

群馬大学医学部 教授

小澤 滯司

「シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能」

1. 研究実施の概要

近年の神経科学の特筆すべき成果の一つに、遺伝子クローニング法による神経伝達物質受容体の分子実体の解明が挙げられる。特に興奮性シナプス伝達とその可塑性変化を担うグルタミン酸受容体では、17種類のイオンチャネル型受容体サブユニット、8種類の代謝調節型受容体タンパク質のcDNAが単離された。本研究では、多種類のグルタミン酸受容体の基礎的性質の解明を行うとともに、グルタミン酸受容体が重要な役割を果たす海馬、小脳などの脳の各部位で、シナプス可塑性を中心とする特定のシナプス機能発現の分子機構と、シナプス機能が神経回路網内での情報伝達及び個体の行動制御に果たす役割を解明することを目指した。また、グルタミン酸受容体がグリアにも広範に存在することが明らかになったので、グリアにおけるグルタミン酸受容体の機能的、病態生理学的意義についても検討を加えた。

研究は、次の3つのサブテーマに分けて進められた。

- (1) ウイルスベクター法の神経科学研究への応用法の確立とその利用によるグルタミン酸受容体の分子・細胞・神経回路・個体レベルでの機能の解明
- (2) 小脳皮質におけるシナプス可塑性の発現・維持の分子機構と個体レベルでの運動制御における役割の解明
- (3) イオンチャネル型及び代謝調節型グルタミン酸受容体の基礎的特性、機能的及び病態生理学的意義の解明

サブテーマ (1)

ウイルスベクターを用いて、グルタミン酸受容体サブユニット遺伝子を中枢神経系に導入し、それによって起こる変化を解析することにより、グルタミン酸受容体の分子的多様性がニューロン、グリア、シナプスの機能発現に果たす役割を明らかにすることを目標に研究を行った。当初、ウイルスベクターとしてはアデノウイルスを用いて、発現プロモーターを工夫することにより、ニューロンまたはグリアに特異的に外来遺伝子を発現させる予定であったが、アデノウイルスはアストロサイト系グリアに比べてニューロンへの親和性が著しく低いことから、ニューロンへの遺伝子導入にはニューロンに対して特異的に親和性の高いシンドビスウイルスを用いることにした。これらのウイルスベクターによる受容体の操作は、主としてAMPA型グルタミン酸受容体（AMPA受容体）を対象として行った。AMPA受容体を構成するサブユニットには、GluR1-GluR4の4種類があり、GluR2を含む受容体は外向き整流特性を示し、Ca²⁺透過性をもたない（I型受容体）。一方、GluR2を含まない受容体は、内向き整流特性と高いCa²⁺透過性を示す（II型受容体）。GluR2がこのように特異的な性質をもつこと理由は、GluR1-GluR4の2番目の膜親和性領域（M2）のいわゆるQ/R部位が、他のサブユニットでは中性のグルタミン（Q）で占められているのに対して、GluR2では陽電荷をもつアルギニン（R）が存在することによる。

AMPA受容体をCa²⁺非透過型からCa²⁺透過型に変換するために、Ca²⁺透過性を決定す

るサブユニットである GluR2 の Q/R 部位を R から Q に置換した点変異体 (GluR2Q) を作製し、この RNA 遺伝子をシンドビスウイルスベクターに組換え、ラット培養海馬切片または成熟ラット海馬に注入し、CA1 ニューロン、CA3 ニューロンに Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体を強制発現させた。遺伝子導入により新規に生成された GluR2Q タンパクは、短時間でシナプス下膜に移行し、シナプス伝達を担う受容体に組込まれた。ウイルス感染を受けた CA1 ニューロンでは、シャフター側枝のテタヌス刺激による長期増強が低閾値で起こるとともに、NMDA 受容体に依存せず、 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体を介して流入する Ca^{2+} によって長期増強を発生させることが可能になった。

一方、アデノウイルスがアストロサイト系グリアに対して高い親和性をもつことを利用して、グリア細胞に発現する AMPA 受容体の機能、病態生理に関する研究を行った。この研究では、小脳のベルクマングリアに発現している Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体をアデノウイルスベクターを用いて GluR2 サブユニットを強制発現させることにより、 Ca^{2+} 非透過性受容体に変換し、それによって生じる形態及び機能変化を解析した。この研究で、 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体がグリア突起の形態を制御することにより、小脳プルキンエ細胞の登上線維、平行線維シナプスの伝達特性を正常に維持する役割を果たすことが明らかになった。また、 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体は悪性脳腫瘍である神経膠芽腫細胞にも発現しており、腫瘍の増殖、転移がこの受容体を介する細胞内への Ca^{2+} 流入によって促進されることを明らかにした。この結果は、 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体が脳腫瘍治療の分子標的となる可能性を示唆するものである。

サブテーマ (2)

小脳皮質のシナプス可塑性の発現・維持機構を分子レベルで解明して、その生体での役割を明らかにすることにより、脳・神経系の機能を分子・細胞・神経回路・個体の各レベルを総合して連続的に理解できるようなモデル研究を行うことを目指した。シナプス可塑性として、当初その発現にイオンチャンネル型グルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニット、AMPA 受容体、代謝調節型受容体 mGluR1 という複数のグルタミン酸受容体が複雑に関与する小脳プルキンエ細胞の興奮性シナプスにおける長期抑圧を主要な研究対象としたが、その後抑制性シナプスにおける脱分極依存性増強も取り上げ、各々の発現・維持の分子機構を明らかにした。また、シナプス可塑性を示さないミュータントマウスなどの運動機能解析及び神経活動記録により、個体の運動制御における各シナプス機能の役割を明らかにすることを試みた。

興奮性シナプス伝達の長期抑圧については、まずその全時間経過を明らかにすることに成功した。長期抑圧には mRNA・タンパク質合成に依存せず数時間で終結する初期相と、mRNA・タンパク質合成に依存し約 2 日間持続する後期相が存在することを示した。さらに、後期相の誘導には活性酸素によるカルシニューリンの不活性化に関わることも明らかにした。また長期抑圧初期相の発現には、MAP キナーゼ活性が必要であること、 $\delta 2$ サブ

ユニットが長期抑圧発現に直接関わっていることも明らかになった。さらに、長期抑圧誘導に必要な代謝調節型受容体 mGluR1 の活性が、神経活動により長期的な制御を受けることも見出した。また、抑制性シナプスでの可塑性については、シナプス活動が GABA(B) 受容体を介してシナプス可塑性の発現を抑えるというユニークなシナプス可塑性制御機構を発見した。その分子機構の解析を行い、GABA(B)受容体が Gi/o タンパク質・cAMP・アデニリールシクラーゼ・PKA・DARPP32 を介してカルモジュリン依存性キナーゼに拮抗するプロテインフォスファターゼ活性を制御することにより、可塑性発現が抑えられることを明らかにした。

個体レベルの研究では、多種類のミュータントを利用できるマウスにおいて、個体レベルで運動制御・運動学習能力を定量的に解析するための眼球運動解析システムを確立した。長期抑圧を示さない $\delta 2$ サブユニット欠損ミュータントマウスとプルキンエ細胞欠損ミュータントマウスを用いた研究により、 $\delta 2$ サブユニット欠損マウスでは、シナプス伝達制御異常により、小脳皮質から存在しない方が良いような異常神経信号が出力されて不随意運動が起こること等により、プルキンエ細胞欠損マウスよりも運動制御能力が劣ってしまうことを明らかにした。

また小脳皮質組織内での神経情報伝播の時空間パターンを解析するために光学的計測法を適用した。この方法により、小脳ゴルジ細胞の役割や顆粒細胞層・分子層での情報処理の役割分担についての解析を行った。

サブテーマ (3)

イオンチャネル型グルタミン酸受容体の機能に関して、①AMPA 受容体において、GluR2 サブユニットの flip/flop スプライシング変異体が受容体の脱感作の時間経過を決定することを明らかにし、②今まで研究が不十分であったカイニン酸受容体が海馬シナプスで autoreceptor としての機能を果たすと共に、短期シナプス可塑性の発現に関与することを明らかにし、③Ca²⁺透過性 AMPA 受容体の発現は calbindin D28k などのカルシウム結合タンパクの発現と相関しており、AMPA 受容体の活性化から遺伝子発現までの経路にカルシウム結合タンパクの核移行が関与することを示した。また代謝調節型グルタミン酸受容体の機能に関して、①ホジキン病患者の血清中に mGluR1 の機能阻害抗体が存在して、それが運動障害を引き起こすことを示し、②mGluR1 は Ca²⁺によっても活性化されることを証明し、mGluR1 のカルシウム結合部位を決定した。さらに③大脳皮質、大脳基底核でシナプス前部に分布する II 型及び III 型代謝調節型受容体を介するシナプス前性抑制が局所神経回路網で果たす機能的意義に関して新知見を得た。

2. 研究構想

本研究では、中枢神経系のニューロン、グリアに存在する多種類のグルタミン酸受容体が、可塑性変化を中心とする中枢シナプスの機能発現、神経回路網での情報処理、個体レ

ベルでの行動制御など脳機能全般に果たす役割を明らかにすることを目指した。実験では、脳の各部位のニューロン、グリアを対象として、ウイルスベクターによるグルタミン酸受容体遺伝子の導入、標的遺伝子破壊法などの遺伝子工学技術を用いて、グルタミン酸受容体を人工的に操作することにより、ニューロンとグリアの機能に変動を加え、それらが中枢神経回路網での情報伝達、シナプス可塑性、個体レベルでの脳の制御機能、脳の病態に与える影響を解析することを計画した。

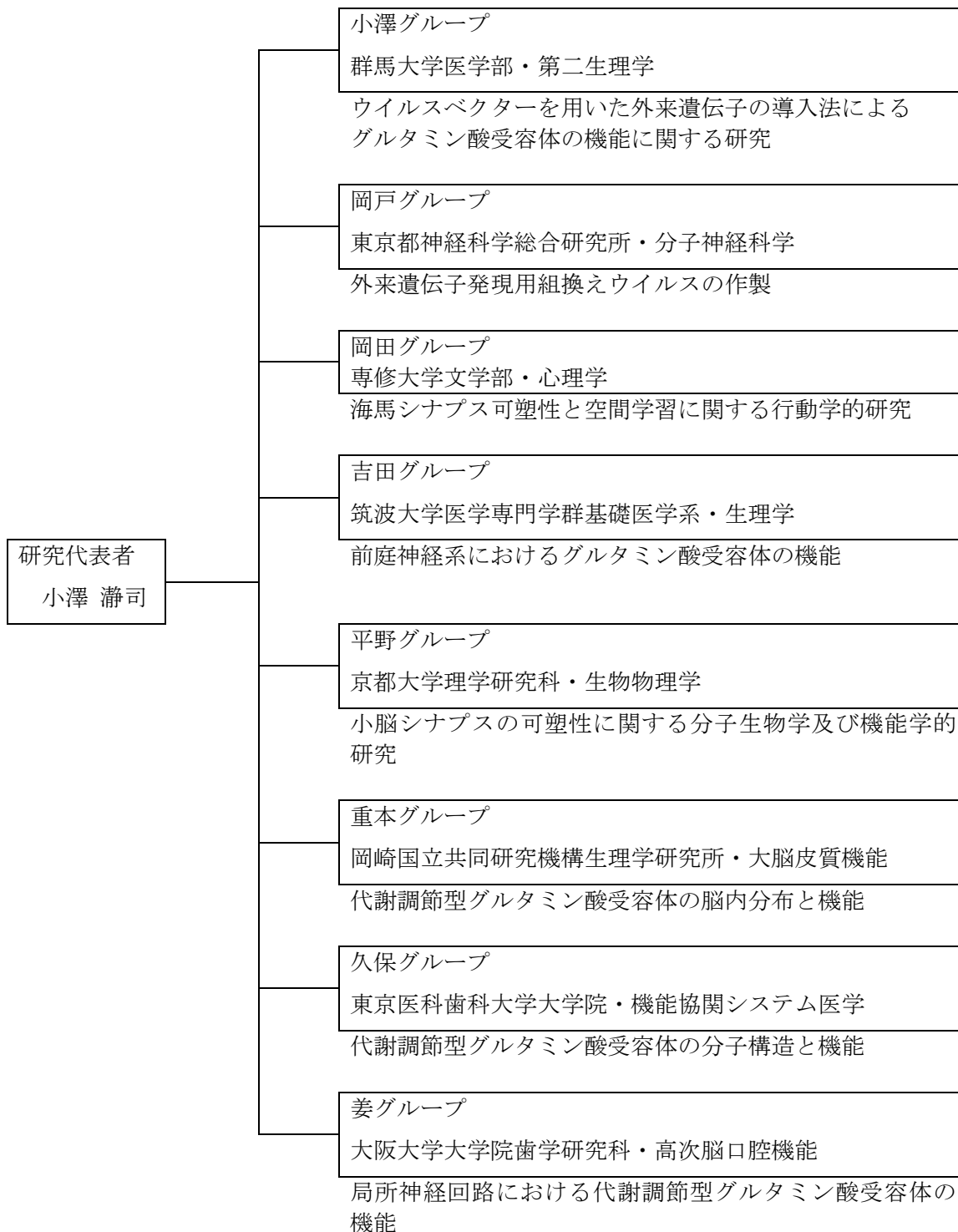
研究は3つのサブテーマのもとに進められた。まず、小澤グループは、岡戸、岡田グループと協力して、ウイルスベクターを用いて、種々のグルタミン酸受容体サブユニットを新規に効率よくニューロン、グリアに発現させ、細胞機能、シナプス伝達特性を変換し得ることを示した。また、シナプス伝達特性の変換が個体レベルでの学習行動に与える影響を解析した。小澤らのグループは、このサブテーマの進行過程で、ウイルスベクターの脳研究への応用法の確立を目指した。この実験手法は、受容体遺伝子がクローン化されているあらゆる受容体を対象として、中枢神経系のあらゆる部位で、発達段階の任意の時期に、動物種を選ばず、適用され得るはずであり、神経科学の新しい研究技術として重要な地位を占めることが期待された。

平野グループは、複数のグルタミン酸受容体の活動が複雑に関与する小脳プルキンエ細胞の興奮性シナプスにおける長期抑圧の分子・細胞機構の研究を中心に据えて、構成神経細胞及び神経間シナプス結合が明らかになっている小脳皮質を一つのモデル中枢神経システムとしてとらえ、その構成要素である各ニューロン・シナプスがどのような役割を担っているかを、分子・細胞・組織・個体の各レベルが繋がるような形で総合的に理解することを目指した。

また、小澤、岡戸、吉田、重本、久保、姜グループは、多様な研究手法を駆使して、イオンチャネル型及び代謝調節型グルタミン酸受容体の基礎的諸特性、機能的及び病態生理学的研究を行い、グルタミン酸受容体の分子的多様性のもつ生物学的意義を解明することを試みた。

3. 研究実施体制

(1) 体制



4. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成10年9月 24-25日	生理研研究会 「シナプス伝達 機構に関する細 胞生理学的研 究」	生理学研 究所、岡崎	70名	本CRESTチームと国内の シナプス研究に従事して いる主な研究者が集ま り、研究成果の発表、討 論を行った。
平成13年11 月3-4日	第10回「海馬と 高次機能学会」	群馬大学刀城 会館、前橋	100名	基礎・臨床医学系の神経 科学研究者が集まり、海 馬のシナプス可塑性、空 間学習との関連、損傷に よる病態などに関する研 究成果の発表、討論を行 った(大会長、小澤)。
平成14年9月 27-28日	生理研研究会 「シナプス伝達 制御の分子機 構」	生理学研 究所、岡崎	70名	本CRESTチームと国内の シナプス研究に従事して いる主な研究者が集ま り、シナプス伝達の分子 機構について、これまで の研究で得られた成果を 発表し、討論を行った。

5. 主な研究成果

小澤、岡田グループ

(1) 論文発表

海外

- Ozawa, S., Kamiya, Y. and Tsuzuki, K.: Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 54, 581-618 (1998)
- Kamiya, H. and Ozawa, S.: Kainate receptor-mediated inhibition of presynaptic Ca^{2+} influx and EPSP in area CA1 of the rat hippocampus. *J. Physiol. (Lond.)*, 509, 833-845 (1998)
- Sudo, M., Okado, H., Iino, M., Tsuzuki, K., Miwa, A., Kanegae, Y., Saito, I. and Ozawa, S.: Postsynaptic expression of Ca^{2+} -permeable AMPA-type glutamate receptor channels by viral-mediated gene transfer. *Mol. Brain Res.*, 65, 176-185 (1999)
- Kamiya, H. and Ozawa, S.: Dual mechanisms for presynaptic modulation by axonal metabotropic glutamate receptor at mouse mossy fibre-CA3 synapse. *J. Physiol. (Lond.)*, 518, 497-506 (1999)
- Yamada, N., Sudo, M., Okado, H., Iino, M., Tsuzuki, K., Miwa, A. and Ozawa, S.: Expression of recombinant NMDA receptors in hippocampal neurons by adenoviral-mediated gene transfer. *Mol. Brain Res.*, 68, 169-180 (1999)
- Nakagawa, T., Iino, M., Sekiguchi, M., Wada, K. and Ozawa, S.: Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluoro-phenoxy- acetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells. *Neurosci. Res.*, 35, 217-223 (1999)

7. Kamiya, H. and Ozawa, S.: Kainate receptor-mediated presynaptic inhibition at the mouse hippocampal mossy fibre synapse. *J. Physiol. (Lond.)*, 523, 653-665 (2000)
8. Koike, M., Tsukada, S., Tsuzuki, K., Kijima, H. and Ozawa, S.: Regulation of kinetic properties of GluR2 AMPA receptor channels by alternative splicing. *J. Neurosci.*, 20, 2166-2174 (2000)
9. Ishizaki, H., Miyoshi, J., Kamiya, H., Togawa, A., Tanaka, M., Sasaki, T., Endo, K., Mizoguchi, A., Ozawa, S. and Takai, Y.: Role of Rab GDP dissociation inhibitor α in regulating plasticity of hippocampal neurotransmission. *PNAS*, 97, 11587-11592 (2000)
10. Tsuzuki, K., Isa, T. and Ozawa, S.: Subunit composition of AMPA receptors expressed by single hippocampal neurons. *NeuroReport*, 11, 3583-3587 (2000)
11. Ishiuchi, S., Tsuzuki, K., Yamada, N., Okado, H., Miwa, A., Kuromi, H., Yokoo, H., Nakazato, Y., Sasaki, T. and Ozawa, S.: Extension of glial processes by activation of Ca^{2+} -permeable AMPA receptor channels. *NeuroReport*, 12, 745-748 (2001)
12. Okada, T., Yamada, N., Kakegawa, W., Tsuzuki, K., Kawamura, M., Nawa, H., Iino, M. and Ozawa, S.: Sindbis viral-mediated expression of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors at hippocampal CA1 synapses and induction of NMDA receptor-independent long-term potentiation. *Eur. J. Neurosci.*, 13, 1-10 (2001)
13. Iino, M., Goto, K., Kakegawa, W., Okado, H., Sudo, M., Ishiuchi, S., Miwa, A., Takayasu, Y., Saito, I., Tsuzuki, K. and Ozawa, S.: Glia-synapse interaction through Ca^{2+} -permeable AMPA receptors in Bergmann glia. *Science*, 292, 926-929 (2001)
14. Tsuzuki, K., Lambolez, B., Rossier, J. and Ozawa, S.: Absolute quantification of AMPA receptor subunit mRNAs in single hippocampal neurons. *J. Neurochem.*, 77, 1650-1659 (2001)
15. Ozawa, S.: Response: Glial processes are glued to synapses via Ca^{2+} -permeable glutamate receptors. *Trends in Neurosci.*, 25, 7 (2002)
16. Kakegawa, W., Yamada, N., Iino, M., Kameyama, K., Umeda, T., Tsuzuki, K. and Ozawa, S.: Postsynaptic expression of a new calcium pathway in hippocampal CA3 neurons and its influence on mossy fiber long-term potentiation. *J. Neurosci.*, 22, 4312-4320 (2002)
17. Ishiuchi, S., Tsuzuki, K., Yoshida, Y., Yamada, N., Hagimura, N., Okado, H., Miwa, A., Kurihara, H., Nakazato, Y., Tamura, M., Sasaki, T. and Ozawa, S.: Blockage of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioma cells. *Nat. Med.*, 8, 971-978 (2002)

国内

1. 小澤瀨司: イオンチャネル型グルタミン酸受容体の Ca^{2+} 透過性、蛋白質・核酸・酵素、43, 1589-1595 (1998)
2. 小澤瀨司: アデノウイルスベクターを用いた NMDA 受容体の機能発現、脳 21、2, 237-245 (1999)
3. 小澤瀨司: AMPA 型グルタミン酸受容体の分子的多様性と機能、蛋白質・核酸・酵素、45, 515-521 (2000)
4. 小澤瀨司: 中枢神経系のグルタミン酸受容体、脳と神経、53, 605-615 (2001)
5. 小澤瀨司: グルタミン酸受容体チャネル、医学のあゆみ、201, 1061-1066 (2002)
6. 小澤瀨司: グリア細胞における AMPA 型グルタミン酸受容体の機能、医学のあゆみ、202, 1027-1031 (2002)

(2) 特許出願（国内 1 件）

発明者：石内勝吾、小澤澁司

発明の名称：AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの発現による脳腫瘍細胞の増殖と浸潤の抑制

出願番号：特願 2002-232086

出願日：平成 14 年 8 月 8 日

(3) 新聞報道等

新聞報道

1. 飯野昌枝、小澤澁司：“Iino, M. et al., Glia-synapse interaction through Ca^{2+} -permeable AMPA receptors in Bergmann glia. *Science*, 292, 926-929 (2001)”に関して
2001 年 5 月 4 日付「日本経済新聞朝刊」、2001 年 5 月 4 日付「日刊工業新聞朝刊」、2001 年 5 月 18 日付「科学新聞」
2. 石内勝吾、小澤澁司：“Ishiuchi, S. et al., Blockage of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioma cells. *Nature Medicine*, 8, 971-978 (2002)”に関して
2002 年 8 月 12 日付「日本経済新聞夕刊」、2002 年 8 月 26 日付「読売新聞夕刊」

岡戸グループ

(1) 論文発表

海外

1. Okabe, S., Miwa, A. and Okado, H.: Alternative splicing of the C-terminal domain regulates cell surface expression of the NMDA receptor NR1 subunit. *J. Neurosci.*, 19, 7781-7792 (1999)
2. Okabe, S., Kim, H-D., Miwa, A., Kuriu, T. and Okado, H.: Continual remodeling of postsynaptic density and its regulation by synaptic activity. *Nat. Neurosci.*, 2, 804-811 (1999)
3. Tamatani, M., Che, Y-H., Matsuzaki, H., Ogawa, S., Okado, H., Miyake, S., Mizuno, T. and Tohyama, M.: Tumor necrosis factor induces Bcl-2 and Bcl-x expression through NFkappaB activation in primary hippocampal neurons. *J. Biol. Chem.*, 274, 8531-8538 (1999)
4. Namikawa, K., Honma, M., Abe, K., Takeda, M., Mansur, K., Obata, T., Miwa, A., Okado, H. and Kiyama, H.: Akt/protein kinase B prevents injury-induced motoneuron death and accelerates axonal regeneration. *J. Neurosci.*, 20, 2875-2886 (2000)
5. Kondo, M., Sumino, R. and Okado, H.: Expression of AMPA receptors in rat superior colliculus and effect of orbital enucleation. *Brain Res.*, 833, 238-242 (2000)
6. Kondo, M., Okabe, S., Sumino, R. and Okado, H.: A high GluR1:GluR2 expression ratio is correlated with expression of Ca^{2+} -binding proteins in rat forebrain neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 2812-2822 (2000)
7. Tamatani, M., Mitsuda, N., Matsuzaki, H., Okado, H., Miyake, S., Vitek, M.P., Yamaguchi, A. and Tohyama, M.: A pathway of neuronal apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation: roles of nuclear factor-kappaB and Bcl-2. *J. Neurochem.*, 75, 683-93 (2000)
8. Miaw, H., Shibata, M., Okado, H. and Hirano, S.: Tracing axons in the peripheral nerve using

- LacZ gene recombinant adenovirus and its application to regeneration of the peripheral nerve. *Journal of Neuropathology and Exp. Neurol.*, 60, 671-675 (2001)
9. Takahashi, H., Honma, M., Ishida-Yamamoto, A., Namikawa, K., Okado, H., Kiyama, H. and Iizuka, H.: In vitro and in vivo transfer of bcl-2 gene into keratinocytes suppresses UVB-induced apoptosis. *Photochem. Photobiol.*, 74, 579-586 (2001)
 10. Okabe, S., Miwa, A. and Okado, H.: Spine formation and correlated assembly of presynaptic and postsynaptic molecules. *J. Neurosci.*, 21, 6105-6114 (2001)
 11. Okabe, S., Urushido, T., Konno, D., Okado, H. and Sobue, K.: Rapid redistribution of the postsynaptic density protein PSD-Zip45 (Homer 1c) and its differential regulation by NMDA receptors and calcium channels. *J. Neurosci.*, 21, 9561-9571 (2001)
 12. Yamashita, S., Mita, S., Arima, T., Maeda, Y., Kimura, E., Murakami, T., Okado, H. and Uchino, M.: Bcl-2 expression by retrograde transport of adenoviral vectors with Cre-loxP recombination system in motor neurons of mutant SOD1 transgenic mice. *Gene Therapy*, 8, 977-986 (2001)
 13. Ishida, R., Okado, H., Sato, H., Shionoiri, C., Aoki, K. and Kasai, M. A role for the octameric ring protein, Translin, in mitotic cell division. *FEBS Lett.*, 525, 105-110 (2002)
 14. Yamashita, S., Mita, S., Kato, S., Okado, H., Ohama, E. and Uchino, M.: Effect on motor neuron survival in mutant SOD1 (G93A) transgenic mice by Bcl-2 expression using retrograde axonal transport of adenoviral vectors. *Neurosci. Lett.*, 328, 289-293 (2002)
 15. Takahashi, N., Nemoto, T., Kimura, R., Tachikawa, A., Miwa, A., Okado, H., Miyashita, Y., Iino, M., Kadowaki, T. and Kasai, H.: Two-photon excitation imaging of pancreatic islets with various fluorescent probes. *Diabetes*, 51, S25-S28 (2002)

国内

1. 岡戸晴生：グルタミン酸受容体の遺伝子とその制御、*神経研究の進歩*、42, 290-305 (1998)
2. 岡戸晴生：NMDA グルタミン酸受容体、*Key word 精神 [第2版]* 先端医学社、158-159 (2000)
3. 寺島俊雄、岡戸晴生：組換えアデノウイルスを用いた神経回路標識法、*蛋白質・核酸・酵素* 45, 537-547 (2000)
4. 岡戸晴生：神経伝達機構と神経疾患、*医学のあゆみ* 202, 1015 (2002)
5. 近藤真啓、岡戸晴生：Ca²⁺透過型 AMPA 受容体と Ca²⁺結合蛋白の機能関連、*医学のあゆみ*、202, 1017-1022 (2002)

吉田グループ

(1) 論文発表

海外

1. Chimoto, S., Iwamoto, Y. and Yoshida, K.: Projections and firing properties of down eye movement neurons in the interstitial nucleus of Cajal in the cat. *J. Neurophysiol.*, 81, 1199-1211 (1999)
2. Yoshida, K., Iwamoto, Y., Chimoto, S. and Shimazu, H.: Saccade-related inhibitory input to pontine omnipause neurons: an intracellular study in alert cats. *J. Neurophysiol.*, 82,

1198-1208 (1999)

3. Nakamagoe, K., Iwamoto, Y. and Yoshida, K.: Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. *Science*, 288, 857-859 (2000)

重本グループ

(1) 論文発表

海外

1. Sillevs Smitt, P., Kinoshita, A., De Leeuw, B., Moll, W., Coesmans, M., Jaarsma, D., Henzen-Logmans, S., Vecht, C., De Zeeuw, C., Sekiyama, N., Nakanishi, S. and Shigemoto, R.: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl. J. Med.*, 342, 21-27 (2000)
2. Ichise, T., Kano, M., Hashimoto, K., Yanagihara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M. and Aiba, A.: mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for long-term depression, synapse elimination, and motor coordination. *Science*, 288, 1832-1835 (2000)

(2) 新聞報道等

新聞報道

1. 重本隆一 : “Sillevs Smitt, P. et al., Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl. J. Med.*, 342, 21-27 (2000)” に関して
2000年3月11日付「日本経済新聞朝刊」、同日付「朝日新聞朝刊」

久保グループ

(1) 論文発表

海外

1. Kubo, Y., Miyashita, T. and Murata, Y.: Structural basis for a Ca^{2+} -sensing function of the metabotropic glutamate receptors. *Science*, 279, 1722-1725 (1998)
2. Miyashita, T. and Kubo, Y.: Extracellular Ca^{2+} sensitivity of mGluR1 induces an increase in the basal cAMP level by direct coupling with Gs protein in transfected CHO cells. *Receptors and Channels*, 7, 77-91 (2000)
3. Miyashita, T. and Kubo, Y.: Extracellular Ca^{2+} sensitivity of mGluR1 associated with persistent glutamate response in transfected CHO cells. *Receptors and Channels*, 7, 25-40 (2000)

国内

1. 久保義弘 : 代謝型グルタミン酸受容体は生理学的濃度の細胞外 Ca^{2+} によっても活性化される!、*実験医学*、16, 1565-1567 (1998)
2. 久保義弘 : 記憶の鍵を握る代謝型グルタミン酸受容体の機能の新知見、*化学と生物*、37, 2-3 (1999)
3. 宮下知之、久保義弘 : 代謝型グルタミン酸受容体の持つ細胞外 Ca^{2+} 感知機能、*Brain Medical*、12, 154-160 (2000)