

理化学研究所発生再生科学総合研究センター

グループディレクター

松崎 文雄

「神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム」

## 1. 研究実施の概要

**基本構想** 神経系の複雑な回路網の形成は、神経細胞が多様な個性を獲得することに始まり、特定の標的細胞と機能的なシナプスを正確に形成することで完成する。神経幹細胞から神経細胞が生じる分裂過程において、神経細胞の個性を決定する遺伝的プログラムを追及するとともに、シナプスの形成と構造的可塑性を制御するメカニズムを解析することによって、神経系の発生分化の基本原理を明らかにすることを目標とした。

神経ネットワークを構成する各々の神経細胞は、回路網の中で固有の役割を果たしており、独自の個性を持つ。従って、神経が個性を獲得する仕組み、すなわち、神経細胞の運命決定は、神経発生の遺伝的プログラムの根幹をなすと言ってよい。1995年、ショウジョウバエ神経幹細胞の分裂に伴って、神経の運命決定に必須な転写因子 *prospero* が姉妹細胞である神経前駆細胞に不等分配されることを松崎グループは発見し、非対称な細胞分裂が、少数の神経幹細胞から多様な個性を持つ神経細胞を生む重要なプロセスである可能性を世界に先駆けて示した。**非対称分裂グループ（松崎文雄）**では、この研究成果を出発点に、主にショウジョウバエをモデル実験系として、神経幹細胞の非対称分裂のメカニズムとその役割を追求した。

*Prospero* と *Notch* の抑制因子である *Numb* は、神経細胞の運命決定に必須な因子であるため、これらの因子は神経の運命決定因子と呼ばれ、どちらも、幹細胞で発現し、細胞分裂に伴って神経前駆細胞に不等分配される。そのためには、分裂中の神経幹細胞の中で、これらの因子が局在することが必要である。そのメカニズムとして、これらの運命決定因子と直接結合し、その局在を規定するアダプター分子の存在が想定される。そこで、*Prospero* のアダプター因子の同定を試み、*Miranda* を同定した。*miranda* 突然変異では、*Prospero* が幹細胞と神経前駆細胞に等分配される。この変異を用いて、*Prospero* の不等分配が神経の運命決定に必要とされることを示し、幹細胞の非対称分裂が神経細胞の個性の確立に必須な役割を果たすことを証明した。

神経幹細胞の分裂の際、*Prospero* 蛋白だけでなく、RNA 結合蛋白として知られている *Staufen* に結合した *Prospero* mRNA も同様に不等分配されることが報告された。松崎グループは、*Miranda* を結合することにより、*Prospero* mRNA も不等分配することを示した。

神経幹細胞は、*Prospero* 蛋白とその mRNA、さらには *Numb* を神経前駆細胞に不等分配するために、細胞内でこれらの因子を非対称に局在させる。一般に細胞内で構成成分が非対称に分布することを細胞が極性を持つという。神経幹細胞で、これらの因子を非対称に分布させる細胞極性の実体とはいったいどのようなものであろうか。この問題は神経幹細胞の非対称分裂に限らず、細胞と発生をむすぶ基本的な問題である。松崎グループは、*Prospero* と *Miranda* が神経幹細胞を形成する前の神経上皮細胞でも発現し、その basal 側（基底膜側）に局在することを見出した。また、胚発生の過程で、これらの因子を胚全体で強制的に発現させると、神経上皮に限らず、上皮細胞では必ずその basal 側に局在することを見出した。このことは神経幹細胞の非対称分裂を制御する細胞極性が、上皮細胞に典型

的な apical-basal 極性と共通点を持つことを意味し、神経幹細胞と上皮細胞の極性が共通の分子基盤に基づくことを示唆した。その後、上皮細胞の極性の形成に必要とされる因子 Bazooka が神経幹細胞の極性の制御に関与することが他の研究グループによって示され、この事実が証明されるに至った。

Prospero などの運命決定因子の不等分配は、それらの因子の局在だけで成立する訳ではなく、分裂軸が運命決定因子の局在に一致する必要がある。Inscuteable はこのメカニズムに働く因子として最初に同定されたものである。線虫受精卵の極性形成因子である Par3 のホモログであることが判明した Bazooka とともに、Inscuteable は幹細胞の apical 側（先端側）に局在し、神経幹細胞の分裂軸の方向を決定すると同時に、その対極に集積する運命決定因子の局在にも重要な役割を果たすことが判明し、細胞の極性の形成するメカニズムの構成要素であることが明らかにされてきた。しかし、これらの因子がいかにして幹細胞内で局在し、どのようなメカニズムで、運命決定因子の局在を制御するのか、などの基本的な問題は依然不明である。そこで、これらの基本的な分子メカニズムを知ることを目的として、突然変異のスクリーニングを行うことにした。

神経幹細胞内で明確な非対称分布を示す Miranda の局在を指標として、ショウジョウバエのゲノムのおよそ 70% をカバーする約 300 系統の染色体欠失のセットをスクリーニングした。その結果、Miranda が神経幹細胞とその姉妹細胞に等しく分配される欠失が 28 箇所同定できた。そのひとつは、脳腫瘍を引き起こすがん抑制遺伝子 giant larvae が原因遺伝子であることが判明し、さらにもう一つのがん抑制遺伝子 discs large も同一の表現型を示すことが判明した。giant larvae 遺伝子を失うと、神経幹細胞は、Miranda はもとより、Notch シグナルの抑制因子 Numb も等分配することから、Giant larvae は、ショウジョウバエの神経幹細胞から非対称分配される全ての神経運命決定因子の局在を制御することがわかる。Discs large は Giant larvae の局在に必要とされる。これらのがん抑制因子は、細胞の表層に均等に分布し、細胞の極性を造り出す scaffold として機能する。そして、myosin の機能の制御を通して、運命決定因子の局在に働くことが明らかにされた。その後、このスクリーニングを発展させた点突然変異によるランダムなゲノムワイドのスクリーニングを行い、これまでにない表現型を示す突然変異群を同定し、神経幹細胞の非対称分裂に働く未知の分子メカニズムを系統的に解明する基盤を確立した。

神経系の構築にかかわる Notch シグナルや Ephrin などの膜型リガンド・レセプター分子は ADAM プロテアーゼによる切断によって初めて活性を獲得する。細胞間相互作用グループ（瀬原淳子）はこのファミリーに属する膜型プロテアーゼメルトリンβ 遺伝子が glial growth factor (別名 neuregulin) を切断し、膜型から可溶性分子に変換することをまず明らかにした。さらに、メルトリンβ 遺伝子ノックアウトマウスの解析から、この遺伝子が、神経冠細胞の遊走や神経の軸策慎重・束索化に関与することを見出し、神経構築の過程で、シグナル分子のプロセッシングが重要な調節機能を担うことを示唆した。

脊椎動物神経発生グループ（大隅典子）は、神経系が正確な回路網を形成する基盤とな

る脳原基（神経管）の領域化のメカニズムを、領域特異的な発現を示す転写因子 Pax6 に着目して、実験発生学的手法と分子形態学的手法を駆使して解析した。その結果、前脳成立時に、Pax6 が接着分子 Cadherin の発現を制御することにより区画成立に重要な働きをしていること、菱脳、脊髄部神経管では、Wnt 遺伝子群の一つ Wnt7b などの発現制御を行うことにより背腹軸に沿ったパターンニングに働くことを明らかにした。また、Pax6 変異ラットヘテロ接合体は薬物投与によらずヒト精神分裂病に対応する症状を呈することから、モデル動物として有用である可能性を示した。

**培養細胞グループ（中福雅人）** は、哺乳動物神経系において神経幹細胞から多様なニューロン・グリアが生み出されるメカニズムを追求し、まず、bHLH 型転写因子 Mash1 および homeodomain 型転写因子 Prox1（Prospero のマウスホモログ）が自己複製している幹細胞が分化を開始する初期過程を制御することを明らかにした。また、発生期脊髄において時期および領域特異的に発現する basic helix-loop-helix (bHLH) 型転写因子 Olig2, Ngn2, Mash1 が、神経管腹側における運動ニューロンとオリゴデンドロサイトの逐次的な発生を制御していることを明らかにした。さらに、外傷性脊髄損傷、虚血性海馬損傷などの疾患モデルを用いて、これら因子を発現する神経幹細胞・前駆細胞の増殖・分化を個体レベルで操作することにより、損傷組織に新たなニューロンの再生を誘導することに成功した。

**シナプス形成グループ（浜千尋）** は、神経回路の形成機構、とりわけ、軸索伸張、シナプス形成の制御を、small G protein の調節因子であるグアニンヌクレオチド交換因子（Guanine Nucleotide Exchange Factor:GEF）を中心に解析した。まず、軸索伸張を制御する GEF として Trio を同定し、この分子が軸索だけでなく樹状突起の伸張をも抑制することを示した。また、GEF のひとつである Still life (SIF) がシナプスの構造的可塑性を制御する因子と遺伝学的相互作用を持つことを明らかにし、シナプス可塑性の制御因子であることが示唆された。さらに、神経筋接合部における SIF などの局在を基礎として、シナプス膜上の新しい発生制御領域としてペリアクティブゾーン (periaxial zone) の存在を示し、新しいシナプス末端構造のモデルを提示した。

**シナプス構造グループ（鈴木えみ子）** は、シナプスの形成や可塑的変化の遺伝的制御過程が微細構造レベルでどのように具現されるのかという問題を、ニューロンとその標的筋細胞の選択的シナプスの形成過程を対象として研究した。そして、運動ニューロンが標的筋細胞に近づく時期に筋細胞から伸びる多数の糸状仮足を発見し、myopodia と命名した。この myopodia の形成が筋細胞自律的な過程であることを明らかにし、シナプスのパートナーをシナプス形成部位に誘う第一段階として重要な過程であることを示唆した。

## 2. 研究構想

神経系の発生に際立った特徴である神経細胞の多様性は、どのような遺伝的プログラムによって形成されるのだろうか。神経形成のプログラムのなかで、二つの構成要素がその多様性の獲得に関与していると考えられる。その第一は、神経幹細胞が神経上皮から形成

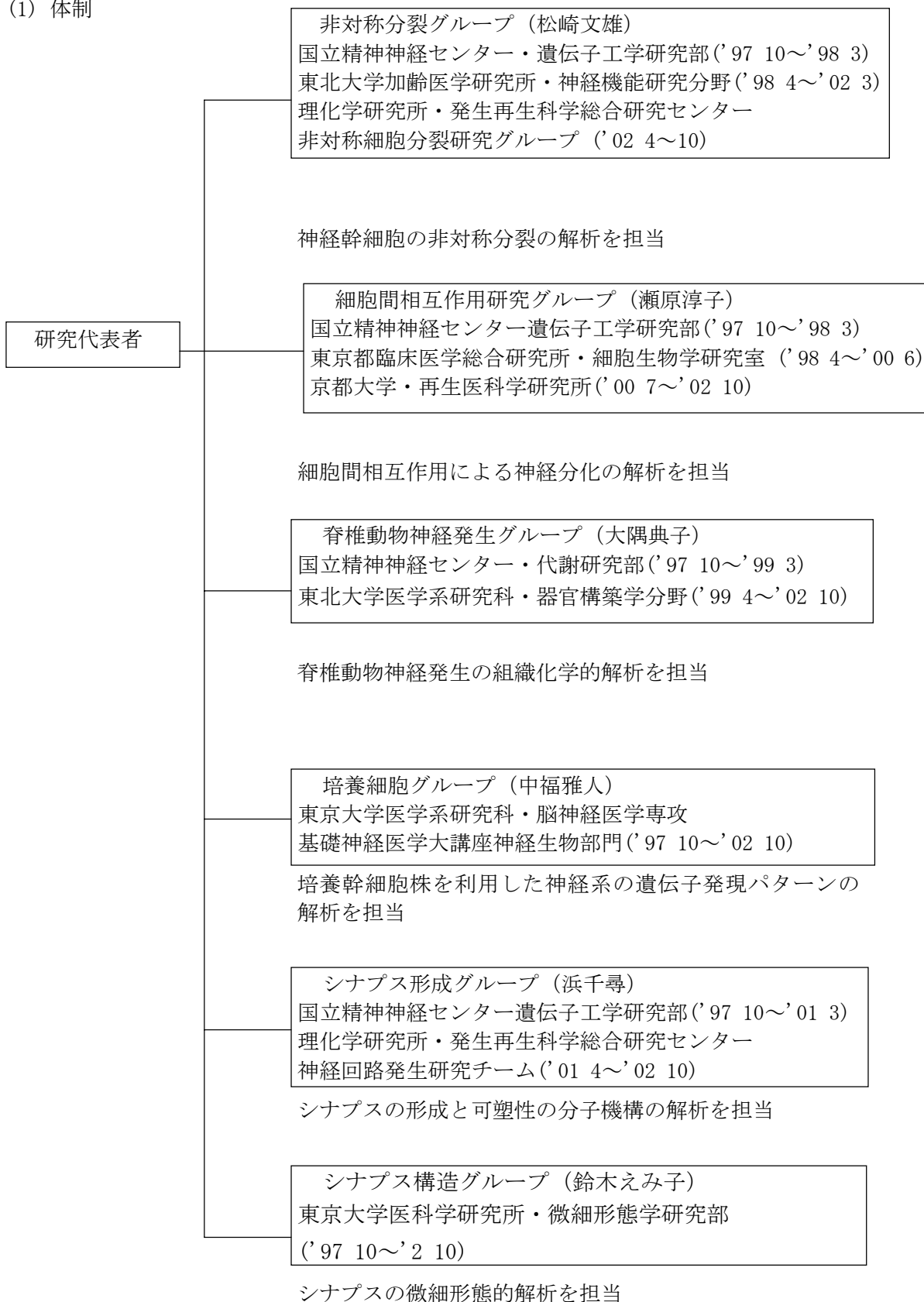
される過程であり、多様性の形成は、神経幹細胞が互いに異なる個性を獲得することから始まる。そして、その個性は、幹細胞が生じる神経上皮上の位置によって、即ち、2次元平面上の位置情報によって規定されることが近年明らかにされつつある。第二の構成要素は、一つの幹細胞が、非対称分裂によって、順次異なる個性を持つ神経細胞を生み出す結果、各々の幹細胞の子孫は異なる神経細胞のレパートリーを作り出し、多様性が増幅される過程である。したがって、未だに解明されていない神経幹細胞の非対称分裂の機構を明らかにすることによって、2次元的位置情報が、いかに多様な神経細胞の系譜に変換されるかを把握することができよう。本研究では、この過程を構成する3つの基本的なメカニズム、即ち、

- 1) 幹細胞の非対称分裂を引き起こす細胞極性
- 2) 一つの神経幹細胞が非対称分裂によって異なる個性を持つ神経細胞を生じる機構
- 3) 神経幹細胞の個性がその子孫細胞のレパートリーを決めるメカニズム

を、ショウジョウバエの分子遺伝学的解析と、脊椎動物を実験系とした発生工学の両面から解析し、神経系の発生分化の基本原理を明らかにすることをめざした。

### 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12年6月2日	公開シンポジウム「幹細胞と遺伝子発現制御」	仙台	200人	幹細胞の遺伝子発現制御に関して、最先端と知見を幅広く討議
平成12年11月21日～22日	非対称分裂と細胞極性：非対称性から多様性へ	大阪	80人	非対称分裂と細胞極性の専門家の研究成果の発表と議論

#### 5. 主な研究成果

##### (1) 論文発表

##### 非対称分裂グループ

1. Ikeshima-Kataoka, H., Skeath, J. B., Nabeshima, Y., Doe C. Q. and Matsuzaki, F., Miranda directs Prospero to a daughter cell during Drosophila asymmetric divisions. *Nature*, 390, 625-629 (1997)
2. Nakagoshi, H., Hoshi, M., Nabeshima, Y. and Matsuzaki, F., A novel homeobox gene mediates the Dpp signal to establish functional specificity within target cells. *Genes Dev.*, 12, 2724-2734 (1998)
3. Matsuzaki, F., Ohshiro, T., Ikeshima-Kataoka, H. and Izumi, H., Miranda localizes staufer and prospero asymmetrically in mitotic neuroblasts and epithelial cells in early Drosophila embryogenesis. *Development*, 125, 4089-4098(1998)
4. Matsuzaki, F., Asymmetric division of Drosophila neural stem cells: a basis for neural diversity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10, 38-44 (2000)
5. Ohshiro, T., Yagami, Y., Zhang, C. and Matsuzaki, F. Role of tumor suppresser proteins in Drosophila neuroblast divisions. *Nature*, 408, 593-596 (2000)
6. Nakagoshi, H., Shirai, T., Nabeshima, Y. and Matsuzaki, F., Refinement of wingless Expression by a Wingless-and Notch-Responsive Homeodomain Protein, Defective Proventriculus. *Developmental Biology*, 249, 44-56 (2002)

##### 細胞間相互作用研究グループ

7. Kurisaki, T., Masuda, A., Osumi, N., Nabeshima, Y., and Fujisawa-Sehara, A.. Spatially- and temporally-restricted expression of meltrin  $\alpha$  and  $\beta$  in mouse embryo. *Mech. Dev.*, 73, 211-215 (1998)
8. Izumi, Y., Hirata, M., Hasuwa, H., Iwamoto, R., Umata, T., Miyado, K., Tamai, Y., Kurisaki, T., Fujisawa-Sehara, A., Ohno, S., and Mekada, E., A metalloprotease-disintegrin, ADAM9/MDC9/meltrin- $\gamma$ , and PKC  $\delta$  are involved in TPA-induced ectodomain shedding of membrane-anchored heparin-binding EGF-like growth factor. *EMBO J.*, 17, 7260-7272 (1998)
9. Koike, H., Tomioka, S., Sorimachi, H., Saido, T., Maruyama, K., Okuyama, A., Fujisawa-Sehara, A., Ohno, S., Suzuki, K., Ishiura, S., Membrane-anchored metalloprotease

- MDC9 has an  $\alpha$ -secretase activity responsible for processing the amyloid precursor protein. *Biochem. J.*, 343, 371-375 (1999)
10. Kurohara, K., Matsuda, Y., Nagabukuro, A., Tsuji, A., Amagasa, T., and Fujisawa-Sehara, A., Chromosomal mapping of the meltrin  $\beta$  (ADAM19) gene, cloning and analysis of its regulatory region. *BBRC.*, 270, 522-527 (2000)
  11. Eto, K., Puzon-McLaughlin, W., Sheppard, D., Fujisawa-Sehara, A., Zhang, X-P. and Takada, Y., The RGD-independent binding of integrin  $\alpha 9 \beta 1$  to the ADAM-12 and -15 disintegrin domains mediates cell-cell interaction. *J. Biol. Chem.*, 275, 34922-34930 (2000)
  12. Bornemann, A., Kuschel, R., and Atsuko Fujisawa-Sehara., Analysis of transcript expression of meltrin  $\alpha$  in normal, regenerating, and denervated rat muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 21, 475-480 (2000)
  13. Shirakabe K, Wakatsuki S, Kurisaki T, Fujisawa-Sehara A., Roles of Meltrin beta /ADAM19 in the Processing of Neuregulin. *J. Biol. Chem.*, 276, 9352-9358 (2001)
  14. Hiroyuki, A., Wakatsuki, S., Ishii, A., Moriyama, K., Sasaki, Y., Ohashi, K., Sekine-Aizawa, Y., Sehara-Fujisawa, A., Mizuno, K., Goshima, Y., and Yahara, I. Phosphorylation of cofilin by LIM-kinase is necessary for semaphorin 3A-induced growth cone collapse. *Nature Neurosci.*, 4, 367-73 (2001)

#### 脊椎動物神経発生グループ

15. Osumi, N., Hirota, A., Ohuchi, H., Nakafuku, M., Imura, T., Kuratani, S., Fujiwara, M., Noji, S. and Eto, K.: Pax-6 is involved in specification of the hindbrain motor neuron subtype. *Development*, 124, 2961-2967 (1997)
16. Kawano, H., Fukuda, T., Kubo, K., Horie, M., Takeuchi, K., Osumi, N., Eto, K., and Kawamura, K.: Pax6 is required for the thalamocortical pathway formation in fetal rats. *J. Comp. Neurol.*, 408, 147-60 (1999)
17. Ishii, Y., Nakamura, S. and Osumi, N.: Demarcation of early mammalian cortical development by differential expression of fringe genes. *Dev. Brain Res.*, 119, 307-320 (2000)
18. Inoue, T., Nakamura, S. and Osumi, N.: Fate mapping of the mouse prosencephalic neural plate. *Dev. Biol.*, 219, 373-383 (2000)
19. Nagase, T., Shimoda, Y., Sanai, Y., Nakamura, S., Harii, K., Osumi, N.: Differential Expression of Two Glucuronyltransferases Synthesizing HNK-1 carbohydrate epitope in the sublineages of the rat myogenic progenitors. *Mech. Dev.*, 98, 145-149 (2000)
20. Fukuda, T., Kawano, H., Osumi, N., Eto, K., Kawamura, K.: Histogenesis of the cerebral cortex in rat fetuses with a mutation in the Pax-6 gene. *Dev. Brain Res.*, 120, 65-75 (2000)
21. Tomioka, N., Osumi, N., Sato, Y., Inoue, T., Nakamura, S., Fujisawa, H., and Hirata, T.: Neocortical origin and tangential migration of guidepost neurons in the lateral olfactory tract. *J. Neurosci.*, 20, 5802-5812 (2000)
22. Inoue, T., Tanaka, T., Takeichi, M., Chisaka, O., Nakamura, S., Osumi, N.: The role of cadherins in maintaining the compartment boundary between the cortex and striatum during development. *Development*, 128, 561-569 (2001)
23. Yamasaki, T., Kawaji, K., Ono, K., Bito, H., Hirano, T., Osumi, N., Kengaku, M.: Pax6 regulates granule cell polarization during parallel fiber formation in the developing cerebellum. *Development*, 128, 3133-3144, 2001



24. Nagase, T., Nakamura, S., Harii, K., Osumi, N.: Ectopically localized HNK-1 epitope perturbs migration of the midbrain neural crest cells in *Pax6* mutant rat. *Devel. Growth Differ.*, 43, 683-692 (2001)
25. Inoue, T., Nakamura, S., Osumi, N.: Current topics in comparative developmental biology of vertebrate brains. *Neurosc. Res.*, 39, 371-376 (2001)
26. Osumi, N.: The role of *Pax6* in brain patterning. *Tohoku J. Exp. Med.*, 193, 163-180 (2001)
27. Osumi, N., Inoue, T. Gene Transfer into Cultured Mammalian Embryos by Electroporation. *Methods*, 24, 35-42 (2001)
28. Shimoda, Y., Tajima, Y., Osanai, T., Katsume, A., Kohara, M., Kudo, T., Narimatsu, H., Takashima, N., Ishii, Y., Nakamura, S., Osumi, N., Sanai, Y.: *Pax6* controls the expression of Lewis x epitope in the embryonic forebrain by regulating  $\alpha$ 1,3-fucosyltransferase IX expression. *J. Biol. Chem.*, 277, 2033-2039 (2002)
29. Endo, Y., Osumi, N., Wakamatsu, Y.: Bimodal functions of Notch-mediated signaling are involved in neural crest formation during avian ectoderm development. *Development*, 129, 863-873 (2002)
30. Takahashi, M., Osumi, N.: *Pax6* regulates specification of ventral neuron subtypes in the hindbrain by establishing progenitor domains. *Development*, 129, 1327-1338 (2002)
31. Hirata, T., Nomura, T., Takagi, Y., Sato, Y., Tomioka, N., Fujisawa, H., Osumi, N.: Mosaic development of the olfactory cortex with *Pax6*-dependent and independent components. *Dev. Brain Res.*, 136, 17-26 (2002)

#### 培養細胞グループ

32. Sasaki H, Hui C-C, Nakafuku M, Kondoh H.: A binding site for Gli proteins is essential for HNF-3b floor plate enhancer activity in transgenics and can respond to Shh in vitro. *Development*, 124, 1313-1322 (1997)
33. Torii M, Matsuzaki F, Osumi N, Kaibuchi K, Nakamura S, Casarosa S, Guillemot F, Nakafuku M.: Transcription factors Mash-1 and Prox-1 delineate early steps in differentiation of neural stem cells in the developing central nervous system. *Development*, 126, 443-456 (1999)
34. Dai P, Akimaru H, Tanaka Y, Maekawa T, Nakafuku M, Ishii S.: Sonic hedgehog-induced activation of the Gli1 promoter is mediated by GLI3. *J. Biol. Chem.*, 274, 8143-8152 (1999)
35. Sasaki H, Nishizaki Y, Hui C-C, Nakafuku M, Kondoh H.: Regulation of Gli2 and Gli3 activities by an amino-terminal repression domain: implication of Gli2 and Gli3 as primary mediators of Shh signaling. *Development*, 126, 3915-3924 (1999)
36. Ding Q, Fukami S, Meng X, Nishizaki Y, Zhang X, Sasaki H, Dlugosz A, Nakafuku M, Hui C-C.: Mouse Suppressor of fused is a negative regulator of Shh signaling and alters the subcellular distribution of Gli1. *Curr. Biol.*, 9, 1119-1122 (1999)
37. Takebayashi H, Yoshida S, Kominami R, Nakafuku M, Nabeshima Y.: Olig family of basic helix-loop-helix factors includes Olig1 and Olig2 implicated in oligodendrogenesis and the third paralogous gene, Olig3. *Mech. Dev.*, 99, 143-148 (2000)
38. Mizuguchi R, Sugimori M, Takebayashi H, Kosako H, Nagao M, Yoshida S, Nabeshima Y, Shimamura K, Nakafuku M.: Combinatorial roles of Olig2 and Neurogenin2 in the coordinated induction of pan-neuronal and subtype-specific properties of motoneurons. *Neuron*, 31, 757-771 (2001)

39. Yamamoto S, Yamamoto N, Kitamura T, Nakamura K, Nakafuku M.: Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. *Exp. Neurol.*, 172, 115-127 (2001)
40. Yamamoto N, Yamamoto S, Inagaki F, Kawaichi M, Fukamizu A, Kishi N, Matsuno K, Nakamura K, Weinmaster G, Okano H, Nakafuku M.: Role of Deltex-1 as a transcriptional regulator downstream of the Notch receptor. *J. Biol. Chem.*, 276, 45031-45040 (2001)
41. Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M, Kosako H, Nakatomi H, Yamamoto N, Takebayashi H, Nabeshima Y, Kitamura T, Weinmaster G, Nakamura K, Nakafuku M.: Transcription factor expression and Notch-dependent regulation of neural progenitors in the adult rat spinal cord. *J. Neurosci.*, 21, 9814-9823 (2001)
42. Kato M, Seki N, Sugano S, Hashimoto K, Masuho Y, Muramatsu M, Kaibuchi K, Nakafuku M.: Identification of Sonic hedgehog-Responsive Genes by Using cDNA Microarray. *BBRC.*, 289, 472-478 (2001)
43. Kobayashi D, Kobayashi M, Ogura T, Nakafuku M, Shimamura K.: Early subdivisions in the neural plate define distinct competence for inductive signals. *Development* 129, 83-93 (2002)
44. Imai T, Tokunaga A, Yoshida T, Hashimoto M, Mikoshiba K, Weinmaster G, Nakafuku M, Okano H.: The neural RNA-binding protein Musashi1 translationally regulates the *m-numb* gene expression by interacting with its mRNA. *Mol. Cell Biol.*, 21, 3888-3900 (2001)
45. Nakashima K, Takizawa T, Ochiai W, Yanagisawa M, Hisatsune T, Nakafuku M, Miyazono K, Kishimoto T, Kageyama R, Taga T.: BMP2-mediated alteration in the developmental pathway of fetal mouse brain cells from neurogenesis to astrocytogenesis. *PNAS.*, 98, 5868-5873 (2001)
46. Fu H, Qi Y, Tan M, Cai J, Takebayashi H, Nakafuku M, Richardson W, Qiu M.: Dual origin of spinal oligodendrocyte progenitors and evidence for the cooperative role of Olig2 and Nkx2.2 in the control of oligodendrocyte differentiation. *Development*, 129, 681-693 (2002)
47. Heins N, Malatesta P, Cecconi F, Nakafuku M, Tucker K L, Hack M A, Chapouton P, Barde Y-A, Götz M.: Glial cells generate neurons: The role of the transcription factor Pax6. *Nat. Neurosci.*, 5, 308-315 (2002)

#### シナプス形成グループ

48. Sone, M., Hoshino, M., Suzuki, E., Kuroda, S., Kaibuchi, K., Nakagoshi, H., Saigo, K., Nabeshima, Y. and Hama, C.: Still life, a Protein in Synaptic Terminals of *Drosophila* Homologous to GDP-GTP Exchangers. *Science*, 275, 543-547 (1997)
49. Hoshino, M., Suzuki, E., Miyake, T., Sone, M., Komatsu, A., Nabeshima, Y., Hama, C.: Neural Expression of Hikaru Genki Protein during Embryonic and Larval Development of *Drosophila melanogaster*. *Dev. Genes Evol.*, 209, 1-9 (1999)
50. Hoshino, M., Sone, M., Fukata, M., Kuroda, S., Kaibuchi, K., Nabeshima, Y., Hama, C.: Identification of the *stef* gene that encodes a novel guanine-nucleotide exchange factor specific for Rac1. *J. Biol. Chem.*, 274, 17837-17844 (1999)
51. Tabuchi, K., Sawamoto, K., Suzuki, E., Ozaki, K., Sone, M., Hama, C., Tanifuji-Morimoto, T., Yuasa, Y., Yoshihara, Y., Nose, A., Okano, H.: The GAL4/UAS-WGA System as a Powerful Tool for Tracing *Drosophila* Transsynaptic Neural Pathways. *J. Neurosci. Res.*, 59, 94-99 (2000)
52. Awasaki, T., Saito, M., Sone, M., Suzuki, E., Sakai, R., Ito, K., Hama, C.: The *Drosophila* Trio

Plays an Essential Role in Patterning of Axons by Regulating Their Directional Extension. *Neuron*, 26, 119-131 (2000)

53. Sone, M., Suzuki, E., Hoshino, M., Hou, D., Kuromi, H., Fukata, F., Kuroda, S., Kaibuchi, K., Nabeshima, Y. Hama, C.: Synaptic development is controlled in the periaxonal zones of *Drosophila* synapses. *Development*, 127, 4157-4168 (2000)

#### シナプス構造グループ

54. Matsuo, T., Takahashi, K., Suzuki, E. Yamamoto, D.: The Canoe protein is necessary in adherens junctions for development of ommatidial architecture in the *Drosophila* compound eye. *Cell Tissue Res.*, 298, 397-404 (1999)
55. Suzuki, E., Rose, D. Chiba, A.: The Ultrastructural interactions of identified pre- and postsynaptic cells during synaptic target recognition in *Drosophila* embryos. *J. Neurobiol.*, 43, 448-459 (2000)
56. Ritzenthaler, S., Suzuki, E. Chiba, A.: Postsynaptic filopodia in muscle cells interact with innervating motoneuron axons. *Nature Neurosci.*, 3, 1012-1017 (2000)
57. S. Tsunoda, Y. Sun, E. Suzuki, C. Zuker.: Independent Anchoring and Assembly Mechanisms of INAD-Signaling Complexes in *Drosophila* Photoreceptors. *J. Neurosci.*, 21, 150-158 (2001)

#### ③ プレス発表

平成 12 年 11 月 28 日 科学技術庁記者クラブ  
「神経発生に働くがん抑制遺伝子を発見」

#### (2) 特許出願（国内 1 件、海外 0 件）

##### ① 国内

大隅典子

名称：「抗精神病薬のスクリーニング方法」

出願番号：特願 2002-53270

出願日：平成 14 年 2 月 28 日

出願人：科学技術振興事業団、三菱化学株式会社、山之内製薬株式会社

(3) 新聞報道等

新聞報道

日付	新聞名		見出し
平成 12 年 11 月 30 日	日経産業新聞	朝刊	2つのがん抑制遺伝子 神経の分化決定
平成 12 年 11 月 30 日	日刊工業新聞	朝刊	がん抑制因子たんぱく質 神経細胞分化に作用
平成 12 年 12 月 1 日	日本工業新聞	朝刊	がん抑制遺伝子 神経細胞分化に働きかけ
平成 12 年 12 月 12 日	毎日新聞	朝刊	がん抑制遺伝子に意外な「本業」