

# 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。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うみだ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より、最終的に包括的な理解をすることを目指す。

### 1. 脳神経細胞の移動位置決定機構の解明 (大島, 林, 鈴木 (博), 足立, 楯 \*1, 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行うとともに、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。本年度は、リーリンシグナルの下流と、Cdk5/p35 キナーゼの脳内基質の検索を中心とした生化学的解析を行った。

リーリンシグナルでは、Dab1 のチロシンリン酸化が起きるが、その下流として近年 PI3 キナーゼの活性化、GSK3 $\beta$  活性の抑制が起こることが明らかとなったが、その後の細胞内でどのような変化が起き、リーリンシグナルが機能を果たすかは不明である。そこで我々は、マウス大脳皮質神経細胞の初代培養系において、リーリンの添加により起きるタンパク質の変化を 2-D DIGE 法を用いて検討し、タンパク質のリン酸化レベルの変動する分子を複数同定し、現在 Western blot 法による検討を行っている。

また、Cdk5 の欠損により、神経細胞の位置決定に異常が起きるのは、このキナーゼによる基質のリン酸化が起らないためであると推定される。マウス胎児脳内の Cdk5 の基質を、リン酸化特異的抗体と二次元電気泳動を組み合わせる方法により、リン酸化の低下しているタンパク質をスクリーニングした。これまでに Pak1, CRMP-2, FAK1, doublecortin がリン酸化の低下したタンパク質として同定された。これらのうち CRMP-2 に関しては、リン酸化特異的抗体などにより Cdk5 のリン酸化部位は Ser522 と同定され、Cdk5 欠損マウスでのリン酸化の消失が確認された。さらに、このリン酸化が、Ser509 の GSK3 $\beta$  のリン酸化に必須であることが *in vitro* の実験で確認された。また、リン酸化 CRMP-2 は Alzheimer 病患者脳の神経原線維性変化の

構成成分として同定されており、特異的に反応するモノクローナル抗体 3F4 の抗原性がこの sequential な CRMP-2 のリン酸化により *in vitro* で再現された。さらに、この Cdk5  $\rightarrow$  GSK3 $\beta$  による CRMP-2 のリン酸化により、CRMP-2 と tubulin の結合能が低下し、Cdk5 欠損マウス脳においては両者の結合が亢進していることが明らかとなった。

### 2. 抗体遺伝子の単離、細胞内発現技術による神経突起伸長の分子機構の解明 (樺山, 竹内, 徳重, 御子柴; 福田 (福田独立主幹研究ユニット))

抗体タンパクは分子の局在や機能解析のために強力なツールとして用いられてきた。しかしながら抗体タンパクを非侵襲的に細胞内に導入することは非常に困難であり、それは神経細胞において特に顕著である。これを解決する方法として抗体の遺伝子を単離するファージディスプレイ法がある。この方法はハイブリドーマや脾臓から作成した cDNA ライブラリーから目的の抗体遺伝子を単離するのに強力な手法として開発された。しかし、特定の抗原にだけ結合できるファージを選択する手法に欠点があるため、免疫した動物脾臓から作成したファージライブラリーから目的の抗体遺伝子をもつファージを効率よく選択できない。我々はこの欠点を克服した高効率かつ短期間で目的の抗体遺伝子を単離できる新しい選択法を開発することに成功した。この手法によりシナプス小胞や成長円錐小胞に局在するシナプトタグミン 1, 2 の機能ドメインに対する特異的抗体をコードする遺伝子を単離することに成功した。この抗体遺伝子を蛍光タンパクである GFP と融合させることで、細胞内で抗体分子の可視化に成功した。本年度はこの抗体遺伝子をマウス背根神経節ニューロンの成長円錐に発現させ、胎生期の成長円錐小胞に局在するシナプトタグミンの機能解析を行った。その結果、抗体遺伝子を発現した成長円錐では脱分極刺激依存的なフィロポディアの増大が著しく抑制されることが分かった。しかし、変異型抗体遺伝子を発現する成長円錐ではこの抑制効果は観察されなかった。こ

れは成長円錐に局在するシナプトタグミンが脱分極刺激依存的なフィロポディアの増大を制御していることを示している。現在、抗体遺伝子の抑制効果が成長円錐小胞のエクソサイトーシスの抑制を介しているかを検討中である。

### 3. MRASAL, KIAA0538 PH domain の機能解析 (皆川 \*2, 御子柴)

GAP1 ファミリータンパク質は Ras-GAP ファミリータンパク質の一員であり, GAP1<sup>m</sup>, GAP1<sup>IP4BP</sup>, MRASAL and KIAA0538 の 4 種類から構成されている。GAP1<sup>m</sup>, GAP1<sup>IP4BP</sup> に関しては PH domain においてリン脂質と結合することが膜への移行に必須であることが示されていたが, MRASAL と KIAA0538 に関してはほとんど解析がなされていなかった。本研究で, まず我々は MRASAL の PH domain には PI(4,5)P<sub>2</sub> と PI(3,4,5)P<sub>3</sub> が結合するを明らかにした。一方 KIAA0538 の PH domain にはリン脂質が結合せず, これは 592 番目の残基がロイシンに置き換わっているためであると推測された。このことを実証するため, MRASAL のこの部分に相当するアミノ酸を KIAA0538 野生型と同様にロイシンに置換した変異体 (R591L) を作製したところ, リン脂質への結合性は失われた。また, NIH3T3 細胞に MRASAL を発現させたところ細胞膜に局限した。一方, KIAA0538, MRASAL (R591L) を発現させたところ細胞質に局在した。これらの結果から, GAP1 ファミリータンパク質の PH domain のリン脂質の結合性はそれぞれ異なり, またこのことがそれぞれのタンパク質の細胞内での局在に関与していることが示唆された。

\*1 非常勤研究員, \*2 基礎科学特別研究員

In order to elucidate the molecular basis of higher brain function, it is essential to know how the complicated structures of brains are formed. Brains are formed in a series of critical developmental processes, i.e. fertilization, generation of the neuroectoderm, regional specification of the neural plate, and arrangement of neural cells in a laminar fashion. The main results obtained in this year are as follows:

#### 1. Studies on the cellular and molecular mechanisms of neuronal migration and positioning in the developing brain

We found that Reelin altered the phosphorylation states of several proteins in cultured cortical neurons using a 2D-DIGE method. We are now characterizing several candidates as downstream targets of Reelin signaling.

We identified CRMP-2 as a novel Cdk5 substrate in the embryonic brain. CRMP2 is phosphorylated at multiple sites in vivo, and Ser522 was identified as Cdk5-phosphorylation site of CRMP2. We also found that GSK3 $\beta$  is able to phosphorylate CRMP2 only when Cdk5 phosphorylates CRMP2 in vitro. This Cdk5-primed CRMP2 phosphorylation by GSK3 $\beta$  reduced the affinity of CRMP2 for tubulin. We found an enhanced association between CRMP2 and tubulin in lysates from a Cdk5-deficient brain.

#### 2. Studies on the molecular mechanisms of KCl-induced filopodia formation in growth cones by us-

#### ing an antibody gene system

We developed a new screening method for the isolation of antibody genes encoding antibody against target proteins and isolated recombinant antibody genes against the C2A domain of Synaptotagmin 1 and 2. We found that expression of this antibody inhibited depolarization-induced filopodia formation in growth cones of mouse embryonic DRG neurons. The present study provides the first evidence for a regulatory role of growth cone vesicles on depolarization-induced filopodia formation of growth cones.

#### 3. Characterization of the pleckstrin homology domains of MRASAL and KIAA0538

GAP1, one of the Ras GTPase-activating protein families, includes four distinct genes (GAP1<sup>m</sup>, GAP1<sup>IP4BP</sup>, MRASAL and KIAA0538). Although the PH domains of GAP1<sup>m</sup> and GAP1<sup>IP4BP</sup> have been shown to be essential for membrane targeting via binding of specific phospholipids, little is known about the functions of the PH domains of MRASAL and KIAA0538. Herein, we show that the PH domain of MRASAL has binding activity towards PI (4, 5)P<sub>2</sub> and PI (3, 4, 5) P<sub>3</sub>, while the PH domain of KIAA0538 does not bind these phospholipids due to an amino acid substitution at position 592 (Leu-592). Mutation of the corresponding position in MRASAL (Arg-to-Leu substitution at position 591) resulted in loss of the phospholipid binding activity. MRASAL proteins were localized at the plasma membrane in NIH3T3 cells. By contrast, KIAA0538 and MRASAL (R491L) proteins were present in the cytosol. Our data indicate that the distinct phosphoinositide binding specificity of the PH domain is attributable to the distinct subcellular localization of the GAP1 family.

### Staff

#### Laboratory Head

Dr. Katsuhiko MIKOSHIBA

#### Deputy Laboratory Head

Dr. Toshio OHSHIMA

#### Research Scientists

Dr. Hideaki ANDO

Dr. Hiroko BANNAI

Dr. Mitsuhiro HASHIMOTO

Dr. Kanehiro HAYASHI

Dr. Chihiro HISATSUNE

Dr. Hiroyuki KABAYAMA

Dr. Akinori KURUMA

Dr. Shoichiro OZAKI

#### Technical Staff I

Ms. Tomoko ADACHI

Ms. Yasuko HISANO

Ms. Rie ITO

Ms. Nagisa MATSUMOTO

Ms. Naoko OGAWA

Mr. Akio SUZUKI  
Ms. Hiromi SUZUKI  
Mr. Makoto TAKEUCHI  
Ms. Naoko TOKUSHIGE  
Ms. Mizuki YAMADA

#### Assistants

Ms. Yasuko (SUZUKI) ABE  
Ms. Hiroyo YAMAGUCHI

#### Special Postdoctoral Researchers

Dr. Tetsuya MINAGAWA

#### Junior Research Associates

Mr. Junichi GOTO  
Ms. Yukiko KURODA  
Mr. Toru MATSU-URA  
Mr. Akinobu SUZUKI

#### RIKEN/BSI Collaborators

Dr. Mitsunori FUKUDA (Fukuda Initiative Res. Unit,  
BSI)

#### Visiting Scientists

Dr. Akira FUTATSUGI (Int. Joint Project “Calcium oscillation”, JST)  
Dr. Katsunori HIRONAKA (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)  
Dr. Akihiro MIZUTANI (Int. Joint Project “Calcium oscillation”, JST)  
Dr. Naoko TATE (Dept. Pharm., Musashino Univ.)

#### Visiting Technical Staff

Ms. Etsuko EBISUI (Int. Joint Project “Calcium oscillation”, JST)  
Mr. Toru IKEGAMI (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)

#### Trainees

Ms. Kotomi SAWAGUCHI (Tokyo Coll. Biotechnol.)  
Mr. Yutaka UCHIDA (Grad. Sch. Med., Yokohama City Univ.)

---

### 誌 上 発 表 Publications

#### [雑誌]

(原著論文) \*印は査読制度がある論文

Li S., Kato K., Tomizawa K., Matsushita M., Moriwaki A., Matsui H., and Mikoshiba K.: “Calcineurin plays different roles in group II metabotropic glutamate receptor- and NMDA receptor-dependent long-term depression”, *J. Neurosci.* **22**, 5034–5041 (2002). \*

Mizugishi K., Hatayama M., Tohmonda T., Ogawa M., Inoue T., Mikoshiba K., and Aruga J.: “Myogenic repressor I-mfa interferes with the function of Zic family proteins”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **320**, 233–

240 (2004). \*

Ishiguro A., Inoue T., Mikoshiba K., and Aruga J.: “Molecular properties of Zic4 and Zic5 proteins: functional diversity within Zic family”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **324**, 302–307 (2004). \*

Suetsugu S., Tezuka T., Morimura T., Hattori M., Mikoshiba K., Yamamoto T., and Takenawa T.: “Regulation of actin cytoskeleton by mDab1 through N-WASP and ubiquitination of mDab1”, *Biochem. J.* **384**, 1–8 (2004). \*

Inoue T., Hatayama M., Tohmonda T., Itohara S., Aruga J., and Mikoshiba K.: “Mouse Zic5 deficiency results in neural tube defects and hypoplasia of cephalic neural crest derivatives”, *Dev. Biol.* **270**, 146–162 (2004). \*

Kulik A., Nakadate K., Hagiwara A., Fukazawa Y., Luján R., Saito H., Suzuki N., Futatsugi A., Mikoshiba K., Frotscher M., and Shigemoto R.: “Immunocytochemical localization of the  $\alpha_{1A}$  subunit of the P/Q-type calcium channel in the rat cerebellum”, *Eur. J. Neurosci.* **19**, 2169–2178 (2004). \*

Aruga J., Ogura H., Shutoh F., Ogawa M., Franke B., Nagao S., and Mikoshiba K.: “Locomotor and oculomotor impairment associated with cerebellar dysgenesis in Zic3-deficient (*Bent tail*) mutant mice”, *Eur. J. Neurosci.* **20**, 2159–2167 (2004). \*

Hattori M., Suzuki A. Z., Higo T., Miyauchi H., Michikawa T., Nakamura T., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Distinct roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor types 1 and 3 in  $Ca^{2+}$  signaling”, *J. Biol. Chem.* **279**, 11967–11975 (2004). \*

Hisatsune C., Kuroda Y., Nakamura K., Inoue T., Nakamura T., Michikawa T., Mizutani A., and Mikoshiba K.: “Regulation of TRPC6 channel activity by tyrosine phosphorylation”, *J. Biol. Chem.* **279**, 18887–18894 (2004). \*

Cai W., Hisatsune C., Nakamura K., Nakamura T., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Activity-dependent expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 in hippocampal neurons”, *J. Biol. Chem.* **279**, 23691–23698 (2004). \*

Nakayama T., Mikoshiba K., Yamamori T., and Akagawa K.: “Activation of syntaxin 1C, an alternative splice variant of HPC-1/syntaxin 1A, by phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) suppresses glucose transport into astroglia cells via the glucose transporter-1 (GLUT-1)”, *J. Biol. Chem.* **279**, 23728–23739 (2004). \*

Fukatsu K., Bannai H., Zhang S., Nakamura H., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Lateral diffusion of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 is regulated by actin filaments and 4.1N in neuronal dendrites”, *J. Biol. Chem.* **279**, 48976–48982 (2004). \*

Bannai H., Fukatsu K., Mizutani A., Natsume T., Iemura S., Ikegami T., Inoue T., and Mikoshiba K.: “An RNA-interacting protein, SYNCRIP (heterogeneous nuclear ribonuclear protein Q1/NSAP1) is a compo-

- ment of mRNA granule transported with inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 mRNA in neuronal dendrites”, *J. Biol. Chem.* **279**, 53427–53434 (2004). \*
- Treves S., Franzini-Armstrong C., Moccagatta L., Arnoult C., Grasso C., Schrum A., Ducreux S., Zhu M. X., Mikoshiba K., Girard T., Smida-Rezgui S., Ronjat M., and Zorzato F.: “Junctate is a key element in calcium entry induced by activation of InsP<sub>3</sub> receptors and/or calcium store depletion”, *J. Cell Biol.* **166**, 537–548 (2004). \*
- Shiraishi Y., Mizutani A., Yuasa S., Mikoshiba K., and Furuichi T.: “Differential expression of Homer family proteins in the developing mouse brain”, *J. Comp. Neurol.* **473**, 582–599 (2004). \*
- Higo T., Hattori M., Nakamura T., Natsume T., Michikawa T., and Mikoshiba K.: “Subtype-specific and ER lumenal environment-dependent regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 by ERp44”, *Cell* **120**, 85–98 (2005). \*
- Otsu K., Kuruma A., Yanagida E., Shoji S., Inoue T., Hirayama Y., Uematsu H., Hara Y., and Kawano S.: “Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase and its functional coupling with Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in mouse embryonic stem cells during differentiation into cardiomyocytes”, *Cell Calcium* **37**, 137–151 (2005). \*
- Uchida Y., Ohshima T., Sasaki Y., Suzuki H., Yanai S., Yamashita N., Nakamura F., Takei K., Ihara Y., Mikoshiba K., Kolattukudy P., Honnorat J., and Goshima Y.: “Semaphorin3A signalling is mediated via sequential Cdk5 and GSK3 $\beta$  phosphorylation of CRMP2: implication of common phosphorylating mechanism underlying axon guidance and Alzheimer’s disease”, *Genes Cells* **10**, 165–179 (2005). \*
- Tateishi Y., Hattori M., Nakayama T., Iwai M., Bannai H., Nakamura T., Michikawa T., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Cluster formation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor requires its transition to open state”, *J. Biol. Chem.* **280**, 6816–6822 (2005). \*
- Bosanac I., Yamazaki H., Matsu-ura T., Michikawa T., Mikoshiba K., and Ikura M.: “Crystal structure of the ligand binding suppressor domain of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor”, *Mol. Cell* **17**, 193–203 (2005). \*
- Takahashi S., Ohshima T., Cho A., Sreenath T., Iadarola M. J., Pant H. C., Kim Y., Nairn A. C., Brady R. O., Greengard P., and Kulkarni A. B.: “Increased activity of cyclin-dependent kinase 5 leads to attenuation of cocaine-mediated dopamine signaling”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 1737–1742 (2005). \*
- (総説)
- 大島登志男, 有賀純, 御子柴克彦: “中枢神経系の発生・分化の分子メカニズム”, *医学のあゆみ* **199**, 1015–1019 (2001).
- Aruga J., Ogura H., Inoue T., Ogawa M., and Mikoshiba K.: “Neural and behavioral abnormalities of *Zic* family mutant mice: implications as models for human neurological disorders”, 5th Brain Research Symp. on Neurogenomics of Mice and Men, New Orleans, USA, Nov. (2003).
- Mikoshiba K.: “Structure-function of IP<sub>3</sub> receptor and its role in cell function”, 1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004), (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).
- Nishimura K., Yoshihara F., Tojima T., Ooashi N., Yoon W., Mikoshiba K., Bennett V., and Kamiguchi H.: “L1-dependent neuritogenesis involves ankyrinB that mediates L1 coupling with retrograde actin flow.”, 57th Ann. Meet. of the Japan Soc. for Cell Biology, Toyonaka, May (2004).
- Shiraishi Y., Mizutani A., and Furuichi T.: “Cupidin/Homer2 regulates postsynaptic molecular organization and dendritic spine morphology”, Workshop on Molecular Basis of Synaptic Plasticity, (New York University Center for Neural Science), New York, USA, June (2004).
- Mikoshiba K.: “Molecular dynamics of intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling”, 12th Int. Congr. of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC 2004), La Jolla, USA, July (2004).
- Mikoshiba K., Michikawa T., Hamada K., Ando H., Higo T., Fujimoto I., Nakamura T., Bannai H., Fukatsu K., and Inoue T.: “IP<sub>3</sub> receptor/calcium channel: its structure and the role in cell function”, *Frontiers in Epithelial Transport 2004/ 3rd Symp. on Exocrine Glands Korea-Japan*, Seoul, Korea, July (2004).
- Ichinohe N., Ogawa M., Ohshima T., Terashima T., Knight A. E., Yoshihara Y., Mikoshiba K., and Rockland K. S.: “Patch-matrix organization in the retrosplenial cortex of the reeler mouse and Shaking Rat Kawasaki”, 16th Int. Congr. of the IFAA: Anatomical Science 2004 from Gene to Body, Kyoto, Aug. (2004).
- Inoue T., Ota M., Itohara S., Mikoshiba K., and Aruga J.: “Mouse *Zic5* deficiency results in hypoplasia of cephalic neural crest derivatives and neural tube defects”, Cold Spring Harbor Laboratory Meet. on Mouse Molecular Genetics 2004, Cold Spring Harbor, USA, Sept. (2004).
- Ohshima T., Ogura H., Tomizawa K., and Mikoshiba K.: “Defective induction of long-term depression and impaired spatial learning and memory in p35-deficient mice”, Cold Spring Harbor Laboratory Meet. on Axon Guidance & Neural Plasticity, Cold Spring Harbor, USA, Sept. (2004).
- Hisatsune C., Kuroda Y., Torashima T., Hirai H., Inoue T., and Mikoshiba K.: “Implication of inositol - 1,4,5 - trisphosphate receptor type 1 - mediated signaling in the regulation of dendritic outgrowth of Purkinje cells”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Takahashi S., Ohshima T., Cho A., Sreenath T., Iadarola

#### 口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

- M. J., Pant H. C., Kim Y., Nairn A. C., Brady R. O., Greengard P., and Kulkarni A. B.: "Increased CDK5/P35 activity attenuates cocaine - mediated dopamine signaling", 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Fujimoto I., Priori G., Seki G., Yamada H., Torimitsu K., and Mikoshiba K.: "Localization of sodium bicarbonate cotransporter NBC1 isoforms in developmental mouse brain", 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Yip J. W., Ohshima T., Zhou G., Yang M., Capriotti C., and Yip Y. P.: "Migration of sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord of Reelin/Cdk5 double knockout mice", 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Uchida Y., Ohshima T., Sasaki Y., Yanai S., Suzuki H., Nakamura F., Takei K., Mikoshiba K., and Goshima Y.: "Phosphorylation of CRMPs by Cdk5 and GSK3beta plays a critical role in Semaphorin - 3A signaling", 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Inoue T., Ota M., Mikoshiba K., and Aruga J.: "Synergistic control of neural tube development by *Zic2* and *Zic3*", 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Mikoshiba K., Michikawa T., Hamada K., Ando H., Higo T., Fujimoto I., Nakamura T., Bannai H., Fukatsu K., and Inoue T.: "Ca<sup>2+</sup> signaling in development and cell function", Calcium Function in Development, Health and Disease: Applications in Biotechnology, Hong Kong, China, Nov.-Dec. (2004).
- Mikoshiba K.: "IP<sub>3</sub> receptor/calcium channel: its structure and the role in cell function", Beth Israel Deaconess Medical Center Special Seminar, Boston, USA, Feb. (2005).
- Kawano S., Otsu K., Kuruma A., Shoji S., Yanagida E., Muto Y., Hirayama Y., Yoshikawa F., Mikoshiba K., and Furuichi T.: "The ATP autocrine/paracrine-signaling induces calcium oscillations in human mesenchymal stem cells", Biophysical Soc. 49th Ann. Meet., Long Beach, USA, Feb. (2005).
- (国内会議)
- 御子柴克彦: "脳の発生・分化の分子メカニズム", 第52回日本臨床眼科学会, 神戸, 10月(1998).
- 富澤一仁, 砂田哲, Lu Y., 小田吉哉, 絹田正裕, 大島登志男, 斎藤太郎, 松下正之, Li S., 森脇晃義, 久永真市, 御子柴克彦, 竹居孝二, 松井秀樹: "Cdk5/p35-dependent phosphorylation of amphiphysin I and dynamin I: critical role in clathrin-mediated endocytosis of synaptic vesicles", 第80回日本生理学会大会, 福岡, 3月(2003).
- 御子柴克彦: "Structure and function of IP<sub>3</sub> receptor", 第80回日本生理学会大会, 福岡, 3月(2003).
- 御子柴克彦: "脳の発生・分化・可塑性の分子メカニズム: IP<sub>3</sub> レセプター/ Ca<sup>2+</sup> シグナルに焦点をあてて", 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5月(2003).
- 鈴木商信, 服部光治, 肥後剛康, 御子柴克彦: "Revisiting the functions of each subtype of IP<sub>3</sub>R by utilizing RNAi techniques", 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2003).
- 藤井久美, 宇都宮-楯直子, 水岸貴代美, 有賀純, 御子柴克彦: "The structural analysis of Zic 1 zinc finger region", 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2003).
- 大島登志男: "脳皮質層形成の分子機構: Cdk5を中心に", 新潟脳神経研究会特別例会, (新潟大学脳研究所), 新潟, 2月(2004).
- 大島登志男: "Functional roles of Cdk5/p35 in brain development", 第77回日本薬理学会年会, 大阪, 3月(2004).
- 安東英明, 水谷顕洋, 松浦徹, 御子柴克彦: "IRBIT, a novel inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) receptor-binding protein, regulates the IP<sub>3</sub> induced Ca<sup>2+</sup> release", 第3回日本生化学会バイオフィロンティアシンポジウム「リン脂質生物学の新局面」, 鎌倉, 5月(2004).
- 御子柴克彦: "Structure and function of inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP<sub>3</sub>) receptor and its role in cell function", 第3回日本生化学会バイオフィロンティアシンポジウム「リン脂質生物学の新局面」, 鎌倉, 5月(2004).
- 井上貴史, 畑山実, 糸原重美, 御子柴克彦, 有賀純: "Mouse *Zic5* deficiency results in neural tube defects and hypoplasia of cephalic neural crest derivatives.", 日本発生生物学会第37回大会, 名古屋, 6月(2004).
- 藤井聡, 黒田洋一郎, 御子柴克彦, 佐々木寛, 金子健也, 山崎良彦, 加藤宏司: "A chemical LTP and LTD induced by activation of metabotropic glutamate receptors in hippocampal CA1 neurons", 第81回日本生理学会大会, 札幌, 6月(2004).
- 大津圭史, 来馬明規, 柳田恵理, 井上貴文, 庄司敏, 平山悦之, 植松宏, 平岡昌和, 原論吉, 川野誠子: "Functional development of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger during cardiomyogenesis in mouse embryonic stem cells", 第81回日本生理学会大会, 札幌, 6月(2004).
- 御子柴克彦: "Role of IP<sub>3</sub> receptor and its associated proteins in Ca<sup>2+</sup> signaling", 第81回日本生理学会大会, 札幌, 6月(2004).
- 御子柴克彦: "「脳とは何か」脳の発生・分化・可塑性", 講演会「癒シカフェ」, (慶應義塾大学), 東京, 8月(2004).
- 安東英明, 水谷顕洋, 松浦徹, 御子柴克彦: "IRBITによるリン酸化依存的なイノシトール-1,4,5-三リン酸受容体の制御", 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9月(2004).
- 定方哲史, 溝口明, 佐藤友美, 仙波りつ子, 福田光則, 御子柴克彦, 古市貞一: "神経栄養因子の分泌に関わる新規遺伝子CAPS2の解析", 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9月(2004).
- 御子柴克彦: "カルシウムがひもとく生命の神秘", 日本医師会横浜支部会講演会, 横浜, 9月(2004).
- 岩井美和子, 立石陽子, 服部光治, 水谷顕洋, 二木啓, 井上貴文, 古市貞一, 道川貴章, 御子柴克彦: "新規2型イノシトール3リン酸受容体スプライシングアイソフォームの受容体細胞内局在における役割", 第77回日本生化学会

- 大会, 横浜, 10月(2004).
- 石黒亮, 御子柴克彦, 有賀純: “Functional properties of Zic4 and Zic5, in nuclear transport and transcriptional regulation”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 水谷顕洋, 山口陽子, 古市貞一, 御子柴克彦: “Homer3の蛋白質の小脳Purkinje細胞におけるリン酸化”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- Bosanac I., Chan J., Mal T. K., 吉川文生, 道川貴章, 御子柴克彦, 伊倉光彦: “Structural basis for IP<sub>3</sub>-mediated Ca<sup>2+</sup> release from endoplasmic reticulum”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 大島登志男, 鈴木博美, 内田穰, 五嶋良郎, 御子柴克彦: “Cdk5とGSK3βによるCRMP2のリン酸化はチューブリンの親和性を制御する”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 御子柴克彦, 道川貴章, 濱田耕造, 安東英明, 藤本一郎, 中村健, 坂内博子, 深津和美, 井上貴文, 松浦徹, 水谷顕洋, 張松柏, 山崎美佳: “IP<sub>3</sub>レセプター: その構造と生理機能”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 久恒智博, 黒田有希子, 寅島崇, 平井宏和, 井上貴文, 御子柴克彦: “IP<sub>3</sub>type1受容体を介したPurkinje細胞樹状突起伸展の制御”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 安東英明, 水谷顕洋, 松浦徹, 御子柴克彦: “IRBITによるイノシトール-1,4,5-三リン酸誘導性カルシウム放出の制御機構”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 立石陽子, 服部光治, 中山智博, 岩井美和子, 坂内博子, 中村健, 道川貴章, 井上貴文, 御子柴克彦: “イノシトール1,4,5-三リン酸受容体のクラスター形成機構の解析”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 道川貴章, 岩井美和子, 御子柴克彦: “マウス2型および3型イノシトール3リン酸受容体の協同的ナリガンド結合”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 橋本光広, 御子柴克彦: “小脳の縦縞状の領域化は, プルキンエ細胞の生まれる日によって規定される”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 深津和美, 坂内博子, 張松柏, 中村秀樹, 井上貴文, 御子柴克彦: “神経細胞樹状突起におけるアクチン骨格, 4.1NタンパクによるIP<sub>3</sub>受容体タイプ1拡散制御機構の解明”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 井上貴文, 坂内博子, 中山智博, 服部光治, 御子柴克彦: “神経細胞樹状突起におけるキネシン依存的な高速, 両方向性のER輸送”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 坂内博子, 深津和美, 水谷顕洋, 夏目徹, 家村俊一郎, 池上徹, 井上貴文, 御子柴克彦: “神経細胞樹状突起における微小管依存的なRNA結合タンパク質SYNCRIPの輸送: mRNA顆粒の新たな構成要素として”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 御子柴克彦: “細胞内Ca<sup>2+</sup>動態の生理と病態: IP<sub>3</sub>レセプターの発見から新しいコンセプトへ向けて”, 第8回Brain Clubセミナー What's New in Neuroscience and Medicine (広島大学脳神経内科講演), 広島, 10月(2004).
- 御子柴克彦: “21世紀の新しい感覚器研究: 本質的原理の探求を目指して”, 東京医療センター開所記念式, 東京, 10月(2004).
- 御子柴克彦: “カルシウムと発生と脳機能”, 文部科学省特定領域研究「統合脳」5領域シンポジウム: 統合的脳研究への新展開 - 新特定領域研究の発足にあたって, 東京, 10月(2004).
- 御子柴克彦: “細胞内Ca<sup>2+</sup>ダイナミクスと細胞機能 - その生理と病態像の解明へ向けて -”, 第27回総合医科学研究センターセミナー, 東京, 11月(2004).
- 上田こずえ, 岸田昭世, 大下彰彦, 福田光則, 御子柴克彦, 菊池章: “神経細胞におけるDvlとシナプトタグミンの相互作用”, 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).
- 深津和美, 坂内博子, 張松柏, 中村秀樹, 井上貴文, 御子柴克彦: “アクチン, 4.1NによるIP<sub>3</sub>受容体タイプ1の拡散制御”, 第42回日本生物物理学会年会, 京都, 12月(2004).
- 坂内博子, 深津和美, 水谷顕洋, 夏目徹, 家村俊一郎, 池上徹, 井上貴文, 御子柴克彦: “神経細胞樹状突起における微小管依存的なRNA結合タンパク質SYNCRIPの輸送: mRNA顆粒の構成要素をして”, 第42回日本生物物理学会年会, 京都, 12月(2004).
- 大島登志男: “脳皮質形成におけるCdk5の役割について”, 平成16年度生理学研究所・シナプス研究会「神経回路の機能の成り立ちに関する学際的研究」, 岡崎, 12月(2004).
- 御子柴克彦: “カルシウム動態とIP<sub>3</sub>レセプター: 新しい概念の構築へ向けて”, 第21回Neuroscience Seminar, 大阪, 1月(2005).
- 御子柴克彦: “脳はどの様にしてつくられるか, どの様にして働くか”, 第150回生命科学フォーラム, 東京, 2月(2005).
- 川野誠子, 庄司敏, 平山悦之, 来馬明規, 大津圭史, 柳田恵理, 吉川文生, 古市貞一: “胚性幹細胞から心筋の再生及びその機能発現の生理学: 特に興奮・収縮連関機構に関して”, 第4回日本再生医療学会総会, 大阪, 3月(2005).