

ては、mGluR5c サブユニット C 末を脱リン酸化することにより、このリン酸化により抑えられていた mGluR5 の活性を再度上昇させる役割をもつ。このほかにも AMPA 型グルタミン酸受容体のチャネル活性、GABA<sub>A</sub> 受容体のチャネル活性制御にもカルシニューリン、PP1 が重要な役割を果たすことが知られている。

シナプスでの分子機能から予想できるように、セリン・トレオニンホスファターゼは学習・記憶の成立過程で負の制御を行っている。カルシニューリンの発現および酵素活性は空間記憶の成立後に前頭前野で低下し、海馬では恐怖条件付け学習の後に低下することが知られている (Runyan et al., 2005)。また、カルシニューリンを過剰に発現させると、記憶の形成、想起の過程が阻害されるので、カルシニューリンが抑制されることが、記憶の成立に必要なことが示唆される (Mansuy et al., 1998)。一方、記憶の成立とは異なって、記憶の消失過程 (5.1.5 項も参照) では、カルシニューリンの発現、活性が扁桃体や前頭前野の一部で上昇し、カルシニューリンの阻害剤の存在下では、記憶の消失が起きにくいことが報告されている (Mansuy & Shenolikar, 2006)。

加齢過程では、PP1 とカルシニューリンの活性がヒト、マウスの脳内で増加していくことが知られている。これらは加齢過程で起きる認知機能の低下、シナプス可塑性の低下とも関連して興味深い。海馬の神経細胞の中では、内在性の活性阻害因子 (DSCR1) が存在することや、酸化ストレスの増強や凝固することによりカルシニューリンの酵素活性が低下することが知られているので、単純に論じることは難しいようである。アルツハイマー病で観察される過剰にリン酸化されたタウタンパク質はリン酸化酵素と脱リン酸化酵素のバランスが崩れていることを示している。一部の例外を除き、アルツハイマー病脳ではすべてのホスファターゼの活性が低下している (Mansuy & Shenolikar, 2006)。

#### (b) チロシンホスファターゼ

チロシンホスファターゼは構造的に受容体型のものと、非受容体型のものに分けられる (Paul & Lombroso, 2003; 図 5.10)。それぞれ神経機能に重要なタンパク質が存在している。非受容体型のチロシンホスファターゼは、膜貫通ドメインをもたず、細胞質内に局在し、PTP1B (Ptpn1), SHP-2 (Ptpn11), I<sup>1</sup>TP-SL (Ptprr), STEP (Ptpn5) などがある。一方、受容体型チロシンホスファターゼは膜貫通型のタンパク質であり、通常 2 個のホスファターゼ関連ド

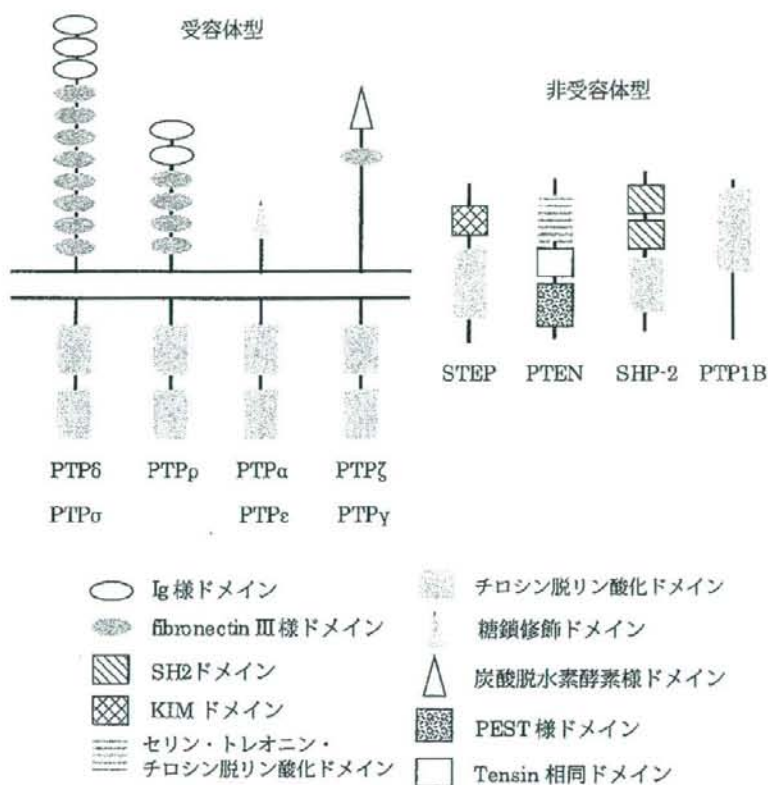


図 5.10 チロシンホスファターゼのドメイン構成

メインを有している。細胞外にはさまざまな分子間相互作用に関わることの多いドメインが存在している。このグループのホスファターゼはその構造からも予想されるように、細胞外の情報を細胞内のシグナリング経路に伝える役割を担っていることが多い。

非受容体型のチロシンホスファターゼ STEP, PTP-SL, SHP-2 について、興味深い報告がなされている。SHP-2 は ERK シグナリング活性化や JAK-STAT シグナリングの抑制に関わる因子として知られているチロシンホスファターゼであり (Paul & Lombroso, 2003), PDGF, EGF, などさまざまな成長因子によって活性化される。ヒト SHP-2 の機能獲得型変異が、Noonan 症候群という、心奇形、頭蓋顔面異常、短軀のほかにはしばしば学習障害、精神発達遅滞を伴う遺伝性疾患の原因の 1 つになっている。最近の SHP-2 機能獲得型変異をもつ疾患モデルマウスを使った解析では、アストログリアの数が減少しており、

アストログリアへの分化にはたらくと考えられている JAK-STAT シグナリングの SHP-2 による抑制が背景にあるのではないかと議論されている (Gauthier et al., 2007). ERK シグナリングと JAK-STAT シグナリングの神経細胞/アストログリアへの細胞運命決定制御については今後の進展が注目される。

STEP と PTP-SL は MAPK, ERK シグナリングの抑制因子として注目される。両者とも主に脳に発現するホスファターゼで、細胞質に局在するタイプの他に、選択的スプライシングあるいはプロモーターの使い分けにより、膜に局在するタイプも産生される。両者とも ERK, p38 と Kinase Interaction Motif (KIM) と呼ばれるドメインを介して結合し、ERK 中のリン酸化チロシンの脱リン酸化, ERK の核移行の阻害によりシグナリングを抑制する。このことが海馬培養神経細胞内での ERK シグナリングの持続時間の調節に関わるとされている (Paul et al., 2003)。

ERK シグナリングとの関係では受容体型チロシンホスファターゼ PTP $\rho$  も注目される。PTP $\rho$  を欠損するマウスでは運動協調性, 平衡維持能に障害が起きている (Chirivi et al., 2007)。PTP $\rho$  は小脳プルキンエ細胞で強く発現しており, PTP $\rho$  欠損マウスの小脳プルキンエ細胞ではリン酸化された ERK1/2 が強く検出されているので, PTP $\rho$  が小脳の MAPK-ERK シグナリング経路の生理的条件下での制御因子としてはたらくものと考えられている (Chirivi et al., 2007)。

その他の受容体型チロシンホスファターゼについても動物モデルを使った解析が進められている。PTP $\alpha$  は Src, Fyn, Yes などの Src ファミリーチロシンリン酸化酵素の脱リン酸化, 活性化にはたらくことが *in vivo*, *in vitro* の系で確かめられており, 後シナプスの足場タンパク質 PSD95 と結合する (Paul & Lombroso, 2003)。PSD95 は Src とその基質である NMDA 受容体をも結合することから, シナプス機能調節への関与が予想されるが, 実際に PTP $\alpha$  欠損マウスでは, Morris 水迷路試験での成績が低下しており, LTP が減弱している (Skelton et al., 2003)。この他に, PTP $\delta$  変異マウスでは Morris 水迷路や T 字型迷路, 放射状迷路で測られる記憶能力が低下しているが, 海馬 CA1 の LTP は増強している (Uetani et al., 2000)。同様の記憶能力の低下, LTP の増強傾向は PTP $\zeta$  変異マウスにおいても観察されている (Niisato et al., 2005)。この 2 例は空間記憶実験の成績と LTP の増減が必ずしも一致しない例として

興味深い。これらの報告が示すように、受容体型チロシンホスファターゼが高次脳機能の成り立ちに不可欠であることを示す証拠は十分あり、リン酸化だけでなく、脱リン酸化によるリン酸化シグナリングの制御も今後の研究の焦点になると考えられる。

### 5.2.6 おわりに

高次脳機能に関連のあるタンパク質リン酸化を介した情報伝達の一部について概説した。分子レベルの解析に加えて、数多くの変異マウスを用いた形態学的解析、電気生理学的解析、系統的な行動解析を背景として、着実に分子機能と神経組織の形態、高次機能の関係が明らかになりつつある。一方、システム生物学的なアプローチによるこの分野の進展も著しい。すでにマイクロアレイなどの遺伝子情報を基にした網羅的な解析は日常的に行われている。さらにタンパク質リン酸化の研究に欠かせないタンパク質レベルでの解析にも、二次元電気泳動や質量分析などの多数のタンパク質のリン酸化状態を同時に解析できるプロテオミクスの手法がさかんに用いられている。これに加えて、リン酸化状態の解析に必要な分子ツールの充実も見逃せない。とくに市販のリン酸化状態特異抗体や、リン酸化チロシンを特異に検出するSH2ドメインを利用したプローブ (Machida et al., 2007)、リン酸化状態のイメージングを可能にした蛍光プローブ技術 (Miyawaki, 2003) などには実際に細胞の中で起きているリン酸化の全体像、リアルタイム像の把握に大きく貢献している。脳神経系におけるタンパク質リン酸化についての研究においてもこれらの技術が応用され、研究の進展が一段と加速しているように感じられる。

### 参考文献

- [1] Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtschouladze R (1997) Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88: 615-626.
- [2] Abeliovich A, Chen C, Goda Y, Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S (1993a) Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice. *Cell* 75:

- 1253-1262.
- [3] Abeliovich A, Paylor R, Chen C, Kim JJ, Wehner JM, Tonegawa S (1993b) PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell* **75**: 1263-1271.
- [4] Adams JP and Sweatt JD (2002) Molecular psychology: roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **42**: 135-163.
- [5] Arakawa Y, Bito H, Furuyashiki T, Tsuji T, Takemoto-Kimura S, Kimura K, Nozaki K, Hashimoto N, Narumiya S (2003) Control of axon elongation via an SDF-1alpha/Rho/mDia pathway in cultured cerebellar granule neurons. *J Cell Biol* **161**: 381-391.
- [6] Arimura N, Kaibuchi K (2007) Neuronal polarity: from extracellular signals to intracellular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* **8**: 194-205.
- [7] Atkins CM, Selcher JC, Petraitis JJ, Trzaskos JM and Sweatt JD (1998) The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nat Neurosci* **1**: 602-609.
- [8] Barad M, Bourtchouladze R, Winder DG, Golan H, Kandel E (1998) Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 15020-15025.
- [9] Berman DE, Hazvi S, Rosenblum K, Seger R and Dudai Y (1998) Specific and differential activation of mitogen-activated protein kinase cascades by unfamiliar taste in the insular cortex of the behaving rat. *J Neurosci* **18**: 10037-10044.
- [10] Berman DM, Gilman AG (1998) Mammalian RGS proteins: barbarians at the gate. *J Biol Chem* **273**: 1269-1272.
- [11] Berridge MJ (2006) Calcium microdomains: organization and function. *Cell Calcium* **40**: 405-412.
- [12] Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL (2003) Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* **4**: 517-529.
- [13] Bi X, Standley S, Baudry M (1998) Posttranslational regulation of ionotropic glutamate receptors and synaptic plasticity. *Int Rev Neurobiol* **42**: 227-284.
- [14] Bito H, Deisseroth K, Tsien RW (1996) CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca<sup>2+</sup>- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell* **87**: 1203-1214.
- [15] Bito H, Deisseroth K, Tsien RW (1997) Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation in neuronal gene expression. *Curr Opin Neurobiol* **7**: 419-429.
- [16] Bito H, Furuyashiki T, Ishihara H, Shibasaki Y, Ohashi K, Mizuno K, Maekawa M, Ishizaki T, Narumiya S (2000) A critical role for a Rho-associated kinase, p160ROCK, in determining axon outgrowth in mammalian CNS neurons. *Neuron* **26**: 431-441.

- [17] Bos JL (2006) Epac proteins: multi-purpose cAMP targets. *Trends Biochem Sci* 31: 680-686.
- [18] Caenepeel S, Charyczak G, Sudarsanam S, Hunter T and Manning G (2004) The mouse kinome: discovery and comparative genomics of all mouse protein kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 11707-11712.
- [19] Carafoli E, Brini M (2000) Calcium pumps: structural basis for and mechanism of calcium transmembrane transport. *Curr Opin Chem Biol* 4: 152-161.
- [20] Cataudella T, Conti L, Cattaneo E (2004) Neural stem and progenitor cells: choosing the right Shc. *Prog Brain Res* 146: 127-133.
- [21] Cattaneo E, Conti L, De-Fraja C (1999) Signalling through the JAK-STAT pathway in the developing brain. *Trends Neurosci* 22: 365-369.
- [22] Cheung EC and Slack RS (2004) Emerging role for ERK as a key regulator of neuronal apoptosis. *Sci STKE* 2004: PE45.
- [23] Chirivi RG, Noordman YE, Van der Zee CE and Hendriks WJ (2007) Altered MAP kinase phosphorylation and impaired motor coordination in PTPRR deficient mice. *J Neurochem* 101: 829-840.
- [24] Clapham DE (2007) Calcium signaling. *Cell* 131: 1047-158.
- [25] Cohen P (2000) The regulation of protein function by multisite phosphorylation—a 25 year update. *Trends Biochem Sci* 25: 596-601.
- [26] Collingridge GL, Bliss TV (1995) Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci* 18: 54-56.
- [27] Colucci-D'Amato L, Perrone-Capano C and di Porzio U (2003) Chronic activation of ERK and neurodegenerative diseases. *Bioessays* 25: 1085-1095.
- [28] Derkach V, Barria A, Soderling TR (1999)  $Ca^{2+}$ /calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3269-3274.
- [29] Derkach VA, Oh MC, Guire ES and Soderling TR (2007) Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 8: 101-113.
- [30] Endo M (2007) Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *Adv Exp Med Biol* 592: 275-285.
- [31] Forrest AR, Ravasi T, Taylor D, Huber T, Hume DA and Grimmond S (2003) Phosphoregulators: protein kinases and protein phosphatases of mouse. *Genome Res* 13: 1443-1454.
- [32] Forrest AR, Taylor DF, Crowe ML et al. (2006) Genome-wide review of transcriptional complexity in mouse protein kinases and phosphatases. *Genome Biol* 7: R5.
- [33] Gauthier AS, Furstoss O, Araki T, Chan R, Neel BG, Kaplan DR and Miller FD (2007) Control of CNS cell-fate decisions by SHP-2 and its dysregulation in

- Noonan syndrome. *Neuron* **54**: 245–262.
- [34] Gilman AG (1995) Nobel Lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. *Biosci Rep* **15**: 65–97.
- [35] Giovannini MG (2006) The role of the extracellular signal-regulated kinase pathway in memory encoding. *Rev Neurosci* **17**: 619–634.
- [36] Girault JA, Valjent E, Caboche J and Herve D (2007) ERK2: a logical AND gate critical for drug-induced plasticity? *Curr Opin Pharmacol* **7**: 77–85.
- [37] Gompertz B, Kramer I and Tatham P (2002). *Signal transduction*. Amsterdam: Elsevier.
- [38] Graef IA, Mermelstein PG, Stankunas K, Neilson JR, Deisseroth K, Tsien RW, Crabtree GR (1999) L-type calcium channels and GSK-3 regulate the activity of NF-ATc4 in hippocampal neurons. *Nature* **401**: 703–708.
- [39] Greengard P (2001) The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* **294**: 1024–1030.
- [40] Halene TB, Siegel SJ (2007) PDE inhibitors in psychiatry—future options for dementia, depression and schizophrenia? *Drug Discov Today* **12**: 870–878.
- [41] Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M (2007) Ca<sup>2+</sup>-assisted receptor-driven endocannabinoid release: mechanisms that associate presynaptic and postsynaptic activities. *Curr Opin Neurobiol* **17**: 360–365.
- [42] Hayashi ML, Choi SY, Rao BS, Jung HY, Lee HK, Zhang D, Chattarji S, Kirkwood A, Tonegawa S (2004) Altered cortical synaptic morphology and impaired memory consolidation in forebrain-specific dominant-negative PAK transgenic mice. *Neuron* **42**: 773–787.
- [43] Hayashi T, Umemori H, Mishina M, Yamamoto T (1999) The AMPA receptor interacts with and signals through the protein tyrosine kinase Lyn. *Nature* **397**: 72–76.
- [44] Hess DT, Matsumoto A, Kim SO, Marshall HE, Stamler JS (2005) Protein S-nitrosylation: purview and parameters. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**: 150–166.
- [45] Higuchi M, Iwata N, Saido TC (2005) Understanding molecular mechanisms of proteolysis in Alzheimer's disease: progress toward therapeutic interventions. *Biochim Biophys Acta* **1751**: 60–67.
- [46] Hirokawa N (2006) mRNA transport in dendrites: RNA granules, motors, and tracks. *J Neurosci* **26**: 7139–7142.
- [47] Hirokawa N, Takemura R (2005) Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci* **6**: 201–214.
- [48] Hisata S, Sakisaka T, Baba T, Yamada T, Aoki K, Matsuda M, Takai Y (2007) Rap1-PDZ-GEF1 interacts with a neurotrophin receptor at late endosomes, leading to sustained activation of Rap1 and ERK and neurite outgrowth. *J Cell Biol*

178: 843-860.

- [49] Ho N, Liauw JA, Blaeser F, Wei F, Hanissian S, Muglia LM, Wozniak DF, Nardi A, Arvin KL, Holtzman DM, Linden DJ, Zhuo M, Muglia LJ, Chatila TA (2000) Impaired synaptic plasticity and cAMP response element-binding protein activation in  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase type IV/Gr-deficient mice. *J Neurosci* **20**: 6459-6472.
- [50] Huang EJ, Reichardt LF (2003) Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* **72**: 609-642.
- [51] Iino M (2007) Regulation of cell functions by  $Ca^{2+}$  oscillation. *Adv Exp Med Biol* **592**: 305-312.
- [52] Ito M (2002) The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat Rev Neurosci* **3**: 896-902.
- [53] Iwatsubo T (2004) The gamma-secretase complex: machinery for intramembrane proteolysis. *Curr Opin Neurobiol* **14**: 379-383.
- [54] Jaffe AB, Hall A (2005) Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* **21**: 247-269.
- [55] Jiang H, Guo W, Liang X and Rao Y (2005) Both the establishment and the maintenance of neuronal polarity require active mechanisms: critical roles of GSK-3beta and its upstream regulators. *Cell* **120**: 123-135.
- [56] Kang H, Sun LD, Atkins CM, Soderling TR, Wilson MA, Tonegawa S (1999) An important role of neural activity-dependent CaMKIV signaling in the consolidation of long-term memory. *Cell* **106**: 771-783.
- [57] Kano M, Hashimoto K, Chen C, Abeliovich A, Aiba A, Kurihara H, Watanabe M, Inoue Y, Tonegawa S (1995) Impaired synapse elimination during cerebellar development in PKC gamma mutant mice. *Cell* **83**: 1223-1231.
- [58] Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Jung HY, Kang H, Tonegawa S (2004) Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell* **116**: 467-479.
- [59] Kerjan G, Gleeson JG (2007) Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly. *Trends Genet* **23**: 623-630.
- [60] Kim C, Cheng CY, Saldanha (2007) PKA-I holoenzyme structure reveals a mechanism for cAMP-dependent activation. *Cell* **130**: 1032-1043.
- [61] Klee CB, Ren H, Wang X (1998) Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin. *J Biol Chem* **273**: 13367-13370.
- [62] Kozasa T, Jiang X, Hart MJ, Sternweis PM, Singer WD, Gilman AG, Bollag G, Sternweis PC (1998) p115 RhoGEF, a GTPase activating protein for Galpha12 and Galpha13. *Science* **280**: 2109-2111.
- [63] Kwon CH, Luikart BW, Powell CM, Zhou J, Matheny SA, Zhang W, Li Y, Baker



- SJ and Parada LF (2006) Pten regulates neuronal arborization and social interaction in mice. *Neuron* 50: 377-388.
- [64] Lee HK, Takamiya K, Han JS, Man H, Kim CH, Rumbaugh G, Yu S, Ding L, He C, Petralia RS, Wenthold RJ, Gallagher M, Haganir RL (2003) Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell* 112: 631-643.
- [65] Lin CH, Yeh SH, Lin CD, Lu KT, Leu TH, Chang WC and Gean PW (2001) A role for the PI-3 kinase signaling pathway in fear conditioning and synaptic plasticity in the amygdala. *Neuron* 31: 841-851.
- [66] Liu L, Cundiff P, Abel G, Wang Y, Faigle R, Sakagami H, Xu M and Xia Z (2006) Extracellular signal-regulated kinase (ERK) 5 is necessary and sufficient to specify cortical neuronal fate. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 9697-9702.
- [67] Lu L, Koya E, Zhai H, Hope BT and Shaham Y (2006) Role of ERK in cocaine addiction. *Trends Neurosci* 29: 695-703.
- [68] MacDonald JF, Jackson MF, Beazely MA (2006) Hippocampal long-term synaptic plasticity and signal amplification of NMDA receptors. *Crit Rev Neurobiol* 18: 71-84.
- [69] Machida K, Thompson CM, Dierck K et al. (2007). High-throughput phosphotyrosine profiling using SH2 domains. *Mol Cell* 26: 899-915.
- [70] Malenka RC, Bear MF (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44: 5-21.
- [71] Man HY, Wang Q, Lu WY et al. (2003) Activation of PI3-kinase is required for AMPA receptor insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons. *Neuron* 38: 611-624.
- [72] Mansuy IM, Mayford M, Jacob B, Kandel ER and Bach ME (1998) Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell* 92: 39-49.
- [73] Mansuy IM, Shenolikar S (2006) Protein serine/threonine phosphatases in neuronal plasticity and disorders of learning and memory. *Trends Neurosci* 29: 679-686.
- [74] Marambaud P, Robakis NK (2005) Genetic and molecular aspects of Alzheimer's disease shed light on new mechanisms of transcriptional regulation. *Genes Brain Behav* 4: 134-146.
- [75] Meng EC, Bourne HR (2001) Receptor activation: what does the rhodopsin structure tell us? *Trends Pharmacol Sci* 22: 587-593.
- [76] Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Falls DL, Jia Z (2003) Regulation of spine morphology and synaptic function by LIMK and the actin cytoskeleton. *Rev Neurosci* 14: 233-240.
- [77] Mikoshiba K (2007) IP<sub>3</sub> receptor/Ca<sup>2+</sup> channel: from discovery to new signaling

- concepts. *J Neurochem* **102**: 1426–1446.
- [78] Miyawaki A (2003) Visualization of the spatial and temporal dynamics of intracellular signaling. *Dev Cell* **4**: 295–305.
- [79] Mochida GH, Walsh CA (2004) Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* **61**: 637–640.
- [80] Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F (1999) Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* **79**: 1193–1226.
- [81] Narumiya S, Yasuda S (2006) Rho GTPases in animal cell mitosis. *Curr Opin Cell Biol* **18**: 199–205.
- [82] Ng J, Luo L (2004) Rho GTPases regulate axon growth through convergent and divergent signaling pathways. *Neuron* **44**: 779–793.
- [83] Nicoll RA, Malenka RC (1995) Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **377**: 115–118.
- [84] Niisato K, Fujikawa A, Komai S, Shintani T, Watanabe E, Sakaguchi G, Katsuura G, Manabe T and Noda M (2005) Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. *J Neurosci* **25**: 1081–1088.
- [85] Nishizuka Y (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* **258**: 607–614.
- [86] O'Brien WT, Harper AD, Jove F, Woodgett JR, Maretto S, Piccolo S and Klein PS (2004) Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci* **24**: 6791–6798.
- [87] Ohno S, Nishizuka Y (2002) Protein kinase C isotypes and their specific functions: prologue. *J Biochem* **132**: 509–511.
- [88] Pages G, Guerin S, Grall D, Bonino F, Smith A, Anjuere F, Auburger P and Pouyssegur J (1999) Defective thymocyte maturation in p44 MAP kinase (Erk 1) knockout mice. *Science* **286**: 1374–1377.
- [89] Paul S and Lombroso PJ (2003) Receptor and nonreceptor protein tyrosine phosphatases in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* **60**: 2465–2482.
- [90] Paul S, Nairn AC, Wang P and Lombroso PJ (2003) NMDA-mediated activation of the tyrosine phosphatase STEP regulates the duration of ERK signaling. *Nat Neurosci* **6**: 34–42.
- [91] Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C et al. (2007) LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3 $\beta$ . *Neuron* **53**: 703–717.
- [92] Pieroni JP, Jacobowitz O, Chen J, Iyengar R (1993) Signal recognition and integration by Gs-stimulated adenylyl cyclases. *Curr Opin Neurobiol* **3**: 345–351.
- [93] Roux PP and Blenis J (2004) ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a

- family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev* 68: 320-344.
- [94] Runyan JD, Moore AN and Dash PK (2005) A role for prefrontal calcium-sensitive protein phosphatase and kinase activities in working memory. *Learn Mem* 12: 103-110.
- [95] Saba-El-Leil MK, Vella FD, Vernay B, Voisin L, Chen L, Labrecque N, Ang SL and Meloche S (2003) An essential function of the mitogen-activated protein kinase Erk2 in mouse trophoblast development. *EMBO Rep* 4: 964-968.
- [96] Satoh Y, Endo S, Ikeda T et al. (2007) Extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) knockdown mice show deficits in long-term memory; ERK2 has a specific function in learning and memory. *J Neurosci* 27: 10765-10776.
- [97] Selcher JC, Atkins CM, Trzaskos JM, Paylor R and Sweatt JD (1999) A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning. *Learn Mem* 6: 478-490.
- [98] Selcher JC, Nekrasova T, Paylor R, Landreth GE and Sweatt JD (2001) Mice lacking the ERK1 isoform of MAP kinase are unimpaired in emotional learning. *Learn Mem* 8: 11-19.
- [99] Shalin SC, Zirrgiebel U, Honsa KJ, Julien JP, Miller FD, Kaplan DR and Sweatt JD (2004) Neuronal MEK is important for normal fear conditioning in mice. *J Neurosci Res* 75: 760-770.
- [100] Shimizu T, Yokomizo T, Izumi T. (2000) Leukotriene-B4 receptor and signal transduction. *Ernst Schering Res Found Workshop* 31: 125-141.
- [101] Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S (1992a) Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 206-211.
- [102] Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y (1992b) Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 201-206.
- [103] Sindreu CB, Scheiner ZS, Storm DR (2007) Ca<sup>2+</sup>-stimulated adenylyl cyclases regulate ERK-dependent activation of MSK1 during fear conditioning. *Neuron* 53: 79-89.
- [104] Skelton MR, Ponniah S, Wang DZ, Doetschman T, Vorhees CV and Pallen CJ (2003) Protein tyrosine phosphatase alpha (PTP alpha) knockout mice show deficits in Morris water maze learning, decreased locomotor activity, and decreases in anxiety. *Brain Res* 984: 1-10.
- [105] Soderling TR and Derkach VA (2000) Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci* 23: 75-80.
- [106] Stork PJ, Schmitt JM (2002) Crosstalk between cAMP and MAP kinase signaling in the regulation of cell proliferation. *Trends Cell Biol* 12: 258-266.
- [107] Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M (2006) Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand.

- Prog Lipid Res* 45: 405-446.
- [108] Sunahara RK, Dessauer CW, Gilman AG (1996) Complexity and diversity of mammalian adenylyl cyclases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 461-480.
- [109] Svenningsson P, Nishi A, Fisone G, Girault JA, Nairn AC, Greengard P (2004) DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 269-296.
- [110] Sweatt JD (2001) The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem* 76: 1-10.
- [111] Taylor SS, Yang J, Wu J, Haste NM, Radzio-Andzelm E, Anand G (2004) PKA: a portrait of protein kinase dynamics. *Biochim Biophys Acta* 1697: 259-269.
- [112] Timm T, Matenia D, Li XY, Griesshaber B, Mandelkow EM (2006) Signaling from MARK to tau: regulation, cytoskeletal crosstalk, and pathological phosphorylation. *Neurodegener Dis* 3: 207-217.
- [113] Tsien RW, Lipscombe D, Madison D, Bley K, Fox A (1995) Reflections on Ca<sup>2+</sup>-channel diversity, 1988-1994. *Trends Neurosci* 18: 52-54.
- [114] Tsien RW, Tsien RY (1990) Calcium channels, stores, and oscillations. *Annu Rev Cell Biol* 6: 715-760.
- [115] Uetani N, Kato K, Ogura H, Mizuno K, Kawano K, Mikoshiba K, Yakura H, Asano M and Iwakura Y (2000) Impaired learning with enhanced hippocampal long-term potentiation in PTPdelta-deficient mice. *Embo J* 19: 2775-2785.
- [116] Unwin N (2002) Structure of the acetylcholine-gated channel. *Novartis Found Symp* 245: 5-15.
- [117] Verkhratsky A, Orkand RK, Kettenmann H (1998) Glial calcium: homeostasis and signaling function. *Physiol Rev* 78: 99-141.
- [118] Wolfe MS, Kopan R (2004) Intramembrane proteolysis: theme and variations. *Science* 305: 1119-1123.
- [119] Wong RO, Chernjavsky A, Smith SJ, Shatz CJ (1995) Early functional neural networks in the developing retina. *Nature* 374: 716-718.
- [120] Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A and Kaibuchi K (2005) GSK-3beta regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. *Cell* 120: 137-149.