

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17023010

研究課題名（和文）シナプスの機能的・形態的リモデリング機構の探索

研究課題名（英文）Deciphering mechanisms of synaptic remodeling at the morphological and functional levels

研究代表者

尾藤 晴彦 (BITO HARUHIKO)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00291964

研究成果の概要（和文）：

本研究では、新たなCREB制御キナーゼを単離するとともに、CREBの標的遺伝子の一つが神経活動依存的な前初期遺伝子Arcであることを示し、その転写制御機構について画期的な知見を得た。また、周産期の脳発達にて活性化されるCaMKI経路の神経回路形成、特に樹状突起・軸索伸展における意義について明らかにした。さらに、PSDやプレシナプスの情報伝達蛋白複合体を形成するPSD-95, RIM1, Shankについて、アクチン動態制御との関連を含め、新たな制御機構を解明した。これらの解析を行うために、シナプス形成・形態変化の可視化や操作の手法の開発にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

Through this program, we identified several new CREB-regulatory kinases. Furthermore, we showed that the immediate early gene Arc is a bona fide CREB target gene, and elucidated the transcriptional mechanisms implicated in activity-dependent Arc gene activation. Additionally, we characterized the essential roles of CaMKI isoforms in the growth of dendrites and axons during the perinatal development of neuronal circuits. Finally, novel modes of regulation of PSD and presynaptic active zone scaffolding proteins (such as PSD-95, RIM1 and Shank) were investigated, with emphasis on their link with actin cytoskeletal remodeling. In parallel, we developed new protocols to visualize and manipulate synapse formation and morphological remodeling of neurons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	26,100,000	0	26,100,000
2006年度	14,600,000	0	14,600,000
2007年度	14,600,000	0	14,600,000
2008年度	25,400,000	0	25,400,000
2009年度	15,600,000	0	15,600,000
総計	96,300,000	0	96,300,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：脳・神経、神経科学、シグナル伝達、蛋白質、生理学

## 1. 研究開始当初の背景

|

シナプスは、神経回路の中で神経細胞同士の間を繋ぐ機能的・構造的に担う神経特異的膜小器官である。中枢神経系では、神経細胞は、分化の途上で各々予め定められた脳領域に移動・配置した後、突起形成が起こり、脳領域間には高度の機能特異的な投射・シナプスが出来上がり、神経回路は形成されてくる。出来上がったシナプスは、本質的に多様であるが、シナプス数、シナプス部位、シナプス形態などがどのようにして制御されているのかは、ほとんど明らかになっていない。また、神経回路形成のダイナミクスそのものもほとんど解明されていない。

研究代表者らは、これまで、長期可塑性の分子機構を解明する目的で、1) CaMK-CREB経路、2) 神経アクチン細胞骨格再編成機構の2つシグナル伝達系に着目し、関与するシグナル分子を同定し、次々と機能解析を行ってきた。その過程で、これら両伝達経路は、長期可塑性のみならず、神経細胞形態変化を含む長期的応答を、種々の局面で普遍的に制御する機構の一端である可能性が浮上した。

そこで、本研究では、どのようなCREB制御分子、さらにCREB下流の標的分子が実際に神経回路形成に関与するのか、また、その際のアクチン動態制御はどのように起こるのか、徹底的に探索する。また、これらの解析を行うために必要なシナプス形成・形態変化の可視化・操作の手法の開発も行う。このような技術が可能となれば、短期的には、障害された神経の機能的再生、また長期的には、特定の神経回路の破綻に由来する神経変性疾患や脳高次機能障害に対しても応用可能となることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究課題は、

1) 新規CREB活性制御キナーゼ候補として同定したCaMKファミリーキナーゼ群の神経回路形成・リモデリングにおける機能解明、ならびに、

2) 活動依存的シナプスリモデリングの観察とその基盤となる分子の実体の探索、  
という2つの柱からなり、そのための実験計画として、次の3つのプロジェクトを進行させた。

- 1) 新規CREB活性制御パスウェイの機能解析
- 2) CaMK経路の神経回路形成における役割探索
- 3) 分子scaffoldに着目した活動依存的シナプスリモデリング機構の解明

## 3. 研究の方法

1) 新規CREB活性制御パスウェイの機能解析  
CREBリン酸化の基質特異性を目安に、新たなCREB活性制御キナーゼ候補を単離し、そ

の機能解析を行う。また、従来よりCREBリン酸化を担うことが示されているCaMKIV経路のsynaptic tagging and captureにおける意義を解明する。加えて、CREB下流の標的遺伝子のプロモーター解析を実施し、その制御機構を明らかにする。

## 2) CaMK経路の神経回路形成における役割探索

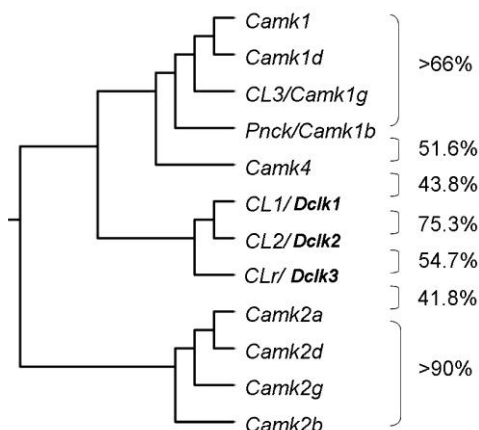
CaMKK-CaMKI経路の意義を解明するため、RNA干渉法に基づき、各CaMKIアイソフォームの役割を初代培養神経細胞ならびにin vivo脳発達期において明らかにする。さらに、CaMK→低分子量Gタンパク質→アクチン制御というシグナル伝達の存在を実証する。

## 3) 分子scaffoldに着目した活動依存的シナプスリモデリング機構の解明

プレシナプス・ポストシナプスにおいて代表的ないくつかのscaffoldタンパク質に着目し、それを介した分子間相互作用の意義について、初代培養神経細胞にて解明する。

## 4. 研究成果

### 1) 新規 CREB 活性制御パスウェイの機能解析



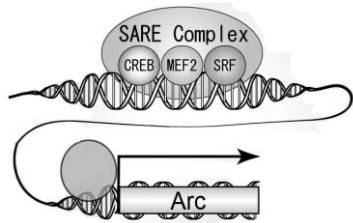
新規 CREB 活性制御キナーゼ候補としてCLICK-I,-II,r (別名 Dcl1, Dcl2, Dcl3)を同定・クローニングし、これらがCREBコアクチベータであるCRTC1, CRTC2の核移行を直接阻止することを明らかにしたさらに、CLICK-I,-IIはN-末端にdoublecortin領域を有し、これを通じて、幼弱神経細胞の微小管バンドリングを誘導する活性ことを明らかにした。(Ohmae et al. *J. Biol. Chem.* 2006)。

一方、in vivoでのCREBキナーゼ活性を修飾するため、個体マウスでの投与系を模索し、骨粗鬆症モデルにおいて、KN-93投与によるCaMKK-CaMKIVカスケード抑制が著効であることを実証した(Sato et al. *Nature*

Med. 2006)。

さらに長期増強 (LTP) 形成における CaMKK-CaMKIV 経路と CaMKII 経路の役割分担機構を解明するため、STO-609(CaMKK 経路の抑制)と AIP(CaMKII の特異的阻害)の 2 者を分別して薬理的投与する実験系を確立した。その結果、LTP のさらなる長期化 (L-LTP) のメカニズムとして、タグ形成に CaMKII が、タグがリクルートする CREB 依存的翻訳の産物合成促進に CaMKK-CaMKIV 経路が関与していることを示した (Redondo et al. *J. Neurosci.* 2010)

CaMKIV の下流で CREB 活性を調節するシナプス活動の種類を探索していく過程で、前初期遺伝子 Arc のプロモータにおける神経活動応答性エレメント SARE を発見した。このエレメントは、100Hz, 1s 刺激 x10 回で 10 時間にわたり、持続的に転写活性化されることを見出した (Kawashima et al. *PNAS* 2009)。



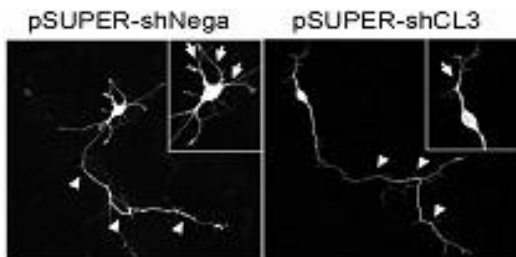
Arc 遺伝子の上流にある神経活動応答エレメント (SARE) と転写因子複合体

本エレメントは、クロマチン構造上も転写開始が極めて容易な特殊領域であることを

ChIP-Seq などにより明らかにした (Kim et al. *Nature* 2010)。

## 2) CaMK 経路の神経回路形成における役割の解明

CREB 修飾経路の候補キナーゼ単離の途上で、新規の膜アンカー型 CaMK を世界で初めて同定した。このキナーゼ CLICK-III/CaMKI $\gamma$  は樹状突起脂質ラフトに局在し BDNF シグナルをラフト近傍に集積する STEF/Rac 経路を介して、樹状突起伸展に寄与するアクチンシグナルへ共役変換させる機能を有することを解明した。CLICK-III-KO マウス由来の単離神経細胞の



CLICK-III RNAi (pSUPER-shCL3) による樹状突起形成の選択的欠損 (矢印: 樹状突起; 矢頭: 軸索)

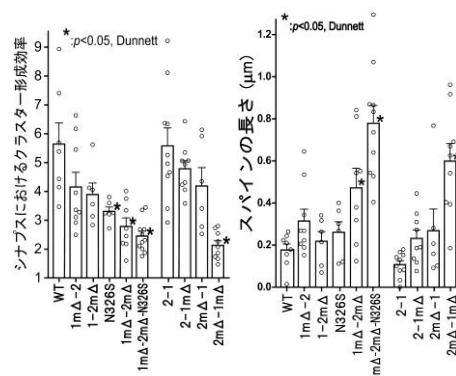
解析からも、CLICK-III の樹状突起形成における役割が確認された (Takemoto-Kimura et al. *Neuron* 2007)。

CaMKI $\gamma$  を含む CaMKI subfamily は、5 種の遺伝子 (CaMKI $\alpha$ - $\delta$  と CaMKIV) から成るが、この subfamily のキナーゼの機能解明は進展が遅い。これらは、すべて発生初期の皮質板に発現しているが、神経回路形成における機能解明は進んでいなかった。上記の通り、ラフトの Rac 活性亢進を通じて樹状突起伸展のみを特異的に促進する CaMKI $\gamma$  の意義が明らかになったため、逆に軸索伸展のみを制御する CaMKI アイソフォームの可能性を探索したところ、CaMKI $\alpha$  がそのような全く鏡像関係にある機能を有していることを *in vitro*, *in vivo* で証明した (Ageta-Ishihara et al., *J. Neurosci.* 2009)。

## 3) 分子 scaffold に着目した活動依存的シナプスリモデリング機構の解明

RIM1 $\alpha$  はシナプス前部アクティブゾーンの主要なスキヤフォールド蛋白である。京大森泰生研究室と共同にて、RIM1 $\alpha$  が電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネルの  $\beta$  サブユニットと結合し、チャンネルキネティクスの制御とシナプス前終末における局在を制御することを解明した (Kiyonaka et al. *Nature Neurosci.* 2007)。

また、PSD-95 はシナプス後肥厚部 PSD に最も豊富に含まれ、NMDA 受容体などの受容体やシグナル伝達分子や細胞接着分子と結合する足場タンパク質である。我々は、京大藤吉好則研究室と共同で、リガンド結合不全型 PSD-95 ドミナントネガティブ変異体の過剰発現による表現型解析を初代培養海馬錐体細胞で行った。その結果、変異 PDZ ドメインの数を増すほど、その表現型 (クラスター効率の低下、スパイン長の増大傾向) が亢進し、さらに、クラスター効率とスパインの長さとの間に有意な負の相関関係があった。synGAP 結合変異体の導入で PSD-95 変異体と同様の表現型が得られたことから、PSD-95 上の SynGAP 結合能により、PSD のクラスター効率とスパインの長さが拮抗的に調節されていることが明らかとなった



(Nonaka et al., **J. Neurosci.** 2006)。

海馬細胞では神経活動にカルシウムシグナルとアクチンシグナルが協調して PSD 構成を制御している (Kuriu et al. **J. Neurosci.** 2006) が、逆に、プルキンエ細胞のポストシナプスでは、Shank を中心とした複合体のダイナミクスがカルシウムシグナルとアクチンシグナルによって拮抗的に制御されていることを明らかにした (Fuse et al. in preparation)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Takemoto-Kimura S, Suzuki K, Kamijo S, Ageta-Ishihara N, Fujii H, Okuno H, **Bito H**. Ca<sup>2+</sup> signaling coordinates the formation and the morphological maturation of neuronal circuits and synapses: an essential role for excitation-morphogenesis coupling via CaM kinases. **Eur. J. Neurosci.** in press. (掲載確定) 査読有
2. Kim TK, Hemberg M, Gray JM, Costa AM, Bear DM, Wu J, Harmin DA, Laptewicz M, Barbara-Haley K, Kuersten S, Markenscoff-Papadimitriou E, Kuhl D, **Bito H**, Worley PF, Kreiman G, Greenberg ME. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. **Nature**, in press. (掲載確定) 査読有
3. Redondo RL, Okuno H, Spooner PA, Frenguelli BG, **Bito H**, Morris RGM. Synaptic tagging and capture: differential role of distinct calcium/calmodulin kinases in protein synthesis-dependent long-term potentiation. **J. Neurosci.** 30: 4981-4989, 2010. 査読有
4. Ageta-Ishihara N, Takemoto-Kimura S, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Suzuki K, Kamijo S, Fujii H, Mano T, Blaaser F, Chatila TA, Mizuno H, Hirano T, Tagawa Y, Okuno H, **Bito H**. Regulation of cortical axon growth by a GABA-driven Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase cascade. **J. Neurosci.** 29: 13720-13729, 2009. 査読有
5. Kawashima T, Okuno H, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Kyo N, Okamura M, Takemoto-Kimura S, Worley PF, **Bito H**. A synaptic activity-responsive element in the *Arc/Arg3.1* promoter essential for synapse-to-nucleus signaling in activated neurons. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 106: 316-321, 2009. 査読有
6. Fuse T, Ohmae S, Takemoto-Kimura S, **Bito H**. DCLK1. **AfCS/Nature Molecule Pages**, doi:10.1038/mp.a003011.01, 2007. 査読有
7. Kiyonaka S, Wakamori M, Miki T, Uriu Y, Nonaka M, **Bito H**, Beedle AM, Mori E, Hara Y, De Waard M, Kanagawa M, Itakura M, Takahashi M, Campbell KP, Mori Y. The active zone protein RIM1 confers sustained activity and neurotransmitter vesicle anchoring to presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels. **Nature Neurosci.**, 10: 691-701, 2007. 査読有
8. Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Mano T, Okamura M, Fujii H, Fuse T, Hoshino M, Suzuki S, M Kojima, Mishina M, Okuno H, **Bito H**. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI $\gamma$ . **Neuron**, 54: 755-770, 2007. 査読有
9. Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, Asahara H, Ohya K, Yamaguchi A, Takai T, Kodama T, Chatila TA, **Bito H**, Takayanagi H. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. **Nature Med.** 12: 1410 - 1416, 2006. 査読有
10. Kuriu T, Inoue A, **Bito H**, Sobue K, Okabe S. Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms. **J. Neurosci.** 26: 7693-7706, 2006. 査読有
11. Uemura K, Kihara T, Kuzuya A, Okawa K, Nishimoto T, **Bito H**, Ninomiya H, Sugimoto H, Kinoshita A, Shimohama S. Activity-dependent regulation of  $\beta$ -catenin via  $\epsilon$ -cleavage of N-cadherin. **Biochem Biophys Res Commun.** 345: 951-958, 2006. 査読有
12. Ohmae S, Takemoto-Kimura S, Okamura M, Adachi-Morishima A, Nonaka M, Fuse T, Kida S, Tanji M, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S, Okuno H, **Bito H**. Molecular identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases I/IV. **J. Biol. Chem.** 281: 20427-20439, 2006. 査読有
13. Nonaka M, Doi T, Fujiyoshi Y, Takemoto-Kimura S, **Bito H**. Essential contribution of the ligand-binding  $\beta$ B- $\beta$ C loop of PDZ1 and PDZ2 in the regulation of postsynaptic clustering, scaffolding and localization of PSD-95. **J. Neurosci.**, 26: 763-774, 2006. 査読有
14. Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawachi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A, Fuse T, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, **Bito H**, Terashima T, Wright CVE, Kawaguchi Y, Nakao K, and Nabeshima Y. *Ptfla*, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic

neuronal fates in cerebellum. **Neuron**, 47: 201-213, 2005. 査読有

15. Matsuoka Y, Furuyashiki T, Yamada K, Nagai T, **Bito H**, Tanaka Y, Kitaoka S, Ushikubi F, Nabeshima T., Narumiya S. Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 102: 16066-16071, 2005. 査読有

〔学会発表〕 (計 23 件)

#### 招待講演

1. **Bito H**. CaM kinase signaling in neuronal microdomains. The 13th International Membrane Research Forum/ The 6th iCeMS International Symposium Featuring Nano-Meso Membrane Mechanisms. 2010. 1.27-1. 29, Kyoto, Japan(発表日2010.1.27)
2. **Bito H**. Synaptic Activity-dependent Regulation of Plasticity-related Gene Arc. The 4<sup>th</sup> International conference of Neurons and Brain Diseases, 2009. 7.21-7.23, Toronto, Canada.(発表日 2009.7.23)
3. Morris RGM, **Bito H**, Bonhoeffer T, Van Rossum M. Protein synthesis-dependent synaptic potentiation: a multidisciplinary analysis of the 'synaptic tagging and capture' theory Ninth HFSP Awardees Meeting and 20th Anniversary Celebration. Tokyo, Japan, 1-4 June 2009. (発表日 2009.6.3)
4. **Bito H**. Regulation of excitation-morphogenesis coupling by CaMKK/CaMKI cascades. The 3<sup>rd</sup> International Conference on Neurons and Brain Diseases. 2008.8.5-8.7, Seoul, Korea (講演日 : 2008.8.5).
5. **Bito, H.**, Fujii, H., Takemoto-Kimura, S., Okuno, H. Imaging of biochemical signaling at single synapse resolution. 第 3 1 回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008), 2008.7.9-7.11, 東京. *Neurosci. Res.* 61: S2, 2008 (講演日 : 2008.7.9)
6. 上田 (石原) 奈津実、竹本一木村さやか、野中美応、安達一森島亜希、奥野浩行、**尾藤晴彦**. New functions for CaM kinases in neurite growth. 第 6 0 回日本細胞生物学会ミニシンポジウム 2008.6.29 横浜. (講演日 : 2008.6.29)
7. **Bito H**. Elucidating the critical role of CaMKK/CaMKI pathways in neuronal morphogenesis. US-Japan Brain Research Collaborative Program "Workshop on Receptor Trafficking and Cell Biology of Neurons: Physiology and Disease" February 24-27, 2008, Asilomar Conference Center, Pacific Grove, California, USA. 日米科学技術協力事業「脳研究」分野情報交換セミナー「シナプス発達と神経伝達物質受容体トラフィックング

に関するワークショップ」(2008. 2.24-2.27, アシロマ、米国) (講演日 : 2008.2.25)

8. Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Fujii H, Okamura M, Okuno H, **Bito H**. Molecular biology and neuronal functions of CaMK family genes. International Symposium on Advanced Functional Genomics. 2007.10.11-10.12, Kazusa, Chiba, Japan (講演日 : 2007.10.12).
9. Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Okuno H, **Bito H**. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI $\gamma$  2<sup>nd</sup> International Conference of Neurons and Brain Disease, 2007.8.29-8.31, Toronto, Canada (講演日 : 2007.8.29).

#### 国際学会

1. Fuse T, **Bito H**. Input-specific remodeling of postsynaptic density (PSD) proteins in Purkinje cell spines. *Soc. Neurosci. Abstr.* 697.5, 2009. 第 39 回北米神経科学学会年会, 2009.10.17-10.21, Chicago, USA. Nanosymposium speaker. (発表日 : 2009.10.21)
2. Takemoto-Kimura S, Adachi-Morishima A, Ageta-Ishihara N, Suzuki K, Nonaka M, Okamura M, Nishimura VY, Kawachi T, Nakajima K, Okuno H, **Bito H**. A pivotal role of a CaMKK-Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase I cascade in the radial migration of layer 2/3 cortical pyramidal neurons. *Soc. Neurosci. Abstr.* 409.13, 2009. 第 39 回北米神経科学学会年会, 2009.10.17-10.21, Chicago, USA. Poster. (発表日 : 2009.10.19)
3. Redondo RL, Okuno H, Spooner PA, Frenguelli BG, **Bito H**, Morris RGM. Differential role of distinct calcium-calmodulin kinases in protein synthesis-dependent long-term potentiation *Soc. Neurosci. Abstr.* 235.3, 2009. 第 39 回北米神経科学学会年会, 2009.10.17-10.21, Chicago, USA. Poster. (発表日 : 2009.10.18)
4. Okuno H, Kawashima T, Nonaka M, Kyo N, **Bito H**. A Critical genomic element for synaptic activity-dependent expression of Arc/Arg3.1. *J. Physiol. Sci.* 59 Suppl.1, 182. 第 36 回国際生理学会世界大会 (IUPS2009), 2009.7.27-8.1, Kyoto, Japan. Poster (発表日 : 2009. 7.28)
5. Ageta-Ishihara, N., Takemoto-Kimura, S., Adachi-Morishima, A., Nonaka, M., Okuno, H., **Bito H**. Distinct regulation of cortical axonal and dendritic development by two Ca<sup>2+</sup>-CaMKI pathways. *Soc. Neurosci. Abstr.* 606.4, 第 38 回北米神経科学学会年会, 2008.11.15-11.19, Washington DC, USA, 口頭

- 発表(発表日 : 2008.11.18)
6. Okuno, H., Kawashima, T., Adachi-Morishima, A., Okamura, M., Worley, P., **Bito, H.** Critical genomic sequences for synaptic activity-dependent expression of the Arc gene. *Soc. Neurosci. Abstr.* 38.12, 第38回北米神経科学学会年会、2008.11.15-11.19, Washington DC, USA. Poster. (発表日 : 2008.11.15)
  7. Okuno H., Kawashima T, Nonaka M., Takemoto-Kimura S, Fujii H., Chowdhury S., Worley P.F., **Bito H.** Regulation of synaptic localization of Arc protein through interaction with Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II beta. 6th FENS Forum 2008, 2008.7.12-7.16, Geneva, Switzerland, Poster. (発表日 : 2008.7.16)
  8. Kiyonaka S, Wakamori M, Miki T, Uriu Y, Nonaka M, **Bito H.**, Beedle AM, Mori E, Hara Y, De Waard M, Kanagawa M, Itakura M, Takahashi M, Campbell KP, Mori Y. The active zone protein RIM1 confers sustained activity and neurotransmitter vesicle anchoring to presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels. *Soc. Neurosci. Abstr.* 853.5. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. Oral. (講演日 : 2007.11.7)
  9. Morinobu S, Takahashi T, Iwamoto Y, Kawano K-I, Yamawaki S, Okuno H, **Bito H.** Neonatal isolation induces susceptibility to learned helplessness through the decrease in LIMK1 in the adult rat hippocampus. *Soc. Neurosci. Abstr.* 501.2. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. poster (発表日 : 2007.11.5)
  10. Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Okuno H, **Bito H.** Requirement for palmitoylation and raft insertion of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI $\gamma$  during cortical dendritogenesis. *Soc. Neurosci. Abstr.* 240.13. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. poster (発表日 : 2007.11.4)
  11. Okuno H, Naruse H, Kawashima T, Fujii H, Nonaka M, Chowdhury S., Worley P, **Bito H.** Synaptic targeting of Arc via high affinity interaction with Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II beta. *Soc. Neurosci. Abstr.* 221.3. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. Oral. (講演日 : 2007.11.4)
  12. Ageta-Ishihara N, Takemoto-Kimura S, Nonaka M, Fujii H, Okuno H, **Bito H.** Differential control of cortical axonogenesis and dendritogenesis by alternate activation of CaMKI $\alpha$  and  $\gamma$ . *Soc. Neurosci. Abstr.* 114.3, 2007. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. Oral. (講演日 : 2007.11.4)
  13. Fuse T, **Bito H.** Actin-dependent regulation of Shank dynamics in Purkinje cell dendrites. *Soc. Neurosci. Abstr.* 45.8, 2007. 第37回北米神経科学学会年会、2007.11.3-11.7, San Diego, USA. poster (発表日 : 2007.11.3)
  14. Okuno H, Naruse H, **Bito H.** Optical analysis of activity-dependent protein synthesis in dendritic regions of neurons. 2<sup>nd</sup> International workshop on Approaches to Single-Cell Analysis, 2007.9.6-9.7, Tokyo, Japan. Poster. (口演日 : 2007.9.6)
- [図書] (計3件)
1. **Bito H.**, Takemoto-Kimura S, Okuno H. Activity-dependent gene regulation: How do synapses talk to the nucleus and fine-tune neuronal outputs? in "Molecular Pain"(M. Zhuo ed. Springer), 2008.
  2. 奥野浩行、藤井哉、**尾藤晴彦**: 情報素子としてのシナプス-構造・機能ならびに新たな疾患制御標的としての意義-. p220-233, in ナノメディシン 宇理須恒雄 編、オーム社、東京 (2008).
  3. **尾藤晴彦**、有賀純. 神経細胞内ではたらくシグナル伝達. In シリーズ脳科学第5巻 分子・細胞・シナプスからみる脳 (甘利俊一 監修, 古市貞一 編) pp131-180, 2008
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
尾藤 晴彦 (BITO HARUHIKO)  
東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 00291964
  - (2) 研究分担者  
なし
  - (3) 連携研究者  
なし