

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25251021

研究課題名(和文)細胞の極性を制御するリン酸化シグナルの解明

研究課題名(英文)Elucidation of phosphorylation signal regulating the cell polarity

研究代表者

貝淵 弘三(Kaibuchi, Kozo)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00169377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,100,000円

研究成果の概要(和文)：極性の獲得とその維持はそれに基づく生体の生理機能維持のために重要であり、Par 遺伝子群を代表とする多数の極性制御因子の研究が進んでいる。本研究では、極性因子下流のシグナル伝達経路に多数存在するプロテインキナーゼの基質探索とその生理機能の解明を行った。独自に開発したキナーゼ特異的基質の探索法により多数の極性関連キナーゼの基質候補を得た。また、得られた基質のリン酸化について極性形成過程における時間空間的なプロファイリング、機能抑制型もしくはリン酸化部位の変異体等を用いた生理機能の解析を行い、神経軸索決定機構、細胞移動制御機構における極性関連キナーゼとその基質の役割を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The establishment and maintenance of cell polarity is essential to a wide range of biological processes, including axon formation and cell migration. In elucidating of molecular basis of cell polarization, cell polarity proteins such as PAR complex, and Scrib complex have been studied. In these studies, various kinases have been shown to act as cell polarity regulators. However, how these kinases regulate cell polarization is poorly understood. In this study, we used our recently developed proteomic system and identified numerous candidate substrates downstream of polarity-related kinases. Based on the substrate screening results, we analyzed the spatiotemporal dynamics and function of the identified substrates during cell migration. Recently, we also revealed how neurons can grow only a single axon while preventing the formation of unnecessary axons during neuronal polarization.

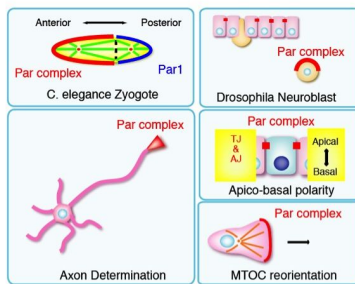
研究分野：生物学

キーワード：細胞内情報伝達 細胞極性 リン酸化 質量分析

1. 研究開始当初の背景

前後軸、頂底極性、平面極性といった多細胞生物の組織を構築するのに必要な細胞極性は、Par 遺伝子群、Scrib 複合体、Crb 複合体、Wnt シグナル経路など多数の遺伝子群による制御を受け、これら機構は種を超えて保存されていることが明らかになっている。また、これら極性因子の下流には、Hippo シグナル経路のような細胞数を調節する増殖制御系のシグナル経路と、Rho, Rac, Cdc42 などの低分子量 GTPase Rho ファミリーシグナル経路のような細胞の移動や形態を調節するための細胞骨格制御系のシグナル経路が存在しており、互いに協調しながら組織を形づくっている。

様々な細胞における極性形成



我々の研究室はこの細胞極性の制御機構研究において、Par 複合体が線維芽細胞の遊走と神経細胞の極性化を制御すること、Rho-kinase の同定及び Rho-kinase がミオシン軽鎖のリン酸化を調節して平滑筋収縮や細胞遊走を制御することを世界に先駆けて示し、IQGAP1、Tiam1/STEF、Numb の研究を通して極性制御の細胞内シグナル伝達を明らかにし、神経細胞の極性形成に CRMP2、Rac/Cdc42 や Par3/aPKC、CaM キナーゼファミリーが関与することを明らかにしてきた。

このように細胞極性を制御するメカニズムについては近年急速に理解が進みつつあるが、その全容を理解するためには未だ埋まっていないピースが存在する。上述した経路には aPKC, Par1/MARK, GSK3 β , Rho-kinase, Pak, LKB, Hippo/MST, LATS 等、多数のプロテインキナーゼが存在するが、その基質については、殆ど明らかになっていない。最近のリン酸化プロテオミクス技術の進歩により生体内のリン酸化蛋白質の検出感度が格段に向上し、報告されるリン酸化部位の数が漸増しており、細胞極性の分子基盤を包括的に理解するための基質の網羅的解析が可能な環境が整いつつある一方で、特定のプロテインキナーゼの基質を同定する方法は長らく確立されていなかった。

2. 研究の目的

上述した観点から、本研究では細胞極性を制御するリン酸化シグナルの解明を目的として、極性関連キナーゼ (Rho-kinase, aPKC, PAK, LKB, Cdk5, MARK 等) の基質の網羅的解析を行い、パスウェイ解析を行う。

特に重要と思われる基質群については、得られた基質とキナーゼの関連と生理機能の解析を行い、最終的には個体レベルで極性制御での役割と作用機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 極性制御関連キナーゼ基質探索

細胞極性を制御するリン酸化シグナルの解明を目的として、我々が新規に開発したキナーゼ基質のスクリーニング法を用いて極性関連キナーゼ基質の網羅的解析を行った。

KISS 法の開発と *in vitro* の基質スクリーニング: KISS 法は、アフィニティカラム上でキナーゼ-基質複合体濃縮とリン酸化反応を行い、トリプシン消化後にリン酸化ペプチドを濃縮してショットガン LC-MS/MS によって多数の基質とそのリン酸化サイトを決定する方法であり、特定のキナーゼの基質とそのリン酸化サイトが同時に決定できる利点をもつ。この方法を用いて、極性制御に関わるプロテインキナーゼについて基質とリン酸化サイトのスクリーニングを行った。

PIKISS 法による *in vivo* 基質スクリーニング: ホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤を組み合わせることで特定のキナーゼの基質リン酸化を大きく変化させ、質量分析により *in vivo* の基質とそのリン酸化部位をスクリーニングする方法 (PIKISS 法) により、極性に関与するキナーゼ、基質のリン酸化をスクリーニングした。

(2) 新規基質の細胞内におけるリン酸化プロファイリング

上述のスクリーニングで得られた基質候補のうち生理的に重要と予想されるリン酸化部位についてリン酸化抗体を作製した。作製したリン酸化抗体を用いて、極性形成過程における基質のリン酸化の時間空間的挙動を細胞レベル、組織・個体レベルで解析した。

(3) 新規基質の生理機能・制御機構の解析

新規基質の生理機能・制御機構と極性関連キナーゼによるリン酸化の関係について解析を行った。リン酸化部位の変異遺伝子や変異蛋白質を用いた機能解析、細胞や組織・個体を用いた基質蛋白質の機能抑制を行い、野生型やリン酸化部位の変異型遺伝子による機能回復実験を行うことで、極性形成過程におけるリン酸化シグナルの生理的意義を調べた。

上述の(2),(3)については、下記の評価系を用いて、極性関連キナーゼとその基質のリン酸化が極性形成過程におよぼす影響、役割を解析した。

培養細胞を用いた極性形成評価系: 線維芽細胞を用いて、化学誘引物質依存性あるいは創傷治癒過程の遊走細胞における前後軸形成過程について、極性関連キナーゼの基質のリン酸化の時間空間的プロファイリング、また機能抑制/リン酸化変異型遺伝子による機能回復実験から、そのリン酸化の役割

を解析した。上皮細胞をシート状、あるいは3次元培養法によって嚢胞（シスト）や管腔を形成させ、頂底極性や平面極性形成過程を解析した。さらに、初代培養神経細胞の軸索・樹状突起の運命決定過程を評価系として、同様の解析を行った。

組織・個体を用いた極性形成評価系：子宮内エレクトロポレーション法を用いて、マウス脳室より発生段階の神経細胞に遺伝子やshRNAの導入を行い、切片培養法等と組み合わせることで、神経細胞の遊走や軸索・樹状突起の運命決定過程を評価系として、個体レベルでの極性形成過程について解析を行った。Cre-loxPシステムを用いた神経前駆細胞、あるいは分化した神経細胞特異的に遺伝子発現とRNAiを制御できる系と切片培養法、Time-lapse imaging法を併せて高解像度でのイメージング観察を行った。

4. 研究成果

(1) 極性制御関連キナーゼ基質探索

KISS法の開発とin vitroの基質スクリーニング：蛋白質リン酸化の研究において各々のプロテインキナーゼ特異的な基質の探索は重要でありながらいまだ難しい分野である。我々は独自にin vitroの基質スクリーニング法KISS法を開発し、この方法による極性制御に関わるプロテインキナーゼRho-kinase、PAK7、PKN、LYN、FYNや、PKA、MAPK1、CDK5、CaMK Iそれぞれについて基質スクリーニングを行った。その結果、ラット脳抽出蛋白質をもちいたKISS法にてRho-kinase、PKA、MAPK1、CDK5、CaMK I、PAK7、PKN、LYN、FYNの基質リン酸化部位をそれぞれ356、422、299、184、244、181、206、643、1062部位同定した。さらに、Rho-kinaseの基質として同定したScribは、Rho-kinaseによるリン酸化を受けるとShroom2、Rho-kinaseと3者複合体を形成し、細胞内収縮機構の制御に関与することが示唆された（天野ら、J Cell Biol.2015）。

心筋組織における心筋細胞の配向、秩序だった組織化を制御する機構と、関与するリン酸化シグナル制御の解明はいまだ十分でない。我々はラット心臓を用いたKISS法によるERK、PKAの心筋における基質のスクリーニングを行った。その結果、ERK、PKAそれぞれ214、340の新規のリン酸化基質候補を同定した。Rho-kinaseの心筋における基質スクリーニングも同様に行い329の基質候補を得たが、上記の脳組織をもちいたKISS法で得られた基質候補と比較して29が一致、他は心筋特異的であり、組織特異的な基質をKISS法で同定で来ることが示された。また、CARPをRho-kinaseの新規基質として同定したが、このCARPのT102/S314リン酸化が転写因子CARPの核外への局在化を通してH9c2細胞のサイズ調節に関与することを示した（由良ら、Cell Struct Funct.2016）。

PIKISS法によるin vivo基質スクリーニン

グ：我々の開発したPIKISS法はリン酸化部位特異的結合蛋白質14-3-3によりシグナル関連のリン酸化蛋白質を効率よく濃縮する。より広範なリン酸化蛋白質濃縮のためにPin1-WW、CHEK2-FHA、DLG1-GKドメインによるリン酸化蛋白質濃縮を評価し、PIKISS法の発展を行った。我々はWW、FHAドメインは14-3-3同様に多数のリン酸化蛋白質を濃縮することが可能で、また、3者はそれぞれ特異的なリン酸化蛋白質を濃縮することを見出した。この発展させた方法をKinase oriented substrate screening (KiOSS)法と名付け、本法によりHeLa細胞のPKA基質スクリーニングを行い、14-3-3、Pin1-WW、CHEK2-FHAそれぞれ36、26、46の基質候補を同定した（Shohagら、Cell Struct Funct.2015）。

(2) 新規基質の細胞内におけるリン酸化プロファイリング/(3) 新規基質の生理機能・制御機構の解析

培養細胞を用いた極性形成評価系

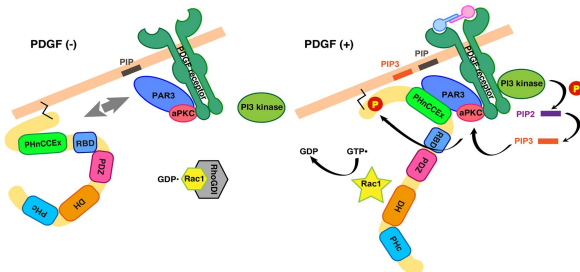
細胞分裂方向の決定は秩序だった組織形成のために重要な要素だが、紡錘体はこの方向決定の主要な要素である。我々は微小管プラス端集積因子の一つであり微小管と細胞内構造物との結合に関与するCLIP-170がPIK1によりリン酸化されることを見出した。CLIP-170の生理機能の解析を行った結果、CLIP-170が分裂期の動原体と微小管との結合の安定化に寄与し、その制御がPIK1によるS312リン酸化により制御されていることを明らかにした（掛布ら、Cell Struct Funct.2014）。

細胞遊走の際、微小管骨格は前後極性の維持、物質輸送の足場として重要である。微小管プラス端集積因子のEB蛋白質群は、微小管プラス端に集積して他の微小管プラス端集積因子を結合し集めることで微小管の成長の制御を行う。我々はプロテインキナーゼTTBK2が微小管プラス端集積因子であり、KIF2Aをリン酸化することを見出した。さらなる解析により、TTBK2によるKIF2AのS135リン酸化はKIF2Aの微小管脱重合能を阻害し、この阻害はEB1/3依存的に起こることを明らかにした。TTBK2はN末端が自身のキナーゼドメインを覆うことで定常状態で不活性化しており、EB3との結合よりこの結合が外れ活性化することが示され、微小管先端特異的、EB1/3依存的にTTBK2が活性化、微小管脱重合の制御を介した細胞移動の制御を行うことが示唆された（渡辺ら、J Cell Biol.2015）。

細胞の極性化や細胞移動の過程で、ゴルジ体は膜新生に重要な役割を果たしており、ゴルジ体の方向決定は細胞極性化において非常に重要である。我々は、微小管プラス端集積因子の一つでありゴルジ体リボン構造形成にかかわるCLASP2がPar3/Par6/aPKC複合体と結合し、さらにaPKCによってリン酸化されることを見出した。CLASP2はトランスゴルジ網様体のGCC185と結合してゴルジ体に

局在するが、aPKC が CLASP2 をリン酸化することでこの結合を負に制御することを示し、Par 複合体が CLASP2 のリン酸化を介して、ゴルジ体リボン構造の形成を制御していることを明らかにした(松井ら、Mol Biol Cell, 2015)。

Tiam1 は Rac 活性化因子として広く知られており、Rac 活性化制御することで遊走細胞前方のラメリポディア進展等の細胞極性化・維持に関与するが、Tiam1 自身の制御は不明な点が多い。我々は極性因子 Par 複合体の aPKC が Tiam1 の N 末端をリン酸化することを見出し、その機能解析を行った。その結果、Tiam1 の N 末の領域は、細胞膜に結合するとともに GEF ドメインを覆う不活性化の形態を取り、Tiam1 と Par 複合体の結合及び aPKC によるリン酸化が Tiam1 の GEF ドメインの N 末領域からの乖離を引き起こし、Rac の活性化と下流シグナル伝達が引き起こされることを見出した。さらに、Par 複合体が PDGF 受容体と結合していることを見出し、PDGF 受容体の細胞外刺激による活性化が、結合している Par 複合体 aPKC 活性化、Tiam1 活性化、Rac の活性化と下流シグナル伝達へとつながっていく細胞外シグナルによる細胞極性化の制御の機構の存在が示唆された(松沢ら、Mol Biol Cell, 2015)。



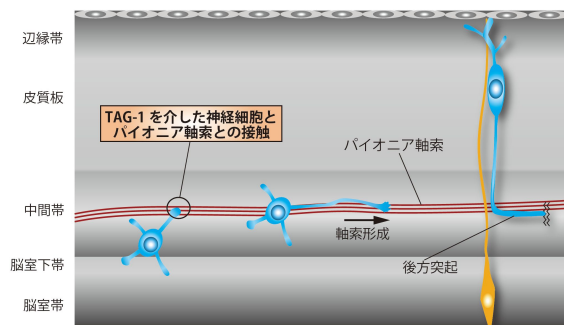
我々は以前、Par3 が KIF3 によって、将来軸索となる神経突起の先端に輸送され、先端に濃縮することが神経細胞の極性形成に重要であることを見出した。我々は、Par3 の新規結合蛋白質として Erk2 を同定し、Erk2 による Par3 のリン酸化が Par3 と KIF3 の結合を負に制御することを見出した。また、Par3 が軸索遠位部でリン酸化されること、このリン酸化が軸索遠位部での Par3 の濃縮に必須であることを明らかにした。即ち、軸索先端まで輸送された Par3 が、Erk2 によってリン酸化されることで、KIF3 から遊離して軸索先端に特異的に濃縮することが示唆された。さらに、我々は生体内での神経細胞の極性形成が Par3 の遺伝子発現抑制により阻害されることを見出した。また、この抑制効果は偽リン酸化型変異体 Par3 の遺伝子導入ではレスキューされないことから、Erk2 による Par3 のリン酸化は培養細胞のみならず生体内での神経細胞の極性形成にも必須であることが明らかとなった(船橋ら、J Neurosci, 2013)。

神経細胞の極性化では、多数の神経突起のうち急速に伸長した 1 本のみが軸索に分化し、残りの神経突起が樹状突起へと分化する。こ

の際、初期に形成された軸索が、他の神経突起の軸索への分化を阻害する機構の存在が想定されているが、その機構については不明のままであった。我々は、NT-3 などの神経栄養因子の刺激により引き起こされた初期軸索先端からのカルシウムイオンウェーブが細胞体において CaMK 1 を活性化することを見出した。また、CaMK は Rho-GEF である GEF-H1 をリン酸化し、リン酸化により活性化した GEF-H1 が RhoA/Rho-kinase を活性化することを明らかにした。さらに、活性化した RhoA/Rho-kinase の初期神経突起への拡散が神経突起の軸索への分化を阻害することを明らかにした(高野ら、Nature Comm, 2017)。

組織・個体を用いた極性形成評価系

生体内では、培養条件下とは異なり、放射状グリア細胞や他の神経細胞が存在する環境下で神経細胞は軸索を形成すると考えられる。しかしながら、生体内においてどのような細胞外シグナルが細胞内シグナル伝達経路を介して軸索形成を制御するののかに関しては未解明のままであった。我々は、マウス的大脑皮質において、多極性細胞の未熟な突起が既に成熟した神経細胞の軸索(パイオニア軸索)の軸索に接触することによって未熟な突起から軸索へと分化していくことを見出し、これを "Touch & Go" モデルと名付けた。次に、細胞接着分子の関与を検討したところ、接着因子 TAG1 の遺伝子発現抑制が生体内の軸索形成を抑制することを見出した。さらに、我々は TAG1 依存的な細胞接着が細胞内で Src ファミリーキナーゼ Lyn を介して低分子量 GTPase Rac1 の活性化を引き起こし、軸索伸長を正に制御していることも明らかにした(難波ら、Neuron, 2014)。多極性細胞の約 60%がこのようなメカニズムで後方突起をまず形成して軸索を形成するが、残りの約 40%に関しては先導突起が先にあるいは後方突起とはほぼ同時期に形成されることが判明した。我々はこの先導突起の形成に N-カドヘリンを介した神経突起と放射状グリア細胞の接触が重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに、この接触が先導突起での局所的な RhoA の活性化を起し軸索形成を防ぎ、結果的に後方突起での軸索形成を促進することを明らかにした(Xu ら、J Neurosci, 2015)。



(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 19件)

(1) Takano T, Wu M, Nakamuta S, Naoki H, Ishizawa N, Namba T, Watanabe T, Xu C, Hamaguchi T, Yura Y, Amano M, Hahn KM, Kaibuchi K., Discovery of Long-Range Inhibitory Signaling to Ensure Single Axon Formation. *Nature Communications* 査読有 2017 in press.

(2) Nagai T, Yoshimoto J, Kannon T, Kuroda K, Kaibuchi K., Phosphorylation Signals in Striatal Medium Spiny Neurons. *Trends Pharmacol Sci.* 査読有 37, 2016, 858-71, doi: 10.1016/j.tips.2016.07.003.

(3) Yura Y, Amano M, Takefuji M, Bando T, Suzuki K, Kato K, Hamaguchi T, Hasanuzzaman Shohag M, Takano T, Funahashi Y, Nakamuta S, Kuroda K, Nishioka T, Murohara T, Kaibuchi K., Focused Proteomics Revealed a Novel Rho-kinase Signaling Pathway in the Heart. *Cell Struct Funct.* 査読有 41, 2016, 105-20, doi: 10.1247/csf.16011.

(4) Matsuzawa K, Akita H, Watanabe T, Kakeno M, Matsui T, Wang S, Kaibuchi K., PAR3-aPKC regulates Tiam1 by modulating suppressive internal interactions. *Mol Biol Cell.* 査読有 27, 2016, 1511-23, doi: 10.1091/mbc.E15-09-0670.

(5) Nagai T, Nakamuta S, Kuroda K, Nakauchi S, Nishioka T, Takano T, Zhang X, Tsuboi D, Funahashi Y, Nakano T, Yoshimoto J, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Miura M, Nishi A, Kobayashi K, Yamada K, Amano M, Kaibuchi K., Phosphoproteomics of the Dopamine Pathway Enables Discovery of Rap1 Activation as a Reward Signal In Vivo. *Neuron* 査読有 89, 2016, 550-65, doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.019.

(6) Xu C, Funahashi Y, Watanabe T, Takano T, Nakamuta S, Namba T, Kaibuchi K., Radial Glial Cell-Neuron Interaction Directs Axon Formation at the Opposite Side of the Neuron from the Contact Site. *J Neurosci.* 査読有 35, 2015, 14517-32, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1266-15.2015.

(7) Watanabe T, Kakeno M, Matsui T, Sugiyama I, Arimura N, Matsuzawa K, Shirahige A, Ishidate F, Nishioka T, Taya S, Hoshino M, Kaibuchi K., TTBK2 with EB1/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation. *J Cell Biol.* 査読有 210, 2015, 737-51. doi: 10.1083/jcb.201412075.

(8) Namba T, Funahashi Y, Nakamuta S, Xu C, Takano T, Kaibuchi K., Extracellular and Intracellular Signaling for Neuronal Polarity. *Physiol Rev.* 査読有 95, 2015, 995-1024. doi:

10.1152/physrev.00025.2014.

(9) Shohag MH, Nishioka T, Ahammad RU, Nakamuta S, Yura Y, Hamaguchi T, Kaibuchi K, Amano M., Phosphoproteomic Analysis Using the WW and FHA Domains as Biological Filters. *Cell Struct Funct.* 査読有 40, 2015, 95-104. doi: 10.1247/csf.15004.

(10) Amano M, Hamaguchi T, Shohag MH, Kozawa K, Kato K, Zhang X, Yura Y, Matsuura Y, Kataoka C, Nishioka T, Kaibuchi K., Kinase-interacting substrate screening is a novel method to identify kinase substrates. *J Cell Biol.* 査読有 209, 2015, 895-912. doi: 10.1083/jcb.201412008.

(11) Tsuboi D, Kuroda K, Tanaka M, Namba T, Iizuka Y, Taya S, Shinoda T, Hikita T, Muraoka S, Iizuka M, Nimura A, Mizoguchi A, Shiina N, Sokabe M, Okano H, Mikoshiba K, Kaibuchi K., DISC1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity. *Nat Neurosci.* 査読有 18, 2015, 698-707. doi: 10.1038/nn.3984.

(12) Matsui T, Watanabe T, Matsuzawa K, Kakeno M, Okumura N, Sugiyama I, Itoh N, Kaibuchi K., PAR3 and aPKC regulate Golgi organization through CLASP2 phosphorylation to generate cell polarity. *Mol Biol Cell.* 査読有 26, 2015, 751-61. doi: 10.1091/mbc.E14-09-1382.

(13) Hamaguchi T, Nakamuta S, Funahashi Y, Takano T, Nishioka T, Shohag MH, Yura Y, Kaibuchi K, Amano M., In vivo screening for substrates of protein kinase A using a combination of proteomic approaches and pharmacological modulation of kinase activity. *Cell Struct Funct.* 査読有 40, 2015, 1-12. doi: 10.1247/csf.14014.

(14) Namba T, Kibe Y, Funahashi Y, Nakamuta S, Takano T, Ueno T, Shimada A, Kozawa S, Okamoto M, Shimoda Y, Oda K, Wada Y, Masuda T, Sakakibara A, Igarashi M, Miyata T, Faivre-Sarrailh C, Takeuchi K, Kaibuchi K., Pioneering axons regulate neuronal polarization in the developing cerebral cortex. *Neuron.* 査読有 81, 2014, 814-29. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.015.

(15) Kakeno M, Matsuzawa K, Matsui T, Akita H, Sugiyama I, Ishidate F, Nakano A, Takashima S, Goto H, Inagaki M, Kaibuchi K, Watanabe T., Plk1 phosphorylates CLIP-170 and regulates its binding to microtubules for chromosome alignment. *Cell Struct Funct.* 査読有 39, 2014, 45-59. doi: 10.1247/csf.14001

(16) Funahashi Y, Namba T, Fujisue S, Itoh N, Nakamuta S, Kato K, Shimada A, Xu C, Shan W, Nishioka T, Kaibuchi K., ERK2-mediated phosphorylation of Par3 regulates neuronal polarization. *J Neurosci.* 査読有 33, 2013, 13270-85. doi:

10.1523/JNEUROSCI.4210-12.2013.

〔学会発表〕(計 20件)

(1) Kozo Kaibuchi. Extracellular and intracellular signaling for neuronal polarity. EMBO Cortical Neural Development. 2015.12.4-2015.12.8. Taipei (Taiwan)

(2) 貝淵 弘三. 生体内における神経細胞の極性形成機構. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同年会. 2015.12.1-2015.12.4. 神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

(3) Kozo Kaibuchi. Neuronal polarization in vivo: Growing in a complex environment. EMBO Workshop Cortical Development in Health and Disease. 2015.4.26-2015.4.29. Rehovot (Israel)

(4) Kozo Kaibuchi. Neuronal polarization in vivo: growing in a complex environment. Emerging concepts of the neuronal cytoskeleton. 2015.3.22-2015.3.26. Puerto Varas (Chile)

(5) Kozo Kaibuchi. Protein phosphorylation remains as a black box in signal transduction: developing a new method to search for substrates of protein kinases such as Rho-kinase. 8th International Conference Inhibitors of Protein Kinases. 2014.9.21-2014.9.25. Warsaw (Poland)

(6) Mutsuki Amano. Systematic Substrate Screening of Protein Kinases using a Functional Proteomic Approach. 8th International Conference Inhibitors of Protein Kinases. 2014.9.21-2014.9.25. Warsaw (Poland)

(7) Kozo Kaibuchi. Molecular mechanisms regulating formation, polarity and migration in the developing brain. 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry. 2014.8.23-2014.8.26. Kaohsiung (Taiwan)

(8) Kozo Kaibuchi. Protein Phosphorylation in Signal transduction. the 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014). 2014.7.13-2014.7.18. Cape town (South Africa)

(9) Kozo Kaibuchi. Roles of the Rho Family Gtpases and Related Kinases in Polarized Migration. Gordon Research Conference Signaling by Adhesion Receptors. 2014.6.22-2014.6.27. Maine (USA)

(10) Mutsuki Amano. Protein phosphorylation remains a black box in signal transduction: Developing a new method to search for substrates of polarity kinases including Rho-kinase. The 4th Asia Pacific Protein Association

(APPA) Conference. 2014.5.17-2014.5.20. Jeju (Korea)

(11) Kozo Kaibuchi. Neuronal polarity in vitro and in vivo. ASCB2013. 2013.12.14. New orleans (USA)

(12) Kozo Kaibuchi. Neuronal polarity in vitro and in vivo. International Symposium"Neocortical Organization 2". 2013.11.22. 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)

(13) 西岡 朋生. 質量分析を用いたキナーゼ特異的基質探索法の開発. 第65回日本細胞生物学会大会. 2013.6.19-2013.6.21. ウィンクあいち (愛知県名古屋市)

(14) 天野 睦紀. 神経関連キナーゼの基質の網羅的解析. 第13回日本蛋白質科学学会年会. 2013.6.12-2013.6.14. とりぎん文化会館 (鳥取県鳥取市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

貝淵 弘三 (KAIBUCHI, Kozo)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00169377

(2)研究分担者

天野 睦紀 (AMANO, Mutsuki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 90304170

渡辺 崇 (WATANABE, Takashi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 10402562

(H25)
西岡 朋生 (NISHIOKA, Tomoki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 70435105

黒田 啓介 (KURODA, Keisuke)
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号: 80631431
(H26 H28)

中牟田 信一 (NAKAMUTA, Shinichi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 20647474

(H26 H28・2月)