

東京大学医科学研究所 教授

勝木 元也

「遺伝子変換マウスによる脳機能の解明」

1. 研究実施の概要

脳機能の最も魅力的な研究対象はヒトである。しかし、分子レベルの実験的解析を、ヒトを対象に行うことは不可能である。

そこで、ヒトの脳機能に関与することが既に知られているグルタミン酸受容体を始め、ドパミンやセロトニンの受容体遺伝子を破壊またはヒト型に変換したマウスを作り、これらのマウスの解析を通してヒトに外挿出来る脳機能モデルの創造を目的に研究を行った。

グルタミン酸受容体のうちNMDA受容体NR1, NR2A, NR2BおよびmGluR1の遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製した。

また、我々は、細胞の増殖と分化に重要な役割があるとされている癌遺伝子H-rasが、脳の神経細胞で最もよく発現していることを見出したことから、そのノックアウトマウスを作製し、H-ras遺伝子の脳での役割を解析した。その結果、H-rasノックアウトマウスでは、海馬での長期増強(LTP)が亢進しており、NR2AおよびNR2Bのチロシンリン酸化が有意に上昇していることを見出した。さらに、行動解析から、特定の学習に於いては、正常マウスより良い成績であることが認められた。これは、癌遺伝子として知られているH-rasが、海馬におけるシナプス可塑性に関与していることを明らかにしたもので、NMDA受容体のチロシンリン酸化がRasを介したシグナル伝達経路によって制御されていることを示した最初の知見である。

さらに5種類のドパミン受容体すべて(DR1~DR5)についてノックアウトマウスを作製した。それぞれのマウスおよび2重3重のノックアウトマウスは、それぞれに特有の表現型を示したが、とくにDR1とDR2の2重変異マウスは、ドーパミン神経の働きを知る上で興味深い表現型を示した。すなわち、生後授乳期の8日目頃までは、正常と同じように生育する。ところが、徐々に授乳量が低下し、動きも不活発になり、体温も上昇せず、やがて18日から21日目頃までに餓死してしまう。DR1もDR2も、摂食量は正常に比べて低い、食欲は正常マウスと同様であり、2重欠損マウスの食欲の消失は、DR1とDR2の双方がなくなって初めて認められる現象である。このマウスで、血中のレプチン量を測ると、絶食時と同様に低く、また2デオキシグルコースの取り込みは、前脳できわめて低いことが認められた。以上のことを考え合わせると、ドパミン神経系は、授乳期には未発達で、離乳期にさしかかるにしたがい、他の神経系と共に食欲を正に調節しているものと考えられる。

ドパミン受容体は、その種類の多彩さの他に、発現場所に違いがある。それぞれの受容体の働きは異なっているが、今後は、様々な薬物の効果を、正常とノックアウトマウスとで比較しながら、分裂症との関係を調べるため、行動実験の装置を開発した。しかし、遺伝子変換マウスにおいて、遺伝子の背景を同一にするための戻し交配に時間を費やされ、期間内には、十分な実験を行うことができなかった。

セロトニン受容体(5HTR)は、大きなファミリーを作っており、働き方も様々である。そこで、ヒトとマウスとで、セロトニンに対する反応は同一でありながら、アゴニス

トやアンタゴニストに対してまったく異なる反応を示す 5HT_{1B} について、マウスの遺伝子をヒト型にする試みを行った。その結果、ヒト型マウスは、アゴニストおよびアンタゴニストの投与に対して、ヒト型の行動の特徴を示し、ヒトに有効な薬物の開発に利用できることが示された。

本研究では、神経伝達物質受容体の働きを遺伝子変換マウスの作製を通して解析し、それらが、記憶と学習、食欲の調節、運動の調節の発達などに関与していることを示すことが出来た。何れの場合も、ノックアウトマウスから得られたヒントを手懸かりに正常でのメカニズムを追求した。

中村祐輔教授のグループでは、ディファレンシャルディスプレイ法を用いて、脳に特異的に発現する遺伝子を探索した。そしてセロトニントランスポーターなど、5種類の遺伝子を見出した。ヒトで遺伝子多型の存在が知られているセロトニントランスポーターについて、マウスゲノム遺伝子を単離した。

基礎生物学研究所の勝木グループでは、伊藤啓助手が中心になって、ショウジョウバエの中樞神経細胞の系譜を追跡し、すべての細胞のネットワークの解明を行なった。マウス以上に強力な遺伝学的手法が利用でき、脳構造も比較的単純なショウジョウバエは、脳のごく一部でなく全体の回路構造を解明して、情報処理メカニズムや神経回路網形成過程を体系的に解析することが原理的に可能である。脳全体の詳細な神経回路図を作成するため、4,000を超える GAL4 エンハンサートラップシステムをスクリーニングして、一部の神経細胞のみを特異的にラベルするシステムを選び、細胞の同定作業に用いた。一次スクリーニングでは、固定・染色なしに細胞の形態を観察できる GFP の遺伝子を UAS につなげたレポーターを持つシステムを各 GAL4 システムと掛け合わせ、成虫の脳を解剖して取り出して観察した。高速共焦点顕微鏡と CCD カメラを用いて電子データとして直接画像の取得・保存を行なうことで、記録作業の大幅な効率化を図った結果、4,000 システム・計 11 万枚の画像からなる大規模画像データベースを完成させることが出来た。

2 . 主な研究成果

(1) 論文発表 (国内 1 0 件、 海外 3 4 件)

原著論文 (勝木 G)

- 1) Manabe, T., Aiba, A., Yamada, A., Ichise, T. and Katsuki, M.: Regulation of long-term potentiation by H-Ras through NMDA receptor phosphorylation. *J. Neuroscience*, 20, 2504-2511 (2000)
- 2) Ichise, T., Kano, M., Hashimoto, K., Yanagihara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M. and Aiba, A.: mGluR1 in Purkinje cells essential for long-term depression, climbing fiber synapse elimination and motor coordination. *Science*, 288, 1832-1835 (2000)
- 3) Ise, K., Nakamura, K., Nakao, K., Shimizu, S., Harada, H., Ichise, T., Miyoshi, J., Gondo, Y., Ishikawa, T., Aiba, A., and Katsuki, M.: Targeted deletion of the H-ras gene decreases tumor formation in mouse skin carcinogenesis. *Oncogene*, 19, 2951-2956 (2000)
- 4) Sunahara, S., Nakamura, K., Nakao, K., Gondo, Y., Nagata, Y. and Katsuki, M.: The oocyte-specific methylated region of the U2afbp-rs/U2af1-rs1 gene is dispensable for its imprinted methylation. *BBRC*, 268, 590-595 (2000)
- 5) Ikeda, M., Sugiyama, T., Suzuki, K., Moriya, T., Shibata, S., Katsuki, M., Allen, C.N. and Yoshioka, T.: PLC b4-independent Ca²⁺ rise via muscarinic receptors in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport*, 11, 907-912 (2000)
- 6) Sugiyama, T., Hirono, M., Suzuki, K., Nakamura, Y., Aiba, A., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M. and Yoshioka, T.: Localization of phospholipase Cb isozymes in the mouse cerebellum. *BBRC*, 265, 473-478 (1999)
- 7) Sato, T., Oyake, M., Nakamura, K., Nakao, K., Fukusima, Y., Onodera, O., Igarashi, S., Takano, H., Kikugawa, K., Ishida, Y., Shimohata, T., Koide, R., Ikeuchi, T., Tanaka, H., Futamura, N., Matsumura, R., Takayanagi, T., Tanaka, F., Sobue, G., Komure, O., Takahashi, M., Sano, A., Ichikawa, Y., Goto, J., Kanazawa, I., Katsuki, M. and Tsuji, S.: Transgenic mice harboring a full-length human mutant *DRPLA* gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable with those in *DRPLA* patients. *Hum. Mol. Genet.*, 8, 99-106 (1999)
- 8) Matsuda, T., Nakamura, T., Nakao, K., Arai, T., Katsuki, M., Heike, T. and Yokota, T.: STAT3 activation is sufficient to maintain an undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *EMBO J.*, 18, 4261-4269 (1999)
- 9) Sugihara, K., Nakatsuji, N., Nakamura, K., Nakao, K., Hashimoto, R., Otani, H., Sakagami, H., Kondo, H., Nozawa, S., Aiba, A. and Katsuki, M.: Rac1 is required for the formation of three germ layers during gastrulation. *Oncogene*, 17, 3427-3433 (1998)
- 10) Yoshikawa, H., Taniguchi, S., Yamamura, H., Mori, S., Sugimoto, M., Miyado, K., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., Shibata, N. and Takahashi, K.: Mice lacking smooth muscle calponin display increased bone formation that is associated with enhancement of bone morphogenetic protein responses. *Genes to Cells*, 3, 685-695 (1998)
- 11) Kimura, M., Sato, M., Akatsuka, A., Saito, S., Ando, K., Yokoyama, M. and Katsuki, M.: Overexpression of a minor component of myelin basic protein isoform (17.2kDa) can restore myelination in transgenic *shiverer* mice. *Brain Res.*, 785, 245-252 (1998)
- 12) Nakao, K., Nakagata, K. and Katsuki, M.: Production of chimeric mice from cryopreserved blastocysts. *J. Exp. Anim.*, 47, 167-171 (1998)
- 13) Honda, H., Oda, H., Nakamoto, T., Honda, Z., Sakai, R., Suzuki, T., Saito, T., Nakamura, K., Nakao, K., Ishikawa, T., Katsuki, M., Yazaki, Y. and Hirai, H.: Cardiovascular anomaly, impaired actin bundling and resistance to Src-induced transformation in mice lacking p130Cas. *Nature Genetics*, 19, 361-365 (1998)
- 14) Araki, E., Nakamura, K., Nakao, K., Kameya, S., Kobayashi, O., Nonaka, I., Kobayashi, T. and Katsuki, M.: Targeted disruption of exon 52 in the mouse dystrophin gene induced muscle degeneration similar to that observed in Duchenne muscular dystrophy. *BBRC*, 238, 492-497 (1997)
- 15) Koera, K., Nakamura, K., Nakao, K., Miyoshi, J., Toyoshima, K., Hatta, T., Otani, H., Aiba, A. and Katsuki, M.: K-Ras is essential for the development of the mouse embryo. *Oncogene*, 15, 1151-1159 (1997)
- 16) Nakao, K., Nakagata, N. and Katsuki, M.: Simple and efficient vitrification procedure for cryopreservation of mouse embryos. *Exp. Anim.*, 46, 231-234 (1997)
- 17) Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T.-N., Nakao, K., Ema, M., Sogawa, K., Yasuda, M., Katsuki, M., and Fujii-Kiriyama, Y.: Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah(dioxin) receptor. *Gene to Cells*, 2, 645-654 (1997)
- 18) Kameya, S., Araki, E., Katsuki, M., Mizota, A., Adachi, E., Nakahara, K., Nonaka, I., Sakuragi, S., Takeda, S. and Nabeshima, Y.: Dp260 disrupted mice revealed prolonged implicit time of the b-wave in ERG and loss of accumulation of α -dystroglycan in the outer plexiform layer of the retina. *Hum. Mol. Genet.*, 6, 2195-2203 (1997)
- 19) Yokoi, M., Kobayashi, K., Manabe, T., Takahashi, T., Sakaguchi, I., Katsuura, G., Shigemoto, R., Ohishi, H., Nomura, S., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M. and Nakanishi, S.: Impairment of hippocampal mossy fiber LTD in mice lacking mGluR2. *Science*, 273, 645-647 (1996)
- 20) Yamaguchi, H., Aiba, A., Nakamura, K., Nakao, K., Sakagami, H., Goto, K., Kondo, H., and Katsuki, M.: Dopamine D2 receptor plays a critical role in cell proliferation and proopiomelanocortin expression in the pituitary. *Genes to Cells*, 1, 253-268 (1996)
- 21) Kadotani, H., Hirano, T., Masugi, M., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M. and Nakanishi, S.: Motor discoordination results from combined gene disruption of the NMDA receptor NR2A and NR2C subunits, but not

- from single disruption of the NR2A or NR2C subunits. *J. Neurosci.*, 16, 7859-7867 (1996)
- 22)Tsuzuki,T., Sakumi,K., Shiraishi,A., Kawate,H., Igarashi,H., Iwakuma,T., Tominaga,Y., Zhang,S., Shimizu,S., Ishikawa,T., Nakamura,K., Nakao,K., Katsuki,M. and Sekiguchi,M.:Targeted disruption of the DNA repair methyltransferase gene renders mice hypersensitive to alkylating agent.. *Carcinogenesis*, 17, 1215-1220 (1996)

原著論文 (中村 G)

- 23)Oda,K., Shiratsuchi,T., Nishimori,H., Inazawa,J., Yoshikawa,H., Taketani,Y., Nakamura,Y. and Tokino,T.: Identification of BAP2 (BAI-associated protein 2), a novel human homologue of hamster IRSp53, whose SH3 domain interacts with the cytoplasmic domain of BAI1. *Cytogenet. Cell Genet.*, 84, 75-82 (1999)
- 24)Shiratsuchi,T., Oda,K., Nishimori,H., Suzuki,M., Takahashi,E., Tokino,T. and Nakamura,Y. Cloning and characterization of BAP3 (BAI-associated protein 3), a C2 domain-containing protein that interacts with BAI1. *BBRC*, 251, 158-165 (1998)
- 25)Shiratsuchi,T., Nishimori,H., Ichise,H., Nakamura,Y. and Tokino,T.: Cloning and characterization of BAI2 and BAI3, novel genes homologous to brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI1). *Cytogenet. Cell Genet.*, 79, 103-108 (1998)
- 26)Mori,K.,Iwao,K.,Miyoshi,Y.,Nakagawara,A.,Kofu,K.,Akiyama,T.,Arita,N.,Hayakawa,T.and Nakamura,Y.:Identification of brain-specific splicing variants of the hDLG1 gene and altered splicing in neuroblastoma cell lines. *J. Hum. Genet.*,43, 123-127 (1998)
- 27)Kurahashi,H.,Sakamoto,M.,Ono,J.,Honda,A.,Okada,S. and Nakamura,Y.:Molecular cloning of chromosomal breakpoint in the LIS1 gene in a balanced t(8;17) patient with an isolated lissencephaly. *Hum. Genet.*, 103, 189-192 (1998)
- 28)Shiratsuchi,T., Futamura,M., Oda,K., Nishimori,H., Nakamura,Y. and Tokino,T.:Cloning and characterization of BAP1 (BAI-associated protein 1): a PDZ domain-containing protein that interacts with BAI1. *BBRC*, 247, 597-604 (1998)
- 29)Nakamura,Y., Koyama,K. and Matsushima,M.:VNTR (variable number of tandem repeat) sequences as transcriptional, translational, or functional regulators. *J. Hum. Genet.*, 43, 149-152 (1998)
- 30)Nakagawa,H., Murata,Y., Koyama,K., Fujiyama,A., Miyoshi,Y., Monden,M., Akiyama,T.and Nakamura,Y.: Identification of a brain-specific APC homologue, APCL, and its interaction with β -catenin. *Cancer Res.*,58, 5176-5181 (1998)
- 32)Nishimori,H., Shiratsuchi,T., Urano,T., Kimura,Y., Kiyono,K., Tatsumi,K., Yoshida,S., Ono,M., Kuwano,M., Nakamura,Y. and Tokino,T.:A novel brain-specific p53-target gene, BAI1, containing thrombospondin type1 repeats inhibits experimental angiogenesis. *Oncogene*, 15, 2145-2150 (1997)
- 33)Shimizu,F., Watanabe,TK., Shimomiya,H., Nakamura,Y. and Fujiwara,T.: Isolation of expression of a cDNA for human brain fatty acid-binding protein (B-FABP). *Biochem. Biophys. Acta.*, 1354, 24-28 (1997)
- 34)Ozaki,K.,Fujiwara,T.,Kawai,A.,Shimizu,F.,Takami,S.,Okuno,S.,Takeda,S.,Shimada,Y.,Nagata,M., Watanabe,T., Takaichi,A., Takahashi,E., Nakamura,Y. and Shin,S.: Cloning, expression and chromosomal mapping of a novel cyclophilin-related gene (PPIL1) from human fetal brain. *Cytogenet. Cell Genet.*, 72, 242-244 (1996)

原著論文 (伊藤 G)

- 35)Ito,K., Suzuki,K., Estes,P., Ramaswami,M., Yamamoto,D. and Strausfeld,NJ.:The organization of extrinsic neurons and their implications regarding the functional roles of the mushroom bodies in *Drosophila melanogaster* Meigen. *Learning and Memory*,5,52-77 1998
- 36)Strausfeld,NJ., Hansen,L., Li,Y., Gomez, RS. and Ito,K.: Evolution, discovery, and interpretations of Arthropod mushroom bodies. *Learning and Memory*, 5, 11-37 (1998)

2. 総説・著書

- 37)勝木元也.: 遺伝子ターゲティング 日本生化学会編 細胞機能と代謝マップ II 細胞の動的機能 pp255-259 東京化学同人 東京 1998
- 38)勝木元也.:ヒトはマウスのミュータント 勝木元也編 マウス [DNA 生物のゆりかご] ネオ生物学シリーズ8 pp60-89 共立出版 東京 1997
- 39)勝木元也.:遺伝子の機能の検査法 井村裕夫・尾形悦郎・高久史磨・垂井清一郎編 最新内科学体系2「科学としての内科学」pp44-50 中山書店 東京 1996
- 40)勝木元也.: 2. ヒト疾患モデル研究の夜明け 松原謙一編 分子医科学シリーズ1「DNA 研究と医学」pp63-86 Medical View, 東京 1996
- 41)勝木元也.:特集「機能遺伝子のノックアウト」ノックアウトマウス解析の問題点 --遺伝的背景をどう揃えるか-- *神経研究の進歩*, 41, 701-706 1997
- 42)勝木元也.:ドーパミンD2受容体の中枢神経系および下垂体での役割 --特集「ジーンターゲティングによる神経機能の解析」*実験医学*, 14, 1251-1256 1996
- 43)勝木元也.:特集「分子生物学の新たな地平をめざして」ヒト型モデルマウスの誕生まで *細胞工学*, 15, 444-450 1996
- 44)伊藤啓.:脳に存在する解剖学的な雌雄差 *脳の科学* 20, 615-622 1998

(2) 口頭発表 国際学会

a) 招待、口頭講演

- 45) Katsuki, M.: H-ras oncogene regulates long-term potentiation in the mouse hippocampus. Japan-Canada Neuroscience Symposium on Neurogenesis "Functional genomics of neurodegeneration" Tokyo 1998/11/18
- 46) Aiba, A., Katsuki, M.: ノックアウトマウスによるドーパミン神経系の解析 Workshop on "Genetics of Neurodegenerative diseases: Japan Canada Partnership in Neuroscience Canada 1998/3/27-29
- 47) Katsuki, M.: Dopamine D2 receptor plays a critical role in cell proliferation and in motor function. COE International Symposium on Degenerative Neurological Disorders-from gene discovery to molecular therapy, Tokyo 1997/2/13-14
- 48) Nakagata, N., Nakao, K. and Katsuki, M.: Utilization of cryopreservation techniques of embryos and spermatozoa for the production of transgenic (Tg) and knockout (KO) mice and for the maintenance of these mice. 25th anniversary of "Frozen" Mice: Embryo and gamete cryopreservation, Bar Harbor 1997/9
- 49) Katsuki, M., Aiba, A., Nakamura, K., Nakao, K., Yamaguchi, H., Sakagami, H., Goto, K. and Kondo, H.: Dopamine D2 receptor plays a critical role in cell proliferation and proopiomelanocortin expression in the pituitary. Histochemistry and Cytochemistry 1996. Proceedings of the Xth International Congress on Histochemistry and Cytochemistry, Kyoto 1996/8/18-23
- 50) Katsuki, M. and Nakagata, N.: Rapid and efficient embryo manipulation systems by using cryopreserved mouse embryos, oocytes and sperms. OECD workshop Rome '96 on novel systems for the study of human disease: from basic research to applications, Rome 1996/12/9-11
- 51) Ito, K.: Fibre organisation of the mushroom bodies, and their role in the courtship behavior. 第7回ヨーロッパシヨウジョウバ工神経科学会 Coventry 1998/9/6-8
- 52) Ito, K.: The role of the mushroom bodies in the *Drosophila* courtship behavior. 嗅覚に関する国際研究集会 Coorg 1998/11/28-12/2

b) ポスター発表

- 53) Aiba, A., Manabe, T., Ichise, T., Yamada, A. and Katsuki, M.: Regulation of long-term potentiation by H-Ras through phosphorylation of NMDA receptors 第29回北米神経科学会、マイアミ (1999、10/24-27)
- 54) Sunahara, S., Nakamura, K., Nakao, K., Gondo, Y. and Katsuki, M.: Gene targeting of the mouse imprinted *U2afbp-rs/U2af1-rs1* gene Mouse Molecular Genetic 1999, EMBL、ハイデルベルグ (1999、9/1-4)
- 55) Ichise, T., Kano, M., Hashimoto, K., Yanagihara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M. and Aiba, A.: mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for long-term depression, regression of multiple climbing fibers and motor coordination. 第29回北米神経科学会、マイアミ (1999、10/24-27)

国内学会

- 56) 武藤智、堀江重郎、中村健司、中尾和貴、沢井昭司、饗場篤、勝木元也.: DMBA, TPA 誘発化学皮膚発癌におけるヒト H-ras 遺伝子コドンの意義. 第58回日本癌学会総会、広島 (1999、9/29-10/1)
- 57) 和田裕雄、松瀬健、大内尉義、勝木元也.: H-ras の血小板凝集および肺傷害に対する役割の検討. 第58回日本癌学会総会、広島 (1999、9/29-10/1)
- 58) 市瀬広武、池原謙、中尾和貴、中村健司、饗場篤、立松正衛、勝木元也.: *ras* 遺伝子欠損マウスの新生仔に見られる乳糜腹水と小腸粘膜下層の浮腫. 第58回日本癌学会総会、広島 (1999、9/29-10/1)
- 59) 梶原景正、櫻井敬之、菅谷英一、中村健司、中尾和貴、勝木元也、木村穰.: DNA ポリメラーゼをコードする *Sez4* の欠損マウスを用いた解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 60) 饗場篤、和田裕雄、角田雅彦、小西知江子、中尾和貴、中村健司、勝木元也.: ドーパミン D2, D4 受容体 2 重欠損マウスの解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 61) 程 肇、肥田昌子、沼野利佳、小池宣也、広瀬松美、木村萌、高橋利一、中尾和貴、勝木元也、山崎晋、Michael Menaker、榊佳之.: 哺乳類の時計遺伝子 *Perl* の発現日周振動の解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 62) 中尾和貴、勝木元也.: 生殖工学技術を用いた遺伝子操作マウスの新しい実験システム. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 63) 中村健司、饗場篤、中尾和貴、山田篤、勝木元也.: *ras* 遺伝子欠損細胞を用いた Ras シグナル伝達系の解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 64) 林崎誠二、中尾和貴、中村健司、饗場篤、勝木元也.: ノックアウトマウスを用いたドーパミン受容体 D5R の機能解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 65) 奥富圭一、荒木栄一、大貫達也、中村健司、中尾和貴、饗場篤、勝木元也.: ヒト型セロトニン 1B 受容体マウスの作成と解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 66) 山崎晋、中尾和貴、高橋利一、勝木元也、Michael Menaker、程 肇、榊佳之.: 概日時計遺伝子 *Period1* のトランスジェニックマウスとラットの作製とその解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 67) Kim, J.M., Nakao, K., Nakamura, K., Katsuki, M., Sato, N., Arai, K. and Masai, H.: Genetic analyses of murine Cdc7 kinase using conditional knockout ES cells and mice. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 68) 松田彦彦、中尾和貴、勝木元也、平家俊男、横田崇.: コンディショナル活性化型 STAT3 を用いた ES 細胞の多分化能の維持. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 69) 和田裕雄、中尾和貴、松瀬健、大内尉義、勝木元也.: H-Ras の血小板凝集および肺傷害に対する役割の検討. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)
- 70) 堀江重郎、武藤智、饗場篤、中尾和貴、中村健司、勝木元也.: *pkd1* 遺伝子欠損マウスの作成と表現型の解析. 第22回日本分子生物学会年会、福岡 (1999、12/7-10)

- 71)和田裕雄、松瀬健、大内耐義、勝木元也.: H-ras の血小板凝集および肺傷害に対する役割の検討 第 58 回日本癌学会総会、広島 (1999、9/29-10/1)
- 72)市瀬広武、池原謙、中尾和貴、中村健司、饗場篤、立松正衛、勝木元也.: *ras* 遺伝子欠損マウスの新生仔に見られる乳糜腹水と小腸粘膜下層の浮腫 第 58 回日本癌学会総会、広島 (1999、9/29-10/1)
- 73)勝木元也、中瀬直巳、中尾和貴.: 凍結透明帯除去 8 細胞期胚と ES 細胞との集合キメラの作成 第 45 回日本実験動物学会総会、松本 (1998、5/28-30)
- 74)勝木元也.: マウスと実験医学 生命の科学シンポジウム、東京 (1998、7/2)
- 75)勝木元也.: H-, N-, K-Ras の機能的重複. 第 57 回日本癌学会総会、横浜 (1998、9/30-10/2)
- 76)杉原一廣、中辻憲夫、中村健司、中尾和貴、橋本龍樹、大谷浩、野澤志郎、饗場篤、勝木元也.: Ras1 欠損による原始線条体形成不全 第 57 回日本癌学会総会、横浜 (1998、9/30-10/2)
- 77)市瀬広武、中村健司、中尾和貴、饗場篤、勝木元也.: Ras 遺伝子の機能重複 第 57 回日本癌学会総会、横浜 (1998、9/30-10/2)
- 78)谷口俊一郎、竹岡みち子、江原孝史、高橋克仁、勝木元也.: カルボニン h1(CNh1)欠失マウスの転移アッセイ系としての可能性 第 57 回日本癌学会総会、横浜 (1998、9/30-10/2)
- 79)Aiba,A., Manabe,T., Ichise,T., Yamada,A. and Katsuki,M.: Regulation of synaptic plasticity by H-Ras. 第 21 回日本分子生物学会、横浜 (1998、12/16-19)
- 80)杉原一廣、中辻憲夫、中村健司、中尾和貴、橋本龍樹、大谷浩、坂上洋行、近藤尚武、野澤志郎、饗場篤、勝木元也.: Rac1 欠損による原始線条体形成不全 第 21 回日本分子生物学会、横浜 (1998、12/16-19)
- 81)市瀬広武、山田篤、中尾和貴、中村健司、饗場篤、勝木元也.: *ras* 群遺伝子の機能重複 第 21 回日本分子生物学会、横浜 (1998、12/16-19)
- 82)市瀬多恵子、狩野方伸、橋本浩一、柳原大、中尾和貴、重本隆一、勝木元也、饗場篤.: 小脳長期抑圧の運動学習における役割 第 21 回日本分子生物学会、横浜 (1998、12/16-19)
- 83)小西知江子、古恵良桂子、伊勢和宏、饗場篤、中村健司、中尾和貴、勝木元也.: H-ras, N-ras, 及び K-ras, knockout mouse を用いた *ras* 群遺伝子の発現を機能の解析. 第 56 回日本癌学会総会、京都 (1997、9/25)
- 84)中村健司、古恵良桂子、伊勢和宏、饗場篤、三好淳、中尾和貴、豊島久真男、勝木元也.: *ras* 群遺伝子の機能的重複 第 56 回日本癌学会総会、京都 (1997、9/25)
- 85)権藤洋一、塩山善之、中尾和貴、勝木元也.: HITEC マウスを用いた誘発体細胞突然変異の組織別解析 第 56 回日本癌学会総会、京都 (1997、9/25)
- 86)杉原一廣、饗場篤、中村健司、中尾和貴、勝木元也.: ノックアウトマウスによる Rac1 生理機能の解析 第 56 回日本癌学会総会、京都 (1997、9/27)
- 87)饗場篤、真鍋俊也、勝木元也.: GTP 結合蛋白質 H-ras の NMDA 受容体活性抑制による海馬の長期増強の制御 第 20 回日本分子生物学会年会、京都 (1997、12/16-19)
- 88)中村健司、古恵良桂子、饗場篤、中尾和貴、伊勢和宏、三好淳、豊島久真男、勝木元也.: *ras* 群遺伝子の機能的重複 第 20 回日本分子生物学会年会、京都 (1997、12/16-19)
- 89)市瀬広武、中尾和貴、中村健司、古恵良桂子、饗場篤、勝木元也.: *ras* 群遺伝子二重欠損マウスの発生および胎生致死 第 20 回日本分子生物学会年会、京都 (1997、12/16-19)
- 90)市瀬多恵子、中尾和貴、狩野方伸、橋本浩一、重本隆一、饗場篤、勝木元也.: mGluR1 ノックアウトマウスを用いたシナプス可塑性の遺伝学的解析 第 20 回日本分子生物学会年会、京都 (1997、12/16-19)
- 91)勝木元也.: ドーパミン D2 受容体の中枢神経系及び下垂体での役割 第 70 回日本内分泌学会学術総会、東京 (1996、6/2)
- 92)中尾和貴、勝木元也.: マウス胚を用いた超急速凍結保存法の改良 第 43 回実験動物学会、新潟 (1996、6/4-6)
- 93)饗場篤、伊勢和宏、古恵良桂子、中村健司、中尾和貴、三好淳、豊島久真男、清水誠一郎、石川隆俊、勝木元也.: *ras* 群遺伝子欠損マウスによる Ras の生体機能の研究 第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 (合同) 札幌 (1996、8/26-30)
- 94)古恵良桂子、中村健司、中尾和貴、三好淳、豊島久真男、饗場篤、勝木元也.: 標的遺伝子組換えによる N-ras および K-ras 欠損マウスの解析 第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 (合同) 札幌 (1996、8/26-30)
- 95)角谷寛、平野丈夫、馬杉美和子、中村健司、中尾和貴、勝木元也、中西重忠.: 標的遺伝子破壊法による NMDA 受容体 NR2A・NR2C の小脳運動機能における役割の解析 第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 (合同) 札幌 (1996、8/26-30)
- 96)横井峰人、小林克典、真鍋俊也、高橋智幸、重本隆一、大石仁、野村嶺、中村健司、中尾和貴、勝木元也、中西重忠.: 代謝型グルタミン酸受容体の海馬可塑性における役割 第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 (合同) 札幌 (1996、8/26-30)
- 97)勝木元也.: 遺伝子操作によるヒト型マウスの研究 第 24 回薬物活性シンポジウム - 分子特異性から創薬へ -、京都 (1996、9/26)
- 98)谷口俊一郎、中村健司、中尾和貴、宮戸健二、高橋克仁、柴田宣彦、居石克夫、勝木元也.: カルボニン 遺伝子の欠失マウスの作成 第 55 回日本癌学会総会、横浜 (1996、10/10-12)
- 99)勝木元也.: 個体の遺伝子操作による新しい実験医学 日本動脈硬化化学会冬季大会、金沢 (1996、11/28-29)
- 100)勝木元也.: ヒト型マウスと疾患モデル. 日本組織培養学会 1996 年度秋季公開シンポジウム、横浜 (1996、12/6)
- 101)中村祐輔.: Cancer Genomics 第 3 回「先端がん」若手カンファレンスー細胞増殖の制御、蓼科 (1998、9/1-2)
- 102)松島美恵子、岡本幸子、中村祐輔.: ヒトキネシン類似タンパクをコードする新規遺伝子の単離; 遺伝子構造および スプライシングの多様性 日本人類遺伝学会第 43 回大会、山梨 (1998、10/14-16)

- 103)中村祐輔.:脳特異的発現遺伝子の探索 シンポジウム「脳神経科学の最先端」、千里 (1998、12/1-2)
- 104)小山公美子、松島美恵子、平澤範子、山根由香、古川圭子、竹内久美子、中村祐輔.:VNTR(Variable Number of Tandem Repeat) を含む遺伝子の単離と構造解析 日本人類遺伝学会第41回大会 (1996、10/23)
- 105)白土敬之、西森博幸、市瀬広武、辰巳邦彦、時野隆至、中村祐輔.:BAI1(Brain-specific Angiogenesis Inhibitor 1)に相同性のあるBAI2とBAI3遺伝子の単離と機能解析.:日本人類遺伝学会第41回大会(1996、10/23)
- 106)西森博幸、白土敬之、浦野 勉、木村康利、清野邦彦、辰巳邦彦、吉田茂生、小野真弓、桑野信彦、中村祐輔、時野隆至.:癌抑制遺伝子産物 p53 により誘導される脳 特異的血管新生抑制遺伝子の単離とその機能解析 日本人類遺伝学会第41回大会 (1996、10/23)
- 107)森鑑二、三好康雄、岩尾恭子、中川原章、有田憲生、早川徹、中村祐輔.: Neuroblastoma cell line における hDLG 遺伝子の splicing pattern の多様性 日本人類遺伝学会第41回大会 (1996、10/23)