

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01013

研究課題名（和文）一酸化炭素を介したドーパミン放出機構の解明とその生物学的役割の同定

研究課題名（英文）DA release that reinforce associative learning

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・脳・神経科学研究分野・副所長

研究者番号：50261839

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,800,000円

研究成果の概要（和文）：現在の学習モデルではドーパミン（DA）作動性神経細胞が無条件刺激情報を記憶中枢に伝達して学習強化が起こると考えられている。ショウジョウバエで嫌悪性匂い条件付け学習を行い、in vivo 脳機能イメージングにより記憶中枢キノコ体への嫌悪情報の伝達経路とDAによる学習強化過程の実体を調べ、嫌悪情報はDAでなく、キノコ体を取り囲むグリア細胞から開口放出されるグルタミン酸（Glu）によりNMDA受容体に伝達されること、学習強化は条件刺激情報と無条件刺激情報が同期入力したキノコ体神経細胞が産生する一酸化炭素（CO）により局所的に放出されるDAにより条件付け後に起こることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドーパミン（DA）は高次脳機能のみならず、運動調節、神経内分泌、視覚など様々な脳機能も調節している。しかしDA神経細胞の数は僅かであり、どのようにして多様な脳機能を個別に制御しているのか依然として不明である。本研究ではDA神経細胞が従来の古典的なシナプス伝達に加えて、シナプス後細胞から誘導されるシグナルにより局所的なシナプス伝達を行うことを示したことに学術的意義があり、放出様式に応じた脳機能制御の実体をさらに解明することで各種精神神経疾患の背景を明らかにできるという社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The prevailing model of associative learning proposes that dopaminergic (DA) neurons transmit unconditioned stimulus (US) information to reinforce learning, while our ex vivo Drosophila functional brain imaging analyses suggest that aversive US information is transmitted to the Drosophila memory center, the mushroom body (MB), by glutamatergic (Glu) neurons. We conducted in vivo brain functional imaging in Drosophila. We found that aversive US was transmitted to the MB and DA neurons by Glu, which was released by ensheathing glia (EG) that surrounds the MB. Furthermore, DA did not reinforce learning during conditioning but instead after conditioning. We found that DA release that reinforces learning was induced by the postsynaptic MB neurons and is highly reminiscent of the on-demand DA release identified in the ex vivo functional imaging. We propose that transmitting US information and reinforcement are distinct processes.

研究分野：神経科学

キーワード：ドーパミン 一酸化炭素 シナプス伝達 ショウジョウバエ リアノジン受容体 オンデマンド放出

1. 研究開始当初の背景

ドーパミン (DA) による強化は動物種を越えて学習に必要な過程となっているが、回路レベルやシナプスレベルでの実体 (いつどのようにして、何が起こるのか) は依然として不明である。匂いと電気ショックを組み合わせたショウジョウバエの嫌悪性匂い条件付けにおいても、DA による学習強化は必須の過程であり、D1 受容体の変異体や記憶中枢キノコ体へ投射する DA 神経細胞からの DA 放出を停止させた組み換え体では匂い嫌悪学習が成立しない。これまでの行動心理学、行動遺伝学的解析から、嫌悪性匂い条件付けにおいては無条件刺激 (上記嫌悪性条件付けでは電気ショック) 情報を DA が記憶中枢に伝達することで学習を強化すると考えられてきた。即ちこのモデルでは、ショウジョウバエの記憶中枢キノコ体にコリン作動性神経により匂い情報が、DA 作動性により嫌悪 (電気ショック) 情報が伝達され、これら二つの経路からの同期した入力によりキノコ体神経細胞で匂い情報と嫌悪情報が連合して記憶情報が形成され、記憶に関連したシナプス可塑性が起こる (記憶がコードされる) と考えられてきた。

我々はキノコ体を中心としたこれら神経細胞で構成される神経回路の動作機序を明確にするため単離した脳を用いた *ex vivo* 脳機能イメージング解析を行い、キノコ体への匂い情報伝達経路がニコチン酸受容体を介したコリン作動性入力であることを確認した一方で、嫌悪情報伝達経路は DA 作動性ではなく、NMDA 受容体を介したグルタミン酸 (Glu) 作動性入力であることが示唆された。さらにコリン作動性の匂い情報伝達経路と嫌悪情報伝達経路の NMDA 受容体を同期して刺激すると、同期入力を受けたキノコ体神経細胞に対して局所的に起こる新たな DA 放出機序を見出した。この局所的に放出された DA により、同期入力を受けたキノコ体神経細胞でシナプス伝達が亢進することから、この新規放出機序をオンデマンド放出と名付けた。さらにキノコ体への同期入力からオンデマンド DA 放出に至る過程の分子機構を調べたところ、同期入力を受けたキノコ体が一酸化炭素 (CO) を産生すること、CO は前シナプス DA 放出部位のリアノジン受容体を活性化し、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫から Ca^{2+} を流出させることが分かり、この流出した Ca^{2+} により DA が CO を産生したキノコ体神経細胞に放出されることが分かった。一方嫌悪情報伝達経路は DA でなく Glu であることが示唆されたがキノコ体に投射する Glu 作動性神経細胞は同定されていない。

2. 研究の目的

上記の結果は *ex vivo* 脳機能イメージング解析で得られたものである。本研究の目的は (1) 実際の嫌悪性連合学習において、嫌悪情報を伝達する Glu 経路は何か? (2) オンデマンド DA 放出が生体で連合学習に関与しているのか? などを明らかにすることにある。Glu 神経細胞のマーカーに小胞 Glu 輸送体 (VGLUT) があるが、既知の VGLUT 陽性神経細胞でキノコ体に投射するものは見出されていない。本研究により *ex vivo* 脳機能イメージング解析で存在が示唆された Glu 作動性神経細胞を新たに同定するとともに、同じく *ex vivo* 脳機能イメージング解析で見出された新規 DA 放出が学習強化シグナルとして働く可能性を検証して、DA による学習強化モデルの更新を試みる。

3. 研究の方法

(1) 嫌悪情報伝達経路の同定: DNA 配列データベースを用いて、既知のショウジョウバエ VGLUT、マウス VGLUT と相同性を持つ遺伝子を検索し、その遺伝子産物が Glu 輸送能、抗体を作製して脳内発現部位の同定などを行い、当該遺伝子がキノコ体に投射する神経細胞に発現する新規 VGLUT であることを明らかにする。続けて行動遺伝学的解析を行い、当該遺伝子が連合学習に必要なことを調べる。顕微鏡下にハエを固定して *in vivo* 脳機能イメージングを行い、同定した Glu 作動性神経細胞が嫌悪性連合学習に必要な嫌悪情報をキノコ体に伝達していることを検証する。

(2) 学習過程における DA 放出機序の解析と DA による強化機構の解明: 先ず嫌悪性匂い条件付けのいつどのタイミングで放出される DA が条件付けによる連合学習を強化するか、可逆的に DA 放出を停止できる熱遺伝学的手法を用いて明らかにする。次に顕微鏡下にハエを固定して in vivo 脳機能イメージングを行い、嫌悪性匂い条件付けの学習・保持・想起の各過程で DA 放出と DA 終末での Ca^{2+} 応答を調べ、匂い単独呈示、ショック単独呈示の時の応答と比較するとともに、先の行動遺伝学的解析の結果に対応した DA 放出が起こるか検証する。続けてオンデマンド放出への関与が見出されたキノコ体神経細胞の NMDA 受容体、一酸化炭素合成酵素と DA 神経細胞のリアノジン受容体がそれぞれ学習強化に対応する DA 放出に関与するかを調べる。

4. 研究成果

(1) 嫌悪情報伝達経路の同定

嫌悪感覚情報が DA でなく Glu により伝達されることが示唆されたが、既存のショウジョウバエ VGLUT 陽性神経細胞で MB に投射している Glu 作動性神経細胞はなかった。そこで新規の Glu 作動性神経細胞の同定を行い、そのなかから嫌悪感覚情報を MB に伝達するものを調べた。

新規小胞グルタミン酸輸送体の同定: 既存のショウジョウバエ VGLUT と相同性の高い遺伝子をデータベース検索から見出し、その遺伝子産物が VGLUT 同様、人工膜小胞で VGLUT として機能することを明らかにした。既知の VGLUT を DVGLUT1、新たに見出した VGLUT を DVGLUT2 と命名した。DVGLUT2 の発現部位を調べたところ、意外なことに神経細胞でなく、キノコ体を取り囲むグリア細胞 (EG) に発現していること (図 1) EG で DVGLUT2 をノックダウンすると嫌悪性匂い条件付けが顕著に抑制されるのに対して、神経細胞や他のグリア細胞でノックダウンしても嫌悪性匂い条件付けは正常に成立することが分かった。

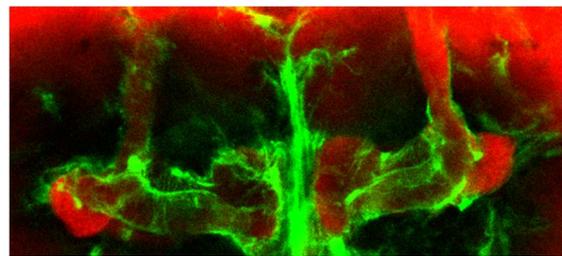


図 1: キノコ体 (赤) を取り囲むグリア細胞 (緑)

EG による嫌悪情報の伝達機序の解明: 次にキノコ体に Glu センサーを発現して、Glu が匂いでなく嫌悪刺激に対応して放出されること、EG からのシナプス小胞開口放出を人為的に熱遺伝学的手法により停止させると嫌悪刺激に応じた Glu 放出が消失することなどから、ショックに

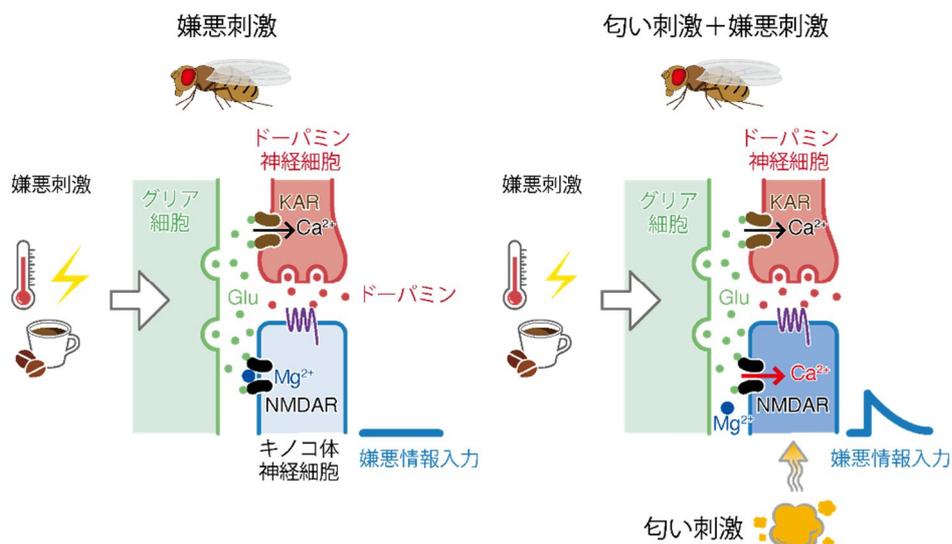


図 2 グリア細胞による嫌悪情報伝達と連合学習 キノコ体を取り囲むグリア細胞から放出されたグルタミン酸 (Glu) はドーパミン神経細胞のカイニン酸受容体 (KAR) とキノコ体神経細胞の NMDA 受容体 (NMDAR) に結合するが、NMDA 受容体を介した Ca^{2+} 流入は匂い刺激で興奮した右側のキノコ体神経細胞でしか起こらない。

対応してEGからGluが放出されることが示された。さらに嫌悪情報のキノコ体への入力がMg²⁺ブロック特性を持つNMDA受容体を介することに対応して、ショック単独ではキノコ体のCa²⁺応答が起こらないが、匂い呈示と同期させてショックを与えるとCa²⁺応答が起こること、また細胞外Mg²⁺を低下させるとショック単独でもCa²⁺応答が起きた。これは匂い呈示によりキノコ体神経細胞が脱分極したことでNMDA受容体のMg²⁺ブロックが解除され、EGから放出されたGluによりNMDA受容体が活性化されてCa²⁺流入が起きたことを示唆している(図2)。これまでの研究から嫌悪刺激に応じてDAが放出されることが報告されており、これが連合学習では強化シグナルとなることが示唆されている。実際、ショック呈示に対応してDAが放出されることを我々も確認したが、実はこのDA放出がEGから放出されたGluによるDA神経細胞のカイニン酸受容体の活性化によることが分かった(図2)。さらにDA神経細胞のカイニン酸受容体をノックダウンしても嫌悪性匂い条件付けは正常に成立した。以上の結果から嫌悪性連合学習に必要な嫌悪情報の伝達は、ex vivo脳機能イメージング解析で予想された通り、DAでなくEGからNMDA受容体に放出されるGluによること、さらに嫌悪情報の伝達とDAによる学習強化は別の過程であることが示唆された。

(2) 学習過程におけるDA放出機序の解析とDAによる強化機構の解明

これまでの研究から学習強化はDAによる無条件刺激情報の伝達自体と考えられてきた。しかしex vivo脳機能イメージング解析と、上記の嫌悪情報伝達経路の同定から、このモデルの修正が必要なことが示唆された。そこで学習強化を担うDA放出を同定するとともに、学習モデルの更新を試みた。

学習強化を担うDA放出タイミングの同定：こ

れまでの嫌悪性匂い条件付けの解析から、D1受容体の欠失変異体や、DA神経細胞からの放出を停止した組み換え体では学習が成立しないことが分かっていた。ではどのタイミングで、どこに放出されるDAが学習強化を担うのか?を明らかにするため、可逆的にシナプス伝達を阻害できる熱遺伝学的手法を用いて、DA神経細胞の各投射領域において、色々なタイミングでDA放出を停止して調べた。その結果、条件付け中に放出されるDAでなく、条件付け後にキノコ体のγlobe基底(γ1)領域(図3)に放出されるDAが学習強化を担うことが示唆された。

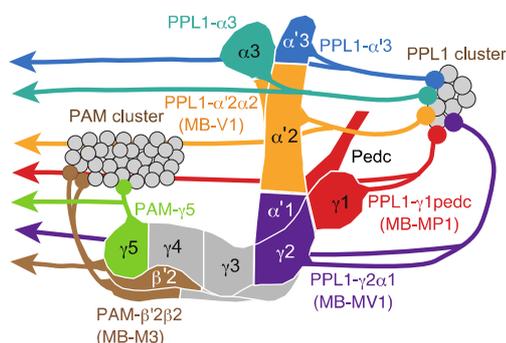


図3 PPL1とPAMクラスターからキノコ体に投射するDA神経細胞キノコ体はα1-3, α'1-3, γ1-5などの機能的な区画に分けられる

学習強化を担うDA放出のイメージング解析：では条件付け中だけでなく、条件付け後もDAは放出されるのか?を明らかにするため、顕微鏡下に固定したショウジョウバエで匂いと電気ショックを組み合わせた嫌悪性匂い条件付けを行い、キノコ体に放出されるDAのin vivoイメージング解析を、γ1領域を中心に行った。DA放出は匂い単独とショック単独でそれぞれで起きたが、匂いとショックを同時与える嫌悪性匂い条件付けを行うと、条件付け中のDA放出に加えて、条件付け後も放出が持続し、条件付け中のDA放出量も匂い単独、ショック単独の放出量の合算より多くなっていた。学習強化に必要なGs結合型D1受容体は活性化により細胞内cAMPの産生を上昇させる。そこで条件付けに応じたキノコ体cAMP産生を調べたところ、匂い単独、ショック単独呈示で上昇するcAMPより匂いとショックを同時に呈示した条件付けによりさらに大きな上昇が見られ、これが条件付け後も持続することが分かった。この結果から匂いと嫌悪情報の連合により誘導されるDAの放出があり、それが条件付け後も持続することで学習が強化されることが示唆された。

連合依存性に起こるDA放出の放出機構の解明：匂いとショックの同期呈示によりおこる連合依存性のDA放出は、ex vivo脳機能イメージング解析で見出されたオンデマンドDA放出に

放出条件がよく似ている。そこで DA 感受性プローブをキノコ体に発現した個体で顕微鏡下に嫌悪性匂い条件付けを行い、オンデマンド放出に至るキノコ体での NMDA 受容体 (NR) の活性化、CO 産生、DA 神経細胞でのリアノジン受容体 (RyR) の活性化の各過程を遺伝学的手法により阻害して、嫌悪性匂い条件付けによる DA 放出に対する影響を調べた。その結果、キノコ体で NMDA 受容体または CO 産生酵素をノックダウンした系統、DA 神経細胞でリアノジン受容体をノックダウンした系統いずれにおいても、匂い条件付けに応じて起こる条件付け中から条件付け後の DA 放出が顕著に障害されていた。一方、匂いを単独で、ショックを単独で呈示したときの DA 放出に、各ノックダウン系統で大きな変化がなかった。さらにキノコ体に投射する DA 神経細胞に DA プローブを発現した個体で DA 放出を調べたところ、こちらも上記過程の阻害により、条件付けに応じて起こる条件付け中から条件付け後の DA 放出は顕著に障害された一方で、

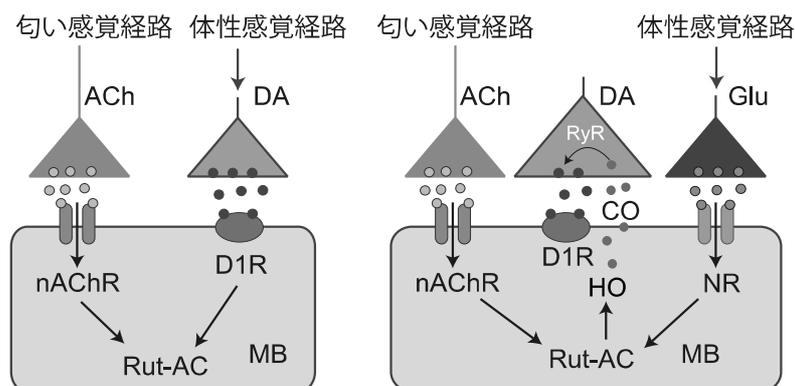


図4 これまでの学習回路モデル(左)と in vivo イメージングで確認された新たな回路モデル(右) 匂い情報の入力と体性感覚経路を介した嫌悪情報が同期して入力したキノコ体神経細胞では CO 産生酵素 (Heme Oxygenase)により CO が産生され、逆行性に局所的な DA 放出が誘導される

匂い単独またはショック単独での呈示に応じた DA 放出は障害されなかった。これらの結果から in vivo においてもオンデマンド DA 放出が起こり、これが学習を強化することが示唆された (図4)。

DA による学習強化の実体：ここまでの結果から DA による学習強化は学習中でなく、学習後に起こること、学習後にも持続する DA 放出はオンデマンド放出であることが示唆された。では学習強化の実体とはなにか？を明らかにするため、次の二つの可能性を調べた。第一の可能性では学習直後は未だ学習が成立せず学習後の DA により学習が成立する。第二の可能性では DA がなくとも学習は一旦成立するがその後の DA 供与がないと消失してしまう。これらの可能性を検討するため、まず野生型で条件付け直後と条件付け 3 分後の記憶を調べたところ、条件付け直後の記憶スコアは条件付け 3 分後の記憶スコアと変わらず高かった。この結果から、条件付け直後で学習は成立することが示唆された。次に条件付けから記憶テストまで、熱遺伝学的手法により DA 放出を止めた状態で行ったところ、DA 不在でも条件付け直後の記憶スコアは高かったが、この状況では条件付け 3 分後の記憶スコアは大きく低下していた。以上の結果から DA による学習強化の実体は、学習形成でなく、一旦形成された学習の維持にあることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 5件）

1. 著者名 Miyashita Tomoyuki, Murakami Kanako, Kikuchi Emi, Ofusa Kyouko, Mikami Kyohei, Endo Kentaro, Miyaji Takaaki, Moriyama Sawako, Konno Kotaro, Muratani Hinako, Moriyama Yoshinori, Watanabe Masahiko, Horiuchi Junjiro, Saitoe Minoru	4. 巻 382
2. 論文標題 Glia transmit negative valence information during aversive learning in Drosophila.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eadf7429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.adf7429	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 Mari, Kuromi Hiroshi, Shindo Mayumi, Sakata Nozomi, Niimi Naoko, Fukui Koji, Saitoe Minoru, Sango Kazunori	4. 巻 26
2. 論文標題 A Drosophila model of diabetic neuropathy reveals a role of proteasome activity in the glia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106997 ~ 106997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106997	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 Naganos S, Ueno K, Horiuchi J, Saitoe M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Dopamine activity in projection neurons regulates short-lasting olfactory approach memory in Drosophila.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 4558-4571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15766.	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 Motomi Matsuno, Minoru Saitoe.	4. 巻 Aging Mechanisms II
2. 論文標題 Age-related memory impairments are caused by alterations in glial activity at old ages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Springer	6. 最初と最後の頁 267-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-16-7977-3_16	査読の有無 無
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 Minoru Saitoe, Shintaro Naganos, Tomoyuki Miyashita, Motomi Matsuno, Kohei Ueno	4. 巻 178
2. 論文標題 A non-canonical on-demand dopaminergic transmission underlying olfactory aversive learning.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.12.008	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 Morstein J, Hofler D, Ueno K, Jurss JW, Walvoord RR, Bruemmer KJ, Rezgui SP, Brewer TF, Saitoe M, Michel BW, Chang CJ.	4. 巻 142
2. 論文標題 Ligand-Directed Approach to Activity-Based Sensing: Developing Palladacycle Fluorescent Probes That Enable Endogenous Carbon Monoxide Detection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc	6. 最初と最後の頁 15917-15930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c06405.	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, Morstein J, Ofusa K, Naganos S, Suzuki-Sawano E, Minegishi S, Rezgui SP, Kitagishi H, Michel BW, Chang CJ, Horiuchi J, Saitoe M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Carbon monoxide, a retrograde messenger generated in post-synaptic mushroom body neurons evokes non-canonical dopamine release.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 3533-3548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2378-19	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 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- κ 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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Maximiliano Martinez-Cordera, Minoru Saitoe, Hiroshi Kuromi
2. 発表標題 A subset of 5HT neurons integrates sensory information to induce emotional contagion in Drosophila.
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shintaro Naganos, Kohei Ueno, Tomoyuki Miyashita, Minoru Saitoe
2. 発表標題 The physiological roles and molecular mechanisms of two modes of dopamine release regulating classical conditioning.
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上野 耕平、齊藤 実
2. 発表標題 ショウジョウバエにおける記憶形成のタイミングを知る神経メカニズム
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Maximiliano Martinez-Cordera, Hiroshi Kuromi, Kohei Ueno, Minoru Saitoe
2. 発表標題 Drosophila visually evokes aversive contagion by a subset of serotonergic neurons.
3. 学会等名 記憶研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Motomi Matsuno, Nozomi Uemura, Tomoyuki Miyashita, Mayumi Kimura, Kyoko Ofusa, Junjiro Horiuchi, Minoru Saito
2. 発表標題 Increased dopamine neuron activity after learning causes age-related memory generalization.
3. 学会等名 第46回分子生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinori Suzuki, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Neuromolecular basis for flexible motor control in Drosophila.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motomi Matsuno, Tomoyuki Miyashita, Kotaro Konno, Kyohei Mikami, Junjiro Horiuchi, Masahiko Watanabe, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Localization of dopamine receptors and dopamine transporter in adult Drosophila brain.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shintaro Naganos, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Neuronal mechanisms underlying post-associative dopamine release for olfactory memory consolidation
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hinako Muratani, Tomoyuki Miyashita, Shintaro Naganos, Tomomi Matsuno, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Integration of NMDA and Dopamine Receptor Signals in olfactory aversive conditioning.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Ueno, Shintaro Naganos, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 ショウジョウバエの匂い連合学習における2つのドパミン放出様式
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shintaro Naganos, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Post-associative dopamine release works as a reinforcer for classical conditioning.
3. 学会等名 記憶研究会2023 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoyuki Miyashita, Emi Kikuchi, Shintaro Naganos, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Mg ²⁺ block of NMDA receptor not only acts as a coincidence detector but also as sequence detector in associative learning
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Ueno, Shintaro Naganos, Minoru Saitoe,
2. 発表標題 Dopamine released by on-demand transmission after associative stimulation is the reinforce signal in Drosophila memory formation
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shintaro Naganos, Minoru Saitoe.
2. 発表標題 Neuronal activity of mushroom body output neurons underlies dopamine release for olfactory aversive learning
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松野元美、上村望、宮下知之、堀内純二郎、齊藤実
2. 発表標題 ショウジョウバエ加齢体での記憶汎化を担うドーパミン作動性神経細胞群
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野 耕平、 齊藤 実
2. 発表標題 オンデマンドドーパミン放出機構の記憶における役割とその意義
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長野 慎太郎、齊藤 実
2. 発表標題 連合後ドーパミン放出による嫌忌性匂い連合学習の強化と想起
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

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43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minoru Saitoe.
2. 発表標題 On-demand DA release is involved in olfactory aversive learning
3. 学会等名 Synapse and System Plasticity of Learning and Memory Meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 齊藤 実	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 112
3. 書名 医学のあゆみ 279巻11号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

学習記憶プロジェクトHP
<https://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
研究分担者	上野 耕平 (UENO Kohei) (40332556)	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・副参事研究員 (82609)	
研究分担者	宮下 知之 (MIYASHITA Tomoyuki) (70270668)	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・主席研究員 (82609)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------