

比較神経発生研究チーム

Laboratory for Comparative Neurogenesis

チームリーダー 有賀 純
ARUGA, Jun

脊椎動物は高度に中枢化され、組織化された神経系を持つ。一方、無脊椎動物の神経系はクラゲなどの散在性のものから、昆虫などある程度中枢化されたものまで多様である。この神経組織の多様性は進化の過程で獲得されたゲノム情報に基づいている。我々は *Zic*, *Slitrk* などの神経組織の発生・分化過程を調節する遺伝子群の構造・機能・発現を、未だ神経発生における役割の分かっていない遺伝子群とともに、複数のモデル生物系で比較解析することを進めている。これらの解析を通じて、各遺伝子それらの発現調節に関わる制御領域が複雑な脳、特にヒトの脳の成り立ちにどのような役割を持つのかを系統的に明らかにすることを目標とする。比較解析を行うことにより、任意の遺伝子について、効率的に系統発生的な情報を得られる実験系を開発することも試みている。

1. 動物の系統間比較による神経発生関連遺伝子の解析

(1) 比較ゲノム解析に関わる実験系の確立(藤見, 高橋, 神谷, 清水, 野崎, 有賀; 野口, 豊田 (GSC ゲノム構造情報研究グループ))

神経前駆細胞の増殖・分化調節, 神経組織の領域化, 神経細胞の突起伸展・特異的シナプス結合など, 神経発生のさまざまな過程で重要な役割を果たす遺伝子群が見いだされている。これらの多くは複数の動物種で保存されているが, その保存の程度は各遺伝子の神経発生における役割によって異なる。動物間で神経発生に関わる遺伝子を含むゲノム領域を比較することにより, タンパク質をコードする領域および遺伝子発現を調節する領域などの動物種間で保存された領域を見いだすことができる。また, 遺伝子構造だけでなく遺伝子の発現パターンや, 遺伝子産物の機能についても各生物種間でよく保存されているものから, 生物種により特有な性質を示すものまでさまざまである。本研究はこれら動物の系統間比較により得られた情報をもとに, 神経発生に関わる遺伝子の役割・意義を, 遺伝子変異動物・トランスジェニック動物の作製などにより明らかにし, 神経組織の成り立ちに必要なゲノム要素を包括的に理解することを目標としている。これまでに, 神経発生を制御する転写因子を中心に系統間比較を進めてきた。その結果, さまざまな動物種の fosmid 遺伝子ライブラリーの作製, 遺伝子クローンの収集を基にした塩基配列の比較解析系, ニワトリの全胚培養・トランスジェニックツメガエルを用いた遺伝子発現調節領域の解析系, 系統比較情報をもとにしたタンパク質の構造機能相関解析系を確立することができた。

(2) *Zic* タンパク質・遺伝子の系統発生的解析(神谷, 高橋, 藤見, 清水, 野崎, 有賀; 野口, 豊田 (GSC ゲノム構造情報研究グループ))

Zic ファミリーはマウスの小脳顆粒細胞に強く限局して発現する zinc フィンガータンパク質として見いだされた。これまでに *Zic* ファミリーが外胚葉から神経板への分化, 神経管・前脳・小脳・脊髄などの形態形成, 神経軸索の走向制御など, 神経発生のさまざまな過程で役割を持つことを明らかにしている。*Zic* ファミリー遺伝子による動物の発生制

御についての理解を深めるために, 比較ゲノム解析に着手した。現在までに, 脊椎動物では, ヒト, サル, マウス, ニワトリ, ツメガエルから, 無脊椎動物では, 脊索動物, 棘皮動物, 節足動物, 軟体動物, 扁形動物, 環形動物, 腔腸動物などの cDNA 断片を単離することに成功した。多くのものについては全タンパク質コード領域を得て, 発現ベクターを作製し, 機能比較を進めた。その結果, 特定の体の構造の特徴と関係したドメインの候補が見いだされてきた。また, 遺伝子構造の比較を行うため各生物種より BAC ないし fosmid クローンを単離し, 脊索動物, 腔腸動物, 環形動物, 軟体動物, 扁形動物などの *Zic* 遺伝子の構造を決定した。一方, この他の生物についても, 系統的な Southern ブロット (zoo blot) を行い, クローニングの結果と合わせて, 当該生物種における遺伝子ホモログの有無の判定を行っている。タンパク質非コード領域で保存されていると判断された領域についてはエンハンサーが存在する可能性を想定して, 系統的なエンハンサー解析を進めている。各生物種において *Zic* の発現パターンを in situ ハイブリダイゼーション法により解析し, これも系統間で比較することにより, ゲノム保存領域の有無と遺伝子発現パターンの関連性について検討する。

(3) 神経発生遺伝子の系統比較解析(藤見, 高橋, 神谷, 有賀; 古市 (BSI 分子神経形成研究チーム))

Zic ファミリー遺伝子の他に, 神経組織の系統発生を考える上で興味深い数種類の遺伝子群について, 高密度系統間比較を試みている。その結果, 特定の動物群に特有な遺伝子・タンパク質構造の存在が明らかになってきた。これらの結果をもとに保存された構造の生物学的な意義を解明すべく, 変異体の作製, 機能比較を行っている。

2. 神経前駆細胞の増殖・分化調節機構の解明

(1) *Zic* ファミリータンパク質の分子作用機序の解明(石黒, 出田, 小川^{*1}, 東門田^{*1}, 水岸^{*2}, 藤見, 有賀; 御子柴 (BSI 発生神経生物研究チーム))

Zic タンパク質の分子機能を明らかにすることで, 神経板への分化や神経管形成などの神経発生の過程に関わる分

子機構の理解を試みている。様々な手法で Zic 結合タンパク質を探索し、これまでに 5 種類のタンパク質が Zic タンパク質と結合することを見いだしている。これらのタンパク質間結合がどのように発生・分化の制御に関わるのかを明らかにすべく、結合能を欠く変異タンパク質を用いて機能解析を進めている。これらの解析を通じて、Zic タンパク質の分子作用機序についての全体像を描くことを目標にしている。

特に脊椎動物では Zic1 から Zic5 まで 5 個の Zic 関連遺伝子が存在することが知られているが、それぞれの遺伝子の機能・役割については、完全に理解されていない。Zic1, Zic2, Zic3 についてはヒト先天性奇形発症への関与が知られているが、その症状はそれぞれ大きく異なり、各 Zic 遺伝子の機能制御機構を知ることが重要である。そこで各 Zic1-5 の分子機能を比較したところ、Zic1, Zic2, Zic3 グループと Zic4, Zic5 との転写活性化能には差異が認められ、前者が強い転写活性化能を持つのにに対し、後者には有意な活性化能が認められないことが明らかとなった。また、他の制御タンパク質との結合活性にもこの 2 グループでは差異が認められた。同時に個体レベルでの機能比較も進めており、これらの結果は、脊椎動物 Zic ファミリーの系統発生における意義を考える上で重要になってくるものと考えられる。

(2) I-mfa-Zic タンパク質間相互作用に関する研究 (水岸^{*2}, 畑山^{*1}, 東門田^{*1}, 小川^{*1}, 有賀; 御子柴 (BSI 発生神経生物研究チーム))

マウス Zic ファミリーのうち、特に強い転写活性化能を持つ Zic2 タンパク質を選び、様々な欠失変異体を作製して転写活性化に必要な領域の探索を行った。その結果、zinc フィンガーより N 末端、N 末側の進化的に保存された領域 (ZOC) と C 末側の 3 個の zinc フィンガーモチーフが転写活性化に重要であった。このうち、N 末側の領域については結合タンパク質の報告が無いことから、酵母 2 ハイブリッド法を用いて、結合タンパク質の探索を行った。

いくつかの候補結合タンパク質のうち、発現プロファイル、結合の再現性の観点から、I-mfa タンパク質を選び、解析を進めた。I-mfa は MyoD などの筋発生に関わる bHLH 型転写因子の機能抑制タンパク質として見いだされた C 末側にシステインに富む領域を有するタンパク質である。結合ドメインのマッピングから、Zic2-I-mfa のタンパク質間結合は Zic2 の zinc フィンガーより N 末側の領域と I-mfa のシステインに富む領域を介することが明らかになった。また、I-mfa と Zic2 を共発現させると、通常は核に局在する Zic2 タンパク質が I-mfa の存在する細胞質領域に位置するようになることが分かった。同時に、共発現させた I-mfa は Zic2 による転写活性化を阻害した。これらの実験結果は I-mfa がタンパク質-タンパク質間相互作用により、Zic2 タンパク質の機能抑制に働く可能性を示唆している。

マウス発生過程では両者の発現は椎骨などを形成する硬節で部分的に重なり、Zic2 は内側領域でより強く、I-mfa は外側領域でより強く発現する傾向がある。また、Zic2 変異マウスおよび I-mfa 変異マウスで、共に椎骨の形成異常が認められることから、両者の相互作用は椎骨の形態形成に関与するものと予想される。

(3) Zic5 欠損マウスに表れた発生異常に関する解析 (井上, 畑山^{*1}, 有賀; 御子柴 (BSI 発生神経生物研究チーム));

糸原 (BSI 行動遺伝学技術開発チーム))

Zic5 は Zic1-4 とよく似た Zinc フィンガーモチーフを持ち、共通の祖先遺伝子から派生したと考えられる、脊椎動物 Zic ファミリー遺伝子の 1 つである。この遺伝子はマウスでは第 14 染色体、ヒトでは第 13 染色体で Zic2 の近傍に位置しており、ヒトでは ZIC2, ZIC5 を含む領域が、中枢神経系の奇形を伴う 13q32 欠損症候群と呼ばれる先天奇形と関係することが報告されている。

Zic5 の哺乳類の発生における役割を明らかにするために、マウス Zic5 の遺伝子ターゲティングを行った。変異は Zic5 欠損の症状を純粋に抽出するために、開始コドン並びに zinc フィンガー領域を含むエキソンを最初に loxP で挟まれた neo 耐性カセットで置き換え、生殖系列の細胞中で Cre 組換え酵素による薬剤耐性の遺伝子を除去する形で導入された。導入された変異は期待通り、近傍の Zic2 の発現に影響を与えなかった。

Zic5 変異マウスホモ接合体は 15% の個体が胎児期に神経管閉鎖不全を発症した。閉鎖不全の発症部位は前脳から中脳にかけてであり、Zic2 変異マウスで見られた神経管奇形と類似していた。Zic2 変異マウスと同様に、神経管形成時の Wnt3a の発現が遅れることから、Zic2 と Zic5 は共通のメカニズムで神経管形成を制御するのではないかと考えられた。

これに加えて、Zic5 変異マウスでは頭部神経堤より発生する顔面骨、特に下顎骨の形成に異常が見られた。頭部神経堤発生の初期には神経堤マーカーの Sox10, Cad6 を発現する細胞数が減少しているが、細胞移動の過程には明らかな異常は認められなかった。より後の胎児期には第一鰓弓の形成や、同じく頭部神経堤から発生すると考えられている三叉神経や顔面神経の低形成が認められた。一方、マウス Zic5 をツメガエル胚で過剰発現させてみたところ、神経堤マーカーの 1 つ Slug の発現領域が有意に拡大することが明らかになった。これらの結果から、Zic5 にはマウスの発生過程で頭部神経堤細胞の産生を促進する役割があるものと考えられた。

現在まで、他の Zic 変異マウスには顔面骨を中心とした頭部神経堤発生に関係する異常は見いだされていない。さらに、以前の解析から、ツメガエル Zic5 は Zic ファミリーの中でも神経堤の発生に特化していることが示唆されている。これらの事実を考え合わせ、脊椎動物の Zic5 は神経堤の発生に重要なのではないかと推測し、Zic5 に関する系統発生的な解析を進めている。

(4) Zic3 欠損マウスの行動異常ならびに小脳形成異常に関する解析 (有賀, 小倉^{*2}, 小川^{*1}, Franke^{*2}; 御子柴 (BSI 発生神経生物研究チーム); 首藤, 永雄 (BSI 運動学習制御研究チーム))

Bent tail (Bn) 変異マウスは最近 X 染色体上の Zic3 を含む数百 kb が欠失していると報告された自然発症突然変異マウスである。これまでに Bn/Y (オス), Bn/Bn (メスのホモ接合体) には神経管閉鎖不全、内臓の左右軸に沿った形態異常が認められることが報告されている。しかし、成獣の神経組織についての異常に関する報告はない。そこで、我々は Bn/Y 成獣を用いて系統的な行動検査を行った。Bent tail マウスはあらかじめ 4 世代から 6 世代、C57BL/6 系統に戻し交配し、以前に行った他の Zic 変異マウスの行

動データと比較できるようにし、計 34 組の Bn 変異マウスと同腹の野生型マウスを実験に供した。その結果、オープンフィールド試験にて水平方向への移動距離が Bn/Y で有意に低下していること、懸垂試験にて筋緊張性が低下していることが明らかになった。さらに前庭動眼反射、視機性眼球反応などの動眼機能にも異常が見られた。

これらの結果は Bn/Y マウスの中樞神経系に何らかの異常があることを示唆した。そこで、Bn/Y マウスの中樞神経系を形態学的に精査したところ、小脳の形態に有意な変化があることが明らかになった。小脳の異常は特に前葉、片葉、傍片葉の低形成で特徴づけられ、細胞分化マーカーの発現や層構造の形成などには明らかな異常は認められなかった。これらの所見から、小脳の部位限局的な低形成が筋緊張性の低下や動眼調節機能の異常に関係するのではないかと考えられた。

これまでの解析から、Zic1 変異マウスヘテロ接合体にも、今回 Zic3 変異マウスで認められたのと同様な自発運動量の低下、筋緊張度の低下、小脳内の部域限定的な低形成が認められており、Zic3 で認められた病態と共通するところがあると考えられる。また、ヒトの Joubert 症候群では小脳の低形成と筋緊張度の低下、動眼機能の異常が認められており、Zic3 および Zic1 変異マウス成獣に認められる異常は Joubert 症候群の病態となんらかのつながりがあるのではないかと推測される。

(5) 複合変異マウスを用いた発生制御遺伝子の遺伝子間相互作用に関する研究 (井上, 太田, 有賀)

様々な組合わせの Zic 複合変異マウスの作製により、哺乳類 Zic の機能の類似・相違を明らかにすることを試みている。いくつかの Zic 変異の組合わせでは重篤な発生異常が表れ、これまでに知られていなかった Zic ファミリータンパク質の役割を明らかにすることができた。現在、各発生過程の分子制御機構に関する組織学的解析を進めている。特に神経前駆細胞の分化・増殖の制御における役割に注目している。

(6) Slitrk タンパク質ファミリーの神経発生における役割、および分子作用機序の解明 (片山, 佐藤, 守村, 井上, 太田, 畑山^{*1}, 有賀)

Slitrk ファミリーは膜貫通タンパク質であり、マウスでは少なくとも 6 種類の関連遺伝子が存在している。C 末端側にはニューロトロフィン受容体と相同性のある領域に保存されたチロシン残基が存在しており、リン酸化チロシンを介した細胞内情報伝達に関わる可能性が高い。また、その発現は神経細胞の成熟段階、あるいは神経組織の領域に依存する傾向があり、大脳皮質、間脳、脊髄運動ニューロンなどで特徴的な発現を示す。特に大脳皮質では Slitrk1-5 が異なったパターンで層状に発現し、間脳では背側視床 (prosomere2 の領域) で Slitrk6 が限局的に発現している。また、ヒト Slitrk1-6 はさまざまな脳腫瘍で、腫瘍のタイプにより独特なパターンで発現していることが明らかになってきた。一方、Slitrk タンパク質の機能については、これまでの解析から、発生段階に特有な神経細胞形態の決定、神経組織の領域化に関わる可能性が見いだされている。本年度はその神経発生における役割、分子機能、遺伝子発現調節に関する解析に取り組んだ。その結果、Slitrk タンパク質が幼弱な神経細胞の細胞内シグナル伝達に関与すること

が明らかになった。さらに、個体レベルでの機能解析のために、複数の Slitrk 変異マウスを作製した。これらを用いて、Slitrk タンパク質が発生過程または成熟した動物個体で果たす役割を明らかにする。

(7) 新規膜貫通タンパク質ファミリーの分子作用機序の解明 (守村, 片山, 佐藤, 井上, 野崎, 有賀)

ゲノムプロジェクトの進展により、脊椎動物でのみ保存された新規の膜貫通タンパク質が神経組織に発現することが明らかになってきた。これらは脊椎動物に特有な神経組織の構築、神経機能に関係しているものと推測される。そのうち特にこれまで神経発生における役割の知られていないものについて、構造・発現・機能に関する比較解析を進めた。その結果、共通してロイシンリッチリピートを有し、神経系で興味深い局在を示す数種類のタンパク質を同定することができた。現在これらの機能解析を続けている。今後、ファミリーメンバー間の機能比較、系統解析を併用しながら、これらの脊椎動物に特有な神経発生制御遺伝子の個体発生・系統発生における役割を明らかにする。

3. 新たなモデル生物を用いた神経発生解析系の開発 (高橋, 神谷, 清水^{*2}, 有賀; 梅園, 矢澤 (CDB 高次構造形成研究グループ); 阿形 (CDB 進化再生研究グループ))

これまでに脊椎動物では、マウス、ツメガエル、ニワトリ、ゼブラフィッシュなどが、また、無脊椎動物ではショウジョウバエ、線虫などが神経発生のモデルとして用いられ、各生物種の利点を生かした解析がなされている。しかし、神経の発生をより連続的に系統比較するためには、さらなるモデル生物の拡充が求められる。そこで、これまでにあまり神経発生の解析がなされていない動物種を特に無脊椎動物から選び、各生物種における神経発生の過程の観察、遺伝子解析に必要な試料の作製を行い、解析の対象となる遺伝子を単離し、構造を決定することができた。特に、腔腸動物、扁形動物、環形動物における神経発生に注目し、これらの動物に特有な神経組織の発生の制御機構についての解析を続けている。各動物門における代表的なモデル生物を設定し、遺伝子の構造比較を進めるとともに、各モデル動物に特有な遺伝子機能解析系を開発し、これらを新規遺伝子の機能解析に役立てることを試みている。現在までに、いくつかの重要な遺伝子構造・発現パターンを決定することができた。

^{*1} 研修生, ^{*2} 所外研究協力者

Vertebrates have a highly organized and centralized nervous system, while the nervous system of invertebrate animals is various, ranging from the diffused nervous system in jellyfish to a moderately centralized nervous system in insects. The diversity of the nervous system is based on the genetic information that has been accumulated and sophisticated in the course of evolution. We perform comparative analyses on the structure, function and expression of genes critically involved in the neurogenesis, such as Zic and Slitrk, as well as other uncharacterized genes expressed in neural tissue. These analyses aim for a comprehensive understanding of the role of the genes and cis-regulatory elements required for the appearance of the complicated

nervous system in animals. We are also trying to develop an experimental system that is useful for the phylogenetic evaluation of the neurogenic genes.

In 2004, we first established an experimental system for comparative genomic analysis. The systems include fosmid genomic libraries from various invertebrate animals and an enhancer analysis system using chick whole embryo cultures and transgenic frogs. The experimental systems allow us to perform phylogenetic comparisons efficiently. The *Zic* gene was first subjected to comparative genomic analysis. We cloned and determined the structure of *Zic* genes from chordata, echinodermata, mollusca, arthropoda, platyhelminthes, cnidaria. The comparison of their genomic structure allows us to identify the conserved sequence both in the protein coding and non-coding regions. The conserved regions were subsequently analyzed for their biological significance by protein function analysis with site-directed mutagenesis and enhancer assays. As a result, the functionally important amino-acid residues and a potential candidate for the genomic regulatory sequence that controls appropriate gene expression in the developing neural tissue has been identified. In addition, we have focused the diversity of the nervous system as the next challenging topic. To this end, we chose animals that have not been fully analyzed in terms of their neurogenic processes as research subjects. The subjects are currently chosen from cnidaria, platyhelminthes, and annelida. The genetic materials have been prepared from these subjects. The next focus would be the development of the gene function analysis system using the selected animals.

As a continuing major research theme, we have been working on the molecular basis of the *Zic* family genes-mediated developmental processes. Three main topics have been dealt with in 2004. The first one is the molecular function of *Zic* proteins. So far we have identified five groups of *Zic* binding proteins that may have biological significance. The protein-to-protein interactions were analyzed in terms of their roles in various developmental contexts. We generated mutant *Zic* proteins that lack binding ability to particular proteins. By a comparative analysis using these mutant proteins, we are investigating the possible role of the target protein-to-protein interaction. Second, are projects to reveal the function of each *Zic* protein. In particular, vertebrate generally have five *Zic*-related genes (*Zic1-5*) in their genome. *Zic1*, *Zic2* and *Zic3* genes are known to be involved in the occurrence of congenital anomalies in human beings. We carried out comparative analyses of their molecular functions, and revealed that there is a significant functional difference between the *Zic1/Zic2/Zic3* and *Zic4/Zic5* subgroups. The analysis of the newly generated *Zic5* mutant mice revealed their active participation in the generation of the neural crest tissue, which was revealed in a previous study using frog embryos. Further analysis has been carried out on various *Zic* compound mutant mice. The compound mutants generally show a more severe phenotype than single mutant mice, allowing us to reveal an previously unidentified role of mammalian *Zic* genes. The third research subject is the behavioral property of the *Zic* mutant mice. We analyzed the behavioral property of *Zic3*-deficient mice by a battery of behavioral tests in comparison to heterozygotes of *Zic1* and *Zic2* mutant mice. The analysis showed that there is a significant behavioral abnormality in *Zic3* mutant mice, represented by poor horizontal locomotor activity and hypotonia, which were also observed in the *Zic1* mutant mice. In addition, we found that oculomotor coordination is impaired in the *Zic3* mutant mice.

Another main target in our laboratory is the control of neural development by integral membrane proteins, in particular, a group of proteins that we discovered recently. *Slitrk* proteins are transmembrane proteins sharing leucine-rich repeat domains in the N-terminal region and a *Trk* receptor like sequence in their C-terminal regions. There are six *Slitrk* related genes both in humans and mice, that are predominantly expressed in developing and mature neural tissue. The expression profiles in the neural tissues vary depending on the developing stage and spatial locations. Previous studies revealed that they are involved in the control of neurite patterning. We are currently focusing on their molecular functions and their role in mouse development. *Slitrk* mutant mice were successfully generated and are currently under investigation. In addition to the *Slitrk* family, we are also characterizing some neuronal transmembrane proteins that are intriguing in terms of their protein localization in neural tissue. Both the *Slitrk* and other proteins are also subjected to phylogenetic genomic comparison analysis to understand their significance in the establishment of the vertebrate nervous system.

Research Subjects

1. Phylogenetic comparative analysis of genes mediating neurogenesis
2. Studies on the regulatory mechanism underlying the proliferation and differentiation of neuronal progenitors
3. Development of a gene function assessing system using new model animals

Staff

Laboratory Head

Dr. Jun ARUGA

Research Scientists

Dr. Takahiko J. FUJIMI

Dr. Takashi INOUE

Dr. Akira ISHIGURO

Dr. Kei-ichi KATAYAMA

Dr. Naoko MORIMURA

Technical Staff I

Ms. Maki IDETA

Ms. Akiko KAMIYA

Ms. Yayoi NOZAKI

Ms. Maya OTA

Ms. Ai SATOU

Ms. Yuri SHIMIZU

Mr. Hirokazu TAKAHASHI

Assistants

Ms. Mami HONDA

RIKEN/BSI Collaborators

Dr. Kiyokazu AGATA (Lab. Evol. Regener. Biol., CDB)
Dr. Teiichi FURUICHI (Lab. Mol. Neurogenesis, BSI)
Dr. Shigeyoshi ITOHARA (Lab. Behav. Genet., BSI)
Dr. Katsuhiko MIKOSHIBA (Lab. Dev. Neurobiol., BSI)
Dr. Soichi NAGAO (Lab. Mot. Learn. Control, BSI)
Dr. Hideki NOGUCHI (Hum. Genome Res. Group, GSC)
Dr. Fumihiko SHUTOH (Lab. Mot. Learn. Control, BSI)
Dr. Atsushi TOYODA (Hum. Genome Res. Group, GSC)
Dr. Yoshihiko UMESONO (Lab. Cell Adhes. Tissue Patterning, CDB)
Dr. Shigenobu YAZAWA (Lab. Cell Adhes. Tissue Patterning, CDB)

Outside Collaborators

Dr. Barbara FRANKE (Dept. Hum. Genet., Univ. Med. Ctr. Nijmegen, The Netherlands)
Dr. Kiyomi MIZUGISHI (NIDDK, NIH, USA)
Dr. Hiroo OGURA (Tsukuba Res. Lab., Eisai Co. Ltd)
Dr. Takashi SHIMIZU (Grad. Sch. Sci., Hokkaido Univ.)

Trainees

Mr. Minoru HATAYAMA (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)
Ms. Miyuki OGAWA (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)
Mr. Takahide TOHMONDA (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

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). *

Inoue T., Hatayama M., Tohmonda T., Itoharu 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). *

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). *

(総説)
Aruga J.: "The role of *Zic* genes in neural development", *Mol. Cell. Neurosci.* **26**, 205–221 (2004).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Inoue T., Ota M., Itoharu 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).

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).

(国内会議)
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).

有賀純, 片山圭一, 守村直子, 佐藤愛: "The role of Slitrk transmembrane protein family in neural development", 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).

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).

井上貴史, 畑山実, 太田摩耶, 有賀純: "脊髄動物 *Slitrk* ファミリーの発現部位の解析", 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).

守村直子, 井上貴史, 片山圭一, 有賀純: "脳神経組織に発現する新規 leucine-rich repeat ファミリー Lrfrn1-5 の分子比較解析", 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).