

- 発達 2004; 36 (印刷中) .
- 13) Kau AS, Reider EE, Payne L, Meyer WA, Freund L. Early behavior signs of psychiatric phenotypes in fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2000; 105: 266-299.
- 14) Kljajic I, Berry D. Brain syndrome and WAIS PIQ VIQ difference scores corrected for test artifact. *J Clin Psychol.* 1984; 40: 271-277.
- 15) 小山智典, 立森久照, 長田洋和, 戸張美佳, 石田博美, 栗田広. WISC-III による高機能広汎性発達障害と注意欠陥/多動性障害の認知プロフィールの比較. *精神医学* 2003; 45: 809-815.
- 16) 小山智典, 長田洋和, 立森久照, 戸張美佳, 志水かおる, 武田俊信. 広汎性発達障害児の発達評価における発達指数(DQ)の臨床的意義. *臨床精神医学* 2003; 32: 1081-1087.
- 17) Lachiewicz AM, Gullion CM, Spiridigliozzi GA, Aylsworth AS. Declining IQs of young males with the fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 1987; 92: 272-278.
- 18) 松為信雄. 知的障害者の知能や作業検査と職業準備性の年齢変化: 障害者の加齢に伴う職業能力の変化と対策に関する実証的研究 9. 障害者の加齢に伴う職業能力の変化と加齢に関する実証的研究報告書 4. 知的障害者の加齢に伴う雇用・職業上の課題と対策. 日本障害者雇用促進協会障害者職業総合センター調査研究報告書 2001; 44: pp178-183.
- 19) Mazzocco MM, Hagerman RJ, Cronister-Silverman A, Pennington B. Specific frontal lobe deficits among woman with the fragile X gene. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry.* 1992; 31: 1141-1148.
- 20) 難波栄二. 自閉症の遺伝的背景. *精神保健研究* 2001; 47: 17-22.
- 21) 大塚麻揚, 立森久照, 長田洋和, 瀬戸屋雄太郎, 中野知子, 栗田広. 高機能広汎性発達障害と注意欠陥/多動性障害の知的能力と自閉症状からみた異同. *精神医学* 2003; 45: 175-181.
- 22) Petit E, Herault J, Raynaud M, Cherpi C, Perrot A, Barthelemy C, Lelord G, Muh JP. X chromosome and infantile autism. *Biol Psychiatry.* 1996; 40: 457-464.
- 23) 志水かおる, 長田洋和, 中野知子, 渡辺友香, 栗田広. 広汎性発達障害(PDD)と注意欠陥/多動性障害(AD/HD)における人物画描画能力の比較. *精神医学* 2003; 45: 1305-1311.
- 24) 障害者福祉研究会 編. ICF 国際生活機能分類: 国際障害分類改訂版. 東京: 中央法規出版, 2002.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
1) 国内  
論文発表  
1) Kaga M, Horiguchi T, Inagaki M. Assessment of chromosome and gene analysis for the diagnosis of the fragile X syndrome in Japan: estimated prevalence rate in various facilities. *Proceedings of 16th Asian Conference on Mental Retardation.* 2003; 666-669.  
2) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄. 脆弱 X 症候群に対する診断的検査の実

態調査：本邦における患者数の推測。

脳と発達 2003; 35: 297-303.

- 3) 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子, 杉江秀夫. 脆弱 X 症候群と発達障害：認知機能の特徴. 発達障害医学の進歩 16 集 2004 (印刷中) .

#### 学会発表

- 1) Kaga M, Horiguchi T, Inagaki M. Assessment of chromosome and gene analysis for the diagnosis of the fragile X syndrome in Japan: estimated prevalence rate in various facilities. 16th Asian Conference on Mental Retardation. Tsukuba, 2003.8.21-26.

#### H. 知的財産権の出願等

なし

表1：自閉性障害児・者の神経心理学的検査の結果

	平均	標準偏差 (SD)	該当者数 (人)
<b>ウェクスラー知能検査 (WISC または WAIS)</b>			
絵画完成	7.5	4.9	46
知識	5.5	5.1	46
符号	6.0	3.5	44
類似	5.0	4.6	46
絵画配列	6.5	3.9	43
算数	5.3	4.6	46
積木模様	7.3	4.7	46
単語	5.2	4.2	45
組合せ	7.8	4.7	46
理解	4.7	3.8	45
記号探し (WISC-III のみ)	5.9	4.1	29
数唱	6.8	3.8	40
迷路 (WISC のみ)	8.4	4.5	37
言語性知能 (VIQ)	71.0	26.2	47
動作性知能 (PIQ)	82.6	23.2	46
全検査知能 (FIQ)	71.8	27.4	47
言語理解指数 (WISC-III のみ)	72.8	26.9	27
知覚統合指数 (WISC-III のみ)	80.7	28.8	27
注意記憶指数 (WISC-III のみ)	77.9	26.8	28
処理速度指数 (WISC-III のみ)	76.7	18.8	28
<その他の発達・知能検査>			
田中ビネー知能検査 (IQ)	54.1	26.1	12
新版 K 式発達検査 (DQ)	64.5	4.9	2
DAM (IQ)	54.8	25.3	27
大脳式精薄児知能検査 (IQ)	31.7	16.0	3
Kohs 立方体テスト (IQ)	88.0	22.5	6
津守・稲毛式発達検査 (DQ)	48.7	10.5	3
レーヴン色彩マトリシス (点)	27.4	7.0	14
<その他の検査>			
K-ABC 認知処理過程尺度	89.9	20.2	32
K-ABC 習得度尺度	85.2	23.2	32
ITPA 心理言語指数 (PLQ)	64.5	21.4	19
Frostig 知覚指数 (PQ)	67.9	18.6	13

表 2 : 年齢による Wechsler 知能検査の変化

	上昇		変動なし	下降	
	- 1 SD へ	標準域へ		- 1 SD へ	- 2 SD へ
言語性知能 (VIQ)	1	2	5	1	
動作性知能 (PIQ)			9		
全検査知能 (FIQ)		2	6	1	

(単位 : 人)

表 3 : 各指標と年齢との関係

	WAIS-R または WISC			DAM IQ (n=27)	K-ABC		Frostig PQ (n=13)	ITPA PLQ (n=19)
	VIQ (n=44)	PIQ (n=43)	FIQ (n=45)		認知処理 (n=32)	習得度 (n=32)		
	相関係数 (r)	-0.12	-0.30	-0.24	-0.20	0.02	-0.11	0.20
有意差 (p*)	0.45	0.05	0.11	0.33	0.93	0.56	0.51	<b>0.03</b>

\*Pearson の積率相関係数

表 4 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) と各検査指標の関係

	K-ABC		DAM IQ (n=21)	Frostig PQ (n=10)	ITPA PLQ (n=17)
	認知処理過程 (n=27)	習得度尺度 (n=27)			
相関係数 (r)	0.87	0.88	0.26	0.91	0.93
有意差 (p*)	<0.0001	<0.0001	0.27	<0.0001	<0.0001

\*Pearson の積率相関係数

表 5 : 脆弱 X 症候群児・者に実施した神経心理学的検査の結果のまとめ

症例	A (19 歳 2 月)	B (9 歳 7 月)
知能	-	評価不能
言語	- ~ -	-
記憶	-	評価不能
	(手続き記憶のみ)	
視覚認知		評価不能
社会的機能水準	-	-

同年齢の成績と比較して、平均±1 標準偏差 (SD) :   , -1SD 未満 :   , -2SD 未満 :

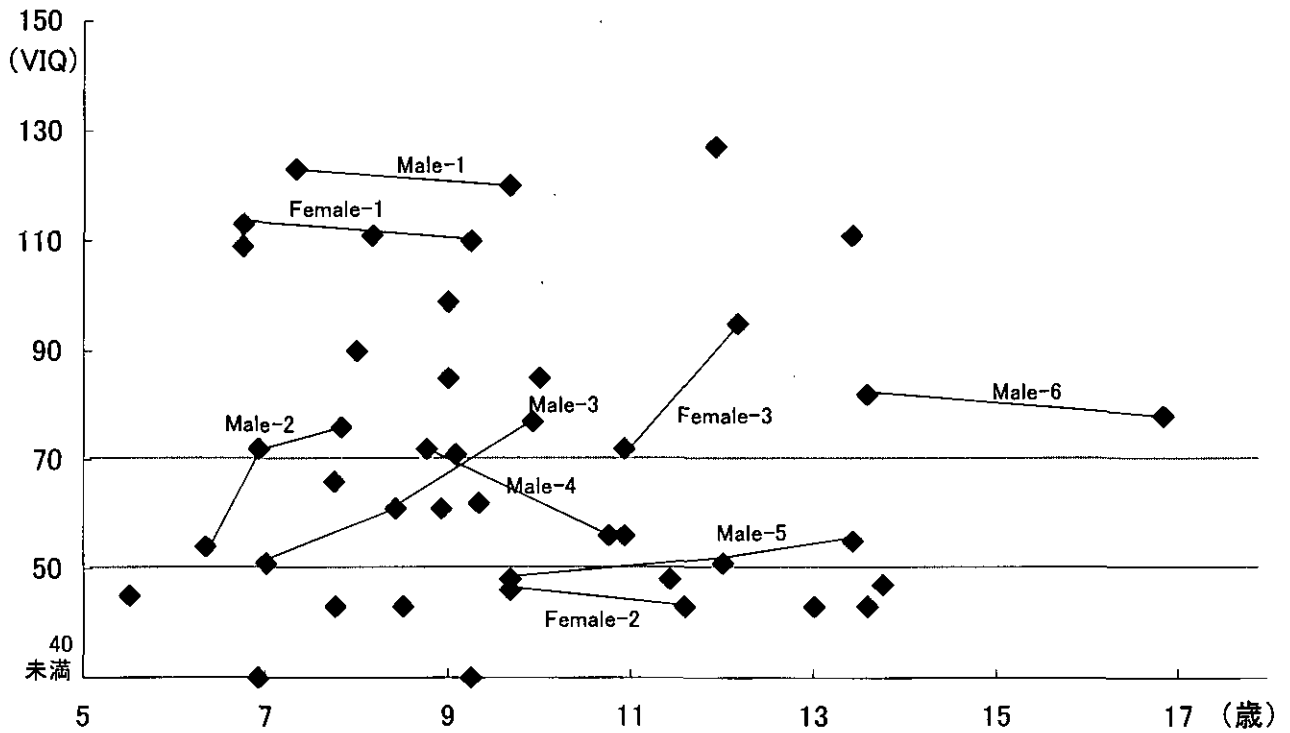


図1：WISCにおける言語性知能（VIQ）の発達的变化

註：グラフ中、斜線は同一対象のIQ値の変化を示す。個別の症例は性別（Male-Female）と番号で区別した。この番号は本稿中すべての図を通して同一症例をさす。

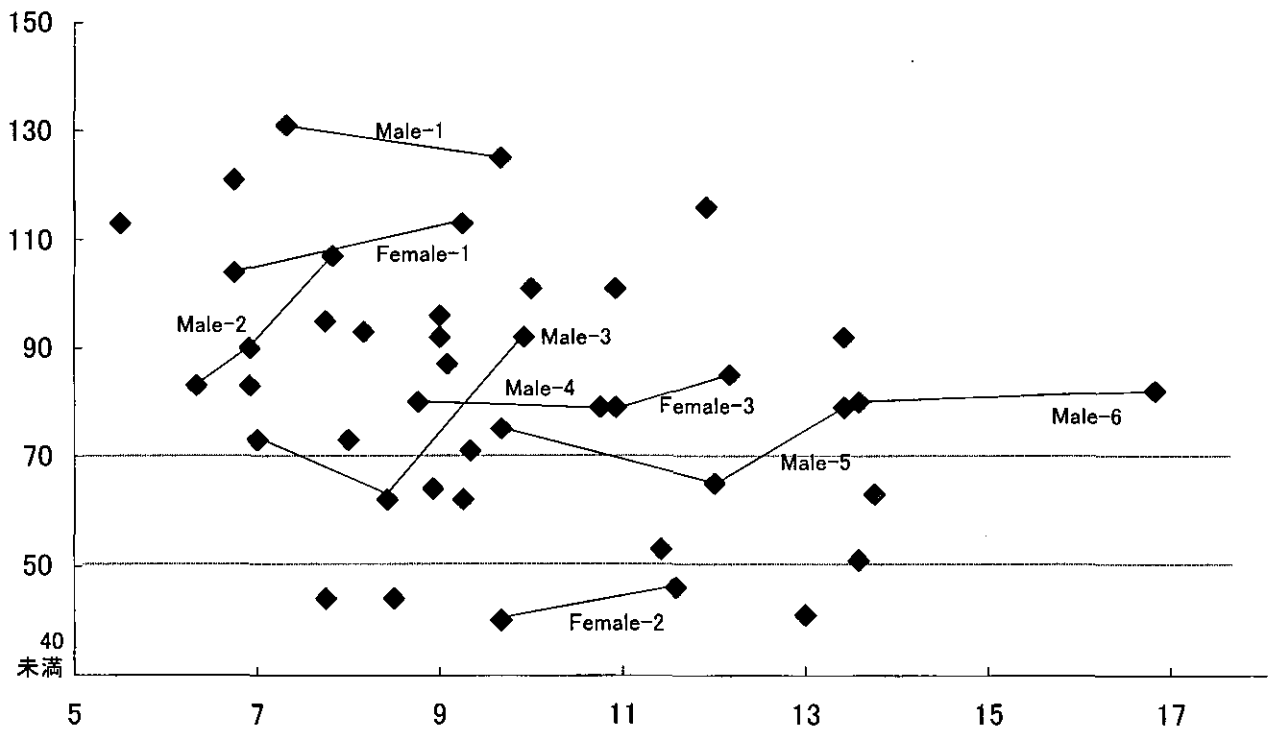


図2：WISCにおける動作性知能（PIQ）の発達的变化

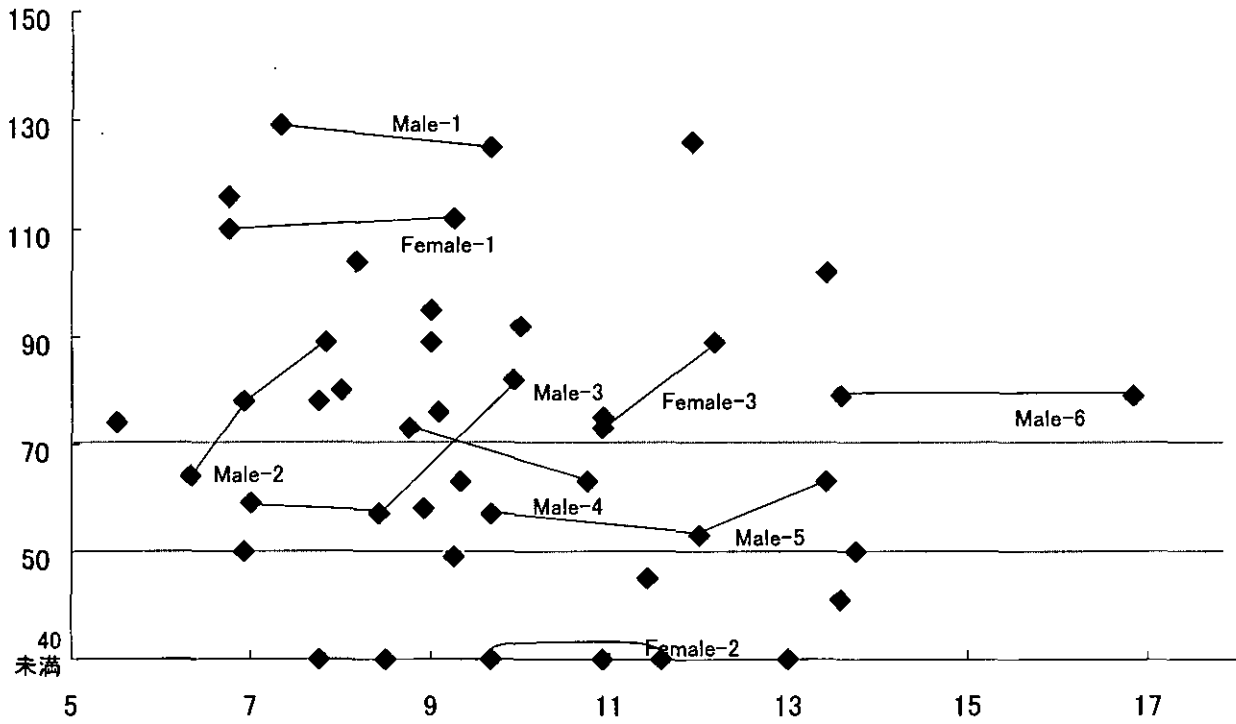


図3：WISCにおける全検査知能（FIQ）の発達的变化

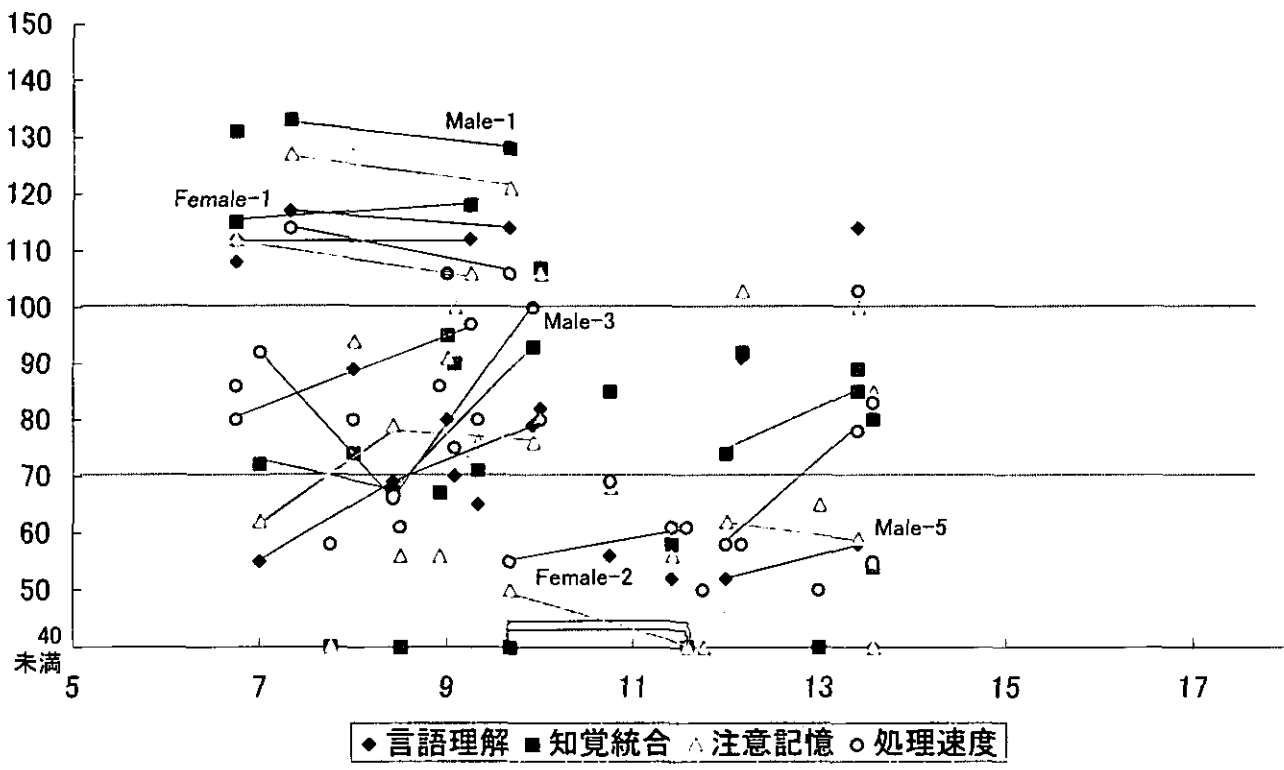


図4：WISC-IIIにおける各群指数の発達的变化

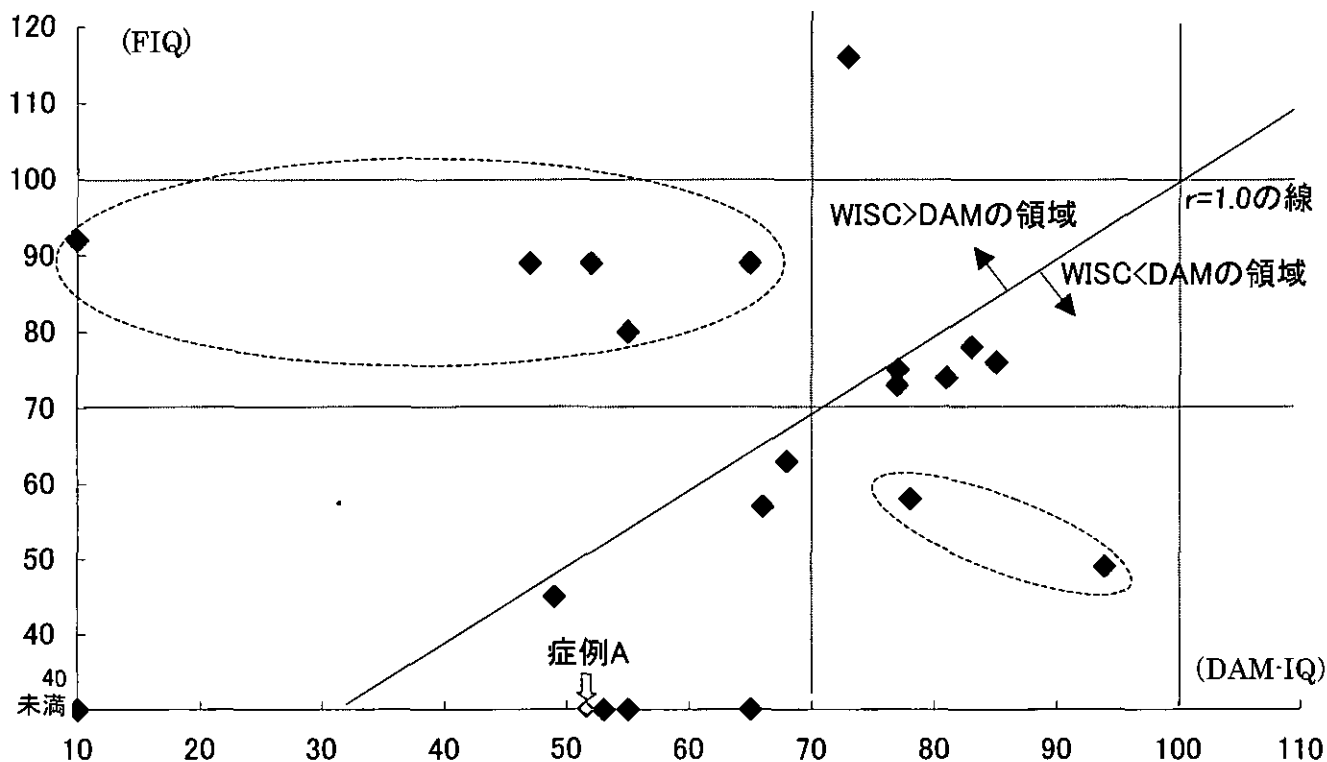


図 5 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) とグッドイナフ人物画知能検査 (DAM-IQ) の関連  
 注 : 症例 A は脆弱 X 症候群の症例である。

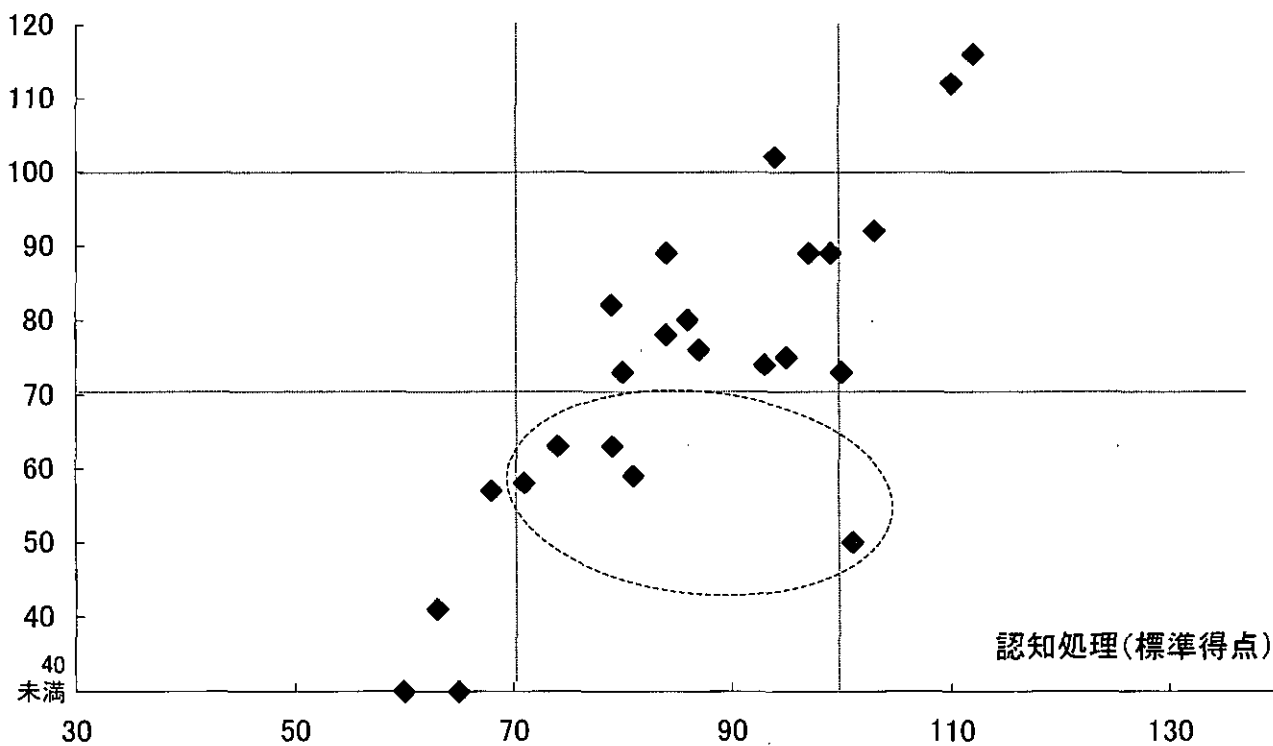


図 6 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) と K-ABC 認知処理過程尺度の標準得点の関連

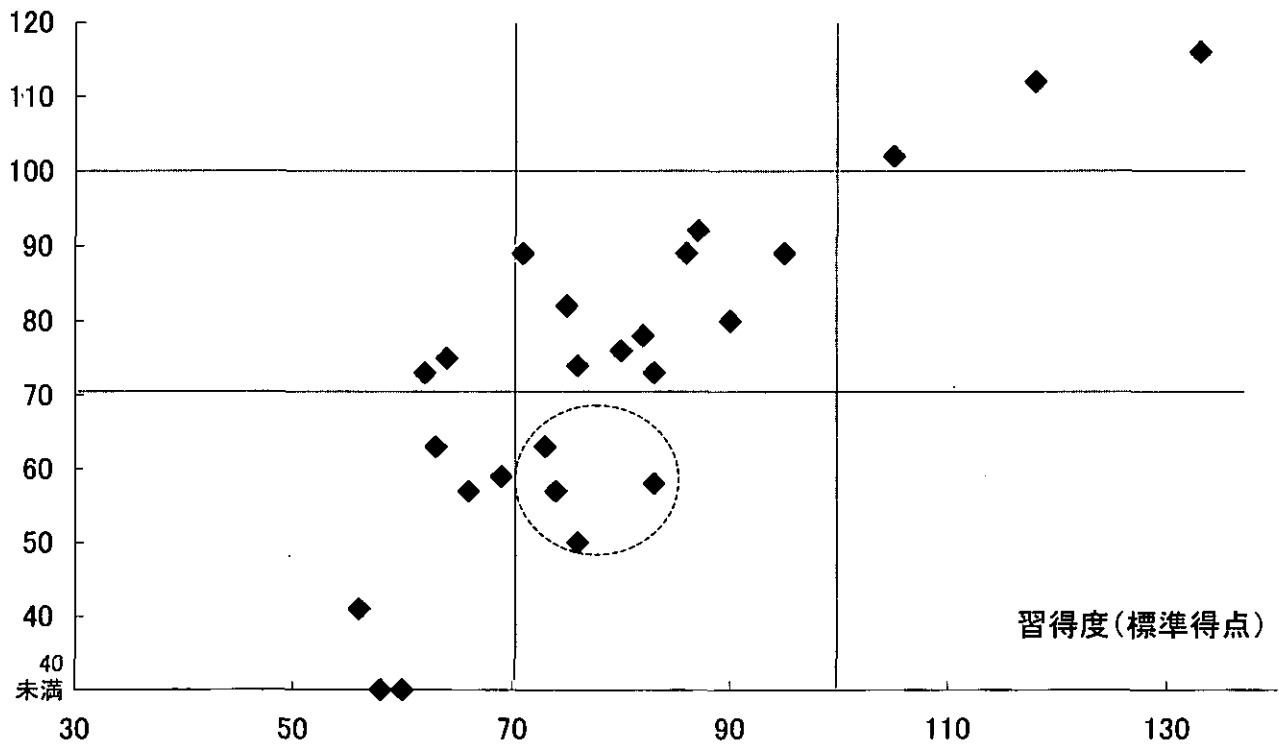


図 7 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) と K-ABC 習得度尺度の標準得点の関連

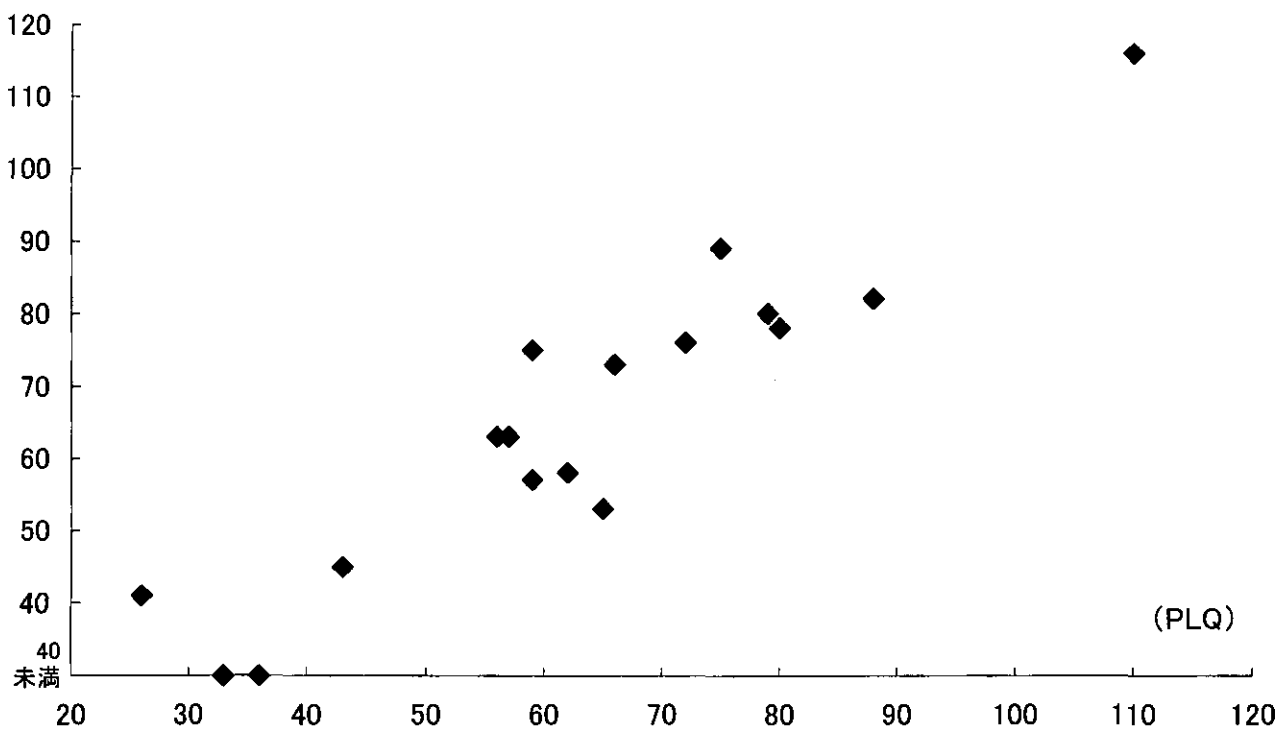


図 8 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) と ITPA 心理言語指数 (PLQ) の関連



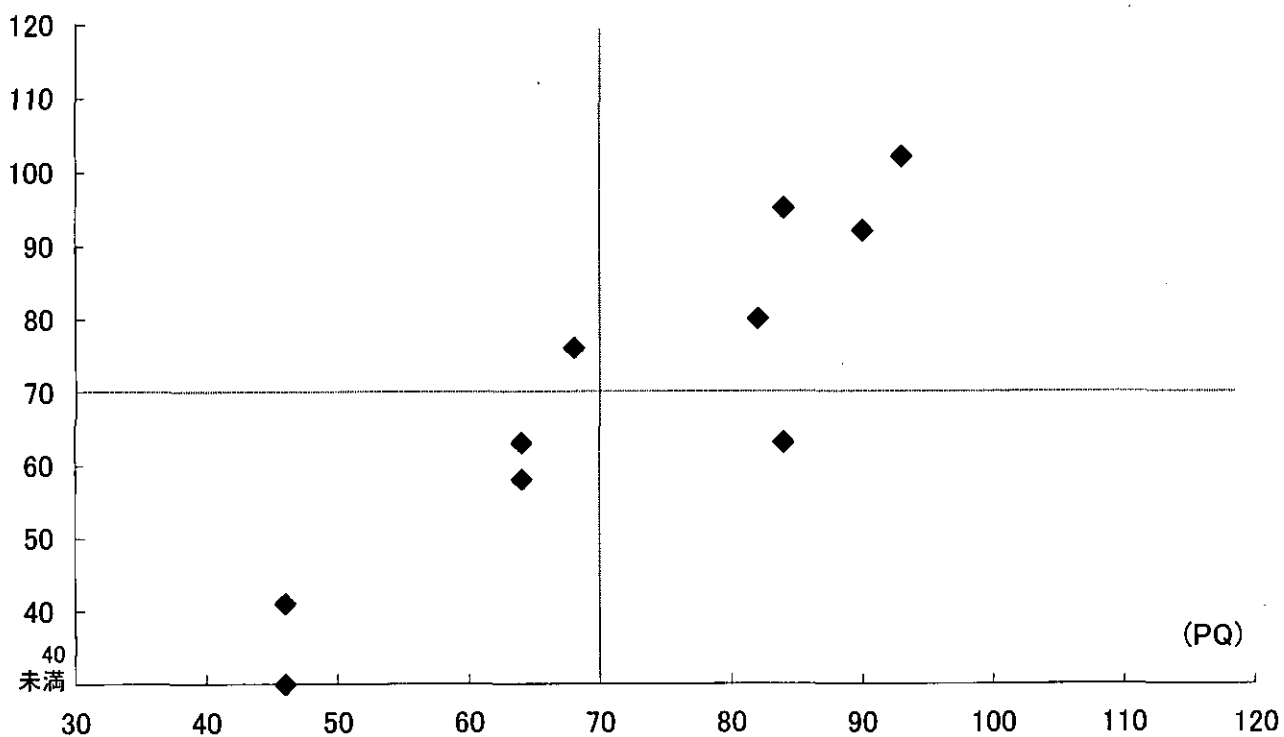


図 9 : Wechsler 知能検査全検査知能 (FIQ) と Frostig 知覚指数 (PQ) の関連

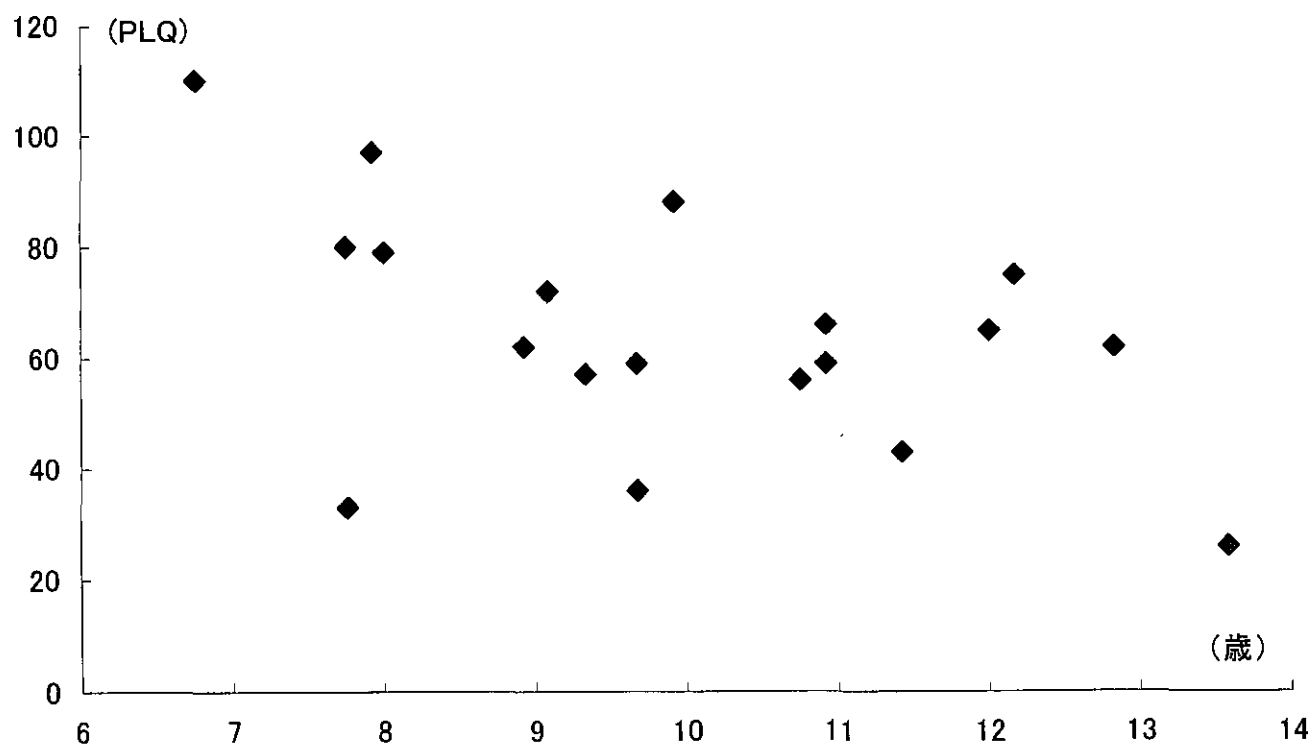


図 10 : ITPA 心理言語指数 (PLQ) と年齢の関係

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学）  
分担研究報告書

難聴モデルマウスにおける認知機能および行動異常に関する研究

分担研究者 加我牧子

国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部 部長

研究要旨

近年、脆弱 X 症候群の疾患モデルマウスが作製され、本疾患の機序解明のため認知機能等についての行動学的な検討が行われているが、一致した結果は得られていない。本研究では、脆弱 X 症候群と一部類似した症状を示す Bronx waltzer (bv) マウスを対象に行動特性および認知機能の評価を行った。その結果、bv マウスの認知機能に著明な異常のあることが明らかとなった。本マウスは、遺伝性精神遅滞の分子機序を解明する上で、記憶・学習の障害モデル動物として非常に有用であると考えられる。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群は、遺伝性精神遅滞の原因として発症頻度の高い疾患である。原因遺伝子である FMR1 遺伝子の第一エクソンにある CGG 反復配列の異常な伸長により遺伝子発現が抑制され、その結果 FMR1 タンパク (FMRP) の欠失が引き起こされ発症する。近年、脆弱 X 症候群の疾患モデルマウスが作製され、認知機能や情動、行動量などについて行動学的な検討も行われているが、一致した結果は得られておらず<sup>1-4)</sup>、本疾患における精神遅滞の発症機序に関しては未だ解明されていない。

Bronx waltzer mouse (bv マウス) は自然発生で見出された難聴マウスで、常染色体劣性遺伝性に発症する。遺伝子座が 5 番染色体上にあることまでは明らかにされているが、原因遺伝子は未だ不明である。本マウスには難聴に加え、過剰な回転行動を示す群が存在する。また、同胞でも回転行動を示すものと全く示さないものが混在する。

われわれはすでに、bv マウスの耳音響放射および聴性脳幹反応を調べた結果から、難聴の程度と行動量過多が相関していないことを明らかにしており、本マウスにおける多回転行動を主とする行動異常と難聴は別個の要因に起因するものと推測される。

この bv マウスの回転行動の背景として、脳内モノアミン系、とくにドパミン受容体機能の失調が示唆されている。加えて本マウスには、回転の有無により障害パターンが異なるものの、ともにサーカディアンリズムの異常が認められている。以上のように、多動、睡眠障害を併せ持つ時点で、bv マウスには脆弱 X 症候群との類似性が存在すると思われる。

われわれはこれまで、主として bv マウスの中の回転行動を示す群について過剰回転行動の機序解明を中心に検討をすすめてきたが、一方回転行動を示さない群に関しては回転以外の行動もしくは認知機能に異常があるか否かは判明していない。本研究では遺伝性精神遅滞モデル動物の確立の可能性を探るため、回転行動を示さない bv マウスにおける行動特性および認知機能を明らかにすることを目的とし、行動学的解析を行った。

B. 研究方法

1. 動物

当研究部にて継代繁殖している bv マウスで 2-10 カ月齢のものを使用した。12 時間の明暗サイクル、室温 23℃の環境下で飼育し、餌および水は自由摂取とした。bv ホ

モおよびヘテロ接合体の遺伝的診断は bv マーカー遺伝子 D5Mit209 領域の PCR 産物のサイズで確認した。bv ホモ接合体の行動量による分類は、DAS-system (ニューロサイエンス社) を用いた夜間行動量の計測値に基づいて行い、回転行動を示さず多動でない群 (以下、bv 群) を抽出した。1 分間当たりの最大カウント数が 120 以上であるマウスでは、その行動の大部分が過剰回転運動で占められていることから、それ未満のものを対象とした。bv ヘテロ接合体は聴力が正常なため、これを bv 非回転群の対照とした。また、他の難聴を有するマウスとの行動の比較を行うため、bv ホモ接合体と同様に高度の難聴を自然発症した C57BL/6J マウスも対象とした (Table 1)。

## 2. 行動実験

### 1) Open field test

黒色プラスチック製のオープンフィールド(幅 65×奥行 65×高さ 27 cm)に、床面を中心部分 1 区画および周辺を等分な 4 区画に区画割りしたものを用いた。マウスをフィールドの中心部分に置いてから 10 分間自由探索させて、自発行動をビデオテープに記録した。10 分間中の中心区画滞在時間、区画移動数、立ち上がり回数、毛づくろい時間、洗顔時間および排糞個数を計測した。

### 2) Novel object test

Open field test と同一の field を用いた。1 日目と 3 日目にそれぞれ 5 分間、object のない状態の field にマウスを入れて field 環境に慣らした。4 日目に、2 つの object (A, B) を field 内の対角隅からそれぞれ 15 cm の所に設置し、10 分間自由探索させた。その 24 時間後 (5 日目)、A をレプリカ (A' = 既知物体) に、また B を全く異なる物体 (C = 新奇物体) に置きかえ、再び 10 分間自由探索させた。4 日目および 5 日目の自由探索行動をビデオテープに記録し、10 分間中の各 object (A, B, A', C) への探索行動時間を計

測した。Object への鼻もしくは前肢による接触を探索行動とみなした。Object は全て黄色のプラスチック製のものを使用した。

### 3) 8 方向放射状迷路検査

黒色プラスチック製の 8 方向放射状迷路を用いた。一辺 6 cm の正 8 角形である中心部分と 8 本のアーム(6×25×6 cm)で構成されており、床上約 30 cm のところに設置した。全てのアームの先端に給餌皿 (直径 2.7 cm, 深さ 0.9 cm) を置き、8 本中 4 本のアームにのみ報酬の餌ペレットを入れた。報酬のあるアームは期間中一定とした。餌自由摂取時の 85% の体重になるよう給餌制限を行った後、実験を開始した。実験開始直前の 2 日間に各 5 分間、報酬を散乱させた迷路にマウスを入れて慣らした後、連続して 5 日間のテストを施行した。全ての報酬を獲得、もしくは 5 分間の制限時間を超えた時点で終了とした。各テスト日における総反応数、誤反応数、正反応数および正反応率を評価した。誤反応数については、参照記憶エラー数、すなわち報酬のないアームへの進入数と、作業記憶エラー数、すなわち既に進入したアームへの再進入数を評価した。

## 3. 統計学的解析

全ての行動実験において、各評価項目について Mann-Whitney U 検定を行い (Excel, Microsoft), 対照群と比較した。P 値が 0.05 以下のとき有意とした。

## C. 研究結果

### 1. Open field test

bv マウスの新奇環境下での自発行動にみられる特性を明らかにするために、open field test を行った。区画移動数は、C57BL/6J 群と対照群はほぼ同値であったが、bv 群では対照群に比して有意に低下していた (Fig.1)。立ち上がり回数は、bv 群および C57BL/6J 群で対照群よりも有意な低下がみられた (Fig.2)。

中心区画滞在時間、毛づくろい時間、洗顔時間および排糞個数を情動の指標項目として計測した。中心区画滞在時間については、記録時間中の中心区画への滞在時間の割合で各群を比較したが、3つの群の間に有意な差は認められなかった (Fig.3)。それ以外の項目では、C57BL/6J群に排糞個数の有意な減少がある他は、差はみられなかった (Table 2)。

## 2. Novel object test

海馬依存性の非空間性認知機能を調べるために、novel object testを施行した。Novel object test 4日目はobject AおよびBのそれぞれへ探索に費やした時間の割合を、5日目は同様にobject A'およびCへの探索時間の割合を、各群間で比較した。予備実験として、A、B、Cの3つのobjectを等間隔で配置して対象外のマウスを自由探索させたところ、3つのobjectを等分に探索したことから、いずれのobjectへの偏好もみられないことを確認した。

Novel object test 4日目、すなわちobject AおよびBへの探索行動においては、どの群でも両objectへの等分の探索行動を示し、有意差はなかった (Fig.4)。24時間後にobject Aを全く同じ形・色・素材の別の物体(A')に、もう一方のobject Bを全く異なる物体(object C)に置換して同様に探索させたところ、対照群ではobject A'よりもobject Cへの探索行動時間比が有意に増加した (Fig.4)。C57BL/6J群においても有意ではないが、対照群と同様の割合でobject Cへの探索行動の増加傾向がみられた。一方、bv群ではそのような傾向はみられず、object A'およびCへ同程度の探索行動を示した (Fig.4)。また総探索行動時間は、bv群で対照群およびC57BL/6J群に比して減少傾向にあるものの、有意差は認められなかった (Fig.5)。

## 3. 8方向放射状迷路

海馬依存性の空間性認知機能を評価する

ために、8方向放射状迷路を施行した。対照群では参照記憶エラーおよび作業記憶エラーともに、3日目以降に有意にエラー数が減少した (Fig.6, 7)。正反応率も3日目以降に有意に増加した (Fig.8)。一方、bv群では両エラー数、正反応率ともにテスト施行期間中に変化はみられなかった (Fig.6, 7, 8)。

## D. 考察

本研究では3種の行動実験を設定して行動学的解析を行いbvマウスにおける行動特性および認知機能を明らかにした。Open field testによって新奇環境下の自発行動パターンを解析した結果、bv群の自発運動量の低下が明らかとなった。この寡動傾向は、fieldへの慣らし期間の設定のあるnovel object testではみられないため、新奇環境への順応性の低下の可能性を示唆している。また、同テストにおいて複数の指標から情動を評価した。一般にマウスでは、オープンフィールド環境下での中心部回避は不安関連行動の一種であり、中心部への滞在の増加は不安感の低下を示す指標と考えられている。これらの情動の指標項目ではbv群は対照群と差がみられず、不安の亢進もしくは減少等の情動の異常は認められなかった。

bvマウスの認知機能については、非空間性および空間性の各々の要素を持つ2つの実験系により評価した。Novel object testでは、対象物呈示の24時間後に既知の物体と新奇な物体を同時呈示し、既知物体の記憶の保持レベルを数値化した。保持実験時に既知の物体よりも新奇なものへの探索行動量の割合が高い場合、既知の物体を正常に記憶していると考えられる。対照群およびC57BL/6J群では、保持実験時に新奇物体への探索行動比が増加していることから、24時間前に呈示された物体を記憶しており、学習・記憶の能力が正常であると考えられる。一方bv群では、保持実験時においても既知および新奇物体への探索行動量はほ

ば同程度であり、24 時間前に呈示された物体の記憶が正常でないとは推測される。

同様に 8 方向放射状迷路においても、対照群では記憶・学習能力は正常であるが、bv 群には経過中の変化が認められず、学習・記憶に異常のあることが推測され、*novel object test* と一致した結果となった。以上の認知機能についての検討から、記憶のいずれの段階、すなわち記銘、保持、想起のどの過程が障害されているかは不明であるが、bv 群において記憶・学習の処理過程に著明な異常のあることが明らかとなった。*Novel object test* は海馬依存性の非空間的記憶を、また 8 方向放射状迷路は海馬依存性の空間的記憶を評価する系であり、bv 群の認知機能低下には海馬の機能障害が関与している可能性が考えられる。加えて、8 方向放射状迷路では誤反応を参照記憶と作業記憶のそれぞれについて測定し、両者に異常が認められた。近年、マウスの作業記憶の関連領域は海馬であると報告されており、この点からも bv マウスの海馬機能異常が推測される。

bv マウスについてはこれまでに、主症状である難聴の軽重と過剰回転行動等の行動異常の程度とが相関しないことが明らかにされており、両者は別個の要因によって独立して発現するものと推測される。本研究では bv マウスの認知機能と難聴の関連を検討するため、他の難聴発症マウスとの比較をおこなった。加齢にともない難聴を自然発症した C57BL/6J マウスを対象に学習・記憶を評価したところ、対照群と同様の正常な反応を示した。これらの結果は、難聴単独では認知機能低下をもたらすものではないことを示唆しており、bv マウスが示す認知機能の異常が難聴とは異なる要因に起因するという仮説を支持するものである。

近年脆弱 X 症候群の疾患モデル動物が作製され、FMRP がシナプス形成に重要な役割を果たすことが明らかとなってきている<sup>4, 5)</sup>。認知機能についても検討がすすめら

れているが、一致した見解は得られていない。空間性の学習能力において軽度の異常を認める報告<sup>1, 4)</sup>がある一方、正常もしくはほぼ正常に近い成績のものもあり<sup>2, 3)</sup>、さらなる認知機能の検討もしくは新たなモデル動物の確立が求められている。本研究において、bv マウスの認知機能の著明な異常が明らかとなった。遺伝性精神遅滞の分子機序を解明する上で、本マウスは記憶や学習の障害モデル動物として非常に有用であると思われる。今後、本マウスを用いた認知機能低下の機序の解明や、薬理学的手法を用いた記憶機能向上についての検討が必要であると考えられる。

## E. 結論

近年、脆弱 X 症候群の疾患モデルマウスが作製され、認知機能等についての行動学的な検討が行われているが、一致した結果は得られていない。本研究では、脆弱 X 症候群と一部類似した症状を示す *Bronx waltzer* (bv) マウスを対象に行動特性および認知機能の評価を行った。その結果、bv マウスの空間性および非空間性記憶に著明な異常のあることが明らかとなった。本マウスは、遺伝性精神遅滞の分子機序を解明する上で、遺伝性の記憶・学習の障害モデル動物として非常に有用であると考えられる。

## 研究協力者

山口奈緒子、稲垣真澄、小林奈麻子  
国立精神・神経センター精神保健研究所

## 文献

1. Bakker CE, TD-BFX Consortium. *Fmr1* knockout mice: a model to study fragile X mental retardation. The Dutch-Belgian Fragile X Consortium. *Cell*. 1994; 78: 23-33.
2. Paradee W, Melikian HE, Rasmussen DL, Kenneson A, Conn PJ, Warren ST. Fragile X mouse: strain effects of knockout phenotype and evidence suggesting

- deficient amygdala function. *Neuroscience*. 1999; **94**: 185-92.
3. Peier AM, McIlwain KL, Kenneson A, Warren ST, Paylor R, Nelson DL. (Over) correction of FMR1 deficiency with YAC transgenics: behavioral and physical features. *Hum Mol Genet*. 2000; **9**: 1145-1159.
  4. Mineur YS, Sluyter F, de Wit S, Oostra BA, Crusio WE. Behavioral and neuroanatomical characterization of the Fmr1 knockout mouse. *Hippocampus*. 2002; **12**:39-46.
  5. Churchill JD, Grossman AW, Irwin SA, Galvez R, Klintsova AY, Weiler IJ, Greenough WT. A converging-methods approach to fragile X syndrome. *Dev Psychobiol*. 2002; **40**: 323-338.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 小林奈麻子, 稲垣真澄, 内山 真, 後藤雄一, 高橋明男: **Bronx Waltzer mouse** にみられるサーカディアンリズム障害: 照明条件による行動パターンの変化 第 33 回日本神経精神薬理学会 奈良 平成 15 年 10 月 10 日

H. 知的財産権の出願等

なし

Table 1. 実験対象マウス

	Open field test			Novel object test			8 arm radial maze		
	n	age (M)	male/female	n	age (M)	male/female	n	age (M)	male/female
bv	9	3-10	7/2	5	4-7	5/0	6	2-5	6/0
control	7	2-7	7/0	6	2-4	6/0	7	2-4	7/0
C57BL/6J	4	11	0/4	4	11	0/4			

Table 2. Open field test における情動関連項目

	毛づくろい (sec)	洗顔 (sec)	排糞個数
bv	0.89 ± 0.37	12.00 ± 2.67	4.00 ± 0.65
control	1.14 ± 0.62	7.86 ± 2.18	6.29 ± 1.19
C57BL/6J	2.25 ± 0.54	4.75 ± 1.63	0.25 ± 0.22**

Values are means ± SEM. \*\*P<0.05 versus control group.

bv; bv群、control; 対照群. \*, P<0.01, \*\*, P<0.05.

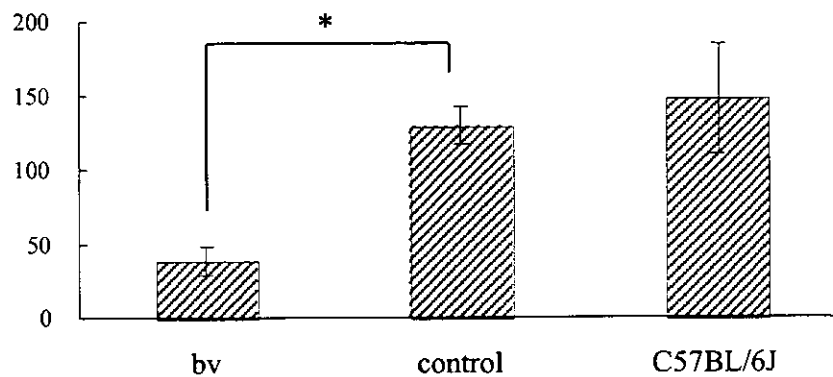


Fig.1 Open field test : 区画間移動数 ( count / 10 min )

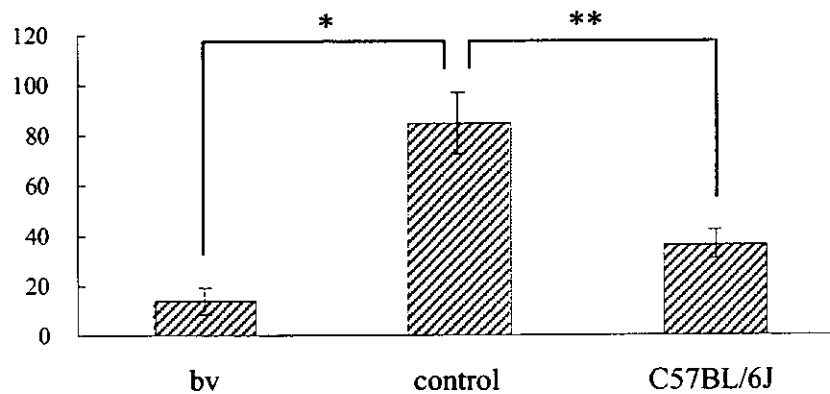


Fig.2 Open field test : 立ち上がり回数 ( count / 10 min )

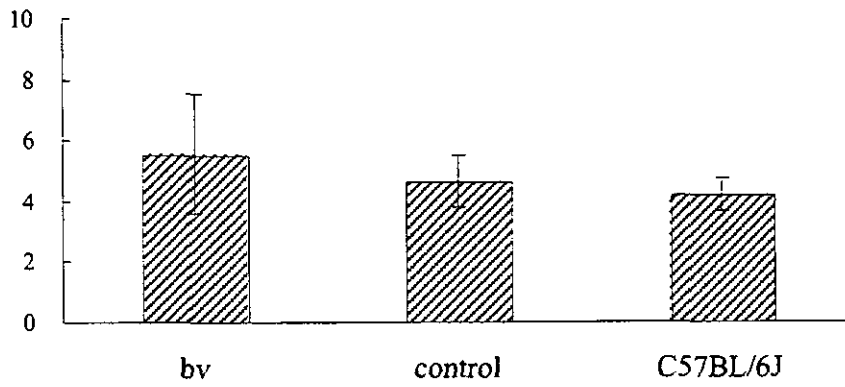


Fig.3 Open field test : 中心区画滞在時間 (%)

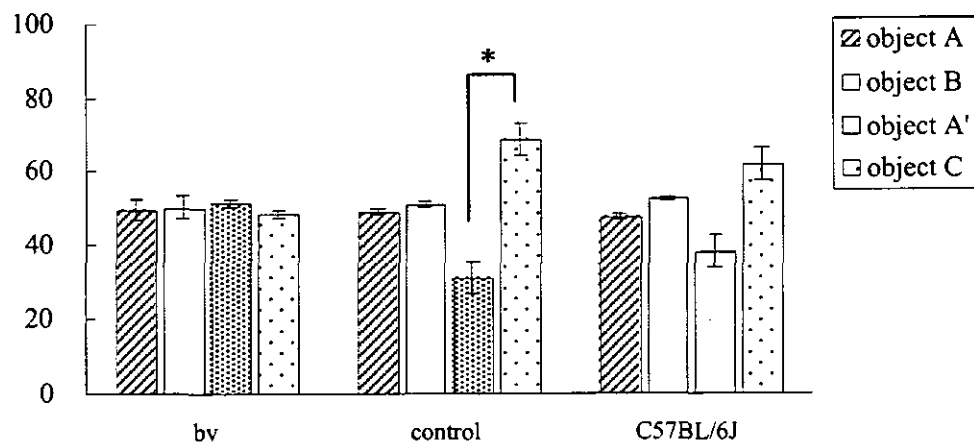


Fig.4 Novel object test : 探索行動時間比 (%)

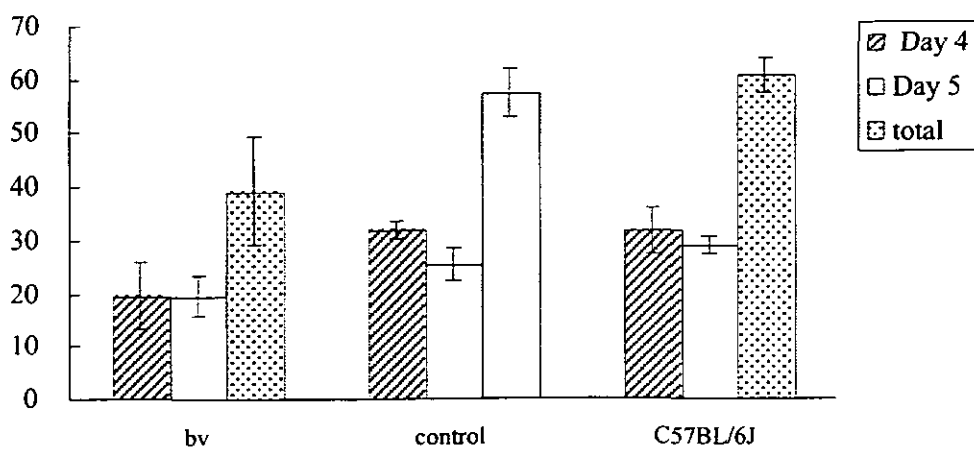


Fig.5 Novel object test : 探索行動時間 ( sec)



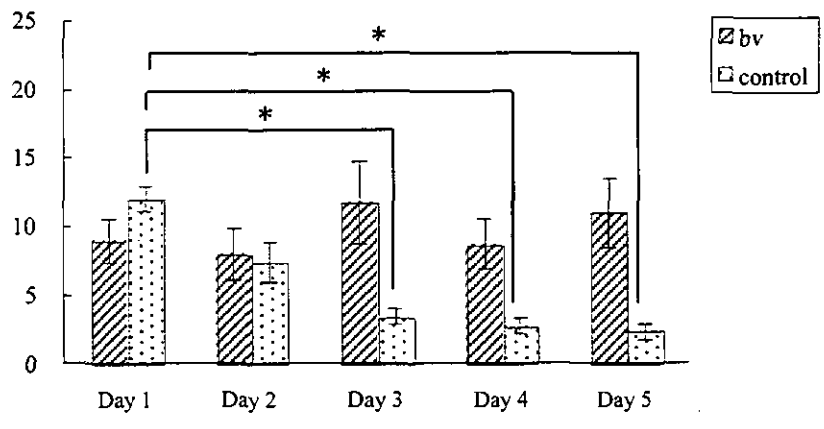


Fig.6 8 arm radial maze : 参照記憶エラー数

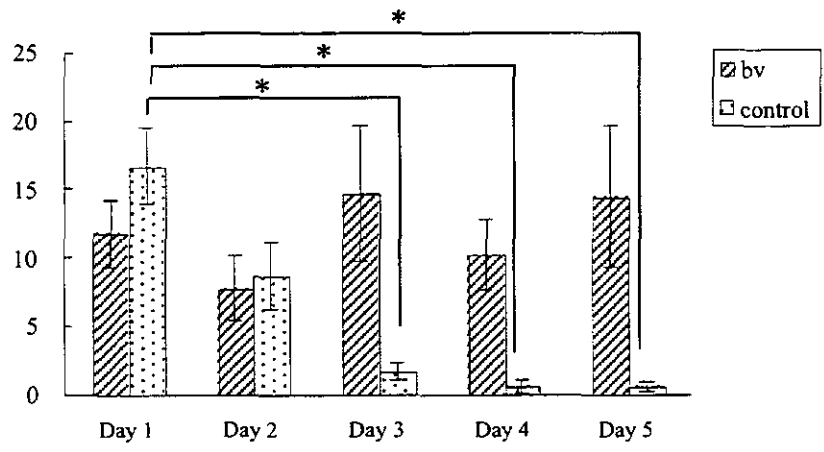


Fig.7 8 arm radial maze : 作業記憶エラー数

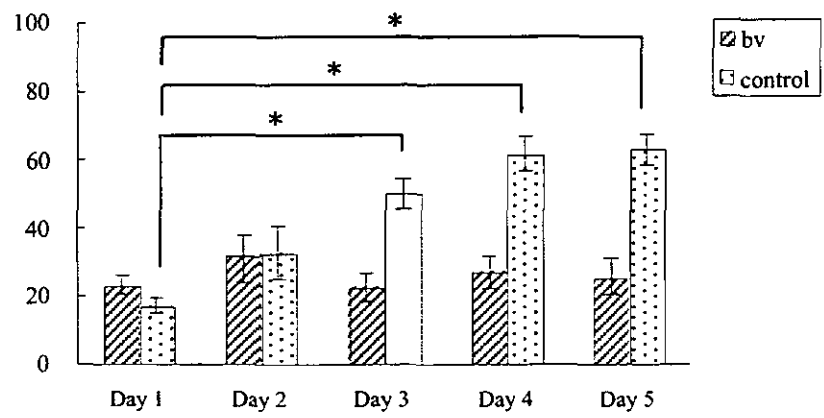


Fig.8 8 arm radial maze : 正反応率 (%)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
<b>Siomi, H.,</b> Ishizuka, A and Siomi, MC.	RNA Interference: A New Mechanism by Which FMRP Acts in the Normal Brain? - What can <i>Drosophila</i> teach us? -	<i>MRDDR review</i>	10	68-74	2004
Yuhara, A., Ishii, K., Nishio, C., Abiru, Y., Yamada, M., Nawa, H., Hatanaka, H. and Takei, N.	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and nerve growth factor cooperatively enhance choline acetyltransferase activity in postnatal basal forebrain neurons by complementary induction of different species of its mRNA.	<i>Biochem. Biophys Res. Commun</i>	301	344-349	2003
Mizuno, M., Yamada, K., Takei, N., Tran, M.H., He, J., Nakajima, A., Nawa, H. and Nabeshima, T.	Differential Distributions of Translation Initiation, Elongation and Release Factors in Rat Hippocampus.	<i>Mol. Psychiatry</i>	8	217-224	2003
Inamura, N., Hoshino, S., Uchiyumi, T., Nawa, H. and Takei, N.	Differential Distributions of Translation Initiation, Elongation and Release Factors in Rat Hippocampus.	<i>Mol. Brain Res.</i>	111	165-174	2003
Amada, N., Tezuka, T., Mayeda, A., Araki, K., Takei, N., Todokoro, K. and Nawa, H.	Novel Mammalian Orthologue and Homologue for <i>Drosophila crooked neck Gene</i> in Neuroblasts / Neural Stem Cells.	<i>J. Biochem.</i>	133	615-623	2003
Seki, M., Nawa, H., Fukuchi, T., Abe, H. and Takei, N.	BDNF is Up-regulated by Postnatal Development and Visual Experience: Quantitative and Immunohistochemical Analyses of Neurotrophins in the Rat Retina.	<i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i>	44	3211-3218	2003
Inamura, N. Nawa, H. and Takei, N.	Developmental changes of eukaryotic initiation factor 2B subunits in rat hippocampus.	<i>Neurosci. lett.</i>	346	117-119	2003
Nagano T, Yanagawa Y, Obata K, Narisawa-Saito M, Namba H, Otsu Y, Takei N, Nawa H.	Brain-derived neurotrophic factor upregulates and maintains AMPA receptor currents in neocortical GABAergic neurons.	<i>Mol Cell Neurosci.</i>	24	340-356	2003

Jourdi H, Iwakura Y, Narisawa-Saito M, Ibaraki K, Xiong H, Watanabe M, Hayashi Y, <b>Takei N</b> , Nawa H.	Brain-derived neurotrophic factor signal enhances and maintains the expression of AMPA receptor-associated PDZ proteins in developing cortical neurons.	<i>Dev. Biol</i>	263	216-230	2003
Namba, H., <b>Takei, N.</b> and Nawa, H.	Transforming growth factor-alpha changes firing properties of developing neocortical GABAergic neurons by down-regulation of voltage-gated potassium currents.	<i>Neuroscience</i>	122	637-646	2003
Seki, M., Fukuchi, T, Nawa, H., <b>Takei, N.</b> and Abe, H.	Quantitative analyses of mRNA and protein levels of NT-3 in the rat retina during postnatal development and aging.	<i>Jpn. J. Ophthalmol</i>		In press	2004
Marui T, Hashimoto O, <b>Nanba E</b> , Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kohda K, Kato N, Sasaki T.	An association between the neurofibromatosis-1 (NF1) locus and autism in the Japanese population.	<i>Am J Med Genet</i>		In press	2004
Maegawa S, Itaba N, Otsuka S, Kamitani H, Watanabe T, Tahimic C. G. T., <b>Nanba E</b> , Oshimura M.	Coordinate Downregulation of a Novel Imprinted Transcript <i>ITUP1</i> with <i>PEG3</i> in Glioma Cell Lines.	<i>DNA Research</i>	11	1-13	2004
Feng JH, Yamamoto T, <b>Nanba E</b> , Ninomiya H, Oka A, Ohno K.	Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberlin in cultured tumor cells with an insertion mutation.	<i>Hum Mutat.</i>	23	397	2004
Ueta E, Maekawa M, Morimoto I, <b>Nanba E</b> , Naruse I.	Sonic hedgehog expression in Gli3 depressed mouse embryo, Pdn/Pdn.	<i>Congenit Anom Kyoto.</i>	44	27-32	2004
Marui T, Hashimoto O, <b>Nanba E</b> , Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kato N, Sasaki T.	Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) locus in Japanese subjects with autism.	<i>Brain Dev.</i>	26	5-7	2004

Saito M, Tominaga L, Nanba E, Miyagawa I.	Expression of heat shock protein 70 and its mRNAs during ischemia-reperfusion in the rat prostate.	<i>Eur J Pharmacol.</i>	487	199-203	2004
Ueta E, Tadokoro Y, Yamamoto T, Yamane C, Suzuki E, Nanba E, Otsuka Y, Kurata T.	The effect of cigarette smoke exposure and ascorbic acid intake on gene expression of antioxidant enzymes and other related enzymes in the livers and lungs of Shionogi rats with osteogenic disorders.	<i>Toxicol Sci.</i>	73	339-347	2003
Kaga M. Horiguchi T, Inagaki M.	Assessment of chromosome and gene analysis for the diagnosis of the fragile X syndrome in Japan : estimated prevalence rate in various facilities.	<i>Proceedings of 16th Asian Conference on Mental Retardation</i>		666-669	2003
塩見美喜子、 塩見春彦.	RNA 結合蛋白質の発現異常による疾患「脆弱 X 症候群」	蛋白質 核酸 酵素	48	480-486	2003
岡村勝友、塩 見春彦、塩見 美喜子.	RNAi 経路と疾患	実験医学	21	1662-1666	2003
石塚明、塩見 美喜子、塩見 春彦.	RNAi-小分子 RNA による遺伝子発現制御-	遺伝子医学	3	21-25	2003
岡村勝友、塩 見春彦	RNAi とその生理学的意義	<i>Bio Clinica</i>	18	89-91	2003
武井延之	神経栄養因子による神経伝達調節	脳の科学	25	89-94	2003
武井延之	神経栄養因子による蛋白合成促進と翻訳活性化	<i>CLINICAL NEUROSCIENCE</i>	22	268-270	2004
武井延之、那 波宏之	ニューロトロフィンによる脳機能の調節—細胞応答から行動変容まで—	生化学	76	111-123	2004
堀口寿広、加 我牧子、稲垣 真澄	脆弱 X 症候群に対する診断的検査の実態調査：本邦における患者数の推測	脳と発達	35	297-303	2003
堀口寿広、稲 垣真澄、加我 牧子、杉江秀 夫	脆弱 X 症候群と発達障害：認知機能の特徴	発達障害医学の 進歩	16	印刷中	2004