

神経構築技術開発チーム

Laboratory for Neural Architecture

チームリーダー 端 川 勉
HASHIKAWA, Tsutomu

当チームは、顕微鏡観察技術を中心とした形態学的解析手法をもって、脳機能の発現基盤となる構造の基本的構築原理の解明を目指す。主な課題は、第一に、トレーサー標識法、組織染色技術を用いた、小脳と大脳皮質の神経回路の構成様式の解析、第二に、電子顕微鏡など超微形態的な観察技術を用いた、神経機能分子の空間配置様式の解明およびその分子機能発現との関連性の解析である。神経回路の構成を詳細に解析するために可視化に必要な標識技術の開発を行う。また、脳組織はその脆弱性のために電子顕微鏡標本の作製に困難を伴うことから、それを克服すべき標本作製技術の向上をはかり、精確な超微形態解析の進展を促す。当チームは顕微鏡観察技術の開発、改良に取り組むとともに、技術の汎用性を高めるために、共同研究者との提携を積極的に進める。

1. トレーサー標識、組織染色技術による神経回路解析 (清原, 境, 白, 松上, 遠山*, 平野*, 川口*, 賀*, Saleem*, 端川)

(1) 小脳回路形成における遺伝子制御の効果

カルボシアニン色素やビオチン化デキストランアミンなどのトレーサーを用いた軸索標識法と免疫組織化学、電子顕微鏡観察により、遺伝子操作を加えた動物で、小脳の登上線維分枝の終止形態を解析し、異常な登上線維形成が小脳の運動学習機能に及ぼす影響について形態学的側面から調べる。

本年度は昨年度に引き続き遺伝子操作による神経回路形成異常小脳の形態学的解析を行った。小脳プルキンエ細胞ではP/Q型カルシウムチャンネルが代表的なカルシウムチャンネルであり、これが欠損すると生後4日以降登上線維(小脳への主要入力1つ)の分子層表層に向かう伸長が阻害され、未成熟な状態にとどまってしまう。しかしKv3.1, Kv3.3の両型のカリウムチャンネルを同時に発現阻害した場合にはそのような劇的な登上線維発達阻害は見られなかった。登上線維発達のくわしいメカニズムは不明であるが、正常動物では生後4日から7日にかけてカルシウムの細胞内への急激な流入がおり、ほぼ成体レベルにまで上昇すること考慮すると、P/Q型カルシウムチャンネルによるこの時期のカルシウムに依存する誘導機構が登上線維の正常な発達に重要であると推測される。一方、苔状線維(小脳へのもう一方の主要入力)の形成異常については、苔状線維終末から分泌され標的細胞機能発現を多様に制御する刺激因子ニューレグリンタンパクの責任遺伝子を欠損させた動物で解析した。この動物では小脳へ線維を送る神経核のうちでも橋核で神経細胞数とボリュームの減少が見られ、同時に橋核の支配する小脳皮質(主としてVII小葉と第II脚)の顆粒層で神経終末のサイズの縮小とシナプス小胞の数の減少を認めた。しかし残りの皮質(脊髄や前庭核支配領域)ではそのような変化はなく、特に橋核小脳系では苔状線維の正常発達においてニューレグリンの働きが重要であることが判明した。

(2) 大脳皮質回路の構成原理解析

トレーサー標識法と免疫組織化学などの神経解剖学的染色法を併用して、大脳皮質感覚領の神経網、神経回路における線維結合原理と構築原理の解明を行う。

新規トレーサー標識法の開発において、ブタコロナウィルスがニューロン越えトレーサーとして利用されうる可能性について以前から検討を続けており、このウィルスは嚙歯類では病原性がほとんどなく、眼球投与や抹消神経系へ適用することによって、それらの神経伝達経路を構成する脳内構造に順行性および逆行性の標識細胞が検出され、また中枢への直接投与による標識にも応用できることから、このウィルスのトレーサーとしての有用性を確認した。

本年度は有効最小摂取量と伝播時間経過について大脳基底核線条体・中脳黒質系を使って検討した。他のウィルストレーサー($10^4 \sim 10^6$ PFUが必要)と比較すると非常に微量なウィルス量(数PFU)での標識が可能であり、ニューロン越え標識を時間経過とともに追跡することが可能であった。ニューロン以外の神経膠細胞の標識は観察されず、神経特異的であることも判明した。また、このウィルスプローブがどの神経路においても適用できるかどうかについて検討しているところである。

2. 神経機能分子の微小空間配置 (境, 赤木, 山崎, 林田, 中臣, 遠山*, 田中*, 梁*, 石井*, 端川)

(1) 特異抗体作製

これまで製作してきた抗血清、単クローン抗体には、シナプス伝達関連分子(GABA_A, GABA_B受容体, GABAトランスポーター, リン酸化AMPA型グルタミン酸受容体-S696p-GluR2/3, 長短両型のシントロフィン連結性セリン・スレオニンキナーゼ-SAST, カルモジュリン依存型セリンキナーゼ対応タンパク-CIP98)に対するもの、機能はまだ不明だが特定細胞種に特異的な分子(ミクログリアに特異的なサイモシン β 4やパーグマンガリアに特異的なマーカー分子)に対するもの、あるいはある種の脳疾患に関連する分子(ダウン症候群細胞接着分子-DSCAM, ラフォラ型進行性ミオクロノス癲癇責任遺伝子産生物ラフォリン)に対するものなどがある。これらの抗体を用いて得ら

れた所見の一部はすでに誌上発表を行い、また一部は現在も解析進行中である。

本年度は昨年度作製した細胞膜マイクロドメインであるラフトに対する単クローン抗体の生化学的性状、組織染色の有用性などの検討し、一部は抗原基を決定した。

(2) 機能分子の電子顕微鏡的局在化

自家製抗体や市販抗体を用いた免疫電子顕微鏡的解析により、神経伝達物質のトランスポーターやレセプターなどの神経機能分子、その他、病因タンパク (tau, synuclein など) について、微細構造内での局在解析を行う。ここでは、電顕技術の特殊性からみて、当センター内外の研究室の要請に応えながらの共同解析が主体となる。

本年度は、解析依頼された課題として、嗅球での新生顆粒細胞の神経回路再生機構について検討した。GFP 標識された新生細胞が抑制性シナプスを僧帽細胞に形成していることなど成体での神経回路新生を形態学的に証明した。

(3) 電子顕微鏡観察技術開発

神経構築チームでは超微形態解析のための主要な技術として、透過型、走査型電子顕微鏡を持っている。伝統的な電顕技術の維持、向上に努める一方、電子分光イメージング法、凍結走査電顕法、電子トモグラフィ法など、従来、神経組織への適用において成果の乏しかった、あるいは、ほとんど適用されてこなかった観察方法を導入して、その神経系適用時の評価と観察技術の確立を目指している。

本年度は、改良を加えた我々の直接凍結走査電顕法を小脳組織に適用し、この方法は、特に、神経細胞を支持あるいはそれと共同で機能する神経膠細胞の形態を非常によく維持していることを見だし、膠細胞と神経細胞の関連の形態学的解析に有効であることを示した。

* 非常勤研究員

The Laboratory for Neural Architecture is devoted to investigating the structural background of a variety of brain functions. Our major concerns are: (1) refinement of the compositional principles of neural circuits in the cerebellar and cerebral cortices utilizing tracer labeling and histological staining techniques, and (2) specification at ultrafine microscopic levels of the sites where neural molecules are functioning *in vivo*. To refine the organization of neural circuits and networks, novel axon tracing techniques will be developed. Since, due to the complexity and fragility of brain tissue, it is not always easy to obtain high quality of microscopic specimens, we will develop tissue preparation methods fit for the neural tissue examinations. All the microscopic examination techniques employed in our laboratory are open and transferred to collaborators in BSI and other institutions.

1. Refinement of neural circuits using tracing/staining technologies

(1) Cerebellar circuits affected by genetic modification

By means of axon labeling with tracers (lipophilic carbocyanine dyes, biotinylated dextran amine, and others) the arborization pattern of climbing fibers has been analyzed in gene manipulated animals, in order to investigate morphological aspects of the effects of aberrant innervation on the cerebellar motor learning.

In 2003/2004 we continued to examine the innervation

pattern of cerebellar afferent fibers in mice where genes responsible for P/Q type calcium channels, for both Kv3.1 and Kv3.3 subtypes of potassium channels, or for structurally related signaling protein neuregulins, have been knocked out. In mice without P/Q channels, which are mostly exclusive for calcium influx in Purkinje cells, climbing fiber development into the molecular layer was severely disturbed after postnatal day 4. No such abnormality was observed in Kv3.1/3.3 channel knock-out mice. Together with the previous reports indicating a rapid increase of calcium influx in Purkinje cells during postnatal days 4 to 7, we concluded that calcium influx and the subsequent signaling cascade in Purkinje cells must be essential for normal climbing fiber development, although the underlying molecular mechanisms are mostly unknown. For the mossy fiber development, on the other hand, we analyzed neuregulin knock-out mice, in which a decrease of cell number and entire volume were observed in the pontine nuclei, one of the major structures sending mossy fibers to the cerebellum. As expected, morphological abnormalities, i.e. reduction of the terminal size and the number of synaptic vesicles there, were observed in the granular layer of such target areas of pontocerebellar projections as lobule VII and crus II. Since no changes were observed in the spinocerebellum and the vestibulocerebellum, susceptibility for neuregulin deficiency seems to be particularly high in the pontocerebellar system.

(2) Cortical circuit organization

Tract tracing techniques combined with immunohistochemistry and other neuroanatomical labeling methods are utilized to reveal the connectional and architectonic principles of networks and circuits in the sensory cortices. We have been working with the porcine corona virus (hemagglutinating encephalomyelitis virus, HEV) which is considered to be less neurotoxic in rodents and a potential candidate for trans-neuronal tracers, because after HEV inoculation into the eye, peripheral and central nervous systems retrogradely as well as anterogradely labeled neurons were detected in several brain structures along the projection pathways.

In 2003/2004, we continued a survey of its reliability further in the direct application of HEV into the brain, this was applied to the analysis of striato-nigral connections. Surprisingly, a minute amount of HEV (only a few PFU), in contrast to other viruses proves (need 10^4 - 10^6 PFU), was enough to label striatum neurons at the inoculation sites and afferent neurons in the substantia nigra pars reticulata within two days after the injections. Consideration of the smallest amount of probes for inoculation is important in order to keep the neurons healthy and to control, in particular, the inoculation speed in the study of multi-synaptic transneuronal connections.

2. Microscopic localization of functional molecules

(1) Production of specific antibodies

So far we have developed poly- and mono-clonal antibodies specific for several synaptic transmission related molecules (GABA_A and GABA_B receptor subtypes; GABA transporter; phosphorylated AMPA type glutamate receptor, S696p-GluR2/3; long and short forms of syntrophin associated serine/threonine kinase, SAST; calmodulin-dependent serine kinase interacting protein, CIP98), for functionally unspecified but cell type specific molecules (thymosin β 4 for microglia; a novel marker molecule for Bergmann glia), and for molecules relating to certain brain diseases (Down syndrome cell adhesion

molecule, DSCAM; laforin which is a product of the gene responsible for the Lafora type of progressive myoclonus epilepsy). Some of the results obtained from the microscopic analysis using the above antibodies have already been published.

In 2003/2004, we additionally produced monoclonal antibodies against the microdomains, rafts, of the plasma membrane, which are considered to be preferential sites for the localization of many functional molecules in neural tissue. The antibodies are characterized biochemically and histologically, and epitope structures were identified in several antigens.

(2) Ultrafine localization of functional molecules

We have been engaged in the ultrastructural localization of several types of neurotransmitter transporters and receptors (GABA, glutamate and purine) and other functional or pathogenic molecules (myelin protein Dronpa, tau and synuclein), mostly collaborating with BSI laboratories and other institutions.

In 2003/2004, we examined the morphological aspects of neurogenesis in the transgenic olfactory bulb, as one of the collaborating projects. GFP tagged granule cells, which have been newly generated and traveled from the wall of the lateral ventricle, proved to make matured inhibitory synapses on the soma and dendrites of the principal mitral cells in the adult olfactory bulb.

(3) Current devices for electron microscopic examination

Transmission (TEM) and scanning (SEM) electron microscopy are major technologies in our laboratory for ultrafine structure analysis. We are introducing modern EM technologies, such as electron spectroscopic imaging (ESI), cryo-SEM and electron tomography, which have rarely been applied in neural tissue analyses so far.

In 2003/2004, we applied the direct cryo-SEM protocol improved by ourselves to the architectonic analysis of the cerebellar cortex. Our protocol has proven to be very powerful, especially for the analysis of interactions between glia cells and neurons, due to its superiority in maintaining glial cell membrane structures, as compared with the conventional SEM protocol.

Staff

Laboratory Head

Dr. Tsutomu HASHIKAWA

Research Scientists

Dr. Wanzhu BAI

Dr. Yoshimoto KIYOHARA

Dr. Kazuhisa SAKAI

Research Associates

Ms. Toshiko MATSUGAMI

Technical Staff I

Mr. Takumi AKAGI

Ms. Tsuyako HAYASHIDA

Ms. Reiko NAKATOMI

Mr. Yasuhioro YAMAZAKI

Assistants

Ms. Reiko KIMURA

Special Postdoctoral Researchers

Dr. Kensuke FUTAI

Dr. Keizo TAKAO

RIKEN/BSI Collaborators

Dr. Shogo ENDO (Endo Res. Unit, BSI)

Dr. Tei-ichi FURUICHI (Lab. Mol. Neurogenesis, BSI)

Dr. Yoshio HIRABAYASHI (Hirabayashi Res. Unit, BSI)

Dr. Masao ITO (Lab. Mem. Learn., BSI)

Dr. Shigeyoshi ITOHARA (Lab. Behav. Genet., BSI)

Dr. Takashi KONDO (Kondo Res. Unit, BSI)

Dr. T. KNÖEPFEL (Lab. Neuronal Circ. Dyn., BSI)

Dr. Katsuhiko MIKOSHIBA (Lab. Develop. Neurobiol., BSI)

Dr. Etsuko MUTO (Muto Res. Unit, BSI)

Dr. Kathleen S. ROCKLAND (Lab. Cortical Org. Syst., BSI)

Dr. Ryosuke TAKAHASHI (Lab. Mot. Syst. Neurodegener., BSI)

Dr. Akihiko TAKASHIMA (Lab. Alzheimer's Dis., BSI)

Dr. Masahisa YAMADA (Yamada Res. Unit, BSI)

Outside Collaborators

Dr. Makoto KANEDA (Keio Univ.)

Dr. Yoichi SUGITA (Natl. Inst. Adv. Ind. Sci. Technol.)

Dr. Tetsuo YAMAMORI (Natl. Inst. Basic Biol.)

Visiting Scientists

Dr. Jufang HE (Hong Kong Polytech. Univ., China)

Dr. Norio HIRANO (Iwate Univ.)

Dr. Katsuyoshi ISHII (Univ. California, Irvine, USA)

Dr. Yasuo KAWAGUCHI (Natl. Inst. Physiol.)

Dr. Fengyi LIANG (Natl. Univ. Singapore, Singapore)

Dr. K. S. SALEEM (Washington Univ., St. Louis, USA)

Dr. Koichi TANAKA (Tokyo Med. Den. Univ.)

Dr. Koujiro TOHYAMA (Iwate Med. Univ.)

Trainees

Mr. Tomomi AIDA (Tokyo Med. Den. Univ.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Ishii K., Hayashida T., Hashikawa T., and Tsuji S.: "Dendritic spinules in rat nigral neurons revealed by acetylcholinesterase immunocytochemistry and serial sections of the dendritic spine heads", *Folia Histochem. Cytobiol.* **42**, 77–81 (2004). *

Yoshida K., Furuya S., Osuka S., Mitoma J., Shinoda Y., Watanabe M., Azuma N., Tanaka H., Hashikawa T.,

Itohara S., and Hirabayashi Y.: “Targeted disruption of the mouse 3-phosphoglycerate dehydrogenase gene causes severe neurodevelopmental defects and results in embryonic lethality”, *J. Biol. Chem.* **279**, 3573–3577 (2004). *

Kaneda M., Ishii K., Morishima Y., Akagi T., Yamazaki Y., Nakanishi S., and Hashikawa T.: “Off-cholinergic-pathway-selective localization of P2X2 purinoceptors in the mouse retina”, *J. Comp. Neurol.* **476**, 103–111 (2004). *

Nakagawa T., Futai K., Lashuel H. A., Lo I., Okamoto K., Walz T., Hayashi Y., and Sheng M. H.: “Quaternary structure, protein dynamics, and synaptic function of SAP97 controlled by L27 domain interactions”, *Neuron* **44**, 453–467 (2004). *

Ichinohe N., Watakabe A., Miyashita T., Yamamori T., Hashikawa T., and Rockland K. S.: “A voltage-gated potassium channel, Kv3.1b, is expressed by a subpopulation of large pyramidal neurons in layer 5 of the macaque monkey cortex”, *Neuroscience* **129**, 179–185 (2004). *

Nagata N., Iwasaki T., Ami Y., Sato Y., Hatano I., Harashima A., Suzuki Y., Yoshii T., Hashikawa T., Sata T., Horiuchi Y., Koike S., Kurata T., and Nomoto A.: “A poliomyelitis model through mucosal infection in transgenic mice bearing human poliovirus receptor, Tg-PVR21”, *Virology* **321**, 87–100 (2004). *

Komatsu Y., Watakabe A., Hashikawa T., Tochitani S., and Yamamori T.: “Retinol-binding protein gene is highly expressed in higher-order association areas of the primate neocortex”, *Cereb. Cortex* **15**, 96–108 (2005). *

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Osuka S., Kosugi A., Maruyama K., Yasuda K., Kondoh G., Oshima E., Hashikawa T., Akagi T., Dickson R. C., Hirabayashi Y., and Takeda J.: “Conditional gene targeting of Sptlc2 reveals physiological roles of sphingolipid biosynthesis in thymocytes development”, Cold Spring Harbor Laboratory Meet. on Mouse Molecular Genetics 2002, Cold Spring Harbor, USA, Aug.–Sept. (2002).

Nakatomi R., Tohyama K., Hayashida T., and Hashikawa T.: “Cryo-scanning electron microscopy (SEM) in neural tissue analysis”, 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov. (2003).

Tohyama K., Hirano N., and Hashikawa T.: “Hemagglutinating encephalomyelitis virus (HEV) may replicate in gamma-motoneuron at early stage of infection inoculated via intra muscular route in rats”, 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov. (2003).

Nukina N., Tanaka M., Machida Y., Nishikawa Y., Akagi T., Hashikawa T., and Fujisawa T.: “Structural basis for

polyglutamine disease pathogenesis: Therapeutic strategy”, Cold Spring Harbor Laboratory 2004 Meet. on Molecular Chaperones & the Heat Shock Response, Cold Spring Harbor, USA, May (2004).

Hirano N., Taira H., Sato S., Hashikawa T., and Tohyama K.: “Swine coronavirus (hemagglutinating encephalomyelitis virus: HEV) induces retinopathy in rats by various routes of inoculation”, 7th Int. Symp. on Positive-Strand RNA Viruses, San Francisco, USA, May (2004).

Kiyohara Y., Mizoguchi A., Ide C., and Hashikawa T.: “Morphological analysis of climbing fiber synaptogenesis in the developing mouse cerebellum”, 4th Forum of European Neuroscience, Lisbon, Portugal, July (2004).

Nakatomi R., Hayashida T., Kojiro T., and Hashikawa T.: “Direct cyro-sem images of nervous tissue under “wet” conditions”, 16th Int. Congr. of the IFAA: Anatomical Science 2004 from Gene to Body, Kyoto, Aug. (2004).

Kiyohara Y., Mizoguchi A., Ide C., and Hashikawa T.: “Elimination of GluR1 subunit of AMPA receptor at transient axosomatic synapses between climbing fiber and Purkinje cell precedes their morphological synapse elimination in the developing mouse cerebellum”, 16th Int. Congr. of the IFAA: Anatomical Science 2004 from Gene to Body, Kyoto, Aug. (2004).

Matsugami T., Tanemura K., Ogawa M., Kondo T., Hashikawa T., and Tanaka K.: “Impaired CNS development in mice lacking astroglial glutamate transporters”, 16th Int. Congr. of the IFAA: Anatomical Science 2004 from Gene to Body, Kyoto, Aug. (2004).

Bai W., Hashikawa T., and Arimatsu Y.: “Pathfinding of efferent axons from fetal homotopic cortical grafts in the neonatal rat”, 16th Int. Congr. of the IFAA: Anatomical Science 2004 from Gene to Body, Kyoto, Aug. (2004).

Watakabe A., Ohsawa S., Hashikawa T., Komatsu Y., and Yamamori T.: “A comparative analysis of layer-specific genes in mammalian neocortex”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).

Maeda S., Kim H., Akagi T., Miyasaka T., Hashikawa T., Ikai A., and Takashima A.: “Generation of tau filament through globular tau oligomer”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).

Matsugami T., Tanemura K., Sakai K., Ogawa M., Kondo T., Hashikawa T., and Tanaka K.: “Impaired cortical development in mice completely lacking astroglial glutamate transporters”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).

Kaneda M., Ishii K., Morishima Y., Akagi T., Yamazaki Y., Nakanishi S., and Hashikawa T.: “P2X2-purinoceptors in the mouse retina”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).

Komatsu Y., Watakabe A., Miki K., Hashikawa T.,

- Tochitani S., and Yamamori T.: “Retinol-binding protein gene is highly expressed in higher-order association areas of the primate neocortex”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Takao K., Okamoto K., Nakagawa T., Nagai T., Miyawaki A., Hashikawa T., Kobayashi S., and Hayashi Y.: “Time-lapse imaging of caMKII activity in postsynaptic neurons”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Bai W., Tohyama K., Hirano N., Sato S., and Hashikawa T.: “Transneuronal tracing with haemagglutinating encephalomyelitis virus inoculated in the rat primary auditory cortex”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).
- Bai W., Tohyama K., Hirano N., Sato S., and Hashikawa T.: “Neural connections with the primary auditory cortex of rat: a transneuronal tract-tracing study using haemagglutinating encephalomyelitis virus”, Shanghai International Conference on Physiological Biophysics (Shanghai ICPB'04), Shanghai, China, Nov. (2004). (国内会議)
- 金田誠, 石井勝好, 森島陽介, 赤木巧, 中西重忠, 端川勉: “P2X2-purinoceptors of cholinergic amacrine cells in the mouse retina”, 第 81 回日本生理学会大会, 札幌, 6 月 (2004).
- 下畑充志, Ebrahim A., 山田一之, 天野賢治, 赤木巧, 竹内環, 左合治彦, Epstein C. J., 端川勉, 山川和弘: “Mitochondrial dysfunction in brain of the Down syndrome mouse model: Ts1Cje”, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9 月 (2004).
- 古屋茂樹, 木下雅美, 篠田陽子, 境和久, 吉田一之, 三苦純也, 端川勉, 渡辺雅彦, 町田武生, 平林義雄: “Phgdh gene promoter directs transgene expression to neuroepithelial stem cells and radial glia in vivo”, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9 月 (2004).
- Ebrahim A., 下畑充志, 竹内環, 赤木巧, 村山美由紀, 天野賢治, Subramhanya K. H., 端川勉, 左合治彦, Epstein C. J., 高島明彦, 山川和弘: “Studying the neurodegenerative phenotype in Ts1Cje, a partial Trisomy 16 mouse model for Down Syndrome”, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9 月 (2004).
- 吉川文生, 長倉祐子, 遠山稿二郎, 端川勉, 森田規之, 佐藤明, 古市貞一: “中枢ミエリンパラノードループ膜に特異的に発現する新しい膜貫通型糖タンパク”, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会 (Neuro2004), 大阪, 9 月 (2004).
- 前田純宏, 金賢徹, 赤木巧, 宮坂知宏, 端川勉, 猪飼篤, 高島明彦: “顆粒状凝集物を介したタウ線維形成”, 第 23 回日本痴呆学会学術集会, 東京, 9 月 (2004).
- 天野賢治, 左合治彦, Ebrahim A., 下畑充志, 竹内環, 内川千春, 鈴木太始, Kotliarova S. E., 赤木巧, 端川勉, 貫名信行, Epstein C. J., 山川和弘: “ダウン症マウスモデル (Ts1Cje) の解析”, 日本人類遺伝学会第 49 回大会, 東京, 10 月 (2004).
- 山崎泰広, 長塚靖子, 大嶋恵理子, 鈴木康夫, 平林義雄, 端川勉: “A newly developed monoclonal antibody, PG1, proves existence of phosphatidylglucoside in the central nervous system”, 第 77 回日本生化学学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 長塚靖子, 勝俣治, 横山三紀, 赤木巧, 大嶋恵理子, 平林義雄: “ホスファチジルグルコシドを含む膜ドメインの無担体電気泳動による分離とその性状”, 第 77 回日本生化学学会大会, 横浜, 10 月 (2004).
- 山崎泰広, 長塚靖子, 大嶋恵理子, 鈴木康夫, 平林義雄, 端川勉: “新規糖脂質 Phosphatidylglucoside は中枢神経系に存在する: 新規モノクローナル抗体, PG1 を用いて”, 第 77 回日本生化学学会大会, 横浜, 10 月 (2004).