

研究種目：基盤研究（S）
研究期間：2006～2010
課題番号：18100003
研究課題名（和文）情動の分子基盤とその高次脳機能と精神神経疾患における役割の解明
研究課題名（英文）Molecular basis for emotion and its role in higher brain functions and psychiatric and neurological disorders
研究代表者
真鍋 俊也（MANABE, Toshiya）
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：70251212

研究分野：総合領域
科研費の分科・細目：神経科学、神経科学一般
キーワード：脳・神経、脳神経疾患、行動学、遺伝子、生理学

1. 研究計画の概要

本研究計画では、恐怖などの情動の発現機構と情動異常が起こる原因を明らかにするために、各種の遺伝子改変マウスを作製し、その機能解析を進める。具体的には、電気生理学的なシナプス機能解析、生化学的解析、個体レベルでの神経行動学的解析を駆使して、情動が発現する分子・細胞機構や恐怖などの情動が記憶される機構、さらには、それらと情動異常を呈する精神神経疾患との関連性などの解明を目指す。

2. 研究の進捗状況

- (1) 視床から扁桃体外側核に入力する興奮性シナプス応答の基本特性を解明するために、これまでに詳しく検討されている海馬 CA1 領域での興奮性シナプス応答と比較しながら、扁桃体外側核での NMDA 受容体シナプス応答とシナプス可塑性を電気生理学的に検討した。扁桃体と海馬のいずれにおいても、NMDA シナプス応答に NR2B サブユニット依存性成分が存在し、その割合は扁桃体のほうが多いことがわかった。
- (2) 情動の発現に関与することが知られているアセチルコリンのシナプス伝達修飾機構を解析した。アセチルコリンは、シナプス前終末に存在するムスカリン性受容体を活性化することにより、神経伝達物質の放出を抑制していることが明らかとなった。M₂ 受容体および M₄ 受容体がそれに関与していることもわかった。
- (3) 本プロジェクトでは、NR2B サブユニ

ットのチロシンリン酸化の恐怖記憶における役割に焦点を当てて実験を進めた。NR2B で最も強くリン酸化される Tyr-1472 をフェニルアラニンに置換したノックインマウスの機能解析を行ったところ、扁桃体外側核での長期増強が、野生型マウスに比べて、変異型マウスで大きく減弱していた。それに合致して、変異型マウスでは音恐怖条件付けに大きな障害が観察された。これらの障害の原因としては、NR2B サブユニットのシナプス部位での局在の異常と CaMKII などの機能分子の結合の異常が関与していることがわかり、これまでまったく知られていなかった NMDA 受容体の新たな機能を明らかにすることができた。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。
（理由）
扁桃体外側核や比較対象となる海馬 CA1 領域におけるシナプス伝達の基本特性や可塑性、神経調節物質による修飾機構などに関する解析は順調に進んでおり、一部はすでに論文発表しているが、それ以外にも、この数年の間に相当数の論文を発表できる見込みである。また、神経行動学的解析についても、スクリーニングや詳細な解析が順調に進展しており、現在、投稿中や投稿準備中の論文が複数ある。それ以外にも、今後、論文にまとめられるプロジェクトも進んでおり、十分に研究成果の情報発信ができるものと考えている。

4. 今後の研究の推進方策

(1)情動が海馬依存性の記憶形成に与える影響、(2)解明した分子機構と精神神経疾患との関連、(3)幼若期のストレスが成熟期の情動に与える影響、などについて研究を進める予定である。また、これまでに開発した遺伝子改変マウスの機能解析で、新たな知見もかなり得られているので、それをさらに発展させていくことも予定している。

5. 代表的な研究成果

(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 13 件)

- Miwa, H., Fukaya, M., Watabe, A. M., Watanabe, M. and Manabe, T. Functional contributions of synaptically localized NR2B subunits of the NMDA receptor to synaptic transmission and LTP induction in the adult mouse CNS. *J. Physiol. (Lond.)* 586:2539-2550, 2008 (peer reviewed).
- Shimizu H., Fukaya, M., Yamasaki, M., Watanabe, M., Manabe, T. and Kamiya, H. Use-dependent amplification of presynaptic Ca²⁺ signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:11998-12003, 2008 (peer reviewed).
- Nakamura, M., Sekino, Y. and Manabe, T. GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 27:1365-1373, 2007 (peer reviewed).
- Bongsebandhu-phubhakdi, S. and Manabe, T. The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* 27:4850-4858, 2007 (peer reviewed).
- Nakazawa, T., Komai, S., Watabe, A. M., Kiyama, Y., Fukaya, M., Arima-Yoshida, F., Horai, R., Sudo, K., Ebine, K., Delawary, M., Goto, J., Umemori, H., Tezuka, T., Iwakura, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T. and Manabe, T. NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. *EMBO J.* 25:2867-2877, 2006 (peer reviewed).

[学会発表](計 26 件)

[図書](計 12 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

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index_japanese.htm

Faculty of 1000 Biology: Must read

Sakisaka et al. Dual inhibition of SNARE complex formation by tomosyn ensures controlled neurotransmitter release. *J. Cell Biol.* 183:323-337, 2008 (F1000 Factor 6.0; October 28, 2008)

(<http://www.f1000biology.com/guardpages/evaluation/1124834//article/article.asp%253Fid%253D1124834%2526view%253D%2526style%253D>)

Nakazawa et al. NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. *EMBO J.* 25:2867-2877, 2006.

(F1000 Factor 6.0; June 1, 2006)
(<http://www.f1000biology.com/guardpages/evaluation/1032493//article/article.asp%253Fid%253D1032493%2526view%253D%2526style%253D>)