成する。これら部位特異的遺伝子欠損マウスの記憶・学習、運動制御、情動など脳高次機能を、神経細胞、神経回路、システムおよび行動発現の各階層レベルで解析することにより、脳機能システムの分子制御を明らかにする。

## 3. 研究の方法

我々が開発した C57BL/6 マウス由来の胚幹細胞と脳部位特異的遺伝子に組み込んだ Cre 組換え酵素あるいは誘導可能な CrePR 組換え酵素を用いる純系脳部位時期特異的標的遺伝子組換え法を展開し、大脳皮質、海馬、扁桃核、大脳基底核、小脳特異的にシナプス可塑性分子を欠損した C57BL/6 純系マウスを作成する。これら部位特異的遺伝子欠損マウスの記憶・学習、運動制御、情動など脳高次機能を、神経細胞、神経回路、システムおよび行動発現の各階層レベルで解析する。

## 4. 研究成果

記憶・学習に深く関与している海馬の CA3 領域は特徴的な反回性回路を有している。こ

の反回性回路の同期発火は、ネットワークオシレーション、記憶形成、癲癇発作に関与していると考えられている。海馬 CA3 領域の NMDA 受容体は、反回性回路を形成する交連・連合線維シナプスに強く発現し、苔状線維シナプスには弱い発現しか認められない。そこで、NMDA 受容体を海馬 CA3 領域特異的に欠損したマウスを作成し、海馬 CA3 領域の反回性回路の活動を解析した。興味深いことに、低濃度のカイニン酸を投与すると、野生型マウスには影響を与えなかったが、海馬 CA3 領域特異的 NMDA 受容体欠損マウスでは痙攣発作が誘発された。高濃度のカイニン酸を投与すると、両マウスともに痙攣発作が観察されたが、欠損マウスでは発作誘発までの潜時が有意に短かった。さらに、神経活動をウレタン麻酔下で直接記録したところ、海馬 CA3 領域特異的 NMDA 受容体欠損マウスで大きな特徴的な electroencephalogram (EEG) spikes を観察した。一方、野生型マウスではこの特徴的な EEG spike はまったく観察されなかった。16 極のシリコン電極を用いた多点同時記録を行い、EEG spike を電流源密度解析すると、海馬 CA3 野および海馬 CA1 野の錐体細胞層に電流の吸い込みが認められたが、歯状回では電流の吸い込みは観察されなかった。したがって、この特徴的な EEG spike は海馬 CA3 領域で生じ、海馬 CA1 領域に伝播したと考えられる。さらに海馬 CA3 領域にガラス電極を挿入し、個々の神経細胞の発火活動を記録したところ、この特徴的な EEG spike の出現に合致して multiple unit activity の頻度が大きく高まっていることを見出した。したがって、NMDA 受容体を欠損させた海馬 CA3 領域では、神経細胞の同期発火頻度が高まることにより特徴的な大きな EEG spike が生じたと推定される。すなわち、海馬 CA3 領域の NMDA 受容体は、神経細胞の発火頻度を抑制することにより反回性回路の興奮性を負に調節している可能性が示唆された。

音刺激恐怖条件付け学習による情動記憶の形成には扁桃核が中心的役割を担っており、文脈依存学習には海馬も重要であることはよく知られている。線条体 medium spiny neuron に選択的に発現する G タンパク質  $\gamma 7$  サブユニットをコードする遺伝子のプロモーター下に Cre 組換え酵素とプロゲステロン受容体のリガンド結合領域を融合させた CrePR 遺伝子を挿入し、G $\gamma 7$ -mCrePR マウスを作成した。G $\gamma 7$ -mCrePR マウスを Cre 依存的にジフテリア毒素 A を発現する Eno2-STOP-DTA マウスに掛け合わせ、6 週齢マウスにアンチプロゲステロン RU-486 を投与することにより CrePR の活性化を誘導した。投与後 14 日目には、神経細胞のマーカーである NeuN の免疫染色は線条体においてほぼ完全に消失した。この線条体特異的神経細胞

除去マウスを用いて恐怖条件付けを行った。線条体ニューロンの選択的除去を誘導しても thin rod や rotarod 試験でマウスの協調運動に障害は認められなかった。また、音刺激恐怖条件付け学習にも障害は認められず、恐怖記憶に線条体は関与しないとの従来の研究と同様な結果が得られた。しかしながら、通常の電気ショックより弱いショックを用いた条件付けでは、1-3 時間後の記憶は正常に形成されるが、24 時間後の記憶が減弱した。また、条件付けの 24 時間後すなわち長期記憶が形成された後に線条体ニューロン除去を誘導すると記憶が減弱した。さらに、野生マウスを恐怖条件付けした後、線条体に NMDA 受容体阻害薬 APV あるいは蛋白質合成阻害薬 アニソマイシンを注入したところ、通常の電気ショックによる記憶形成には影響しないが、弱いショックを用いた条件付けでは恐怖記憶の形成が障害された。これらの結果から、線条体は刺激強度が弱い条件下における情動記憶形成に重要な役割を担っており、音刺激恐怖条件付け学習には線条体依存性と非依存性の二種類があることが明らかとなった。

グルタミン酸受容体  $\delta 2$  (GluR  $\delta 2$ ) は小脳プルキニエ細胞特異的に発現し、平行線維-プルキニエ細胞の後シナプス部位に局在している分子である。GluR  $\delta 2$  はシナプス可塑性 (LTD)、シナプス形成と神経回路網形成及び整備に重要な役割を果たしている。小脳プルキニエ細胞特異的 GluR  $\delta 2$ -CrePR マウスと flox-GluR  $\delta 2$  マウスを掛け合わせ、プロゲステロン受容体のアンタゴニストを投与することにより、成熟期において小脳プルキニエ細胞特異的に GluR  $\delta 2$  を欠損させた。免疫電顕による解析から、成熟小脳でシナプス後部の GluR  $\delta 2$  の減少に伴い、平行線維-プルキニエ細胞シナプスにおいてシナプス前部のアクティブゾーンが縮退し、シナプス後部の PSD が膨張する構造変化が引き起こされ、シナプス前部と後部の不一致が生じることを見いだした。さらに、GluR  $\delta 2$  の消失はシナプス結合の切断をもたらした。これらの結果は、成熟した脳のシナプス結合に GluR  $\delta 2$  が必須であることを示している。さらに、GluR  $\delta 2$  を介する蛋白質相互作用によりシナプス前部のアクティブゾーンが制御されていることが示唆された。実際に、GluR  $\delta 2$  がそのアミノ末端領域 (NTD) を介してシナプス形成誘導能を示すことを、小脳顆粒細胞の初代培養を用いて明らかにした。さらに、GluR  $\delta 2$  が Cbln1 を介してシナプス前部の Neurexin と結合し、シナプス形成を制御していることを見いだした。

GluR  $\delta 2$  の C 末端 (T site) には PDZ ドメインを有する PSD-93、PTPMEG、Delphilin、nPIST、S-SCAM が結合する。GluR  $\delta 2$  の T site

を欠失した GluR  $\delta 2\Delta T$  マウスは運動失調を示さず正常に発育した。GluR  $\delta 2\Delta T$  蛋白は野生型 GluR  $\delta 2$  蛋白と同様に平行線維シナプスの後シナプス肥厚部に存在し、GluR  $\delta 2\Delta T$  マウスにおけるシナプスの密度、形態ともに野生型と比べ有為な差は認められなかった。しかしながら、GluR  $\delta 2\Delta T$  マウスにおいては小脳 LTD 誘導の異常と運動学習の障害が観察された。さらに、GluR  $\delta 2\Delta T$  マウスでは登上線維支配領域の遠位方向への拡大と遠位樹上突起において登上線維支配の異所転位が認められた。一方、発達に伴う近位樹上突起での過剰な登上線維の除去過程は正常におこなわれており、GluR  $\delta 2$  が T site を介したシグナル伝達によりプルキニエ細胞における平行線維と登上線維シナプス形成の異種入力線維間競合を調整していることを示唆する。したがって、GluR  $\delta 2$  の T site は小脳 LTD 誘導と登上線維支配領域の調整に重要であることが明らかとなった。

GluR  $\delta 2$  に結合する PDZ 蛋白 Delphilin は GluR  $\delta 2$  と同様な発現分布を示す。すなわち、小脳プルキニエ細胞に特異的に発現し、平行線維シナプスに局在する。Delphilin 欠損マウスでは、小脳回路は正常に形成されたが、平行線維シナプス LTD の誘導閾値が低下していることを見出した。この受容体に結合する分子として発見したデルフィリンもプルキニエ細胞の平行線維シナプスに局在する。デルフィリンを欠損させたマウスでは、シナプスの長期抑圧が起きやすくなっており、縦縞模様スクリーンの動きを追う眼球の動きの適応は正常マウスより速く起こることを見出した。すなわち、視運動性眼球運動の適応という運動学習能力が向上していることを明らかにした。眼球運動の制御を行う神経ネットワークの 1 カ所でシナプス可塑性を亢進させると運動学習が促進されることから、本研究は平行線維シナプスの可塑性が視運動性眼球運動の適応という運動学習において律速となっていることを示唆する。

これらの研究成果により、Cre あるいは誘導可能な CrePR マウスを用いることにより、大脳皮質、海馬、大脳基底核あるいは小脳特異的にシナプス分子を欠損させたり神経細胞を除去することが可能となり、情動記憶形成に線条体が関与するなど学習のシステム制御に関する新知見が得られた。また、特定のシナプス部位でのみシナプス可塑性を亢進させるようなアプローチが記憶・学習を制御する神経ネットワークの働きを理解する上で有効であることも示された。

## 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)

[雑誌論文] (36件)

- (1) Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K. and Mishina, M. (2010) Trans-synaptic interaction of GluR  $\delta$  2 and neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. Cell, in press. 査読有
- (2) Mozhui, K., Karlsson, R.-M., Kash, T., Ihne, J., Norcross, M., Patel, S., Farrell, M., Hill, E., Martin, K., Camp, M., Fitzgerald, P., Ciobanu, D., Sprengel, R., Mishina, M., Wellman, C., Winder, D., Williams, R. W., and Holmes, A. (2010) Strain differences in stress responsivity are associated with divergent amygdala gene expression and glutamate-mediated neuronal excitability. J. Neurosci., 30, 5357-5367. 査読有
- (3) Ikeda, K., Fukushima, T., Ogura, H., Tsukui, T., Mishina, M., Muramatsu, M. and Inoue, S. (2010) Estrogen regulates the expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit epsilon 4 (Grin2d), that is essential for the normal sexual behavior in female mice. FEBS Lett. 584, 806-810. 査読有
- (4) Hashimoto, K., Yoshida, T., Sakimura, K., Mishina, M., Watanabe, M. and Kano, M. (2009) Influence of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation on postnatal development of climbing fiber-Purkinje cell synapses: Lessons from GluR  $\delta$  2 knockout mice. Neuroscience 162, 601-611. 査読有
- (5) Longordo, F., Kopp, C., Mishina, M., Lujan, R. and Luthi, A. (2009) NR2A at CA1 synapses is obligatory for the susceptibility of hippocampal plasticity to sleep loss. J. Neurosci. 29, 9026-9041. 査読有
- (6) Fukushima, F., Nakao, K., Shinoe, T., Fukaya, M., Muramatsu, S., Sakimura, K., Kataoka, H., Mori, H., Watanabe, M., Manabe, T. and Mishina, M. (2009) Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. PLoS ONE 4, e3993. 査読有
- (7) Kishioka, A., Fukushima, F., Ito, T., Kataoka, H., Mori, H., Ikeda, T., Itohara, S., Sakimura, K. and Mishina, M. (2009) A novel form of memory for auditory fear conditioning at a low-intensity unconditioned stimulus. PLoS ONE 4, e4157. 査読有
- (8) Uemura, T. and Mishina, M. (2008) The amino-terminal domain of glutamate receptor  $\delta$  2 triggers presynaptic differentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 377, 1315-1319. 査読有
- (9) Palachick, B., Chen, Y.-C., Enoch, A. J., Karlsson, R.-M., Mishina, M. and Holmes, A. (2008) Role of major NMDAR or AMPA receptor subunits in MK-801 potentiation of ethanol intoxication. Alcohol. Clin. Exp. Res. 32, 1479-1492. 査読有
- (10) Takeuchi, T., Ohtsuki, G., Yoshida, T., Fukaya, M., Wainai, T., Yamashita, M., Yamazaki, Y., Mori, H., Sakimura, K., Kawamoto, S., Watanabe, M., Hirano, T. and Mishina, M. (2008) Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking Delphilin. PLoS ONE 3, e2297. 査読有
- (11) Yasumura, M., Uemura, T., Yamasaki, M., Sakimura, K., Watanabe, M. and Mishina, M. (2008) Role of the internal Shank-binding segment of glutamate receptor  $\delta$  2 in synaptic localization and cerebellar functions. Neurosci. Lett. 433, 146-151. 査読有
- (12) Watanabe, F., Miyazaki, T., Takeuchi, T., Fukaya, M., Nomura, T., Noguchi, S., Mori, H., Sakimura, K., Watanabe, M. and Mishina, M. (2008) Effects of FAK ablation on cerebellar foliation, Bergmann glia positioning and climbing fiber territory on Purkinje cells. Eur. J. Neurosci. 27, 836-854. 査読有
- (13) Kakegawa, W., Miyzaki, T., Emi, K., Matsuda, K., Kohda, K., Motohashi, J., Mishina, M., Kawahara, S., Watanabe, M. and Yuzaki, M. (2008) Differential regulation of synaptic plasticity and cerebellar motor learning by the C-terminal PDZ-binding motif of GluR  $\delta$  2. J. Neurosci. 28, 1460-1468. 査読有

- (14) Brigman, J. L., Feyder, M., Saksida, L. M., Bussey, T. J., Mishina, M. and Holmes, A. (2008) Impaired discrimination learning in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit. *Learn. Mem.* 15, 50-54. 査読有
- (15) Uemura, T., Kakizawa, S., Yamasaki, M., Sakimura, K., Watanabe, M., Iino, M. and Mishina, M. (2007) Regulation of long-term depression and climbing fiber territory by glutamate receptor  $\delta 2$  at parallel fiber synapses through its C-terminal domain in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 27, 12096-12108. 査読有
- (16) Tian, L., Stefanidakis, M., Ning, L., Lint, P. V., Nyman-Huttunen, H., Libert, C., Itohara, S., Mishina, M., Rauvala, H. and Gahmberg, C. G. (2007) Activation of NMDA receptors promotes dendritic spine development through MMP-mediated ICAM-5 cleavage. *J. Cell Biol.* 178, 687-700. 査読有
- (17) Xu, L., Mabuchi, T., Katano, T., Matsumura, S., Okuda-Ashitaka, E., Sakimura, K., Mishina, M. and Ito, S. (2007) Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA receptors. *Nitric Oxide* 17, 18-24. 査読有
- (18) Takemoto-Kimura, S., Ishihara-Ageta, N., Nonaka, M., Adachi-Morishima, A., Mano, T., Okamura, M., Fujii, H., Fuse, T., Hoshino, M., Suzuki, S., Kojima, M., Mishina, M., Okuno, H. and Bito, H. (2007) Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI  $\gamma$ . *Neuron* 54, 755-770. 査読有
- (19) Mishina, M. and Sakimura, K. (2007) Conditional gene targeting on the pure C57BL/6 genetic background. *Neurosci. Res.* 58, 105-112. 査読有
- (20) Aiba, A., Inokuchi, K., Ishida, Y., Itohara, S., Kobayashi, K., Masu, M., Mishina, M., Miyakawa, T., Mori, H., Nakao, K., Obata, Y., Sakimura, K., Shirosihi, T., Wada, K. and Yagi, T. (2007) Mouse liaison for integrative brain research. *Neurosci. Res.* 58, 103-104. 査読有
- (21) Hasegawa, S., Yamaguchi, M., Nagao, H., Mishina, M. and Mori, K. (2007) Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 186, 75-85. 査読有
- (22) Xu, L., Okuda-Ashitaka, E., Matsumura, S., Mabuchi, T., Okamoto, S., Sakimura, K., Mishina, M. and Ito, S. (2007) Signal pathways coupled to activation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord by nociceptin/orphanin FQ. *Neuropharmacology* 52, 1318-1325. 査読有
- (23) Kakegawa, W., Miyazaki, T., Hirai, H., Motohashi, J., Mishina, M., Watanabe, M. and Yuzaki, M. (2007)  $Ca^{2+}$  permeability of the channel pore is not essential for the  $\delta 2$  glutamate receptor channel to regulate synaptic plasticity and motor coordination. *J. Physiol.* 579, 729-735. 査読有
- (24) Kitamura, T., Mishina, M. and Sugiyama, H. (2006) Dietary restriction increases hippocampal neurogenesis by molecular mechanisms independent of NMDA receptors. *Neurosci. Lett.* 393, 94-96. 査読有
- (25) Matsuno, H., Okabe, S., Mishina, M., Yanagida, T., Mori, K. and Yoshihara, Y. (2006) Telencephalin slows spine maturation. *J. Neurosci.* 26, 1776-1786. 査読有
- (26) Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M. and Kirino, Y. (2005) Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit  $\delta 2$  mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res.* 1063, 159-167. 査読有
- (27) Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M. and Kirino, Y. (2005)

- N-methyl-D-aspartate receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit  $\delta 2$  mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023. 査読有
- (28) Yamashita, T., Miyagi, Y., Ono, M., Ito, H., Watanabe, K., Sonoda, T., Tsuzuki, K., Ozawa, S., Aoki, I., Okuda, K., Mishina, M. and Kawamoto, S. (2005) Identification and characterization of a novel Delphilin variant with an alternative N-terminus. *Mol. Brain Res.* 141, 83-95. 査読有
- (29) Wu, Y., Kawakami, R., Fukaya, M., Sakimura, K., Mishina, M., Watanabe, M., Ito, I. and Shigemoto, R. (2005) Target-cell-specific left-right asymmetry of NMDA receptor content in Schaffer collateral synapses in  $\epsilon 1$ /NR2A knockout mice. *J. Neurosci.* 25, 9213-9226. 査読有
- (30) Abe, T., Matsumura, S., Katano, T., Mabuchi, T., Takagi, K., Xu, L., Yamamoto, A., Hattori, K., Yagi, T., Watanabe, M., Nakazawa, T., Yamamoto, T., Sasaki, Y., Suzuki, M., Mishina, M., Nakai Y. and Ito, S. (2005) Fyn-kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr 1472 is essential for maintenance of neuropathic pain. *Eur. J. Neurosci.* 22, 1445-1454. 査読有
- (31) Weitlauf, C., Honse, Y., Auberson, Y. P., Mishina, M., Lovinger, D. M. and Winder, D. G. (2005) Activation of NR2A-containing NMDA receptors is not obligatory for NMDA-receptor dependent long-term potentiation. *J. Neurosci.* 25, 8386-8390. 査読有
- (32) Sato, Y., Kobayashi, E., Murayama, T., Mishina, M. and Seo, N. (2005) Effect of N-methyl-D-aspartate receptor  $\epsilon 1$  subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice. *Anesthesiology* 102, 557-561. 査読有
- (33) Katoh, A., Yoshida, T., Himeshima, Y., Mishina, M. and Hirano, T. (2005) Defective control and adaptation of reflex eye movements in mutant mice deficient in either the glutamate receptor  $\delta 2$  subunit or Purkinje cells. *Eur. J. Neurosci.* 21, 1315-1326. 査読有
- (34) Sakamoto, T., Takatsuki, K., Kawahara, S., Kirino, Y., Niki, H. and Mishina, M. (2005) Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res.* 1039, 130-136. 査読有
- (35) Takeuchi, T., Miyazaki, T., Watanabe, M., Mori, H., Sakimura, K. and Mishina, M. (2005) Control of synaptic connection by glutamate receptor  $\delta 2$  in the adult cerebellum. *J. Neurosci.* 25, 2146-2156. 査読有
- (36) Hirai, H., Miyazaki, T., Kakegawa, W., Matsuda, S., Mishina, M., Watanabe, M. and Yuzaki, M. (2005) Rescue of abnormal phenotypes of the  $\delta 2$  glutamate receptor-null mice by mutant  $\delta 2$  transgenes. *EMBO Reports* 6, 90-95. 査読有

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三品 昌美 (MISHINA MASAYOSHI)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80144351

### (2) 研究分担者

植村 健 (UEMURA TAKESHI)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：00372368

竹内 倫徳 (TAKEUCHI TOMONORI)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：50323613  
(平成17年-平成20年度)

### (3) 連携研究者

なし