

Yamawaki S, Doya K: Relationship between brain activation during GO/NOGOtask and impulsiveness: A fMRI study. Neuroscience 2002 ,Orlando USA, November 3-7, 2002.

H. 知的所有権の出願・取得状況  
なし

MEGによる脳機能研究とその画像解析に関する研究

分担研究者 西谷 信之 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所  
感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究室長

**研究要旨** ストレス負荷による海馬領域の活動への影響と、その大脳皮質への伝播における機能的ニューラルネットワークを示唆した過年度の結果に基づき、脳磁場（MEG）およびダイナミック磁気共鳴分光法（dynamic MRS）の非侵襲的手法を用いて、大脳皮質特定領域、特にソーシャルコミュニケーションに関わる領域の脳活動に対するストレス性負荷の影響を、健常者およびコミュニケーション障害、模倣障害を有する患者において解明した。その結果ストレス性負荷度の高い刺激に対する左右前頭葉皮質間、ならびに健常者と障害者において、その応答に差異が生じていることを、磁気生理学的、神経化学的に明らかにした。このことは、ストレス性疾患におけるヒト生体脳の活動の、非侵襲的臨床評価を可能にし、生体脳におけるストレス適応破綻機序の神経薬理的解明と疾患予防・治療とその評価に道を開くものである。

A. 研究目的

3年次における本分担研究では、脳磁場計測（MEG）、ダイナミック磁気共鳴分光法（dynamic MRS）を用いて、ヒト生体脳におけるストレス性負荷に対する、大脳皮質の処理メカニズムを非侵襲的に解明することを目的とした。

B. 研究方法

1. ストレス性刺激におけるヒト大脳皮質活動の変化

(1) 脳磁場計測による研究

10名の健常成人（男性：4名、女性：6名、年齢：平均24歳、全員右利き）、および8名（男性：6名、女性：2名、年齢：平均29歳、7名右利き、1名両利き）のコミュニケーション障害、模倣障害を有するアスペルガー症候群の患者を対象に、ストレス性負荷に対する大脳皮質の活動を評価した。

刺激は、研究分担者の顔写真で口唇の形状を変えた写真を用いた。口唇形状は、（1）「あ」・「い」・「う」の語音の形状と、（2）語音への変換が不可能な形状とした（図1）



(図1)

また（3）対照として口唇形状の変形のない写真を用いた（図1中央）。刺激写真は、遮蔽室外に設置した液晶プロジェクター（VistaGRAPHX2500（ELECTROHOME社製ELECTRONICS,Canada））介して、実験室内の被験者の1m前方の黒背景のスクリーン上に投影した。刺激呈示間隔を3.0—6.0秒、呈示時間0.15秒で、それぞれの写真組みにおいて、無秩序な順で被験者に呈示した。刺激制御は、遮蔽室外のパーソナルコンピュータ（NEC製、PC-98）上のプログラム Multi Stimu（メディカルトライシステムズ社製）にて行った。

被験者への課題として、（1）口唇形状の観察、（2）口唇形状の模倣、および（3）被験者自ら口唇形状作成するものとした。また記録中、体動・瞬目を可能な限り抑制するよう指示した。組写真の呈示順、課題順は、被験者間で偏りがないように平均化した。

脳磁場記録は、306チャンネル全頭型MEG（Neuromag社製、Helsinki、Finland）を用いて、静穏な磁気遮蔽室内で実施し、各記録時間は5分間とした。被験者は計測装置直下で座位を保持し、頭部を計測機器に密着し固定した。頭部の機器に対する位置を、頭皮上に装着した頭部位置指示コイルからの信号を各記録開始時に計測し統一した。口輪筋活動をモニターするために、口輪筋周囲に2個の、また眼球運動と瞬目を監視するために、右眼裂外側部と下部に2個のAg/AgCl皿電極を接着した。通過周波数帯域を、脳磁場・口輪筋運動・眼球運動に対して0.03-260 Hz、標本周波数を100Hzとした。脳磁場計測中、瞬目と被験者の意識レベルの監視のために、各チャンネル

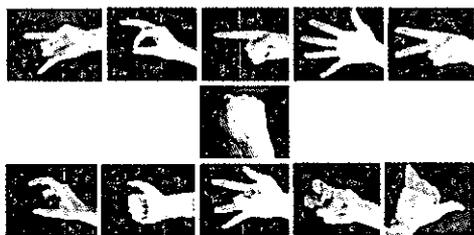
の波形をモニターし、瞬目過多や意識レベル低下時にはインターフォンにて被験者に注意を喚起した。

解析は、観察・模倣課題においては、刺激呈示開始時を、また自ら作成する課題では、口輪筋からの筋電図の立ちあがりを中心とし、刺激前 1.0 秒から刺激後 1.0 秒間で、脳磁場波形をOff-lineにて加算平均した。振幅は刺激前1.0—0.8 秒を基準とした。加算平均した波形の再現性を確認し、等価電流双極子モデルによる多電流源モデル (Hamalainen et al., 1993; Nishitani et al., 1998, 1999, 2000) を用いて、活動源の推定を行い、各被験者の頭部MRIに重畳した。

## (2) ダイナミック磁気共鳴分光法による研究

初年度より開発してきた刺激呈示を起点とし記録を行うダイナミックMRSを、1.5 T、<sup>1</sup>H-MRI (TR 1500, TE 135) において継続して行なった。被験者は、脳磁場計測に参加した10名の健常成人である。

刺激として、脳磁場計測と同様に動きを示唆する静止写真を用いた。(1) 言語への変換の容易な手指の形状、(2) 日本手話の手形より採用した、言語への変換が困難な手指の形状、そして対象として(3) 手指を閉じた「グ」の手指の写真とした(図2)。



(図2)

刺激呈示間隔、呈示時間は脳磁場計測と同様にし、パーソナルコンピュータ上のSTIM (Neuroscan, El Paso, USA) で制御し、液晶プロジェクター (Sony) を介してスクリーン上に、それぞれの写真組みにおいて、無秩序な順で被験者に呈示した。被験者にはHead Coil 上に設置した鏡を通して、刺激写真の手指形状の(1) 観察、(2) 模倣、および(3) 被験者自ら形状を作成するものとした。

記録は、被験者頭部画像の撮像を、通常のT1-weighted image で最初に行った。これを基に、1x2x1 センチ立方の関心領域を左側後部ブローカ野 (BA44 & 45) に設定した。水抑制後、傾斜磁場調整を行い、Shimming Level を6-10 Hz に調整した。1回の検査における刺激呈示回数は150回とした(記録時間5分)。

撮像を開始は、水抑制に要する時間と、頭皮上脳波や脳磁場における応答潜時 (Nishitani et al., 2000, 2002) を考慮し、刺激呈示開始時から100ミリ秒毎に遅延時間を設定し記録した。

求められた MRS に対して、残存する水成分の制御を行った後、Choline-compound (Cho、分光周波数 3.20 ppm)、Creatine-compound (Cr、3.00 ppm)、N-acetylaspartate (NAA、2.01 ppm)の分光周波数を含む周波数帯域で基線補正を行った上で高速フーリエ変換ならびに Gaussian 変換した後に、各スペクトルの積分値を算出した。その後安静時の Cho、Cr、NAA の各物質の値に対する課題負荷時の相対値を統計処理した。

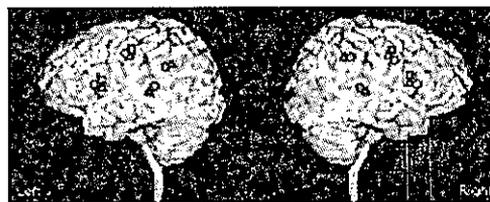
## (倫理面への配慮)

研究概要に関して所属機関の倫理委員会に計り審査を受けた。被験者から、口頭ならびに文書にて研究の概要説明を充分に行い、インフォームドコンセントを徹底した。被験者の個人情報等に係るプライバシーの保護ならびに如何なる不利益も受けないように十分に配慮した。磁気遮蔽室内で実施する検査に対しては、遮蔽室内に他の検査者が同室し、安全の確保に努めた。

## C. 研究結果

### (1) ストレス性刺激におけるヒト大脳皮質活動の変化

健常者において、観察、模倣の課題において、両側半球の後頭部視覚野 (Brodmann: BA18)、上側頭溝(BA22)、下頭頂部(BA40)、後下前頭部(BA44/45)、一次運動野(BA4)の順に活動が認められた。一方自ら形状を作成する課題(実行)では、後下前頭部(BA44/45)、一次運動野(BA4)のみに活動が認められた(図3)。



(図3)

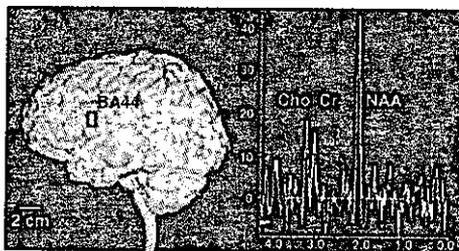
それぞれの領域の活動は、観察、模倣課題において、上側頭溝(BA22)が最大であったが、両者において有意差は認められなかった。一方後下前頭部(BA44/45)、一次運動野(BA4)は、模倣時に最も活動し、観察、実行課題間には有意差なく同等な

活動であった。この関係は左右半球において同様に認められた。一方、有意差は認めなかったものの、課題に関係なく、左後下前頭部では言語変換容易な刺激に対する応答が、右後下前頭部では言語変換困難な刺激に対する応答が優位であった。

次にソーシャル・コミュニケーション障害・模倣障害を有するアスペルガー症候群の患者における両側半球の後頭部視覚野(Brodmann: BA18)、上側頭溝(BA22)、下頭頂部(BA40)の活動は、健常者と同様であったが、特に右半球の後下前頭部(BA44/45)および一次運動野(BA4)において、応答時間の遅延と活動強度の低下が認められた。

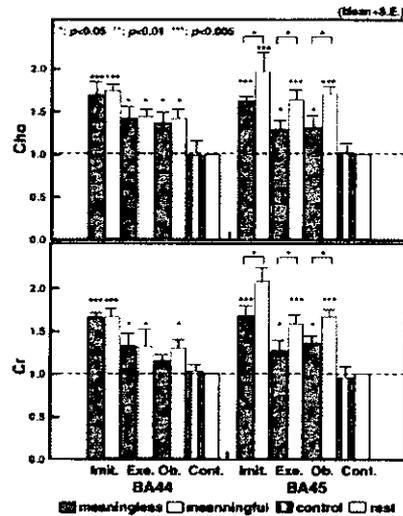
## (2) ダイナミック磁気共鳴分光法による研究

左後下頭頂部(ブローカ野)のBA44とBA45に計測領域を設定した(図4左)。そのいずれの領域においても、Cho、Cr、NAAのスペクトラムは、それぞれ3.20、3.00、2.01ppmに認められた(図4右)。



(図4)

図5は、それぞれの領域の、安静時(Control)に対する各課題時におけるChoとCrの相対比を示している。BA44およびBA45のいずれにおいても、言語変換可能・不可能のいずれの手指の模倣課題遂行時においてもChoとCrが最大であり、観察、実行課題においては同等レベルに増加していた。さらにいずれの課題においても、BA44では両手指形状に対して有意差は認められなかったが、BA45においては言語変換可能な手指形状に対する課題において、有意にChoとCrの代謝が増加していた。



(図5)

## D. 考察

2年次に示唆した海馬-辺縁系-大脳皮質間の機能的投射経路の関りの結果から、ストレス性負荷(言語変換可能・不可能な刺激、観察・模倣・実行の課題)の程度(刺激と課題の難易度)に対する、ヒト大脳皮質、特に後下前頭部BA44/45の活動変化を、健常者ならびにアスペルガー症候群の患者において、MEG、ダイナミックMRSを用いて、神経生理学的、神経化学的に非侵襲的に明らかにした。

MEGによる活動強度の上昇は、興奮性シナプス後電位の上昇を反映しており、この変化は、ダイナミックMRSにより示されたシナプスにおける神経伝達物質アセチルコリンの代謝と、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の亢進により説明される。このことから、本研究で得られたMEGとダイナミックMRSの結果は、相補的にストレス性負荷の程度(刺激と課題の心的難易度)に対する、左右大脳半球間、大脳皮質間(BA44 vs. BA45)の応答変化・応答の分化を示している。またアスペルガー症候群において右半球の機能障害が強く示唆されたが、この結果はこれまで示唆されてきたものに合致する。健常者においては、実行課題よりも心因的にも容易と判断され、脳活動も上昇していた模倣課題においても、アスペルガー症候群では後下前頭部(BA44/45)および一次運動野(BA4)の活動が遅延・低下していた結果は、アスペルガー症候群の成因を示唆するのみならず、ストレス性負荷による特定の脳部位の機能破壊を示唆するものと考えられる。

## E. 結論

ストレス性負荷・刺激によるヒト脳活動の変化を、MEG、ダイナミックMRSにより非侵襲的に評価した。

大脳皮質のストレス性負荷に対する機能解明研究の結果から、ヒト脳は課題の難易度に対応した応答をすることでストレス性負荷を分散し、ストレス適応破綻を回避していることが示唆された。本研究に用いた手法により、ストレス性疾患におけるヒト生体脳の活動の、非侵襲的臨床評価を可能にし、生体脳におけるストレス適応破綻機序の神経薬理的解明と疾患予防・治療とその評価に道を開くものである。

#### F. 健康危機情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

1. Nishitani, N. and Hari, R.: Viewing lip forms: cortical dynamics. *Neuron* 36:1211-1220, 2002.
2. Nishitani, N.: Diagnosis of higher brain dysfunction by MEG. *SoGo Rehabilitation*. 11:1019-1024, 2002.
3. Nishitani, N.: Role of Broca area studied by MEG. *Advances in Neurological Sciences*. 247: 891-896, 2002.
4. Nishitani, N.: Non-invasive estimation of *in vivo* neurochemical dynamics. (under revision).
5. Nishitani, N.: Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments. (under revision).  
Nishitani, N., Avikainen, S. and Hari, R.: Abnormal activation of Broca region during Imitation in Asperger syndrome. (in submission).
6. Nishitani, N.: Neurochemical assessments of human mirror neuron system (in submission).

##### G-2. 学会発表

1. Nishitani N, Maeno M: Neurochemical Dynamics in Human Hippocampus. 8<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. (June, 2002 in Sendai).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

以下全て、特になし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## ストレス負荷時の神経細胞アクチン骨格再構成に関する研究

分担研究者 尾藤 晴彦 東京大学大学院医学系研究科 助教授

**研究要旨** ストレス負荷による部位特異的な神経細胞形態変化を早期に検出できる GFP-actin プローブを用い、まず海馬培養神経細胞において、ストレス負荷を模した種々のカルシウム負荷刺激により、NMDA 受容体を介した  $Ca^{2+}$  流入によりのみ、樹状突起スパインで細胞形態変化が誘導されるメカニズムを明らかにした。また、GFP-actin を海馬錐体細胞に発現するトランスジェニックマウスを作成し、そのホモ化を完了し、繁殖を開始した。これを用い、今後、生きた成体マウスにおけるストレス負荷時の神経形態変異ならびに細胞骨格動態を可視化できることが期待される。

### A. 研究目的

ストレスが持続化すると、生体恒常性の破綻を来し、様々な疾患罹患のリスクを著しく増悪させることが知られている。現代の高齢化社会においては、ストレスが引き起こす健康障害の増悪の阻止ということは緊急課題である。ストレスにさらされた個体の脳内部では、様々なシグナル伝達経路が活性化され、神経伝達・神経回路の機能を修飾すると考えられている。しかしながら、そのような分子修飾の詳細については、ほとんど解明されていない。

ストレス負荷が強すぎると、海馬を中心とした領域で非可逆的な神経細胞死に至る前病変として、可逆的な神経細胞形態、とくに樹状突起の平坦化が顕著に引き起こされるとの報告がある。我々は、このような細胞レベルでの可逆的なストレス病変の分子機構を探索することにより、不可逆性の病変への進行を阻止できる可能性が見いだされるのではないかと考え、ストレス負荷時の神経細胞アクチン再構成に関する研究を行うことにした。

すでに今までの知見により、GFP-actin 分子を用いて、樹状突起内アクチン細胞骨格を可視化できることが明らかになっている。そこで以下の2つの実験システムを構築することとした。

1) 初代海馬神経培養系における過剰な神経興奮負荷時に樹状突起アクチン細胞骨格がどのような挙動をとるのかを観察し、その詳細な分子機序を解析する。

2) トランスジェニックマウスに GFP-actin を神経細胞特異的に強制発現させ、ストレス病態モデルにおける樹状突起

アクチン細胞骨格病変形成機構について探索できるモデル動物を作成する。

両システムを通して得られた知見を元に、樹状突起病変の進行を阻止する治療法の開発が期待される。

### B. 研究方法

#### B-1. GFP-actin 発現アデノウイルスを用いた過剰神経興奮状態における樹状突起アクチン動態の解析

マウス海馬錐体細胞の初代培養系において、GFP-actin 発現アデノウイルスを感染させ、種々の電気活動を負荷した時に、神経アクチン細胞骨格にどのような動態変化を及ぼすかをレーザー共焦点顕微鏡システムを用いたタイムラプス計測した。電気刺激は以前尾藤らが開発したフィールド電極刺激法を用い、観測されたアクチンダイナミクスの時定数と高 K 刺激や NMDA 刺激時に認められた時定数を比較した。また、電気刺激にてどの細胞部位でアクチン動態変化が引き起こされるを同定した。カルシウムイメージングは、冷却 CCD カメラを搭載したアクアコスモシステムを使用した。

#### B-2. 神経細胞特異的 GFP-actin 発現マウスの作成

Columbia 大学医学部 Eric R. Kandel 教授より forebrain-selective な発現を可能にする CaMKII promoter を供与していただき、同プロモータ下流に GFP-actin を結合したコンストラクトを作成し、

常法により C57BL/6 受精卵へ核内注入を行った。これを仮妊娠した親の子宮へ戻し、生まれた仔におけるトランスジェーンの有無、またその子孫における

germline transmission を Southern blot 法ならびに PCR 法によって確認した。2 系統のマウスを樹立し、各々をホモ化した。

#### (倫理面への配慮)

動物、組み替え DNA を用いた実験に関して、京都大学内担当諸委員会の基準に依拠して実験を行っている。現時点で、生きた動物個体に対するストレス負荷をまだ行ってない。

### C. 研究成果

#### C-1. GFP-actin 発現アデノウィルスを用いた過剰神経興奮状態における樹状突起アクチン動態の解析

Adex-CMV-GFP-actin を初代培養海馬錐体細胞に感染させ、GFP-イメージングを行った。フィールド電極刺激により、神経活動依存的に制御される神経細胞骨格動態の可視化を行い、樹状突起スパインにおける GFP-actin の点状構造が一部増強されるとき、NMDA 受容体刺激を介した  $Ca^{2+}$  流入が必須であることを証明した。また、カルシウムイメージングを同時に行い、NMDA 刺激時にシナプス局所でカルシウム動員を起こすことが、アクチン集積の引き金になることが明らかになった。

本成果は PNAS 誌に 2002 年掲載された。

#### C-2. スライスカルチャーにおける GFP-actin ダイナミクスの解析

初代培養海馬錐体細胞における GFP-actin のダイナミクスが本質的であることを確認する目的で、GFP-actin ウィルスを海馬スライスカルチャー系に感染させ、上記と同様の手法で、樹状突起スパインのアクチン動態を観察したところ、スパインにおけるアクチンが活動依存的に重合していることを示唆するデータを得た。

#### C-3. 神経細胞特異的 GFP-actin 発現マウスの作成

昨年まで、独立した 2 つの系統において、トランスジーンのインテグレーションを確認し、それぞれとも、海馬錐体細胞ならびに歯状回顆粒細胞において、強い発現をしていることを確認できた。各々について、トランスジーンを両アレルに発現するマウスラインの作成を行い、一ラインのホモ化を確認した。今後、同ラインを用い、in vivo

ストレスパラダイムにおける細胞骨格変化を確認する予定である。

### C-4. 本研究と関連した共同研究の成果

神経活動依存性のアクチン細胞骨格制御は、ストレス負荷時のみならず、その他の生理的・病的神経可塑性においても必須なメカニズムと考えられている。そこで、生理的なアクチン細胞骨格再編成の例として、軸索伸展の例を取り上げ、その分子機構を解明した。

また、マウス個体のストレス行動異常をスクリーニングする過程で、PGE 受容体サブタイプ EP1 と EP3 において、ストレス負荷時の ACTH 分泌異常が認められることを発見した。

### D. 考察

本研究によって、全くあらたな、神経細胞内樹状突起のアクチン細胞骨格可視化法を開発し、樹状突起スパインが過剰刺激により形態変化する一つのメカニズムを明らかにした。GFP-actin を用いることにより、初代培養細胞レベルでは、確かに異なるカルシウム流入の過剰負荷が、樹状突起の形態変化を引き起こすことが証明された。また、ストレス等にみられる過剰神経活動などにおいて、NMDA 受容体を介したカルシウム流入と、過剰な流入が生じた際の電位依存性カルシウムチャンネルの作用とが、細胞骨格再構築において異なる結果をもたらす可能性を示唆した。GFP-actin を神経細胞に発現するトランスジェニックマウスを用いることにより、このような発見がさらに in vivo のストレスモデル実験によっても実証できるよう今後実験を計画していく予定である。

### E. 結論

我々の実験データにより、シナプス活動が過剰におこるとき、シナプスを含む樹状突起スパイン内のアクチン細胞骨格の動態が、NMDA 受容体を介したカルシウム流入によってダイナミックに制御されていることが示した。さらに上記成果を、スライスカルチャーの系で確認した。今後は GFP-actin 発現トランスジェニックマウスを用い、実際にストレス性樹状突起病変が引き起こされる際の分子基盤にさらに迫っていきたい。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

1. Furuyashiki T, Arakawa Y, Takemoto-Kimura S, Bito H, Narumiya S. Multiple spatiotemporal modes of actin reorganization by NMDA receptors and voltage-gated  $Ca^{2+}$ -channels. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99: 14658-14663, 2002.
2. Bito H, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S. Control of axon outgrowth by Rho effectors. Neurosignals, in press.
3. Bito H, Takemoto-Kimura S.  $Ca^{2+}$ /CREB/CBP-dependent gene regulation: a shared mechanism critical in long-term synaptic plasticity and neuronal survival. Cell Calcium, in press.
4. Arakawa Y, Bito H, Furuyashiki T, Tsuji T, Takemoto-Kimura S, Kimura K, Nozaki K, Hashimoto N, Narumiya S. Control of axon elongation via an SDF-1 $\alpha$  / Rho / mDia pathway in cultured cerebellar granule neurons. J. Cell. Biol, revised.
5. Matsuoka Y, Furuyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial lipopolysaccharide in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, submitted.
6. Bito H, Furuyashiki T, Arakawa Y, Nishino T, Narumiya S, Bito H. Visualization of neuronal proteins using calcium phosphate-mediated gene transfer. Neurosci. Res., submitted.
7. 古屋敷智之、荒川芳輝、竹本-木村さやか、尾藤晴彦、成宮周。神経活動によるアクチン細胞骨格制御とその多様性。実験医学、2002、印刷中
8. 尾藤晴彦、古屋敷智之、竹本-木村さやか、荒川芳輝、成宮周。マウス海馬錐体細胞初代培養法。実験医学、2002、印刷中
9. 荒川芳輝、尾藤晴彦。ROCK と軸索形成・伸長。BioClinica, 2002, 印刷中。
10. 尾藤晴彦。CREB の脳神経系における役割—長期記憶とアポトーシスの制御。医学の歩み。2002、印刷中。

### G-2. 学会発表

1. Bito H: Dynamic and activity-dependent control of neuronal and synaptic morphology in the mammalian CNS. Neurosci. Res. Suppl. 26, S13-4, 2002 (第 25 回神経科学学会大会、東京, 7.7-9, 2002) 口頭
2. Takemoto-Kimura S, Ohmae S, Furuyashiki T, Arakawa Y, Kikumura S, Narumiya S, Bito H: Molecular cloning and analysis of CLICK-III, a novel  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent CREB kinase. Neurosci. Res. Suppl. 26, I-B-068, 2002 (第 25 回神経科学学会大会、東京, 7.7-9, 2002) ポスター。
3. Furuyashiki T, Arakawa Y, Takemoto-Kimura S, Bito H, Narumiya S:  $Ca^{2+}$  dynamics regulates activity-dependent actin reorganization in hippocampal neurons. Neurosci. Res. Suppl. 26, II-A-009, 2002 (第 25 回神経科学学会大会、東京, 7.7-9, 2002) ポ
4. Arakawa Y, Bito H, Furuyashiki T, Tsuji T, Takemoto-Kimura S, Ishizaki T, Nozaki K, Hashimoto N, Narumiya S: A critical role for a RhoGTPase effector, mDia1, in directing axon outgrowth and elongation in mammalian CNS neurons. Neurosci. Res. Suppl. 26, II-C-107, 2002 (第 25 回神経科学学会大会、東京, 7.7-9, 2002) ポスター。
5. Takemoto-Kimura S, Ohmae S, Furuyashiki T, Arakawa Y, Kikumura S, Narumiya S, Bito H: CLICK-III is a novel  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent CREB kinase expressed in the CNS. Soc. Neurosci. 抄録 28, 143.3, 2002 (第 32 回北米神経科学学会年会, Orlando, 11.2-7, 2002) Poster
6. Furuyashiki T, Arakawa Y, Takemoto-Kimura S, Narumiya S, Bito H: Spatiotemporal dynamics of calcium mobilization determines activity-dependent actin reorganization in the hippocampal neurons. Soc. Neurosci. 抄録 28, 153.4, 2002 (第 32 回北米神経科学学会年会, Orlando, 11.2-7, 2002) Poster
7. Arakawa Y, Bito H, Furuyashiki T, Tsuji T, Takemoto-Kimura S, Ishizaki T, Nozaki K, Hashimoto N, Narumiya S: A critical role for a RhoGTPase effector, mDia1, in directing axon outgrowth and elongation in mammalian CNS neurons.

- Soc. Neurosci. 抄録. 28, 528.12, 2002  
(第 32 回北米神経科学学会年会,  
Orlando, 11.2-7, 2002) Poster
8. 古屋敷智之、松岡陽子、山田清文、尾藤晴彦、溝口明、鍋島俊隆、成宮周：  
プロスタグランジン E 受容体 EP1 に  
よる情動ストレス及びドパミン系制  
御。生化学 74, 627, 2S12-5, 2002. (第 75  
回日本生化学会、10.14-17, 2002)
  9. 尾藤晴彦、竹本-木村さやか、大前彰  
吾、成宮周：シナプスから核へのシ  
グナルリングの解析：CaMK による  
CREB 活性化制御。生化学 74, 686,  
4S64-1, 2002. (第 75 回日本生化学会、  
10.14-17, 2002)
  10. 竹本-木村さやか、大前彰吾、古屋敷  
智之、荒川芳輝、喜久村祥子、成宮  
周、尾藤晴彦。生化学 74, 813, 2P-651,  
2002. (第 75 回日本生化学会、10.14-17,  
2002)
  11. 大前彰吾、竹本-木村さやか、古屋敷  
智之、丹治正大、喜久村祥子、荒川  
芳輝、成宮周、尾藤晴彦。生化学 74, 813,  
2P-652, 2002. (第 75 回日本生化学会、  
10.14-17, 2002)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者氏名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K. Takahashi J. <u>Morinobu S.</u> Fujimaki K. Tsuji S. Kato K. Ohkawa M. <u>Yamawaki S.</u> Kato N.	Imipramine, but not lithium, induces the serine/threonine phosphatase activity of calcineurin without affecting its mRNA expression in the rat brain.	Psychopharmacol	162	339-344	2002
Tamura T. <u>Morinobu S.</u> <u>Okamoto Y.</u> Kagaya A. <u>Yamawaki S.</u>	The effects of antidepressants drug treatments on activator protein-1 binding activity in the rat brain.	Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat	26	375-381	2002
<u>Morinobu S.</u> Fukumoto T. Tsuji S. <u>Yamawaki S.</u> Takahashi J. Tanaka K. Fujimaki K.	Lithium and signal transduction. In Catecholamine Research: from molecular insights to clinical medicine. ed. by Nabeshima T.	Kluwer Academic Plenum Publishers		435- 437	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueda T. <u>Okamoto Y.</u> Okada G. Yamashita H. Hori T. <u>Yamawaki S.</u>	Brain activity during expectancy of emotional stimuli: An fMRI study.	NeuroReport	14	51-55	2002
Furuyashiki T. Arakawa Y. Takemoto-Kimura. S. <u>Bito H.</u> Narumiya S.	Multiple spatiotemporal modes of actin reorganization by NMDA receptors and voltage-gated Ca <sup>2+</sup> -channels.	Proc. Nat. Acad. Sci. USA	99: 144	58-14463	2002
<u>Nishitani N.</u>	Role of Broca area studied by MEG.	Advances in Neurological Sciences	247	891-896	2002
<u>Nishitani N.</u> Hari R.	Viewing lip forms: cortical dynamics.	Neuron	36	1211-1220	2002
Okada G. <u>Okamoto Y.</u> <u>Morinobu S.</u> <u>Yamawaki S.</u> Yokota N.	Attenuated Left Prefrontal Activation during a Verbal Fluency Task in Patients with Depression.	Neuropsychobiology	in press.		
<u>Bito H.</u> Furuyashiki T. Arakawa Y. Narumiya S.	Control of axon outgrowth by Rho effectors.	NeuroSignals	in press.		
<u>Bito H.</u> Takemoto-Kimura S.	Ca <sup>2+</sup> /CREB/CBP-dependent gene regulation: a shared mechanism critical		in press.		

20020901

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.28- P.29の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。