

発生神経生物研究チーム

Laboratory for Developmental Neurobiology

チームリーダー 御子柴克彦

MIKOSHIBA, Katsuhiko

高次脳機能発現の分子基盤を明らかにするためには、脳がどのような過程を経て作られるのかについての理解が不可欠である。精子と卵の受精現象に始まり、神経外胚葉の形成、神経板の部位特異化、皮質層構造の形成、神経回路網の形成といったいくつかの決定的な事象の流れのなかで脳神経系は形づくられる。本研究チームではこれらの事象に系統的に取り組み、それぞれの過程で重要な役割を果たす分子群の構造・機能、それらの細胞、組織、個体レベルでの役割を明らかにすることにより、脳神経系に特徴的な多様性と特異性を生み出すメカニズムを明らかにする。

特にこれまでに我々が見いだした、神経分化に関わる因子、神経系の位置情報を決定する因子、神経回路網の形成に関わる因子の機能と役割をアデノウイルスベクター、遺伝子ターゲティング法を利用して解明する。また、新たに見いだされた神経発生の分子機構について、これに関与する新規の分子群を探索し、それらの相互関係を明らかにすることにより、最終的に包括的な理解をすることをめざす。

1. 神経外胚葉および神経堤の形成 (有賀, 水岸^{*1}, 北口^{*1}, 小藪^{*1}, 井上^{*1}, 星野^{*2}, 東門田^{*1}, 小川^{*1}, 御子柴)

Zic ファミリーはマウスの小脳顆粒細胞系譜に強く限局して発現する Zn フィンガー型転写因子をコードする遺伝子群として見いだされた。我々は、これまでに Zic ファミリーがショウジョウバエのペアルール遺伝子 odd-paired の脊椎動物ホモログであること、Zic の Zn フィンガードメインは Sonic hedgehog の下流因子 Gli と高い相同性を示し、Gli の標的配列に結合し得ることなどを明らかにしてきた。最近、神経発生の初期における Zic 遺伝子の役割を明らかにするために、アフリカツメガエル胚を用いた解析を行い、Zic ファミリーが、外胚葉を神経組織、並びに、神経堤組織に分化させる最初期の運命決定因子の 1 つであることを明らかにした。本年度は Zic1/Zic2 複合変異マウスの解析により、Zic2 が小脳の発生を Zic1 と協調的に制御することを明らかにした。この複合変異マウスの小脳では神経細胞分化の時期が早まっており、この傾向は Zic1 単独変異マウスで認められたものと基本的に一致していた。これらの結果から、これまで Zic1 と相反する性質を持つという報告もあった Zic2 が Zic1 と似た役割を持つことが明らかになった。

2. 神経系の部位特異化 (有賀, 水岸^{*1}, 北口, 小藪^{*1}, 井上^{*1}, 星野^{*2}, 東門田^{*1}, 小川^{*1}, 御子柴)

上述の Zic ファミリーにつき、この因子が神経発生の最初期のみならず、神経系の部位特異化にも役割を持つことを見いだしている。遺伝子ターゲティングにより、Zic1 ないし Zic2 は小脳を含めた背側の神経組織の増殖分化に不

可欠の役割を持つことが明らかになった。また、ヒト ZIC2 は前脳の葉構造が失われる全前脳症の原因遺伝子の 1 つであること、ヒト ZIC3 は左右軸に沿ったボディーパターンの形成に障害を持った遺伝病の原因遺伝子であることも明らかになった。本年度は、Zic タンパク質の機能とよく似た zinc フィンガー領域を持つ Gli ファミリーとの関係を検討した。その結果、Zic タンパク質の zinc フィンガードメインは Gli ファミリーの zinc フィンガードメインに直接結合し、Zic タンパク質には共存する Gli タンパク質の細胞内局在を変える性質があることを明らかにした。また両タンパク質は転写制御においても協調的に働くことを示した。これらの結果は、両 zinc フィンガータンパク質による、さまざま発生過程での協調的ないし拮抗的な制御の分子基盤を示すものと考えられる。

3. 脳神経細胞の移動位置決定機構の解明 (大島, 猿田, 鈴木, 関澤^{*1}, 林^{*2}, 仲嶋^{*3}, 楯^{*3}, 御子柴)

脳内の神経細胞の位置決定に重要な役割を担う各種分子の解析を、それらの変異マウスを利用していくとともに、各種分子の構造生物学的、分子間の生化学的解析を行っている。変異マウスはリーリン/CR-50 抗原を欠損したリーラーと、リーリンシグナルを受ける側の細胞内分子 disabled-1 (Dab1) 変異マウスで我々の研究チームで単離されたヨタリマウスに加え、Cdk5/p35 キナーゼ欠損マウスを主に用いて検討を行っている。これまでに、p35 とリーリンあるいは Dab1 の二重欠損マウスの解析を通じて、Cdk5/p35 とリーリンシグナルは共働的に皮質神経細胞の位置決定に機能していることを明らかにしてきた。今回は、Cdk5 欠損マウスの解析から、Cdk5 キナーゼが顔面神経核、下オリーブ核の形成に必須で、リーリンシグナルもこれと共働的に機能していることを明らかにした。他の脳幹部の神経核の位置決定は欠損マウスで正常なことから、これらの分子は特定の神経細胞の移動形式に機能している可能性が示唆された。また、生化学的解析により、脳内で Cdk5/p35 が Dab1 をリン酸化していることが明らかとなった。

4. アデノウイルスベクターを用いた神経機能解析 (橋本, 久野, 御子柴)

(1) アデノウイルスベクターを用いたフェロモン受容体の機能解析

近年、脊椎動物から 2 種類のフェロモン受容体がクローニングされている。1 つは、匂い受容体と構造が類似しており、もう 1 つが、代謝型グルタミン酸受容体と構造が類似しているものである。両者とも、マウス・ラットの鋤鼻器に特異的に発現しており、フェロモン分子の受容を行っていると考えられているが、その受容体に結合するフェロ

モン分子が何であるか、不明のままである。代謝型グルタミン酸受容体と構造が類似しているフェロモン受容体 VR1 並びに VR4 に対するポリクローナル抗体を作製した。作製した抗体を用いて、マウス成体の鋤鼻器を免疫染色したところ、それぞれの抗体は鋤鼻器の神経細胞を特異的に染色し、また、その神経細胞は鋤鼻器の基底部に局在していることが明らかとなった。一方、これらの抗体によるマウス鋤鼻器における陽性反応はマウス胎仔で観察できないのに対し、出生後、哺乳されたマウスの仔では陽性反応が観察できた。哺乳後、VR1 並びに VR4 の発現が誘導されることは、それらがフェロモン受容に関与していることを示唆している。様々な要因を探索した結果、フェロモン受容体の発現を、生後すぐに誘導するであろう物質の候補がいくつか分かってきた。現在、その物質を精製し、フェロモン受容体の発現を誘導するか解析している。

(2) 神経細胞の発生・分化機構の解析

脳室に面した、ventricular zone (VZ) には神経幹細胞が存在し、VZ から発生・分化した細胞が脳を形成する。生体内における神経細胞の発生・分化機構を解析するために、マウス胎仔の中脳脳室内へアデノウイルスベクターを注入する技術を開発した。脳室に注入されたアデノウイルスベクターは、VZ に存在する神経幹細胞へ遺伝子を導入し、アデノウイルスベクターによって遺伝子が導入された神経幹細胞は、生体内において正常に発生・分化・移動を行うことが明らかとなった。マーカー遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを、胎生 12 日目のマウス胎仔へ注入し、出生後 20 日目において、マーカー遺伝子の脳内局在を解析したところ、ウイルスが感染し、マーカー遺伝子を発現するようになった神経細胞は、大脳皮質の第 5 層に局在していることが明らかとなった。一方、胎生 13 日目のマウス胎仔へ同様にして遺伝子を導入した場合、ウイルスが感染しマーカー遺伝子を発現するようになった細胞は、大脳皮質の 3、4 層に局在していた。この様に、アデノウイルスベクターをマウス胎仔へ注入する時期を変えることによって、脳内のある特定部位に存在する神経細胞へ遺伝子を導入することができることが判明した。

5. IP₃ レセプターの機能の解明 (濱田, 山内, 来馬, 坂内, 二木 *³, 長岡 *³, 戒井 *³, 久恒 *⁴, 守村 *⁴, 岩崎 *⁴, 安東 *², 御子柴)

(1) IP₃ スポンジによる IP₃ レセプター機能の解析

IP₃ レセプターの構造と機能の相関の解析によって N 端末部分に IP₃ 結合部位を同定した、この結合部位を詳細に解析したところ、天然の IP₃ レセプターに比して、活性が 500~1000 倍高いことが明らかとなった。これ自身で高い IP₃ との結合活性を有するため、IP₃ スポンジと名付けた。IP₃ スポンジをヒトデの受精卵へ注入することにより受精膜の形成が阻害された。

このように IP₃ スポンジは *in vivo* でも IP₃ の作用を阻害することを明らかにした。

(2) IP₃ レセプターの背腹軸形成に関わる役割

既に我々は IP₃/Ca²⁺ シグナルが、腹側化因子として重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。そこで、本年度はその下流の因子の探索を行った結果、NFAT が重要な下流因子であることを明らかにした。特に、NFAT を

アフリカツメガエルから cDNA クローニングして配列を決定し、そのドミナントネガティブフォームを作成して受精後 4 割状の腹側へ注入することにより、二次軸の形成が観察された。

6. イノシトールポリリン酸結合タンパク質・シナプトタグミンの機能の解明 (福田, 水谷, 菅野, 三枝, 緒方, 黒田 *¹, 濱里 *³, 御子柴)

神経細胞には IP₃ 以外にも種々のイノシトールポリリン酸代謝産物が存在し、脳機能との関連性が議論されてきた。我々はこれまでイノシトールポリリン酸 (IP₄, IP₅, IP₆) 結合タンパク質としてシナプス小胞上に存在するシナプトタグミン 1 および 2 を同定している。シナプトタグミンは小胞輸送に関与する進化的にも保存されたタンパク質ファミリーで、いずれも 6 つの領域 (小胞内腔領域, 膜貫通領域, スペーサー領域, C2A ドメイン, C2B ドメイン, カルボキシル末端領域) から構成されている。我々はこれまでカルボキシル末端領域がシナプス小胞のプレシナプス膜への結合 (ドッキングの過程) に必須であること, C2A ドメインが神経伝達物質放出および神経突起伸長の際の小胞融合過程に関与すること, また C2B ドメインは小胞のリサイクリングの過程に、さらにはイノシトールポリリン酸が結合することにより神経伝達物質の放出が抑制されることを明らかにしている。本年度はこれまで機能が明らかではなかったスペーサー領域について解析を行い、この領域が特異的な膜へのターゲティング (膜局在化) シグナルであることを明らかにした。またマウスにおいて 13 種類のシナプトタグミンアイソフォームが存在することが明らかになったので、これらに関しても脳内分布・細胞内局在およびその機能を現在検討中である。

*¹ 研修生, *² ジュニア・リサーチ・アソシエイト, *³ 所外協力研究者, *⁴ 基礎科学特別研究員

Research Subjects and Members of Laboratory for Developmental Neurobiology

1. Studies on the Molecular Mechanisms of Neural and Neural Crest Formation
2. Studies on the Regional Specification of the Nervous System
3. Studies on the Cellular and Molecular Mechanism of Neuronal Migration and Positioning in the Developing Brain
4. Studies of Neural Development and Function with Adenovirus Vectors
5. Studies of the Role of IP₃ Receptor in Cell Function
6. Studies on the Role of Synaptotagmin

Laboratory Head

Dr. Katsuhiko MIKOSHIBA

Research Scientists

Dr. Jun ARUGA

Dr. Toshio OHSHIMA
 Dr. Akihiro MIZUTANI
 Dr. Mitsuhiro HASHIMOTO
 Dr. Mitsunori FUKUDA
 Dr. Kozo HAMADA
 Dr. Kazushi YAMAUCHI
 Dr. Akinori KURUMA
 Dr. Hiroko BANNAI
 Dr. Tsuyoshi UCHIYAMA
 Dr. Takahiro NAKAYAMA
 Dr. Katsunori HIRONAKA
 Dr. Tetsuya KITAGUCHI

Technical Staffs

Ms. Yasuko HISANO
 Ms. Chika SAEGUSA
 Ms. Eiko KANNO
 Ms. Wakana KOBAYASHI
 Ms. Yukie OGATA
 Ms. Hiromi SUZUKI
 Ms. Keiko SARUTA
 Mr. Minoru HATAYAMA
 Ms. Aya TAKAHASHI
 Ms. Naoko OGAWA
 Ms. Akiko YAMAZAKI

Assistants

Ms. Yasuko ABE

Special Postdoctoral Researchers

Dr. Chihiro HISATSUNE
 Dr. Hiroyuki KABAYAMA
 Dr. Toshifumi MORIMURA
 Dr. Hirohide IWASAKI

Junior Research Associates

Mr. Kanehiro HAYASHI
 Mr. Jun HOSHINO
 Mr. Takeyasu HIGO
 Mr. Hong ZHOU
 Mr. Hirohide ANDO

Outside Collaborators

Dr. Kazunori NAKAJIMA (Dept. Mol. Neurobiol., Inst. DNA Med., Sch. Med. Jikei Univ.)
 Dr. Fumiaki HAMAZATO (Life Sci. Group, Hitachi, Ltd.)
 Dr. Naoko TATE (Dept. Veterinary Sci., Nippon Veterinary Animal Sci. Univ.)
 Dr. Akira FUTATSUGI (Int. Joint Project "Calcium Oscillation" Jpn. Sci. Technol. Corp.)
 Dr. Tetsuya MINAGAWA (Int. Joint Project "Calcium Oscillation" Jpn. Sci. Technol. Corp.)
 Ms. Naomi NAGAOKA (Int. Joint Project "Calcium Oscillation" Jpn. Sci. Technol. Corp.)

Ms. Etsuko EBISUI (Int. Joint Project "Calcium Oscillation" Jpn. Sci. Technol. Corp.)

Trainees

Ms. Kiyomi MIZUGISHI (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Takafumi INOUE (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Yoshio KOYABU (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Kenichiro KUBO (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Takahide TOUMONDA (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Miyuki OGAWA (Div. Mol. Neurobiol., Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo)
 Mr. Taruho KURODA (Grad. Sch. Pharm. Sci., Hokkaido Univ.)
 Mr. Takahiro SEKIZAWA (Dept. Phychi. Neurol., Hamamatsu Univ. Sch. Med.)
 Ms. Mizuki YAMADA (Tokyo Coll. Biotech.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文誌

- Futatsugi A., Kuwajima G., and Mikoshiba K.: "Muscle-specific mRNA isoform encodes a protein composed mainly of the N-terminal 175 residues of type 2 Ins(1,4,5) P_3 receptor", *Biochem. J.* **334**, 559–563 (1998). *
- Sato Y., Miyazaki S., Shikano T., Mitsuhashi N., Takeuchi H., Mikoshiba K., and Kuwabara Y.: "Adenophostin, a potent agonist of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, is useful for fertilization of mouse oocytes injected with round spermatids leading to normal offspring", *Biol. Reprod.* **58**, 867–873 (1998). *
- Yoshida M., Sensui N., Inoue T., Morisawa M., and Mikoshiba K.: "Role of two series of Ca^{2+} oscillations in activation of ascidian eggs", *Dev. Biol.* **203**, 122–133 (1998). *
- Inoue T., Kato K., Kouda K., and Mikoshiba K.: "Type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is required for induction of long-term depression in cerebellar purkinje neurons", *J. Neurosci.* **18**, 5366–5373 (1998). *
- Suzuki H., Takano H., Yamamoto Y., Komuro T., Saito M., Kato K., and Mikoshiba K.: "Properties of gastric smooth muscles obtained from mice which lack inositol trisphosphate receptor", *J. Physiol.* **525**, 105–111 (2000). *
- Muto Y., Nagao T., Yamada M., Mikoshiba K., and Urushidani T.: "A proposed mechanism for the potentiation of cAMP-mediated acid secretion by carbachol", *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **280**, C155–C165 (2001). *

- Takano H., Imaeda K., Yamamoto Y., Kato K., Mikoshiba K., and Suzuki H.: "Mechanical responses evoked by nerve stimulation in gastric muscles of mouse lacking inositol trisphosphate receptor", *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **87**, 249–257 (2001). *
- Ogura H., Matsumoto M., and Mikoshiba K.: "Motor discoordination in mutant mice heterozygous for the type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor", *Behav. Brain Res.* **122**, 215–219 (2001). *
- Ogura H., Aruga J., and Mikoshiba K.: "Behavioral abnormalities of *Zic1* and *Zic2* mutant mice: Implications as models for human neurological disorders", *Behav. Genet.* **31**, 317–324 (2001). *
- Fukuda M. and Mikoshiba K.: "Synaptotagmin-like protein 1-3: A novel family of C-terminal-type tandem C2 proteins", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **281**, 1226–1233 (2001). *
- Fukuda M., Saegusa C., and Mikoshiba K.: "Novel splicing isoforms of synaptotagmin-like proteins 2 and 3: Identification of the Slp homology domain", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **283**, 513–519 (2001). *
- Minagawa T., Fukuda M., and Mikoshiba K.: "Distinct phosphoinositide binding specificity of the GAP1 family proteins: Characterization of the pleckstrin homology domains of MRASAL and KIAA0538", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **288**, 87–90 (2001). *
- Fukuda M. and Mikoshiba K.: "The N-terminal cysteine cluster is essential for membrane targeting of B/K protein", *Biochem. J.* **360**, 441–448 (2001). *
- Nalefski E. A., Wisner M. A., Chen J. Z., Sprang S. R., Fukuda M., Mikoshiba K., and Falke J. J.: "C2 domains from different Ca^{2+} signaling pathways display functional and mechanistic diversity", *Biochemistry* **40**, 3089–3100 (2001). *
- Itoh S., Ito K., Fujii S., Kaneko K., Kato K., Mikoshiba K., and Kato H.: "Neuronal plasticity in hippocampal mossy fiber-CA3 synapses of mice lacking the inositol-1,4,5-trisphosphate type 1 receptor", *Brain Res.* **901**, 237–246 (2001). *
- Michaut M., Blas G. D., Tomes C. N., Yunes R., Fukuda M., and Mayorga L. S.: "Synaptotagmin VI participates in the acrosome reaction of human spermatozoa", *Dev. Biol.* **235**, 521–529 (2001). *
- Kitaguchi T., Nakata K., Nagai T., Aruga J., and Mikoshiba K.: "*Xenopus Polycomblike 2 (XPcl2)* controls anterior to posterior patterning of the neural tissue", *Dev. Genes Evol.* **211**, 309–314 (2001). *
- Fukuda M. and Mikoshiba K.: "Tac2-N, an atypical C-type tandem C2 protein localized in the nucleus", *FEBS Lett.* **503**, 217–218 (2001). *
- Kida Y., Sakaguchi M., Fukuda M., Mikoshiba K., and Mihara K.: "Amino acid residues before the hydrophobic region which are critical for membrane translocation of the N-terminal domain of synaptotagmin II", *FEBS Lett.* **507**, 341–345 (2001). *
- Tamura T., Hashimoto M., Aruga J., Konishi Y., Nakagawa M., Ohbayashi T., Shimada M., and Mikoshiba K.: "Promoter structure and gene expression of the mouse inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3 gene", *Gene* **275**, 169–176 (2001). *
- Fukuda M., Saegusa C., Kanno E., and Mikoshiba K.: "The C2A domain of double C2 protein γ contains a functional nuclear localization signal", *J. Biol. Chem.* **276**, 24441–24444 (2001). *
- Fukuda M. and Mikoshiba K.: "Mechanism of the calcium-dependent multimerization of synaptotagmin VII mediated by its first and second C2 domains", *J. Biol. Chem.* **276**, 27670–27676 (2001). *
- Fukuda M., Kanno E., Ogata Y., and Mikoshiba K.: "Mechanism of the SDS-resistant synaptotagmin clustering mediated by the cysteine cluster at the interface between the transmembrane and spacer domains", *J. Biol. Chem.* **276**, 40319–40325 (2001). *
- Fukuda M., Yamamoto A., and Mikoshiba K.: "Formation of crystalloid endoplasmic reticulum induced by expression of synaptotagmin lacking the conserved WHXL motif in the C-terminus: Structural importance of the WHXL motif in the C2B domain", *J. Biol. Chem.* **276**, 41112–41119 (2001). *
- Gut A., Kiraly C. E., Fukuda M., Mikoshiba K., Wollheim C. B., and Lang J.: "Expression and localisation of synaptotagmin isoforms in endocrine β -cells: their function in insulin exocytosis", *J. Cell Sci.* **114**, 1709–1716 (2001). *
- Fukuda M., Ibata K., and Mikoshiba K.: "A unique spacer domain of synaptotagmin IV is essential for Golgi localization", *J. Neurochem.* **77**, 730–740 (2001). *
- Aihara Y., Inoue T., Tashiro T., Okamoto K., Komiya Y., and Mikoshiba K.: "Movement of endoplasmic reticulum in the living axon is distinct from other membranous vesicles in its rate, form, and sensitivity to microtubule inhibitors", *J. Neurosci. Res.* **65**, 236–246 (2001). *
- Imai T., Tokunaga A., Yoshida T., Hashimoto M., Mikoshiba K., Weinmaster G., Nakafuku M., and Okano H.: "The neural RNA-binding protein Musashi1 translationally regulates mammalian *numb* gene expression by interacting with its mRNA", *Mol. Cell. Biol.* **21**, 3888–3900 (2001). *
- Keyoung M. K., Roy N. S., Benraiss A., Loissaint A., Suzuki A., Hashimoto M., Rashbaum W. K., Okano H., and Goldman S. A.: "High-yield selection and extraction of two promoter-defined phenotypes of neural stem cells from the fetal human brain", *Nat. Biotechnol.* **19**, 843–850 (2001). *
- Fukami K., Nakao K., Inoue T., Kataoka Y., Kurokawa M., Fissore R. A., Nakamura K., Katsuki M., Mikoshiba K., Yoshida N., and Takenawa T.: "Requirement of phospholipase C δ 4 for the zona pellucida-induced acrosome reaction", *Science* **292**, 920–923 (2001). *
- Fujino M., Li X., Suda T., Hashimoto M., Okabe K.,

- Yaginuma H., Mikoshiba K., Guo L., Okuyama T., Enosawa S., Amemiya H., Amano T., and Suzuki S.: "In vitro prevention of cell-mediated xeno-graft rejection via the Fas/FasL-pathway in CrmA-transduced porcine kidney cells", *Xenotransplantation* **8**, 115–124 (2001). *
- Kitaguchi T., Mizugishi K., Hatayama M., Aruga J., and Mikoshiba K.: "*Xenopus Brachyury* regulates mesodermal expression of *Zic3*, a gene controlling left-right asymmetry", *Develop. Growth Differ.* **44**, 55–61 (2002). *
- Fukuda M., Kowalchuk J. A., Zhang X., Martin T. F., and Mikoshiba K.: "Synaptotagmin IX regulates Ca^{2+} -dependent secretion in PC12 cells", *J. Biol. Chem.* **277**, 4601–4604 (2002). *
- Uchiyama T., Yoshikawa F., Hishida A., Furuichi T., and Mikoshiba K.: "A novel recombinant hyperaffinity inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3 absorbent traps IP_3 , resulting in specific inhibition of IP_3 -mediated calcium signaling", *J. Biol. Chem.* **277**, 8106–8113 (2002). *
- Kuroda T., Fukuda M., Ariga H., and Mikoshiba K.: "The Slp homology domain of synaptotagmin-like proteins 1-4 and Slac2 functions as a novel Rab27A binding domain", *J. Biol. Chem.* **277**, 9212–9218 (2002). *
- Aruga J., Inoue T., Hoshino J., and Mikoshiba K.: "*Zic2* controls the cerebellar development in cooperation with *Zic1*", *J. Neurosci.* **22**, 218–225 (2002). *
- Nagai T., Ibata K., Park E. S., Kubota M., Mikoshiba K., and Miyawaki A.: "A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications", *Nat. Biotechnol.* **20**, 87–90 (2002). *
- (総説)
- Mikoshiba K.: "The InsP_3 receptor and intracellular Ca^{2+} signaling", *Curr. Opin. Neurobiol.* **7**, 339–345 (1997).

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

- Ohshima T., Gilmore E. C., Jacobowitz D. M., Herrup K., and Kulkarni A. B.: "Abnormal migration of cerebellar neurons in *Cdk5/p35* deficiency", Cold Spring Harbor Lab. Meet. on Mouse Molecular Genetics, New York, USA, Sept. (1998).
- Ohshima T., Ogawa M., Kulkarni A. B., and Mikoshiba K.: "Abnormal corticogenesis in *Cdk5/p35*, *reelin/dab1* and double mutant mice", Axon Guidance & Neural Plasticity, (Cold Spring Harbor Laboratory), New York, USA, Sept. (2000).
- Hoshino J., Nakajima K., Tabata H., Ogawa M., and Mikoshiba K.: "Identification of MR-1, novel alternative splicing isoforms of *reelin*, in the developing mouse brain", 30th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, New Orleans, USA, Nov. (2000).
- Aruga J., Kitaguchi T., Mizugishi K., Koyabu Y., and Mikoshiba K.: "A molecular basis of heterotaxy caused by *Zic3* dysfunction", Workshop on Left-Right Asymmetry Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, Madrid, Spain, June (2001).
- Koyabu Y., Nakata K., Mizugishi K., Aruga J., and Mikoshiba K.: "Physical and functional interaction between *Zic* and *Gli* proteins", 14th Int. Congr. of Developmental Biology, (The Japanese Society of Developmental Biologists), Kyoto, July (2001).
- Kitaguchi T., Nagai T., Nakata K., Aruga J., and Mikoshiba K.: "*Zic3* is involved in the left-right specification of *Xenopus* embryo", 14th Int. Congr. of Developmental Biology, (The Japanese Society of Developmental Biologists), Kyoto, July (2001).
- Mikoshiba K.: "Role of IP_3 receptor in synaptic plasticity", 18th Biennial Meet. of Int. Soc. Neurochemistry (ISN) and 32nd Ann. Meet. of American Soc. Neurochemistry (ASN), Buenos Aires, Argentina, Aug. (2001).
- Mikoshiba K.: " IP_3 receptor/ Ca^{2+} channel: A key molecule in developmental and neural plasticity", ISN-Rio Satellite Meet. of Cell Communication in the Nervous System-Function and Dysfunction, Rio de Janeiro, Brazil, Aug. (2001).
- Iwasaki H., Mori Y., Hara Y., Uchida K., Zhou H., and Mikoshiba K.: "2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) inhibits capacitative calcium entry independently of the function of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors", Gordon Research Conf. on Calcium Signalling, Oxford, UK, Sept. (2001).
- Mikoshiba K.: " Ca^{2+} channels and cell function", Gordon Research Conf. on Calcium Signalling, Oxford, UK, Sept. (2001).
- Mikoshiba K.: "France-Japan: 25 years scientific interaction", Joint France-Japan Symp. on Cognitive Neurosciences, Wako, Sept. (2001).
- Sasaki Y., Cheng C., Uchida Y., Ohshima T., Yagi T., Taniguchi M., Nakayama T., Kudo Y., Ohno S., Nakamura F., and Goshima Y.: "Augmentation of *cdk5* activity through tyrosine phosphorylation by *fyn* is involved in semaphorin-3a signaling", 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).
- Mizutani A., Shiraishi Y., Mikoshiba K., and Furuichi T.: "Phosphorylation of homer 3 protein in purkinje cells", 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).
- Ohshima T., Ogawa M., Kulkarni A. B., and Mikoshiba K.: "Synergistic roles of *cdk5/p35* and *reelin/dab1* in the neuronal migration", 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).
- Hashimoto M. and Mikoshiba K.: "The developmental analysis of the cerebellar compartmentalization", 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).
- Shiraishi Y., Mizutani A., and Furuichi T.: "The sorting process of *cupidin* to PSD area during synaptogenesis in primary cultured hippocampal excitatory neurons", 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).

- Aruga J., Inoue T., Hoshino J., and Mikoshiba K.: “*ZIC2* controls the cerebellar development in cooperation with *ZIC1*”, 31st Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience, San Diego, USA, Nov. (2001).
- Mikoshiba K.: “Role of IP₃ receptor/Ca²⁺ channel in development and neural plasticity”, 2nd Hallim Int. Symp. on Recent Advances in Life Science and Biotechnology, Seoul, Korea, Dec. (2001).
- Iwasaki H.: “IP₃ sponge and 2-APB: novel tools to regulate intracellular calcium signaling”, Calcium Symp., (Karolinska Institute), Stockholm, Sweden, Jan. (2002).
- Mikoshiba K.: “Role of IP₃ receptor in Ca oscillation”, Calcium Symp., (Karolinska Institute), Stockholm, Sweden, Jan. (2002).
- Mikoshiba K.: “Role of IP₃ receptor/Ca²⁺ signaling in development and cell function”, Calcium-Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease 12th Int. Symp., Cavalese, Italy, Jan.-Feb. (2002).
- Kuruma A., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Dynamics of Ca²⁺ and Na⁺ in cerebellar purkinje cells”, Biophysical Soc. 46th Ann. Meet., San Francisco, USA, Feb. (2002).
- Bannai H., Inoue T., Nakayama T., Hattori M., and Mikoshiba K.: “Microtubule dependent fast, bidirectional movement of ER vesicles in dendrites of mouse hippocampal neuron”, Biophysical Soc. 46th Ann. Meet., San Francisco, USA, Feb. (2002).
- (国内会議)
- 柴玲子, 宮田卓樹, 仲嶋一範, 高橋聖一, 小川正晴, 御子柴克彦: “小脳発生過程におけるリーリンの発現制御”, 第40回日本神経化学会, 松山, 10月(1997).
- 大島登志男, 石黒幸一, 御子柴克彦: “yotari, reeler マウスにおけるタウ蛋白リン酸化の異常”, 第41回日本神経学会総会, 松本, 5月(2000).
- 御子柴克彦: “脳神経誘導及び脳内細胞構築のメカニズム”, 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公開シンポジウム, 名古屋, 2月(2001).
- 御子柴克彦: “中枢神経系の発生・分化の分子メカニズム”, 第48回日本麻酔学会大会, 神戸, 4月(2001).
- 御子柴克彦: “脳神経系の発生・分化のメカニズム”, 第21回日本脳神経外科コンgres, (山形大学医学部脳神経外科), 山形, 5月(2001).
- 御子柴克彦: “脳科学研究の最前線”, 日本実験動物科学技術大会 2001, 横浜, 5月(2001).
- 御子柴克彦: “IP₃ receptor is a huge Ca²⁺ channel molecule that produces Ca²⁺ oscillation”, 第1回日本蛋白質科学会年会, 吹田, 6月(2001).
- 来馬明規: “シナプス可塑性の分子の実体”, 平成13年度生理学研究研究会, (岡崎国立共同研究機構), 岡崎, 6月(2001).
- 御子柴克彦: “イノシトール 1,4,5 三リン酸レセプターと生理機能”, 第43回日本平滑筋学会総会, 福岡, 7月(2001).
- 大島登志男: “Analysis of the molecular mechanism of corticogenesis using mutant mice which have defective neuronal migration”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 久保健一郎, 御子柴克彦, 仲嶋一範: “Reelin 分子とそのシグナル伝達における構造・機能相関”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 橋本光広, 御子柴克彦: “アデノウイルスベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 中山高宏, 御子柴克彦, 赤川公朗: “グリア細胞株における GLUT-1 形質膜移行の HPC-1/syntaxin 1A アイソフォーム syntaxin 1C による抑制”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 御子柴克彦, 二木啓: “小胞体膜上カルシウムチャネル欠損マウスのシナプス可塑性と学習・行動”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 二木啓, 鈴木昇, 御子柴克彦: “中枢神経系特異的な遺伝子欠損のための Cre 蛋白質発現マウスの開発”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (Neuro2001), 京都, 9月(2001).
- 福田光則, 御子柴克彦: “新規カルボキシル末端タイプ・タンデム C2 蛋白質の同定”, 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 (シンポジウム), 京都, 9月(2001).
- 有賀純: “エンハンサーの系統的解析・利用の試み”, 2001年哺乳動物遺伝学研究会, 熊本, 10月(2001).
- 安東英明, 水谷顕洋, 御子柴克彦: “新規 IP₃ receptor 結合タンパク質の同定および解析”, 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 11月(2001).
- 御子柴克彦: “IP₃ レセプター/Ca²⁺ シグナルとその細胞機能”, 第75回日本薬理学会年会, 熊本, 3月(2002).
- 来馬明規, 井上貴文, 御子柴克彦: “小脳プルキンエ細胞樹状突起における平行線維刺激時のカルシウム動態”, 第79回日本生理学会大会, 広島, 3月(2002).