

平成 22 年 4 月 9 日現在

研究種目：若手研究 A  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19687013  
 研究課題名（和文） 細胞内情報伝達をファインチューンする蛋白質リン酸化酵素 NLK の機能と制御の解明  
 研究課題名（英文） Clarification both of function and regulation of protein kinase NLK, that fine-tunes the activity of multiple intracellular signaling pathway.  
 研究代表者  
 石谷 太 (ISHITANI TOHRU)  
 九州大学・生体防御医学研究所・特任准教授  
 研究者番号：40448028

研究成果の概要（和文）： Nemo-like kinaseは種を超えて保存されたタンパク質リン酸化酵素である。私たちは本研究において、私たちは「NLKがNotch1を直接リン酸化することにより神経前駆細胞からの神経細胞形成を促進すること」、「NLKが神経成長因子NGFによって活性化され、パキシリンなどのリン酸化を介して神経突起伸長に貢献すること」など、NLKの新たな分子機能と制御機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）： Nemo-like kinase is a conserved protein kinase. In this study, we found that NLK promotes neurogenesis via phosphorylating Notch1 and that NLK contribute to neurite outgrowth via phosphorylating paxillin and MAP1B downstream of NGF signaling.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6900000	2070000	8970000
2008年度	6300000	1890000	8190000
2009年度	6300000	1890000	8190000
年度			
年度			
総計	19500000	5850000	25350000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：Nemo-like kinase、ゼブラフィッシュ、Wnt シグナル、Notch シグナル

## 1. 研究開始当初の背景

①NLKとは 本研究で注目する Nemo-like kinase (NLK) は MAPK に類似したキナーゼである。私たちはこれまでに、NLK が様々な細胞内情報伝達経路の転写因子をリン酸化してその活性を変化させることにより、情報伝達をファインチューンする機能をもつことを明らかにしてきた。例えば NLK は、① TCF/LEF (Wnt シグナルの転写因子) をリン酸化することによりその DNA 結合能を低下させ

て Wnt シグナル活性を変化させたり、②c-Myb (原がん遺伝子産物) をリン酸化することによりその蛋白質安定性を低下させたり、③転写因子 STAT3 をリン酸化して IL-6 や Activin のシグナルを促進したりする。しかし、これらのリン酸化の個体における生理学的意義はあまり明らかになっていない。現在までに解明されているのは、「線虫の胚発生における TCF/LEF リン酸化の意義」と「アフリカツメガエル胚発生における STAT3 リン酸化の意義」のみである。線虫 NLK は TCF/LEF の DNA

結合能を低下させることによって内胚葉誘導を制御し、カエル NLK は転写因子 STAT3 をリン酸化して活性化することによって中胚葉誘導を制御する。また、ショウジョウバエ NLK が複眼の光受容細胞の平面細胞極性の形成に関与することや、マウス NLK が血球分化に関与することは明らかになっているものの、これらの NLK がどのような蛋白質のリン酸化を介して働いているのかは未知である。

加えて、NLK の活性化の分子機構もほとんど解明されていない。これまでに細胞内における NLK の活性化因子として TAK1 が同定されており、また、NLK を活性化する細胞外リガンドとして Wnt-5a、Activin、IL-6 が同定されているが、これらによる NLK の活性化は培養細胞株でしか確認されておらず、生体内で NLK を活性化するシグナル分子は未だに同定されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、脊椎動物における、「NLK 及び NLK によってファインチューンされるシグナル伝達経路群の機能と意義」、「NLK の活性制御機構」を分子レベルから個体レベルまで総合的に理解することを目的とし、研究を行う。これにより「多細胞生物体の構築と維持におけるシグナル伝達のファインチューンの意義」に迫る。

## 3. 研究の方法

以下の3つのアプローチを行う。

(1) 新たな NLK の基質の探索と NLK によるその基質のリン酸化の分子・細胞・個体レベルにおける役割の解明

(2) NLK による TCF/LEF リン酸化の生理学的意義の解明

(3) NLK の活性化機構の解明

これらについて、生化学的解析に適した培養細胞系と分子細胞生物学及び遺伝学的解析に適したゼブラフィッシュの系を組み合わせ研究を進める。

研究目標(1)については、網羅的探索により新規 NLK 基質を多数同定し、そのうち二、三個についてその NLK によるリン酸化の分子・細胞・個体レベルにおける役割の解明を試みる。NLK 新規基質の一つとして同定した Notch3 について優先的に解析し、研究期間内に NLK による Notch リン酸化の機能と制御の分子から個体レベルに至る全貌を解明する。

研究目標(2)については、ゼブラフィッシュにおいて NLK、TCF/LEF をノックダウンし、Wnt シグナルの関与する発生現象にどのような影響があるかをまず調べる。そして、ゼブラフィッシュを用いた遺伝学と Wnt シグナルのライブイメージングを利用し、NLK の分子

機能と生理機能とをリンクさせていく。

研究目標(3)については、NLK 結合タンパク質の探索や NLK の活性化に異常のあるゼブラフィッシュ変異体の探索により NLK の活性化に関わる分子を同定し、生化学的あるいは遺伝学的解析により同定した分子と NLK の関係を明らかにする。

## 4. 研究成果

(1) 新たな NLK の基質の探索と NLK によるその基質のリン酸化の分子・細胞・個体レベルにおける役割の解明：

成果① NLK は Notch1 をリン酸化することにより Notch 転写複合体の形成を阻害し、神経形成を促進する。

私たちは、本研究開始以前に、生化学的スクリーニングにより、NLK の新規基質として Notch3 を得ていた。Notch3 は Notch1, 2, 3, 4 からなる膜貫通型受容体タンパク質 Notch ファミリーに属する分子である。Notch は隣り合う細胞に存在するリガンドよりシグナルを受け取ると、その細胞内領域を細胞質中へと切り離し、切り離された細胞内領域

(Notch-ICD) は核内へ移行し、転写因子 CSL (RBPJ $\kappa$ /Su(H)) 及び転写共役因子

Mastermind (MAM) と三者複合体を形成し、標的遺伝子の転写を活性化する。また、この Notch シグナルは、幹細胞の維持や急性白血病発症に関与することが知られている。私たちはまず、NLK が Notch3 をリン酸化して

Notch3 の活性に影響を与えるかを検討するために、Notch3-ICD (活性化型 Notch3) による転写活性化に対する NLK の影響をレポーターアッセイにより調べた。残念なことに、

HEK293 あるいはヒト子宮頸癌由来細胞 HeLa 細胞において NLK を過剰発現させても、

Notch3-ICD による転写活性化に全く影響しなかった。しかしながら、偶然コントロール

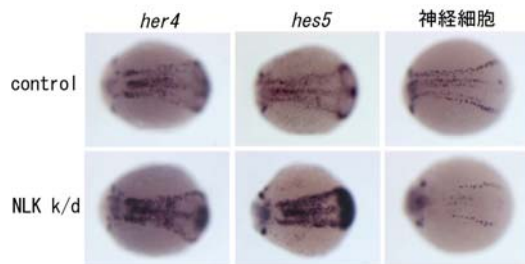
に使っていた Notch1-ICD (活性化型 Notch1) による転写活性化を NLK が酵素活性依存的に抑制することがわかった。同様の現象は、ヒト大腸癌由来細胞 SW480 及びマウス神経芽細胞腫 neuro-2a においても観察された。これらの結果から、NLK は細胞種を問わず

Notch1-ICD による転写活性化を特異的に抑制できることが示唆された。

続いて私たちは、「NLK による Notch1 シグナルの抑制」が「実際の個体でも起きているイベントなのか」を、モデル脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて検討した。Notch は脊椎動物の神経前駆細胞の維持に働いている。ゼブラフィッシュにおいては、体節形成期の神経板において Notch シグナルが標的遺伝子 *her4* 及び *hes5* の発現を誘導し、これを介して神経前駆細胞が神経細胞になるの

を抑制している。私たちはモルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチドを用い、ゼブラフィッシュにおいてNLKを機能阻害し、NotchシグナルとNLKの関係を検討した。NLK機能阻害胚(NLK k/d)では、*her4*及び*hes5*の発現が上昇し、神経細胞が減少した。また逆に、NLKを過剰発現すると、*her4*の発現が激減し、神経細胞が増加した(図1)。これらの結果から、「脊椎動物の神経発生過程において、NLKがNotchシグナルを抑制し、神経細胞形成を促進していること」が示唆された。

(図1)

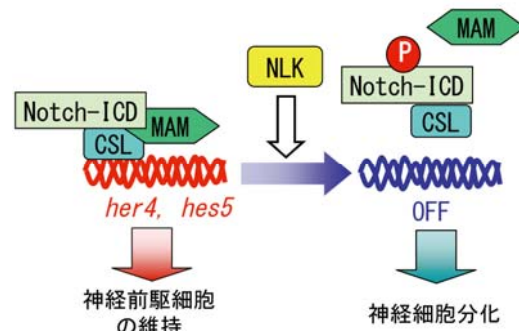


次に、「Notch1リン酸化がどのようなメカニズムでNotchシグナル低下を引き起こすのか？」を検討した。NLKによるNotch1のリン酸化は、Notch1-ICDの「タンパク質安定性制御」や「細胞内局在制御」には影響を与えなかった。そこで私たちは、NLKによるリン酸化は「Notch1-ICDのMAM、CSLとの三者複合体形成」に影響を与えているのではないかと考えた。neuro-2a細胞にMycタグ付きのNotch1-ICDを単独、あるいはNLKと共に発現させて抗Myc抗体で免疫沈降し、Notch1-ICDと細胞内在性のMAM、CSLの共沈降を調べた。その結果、NLKによるNotch1-ICDのリン酸化がNotch1-ICDとMAM、あるいはCSLとの結合を低下させることが明らかになった。さらに、ゲルシフトアッセイを行い、NLKによってリン酸化されたNotch1-ICDがDNA上でMAM、CSLとの三者複合体を形成できないことを確認した。

続いて私たちは、NLKによるNotch1のリン酸化部位を同定し、NLKのリン酸化を受けないNotch1変異体(リン酸化部位のセリン残基をアラニン残基に置換したA mutant)と擬似リン酸化状態のNotch1変異体(リン酸化部位のセリン残基をアスパラギン酸残基に置換したD mutant)を作製し、これらのNotchシグナル及び神経細胞形成への影響を調べた。Neuro-2a細胞とゼブラフィッシュの両方において、A mutantは野生型Notch1よりも強く標的遺伝子の発現を誘導し、神経細胞形成も強く抑制した。逆にD mutantは野生型Notch1よりも標的遺伝子発現誘導能が弱く、かつ神経細胞形成の抑制能も弱かった。また、D mutantは三者複合体形成能力が低下していた。これらの結果から、NLKによる

Notch1“リン酸化”の重要性を分子レベル(三者複合体形成の阻害)と個体レベル(神経細胞形成)をリンクさせて示すことが出来た(図2)。

(図2) NLKによるNotch1シグナル抑制



本成果は、Nature Cell Biology 誌 2010 年 3 月号において論文として発表した。

成果② NLKはリチウム感受性酵素であり、神経成長因子NGFの下流で働いて、細胞骨格制御タンパク質MAP1B及びパキシリンをリン酸化し、神経突起伸長に貢献する。

神経成長因子 Nerve Growth Factor (NGF) は感覚神経等の生存や軸索伸展において重要な機能を果たす細胞外シグナル分子である。また、NGFはラット神経細胞様細胞株PC12に神経突起を誘導する能力を持つことがよく知られている。PC12細胞は、NGFシグナルの細胞内情報伝達経路を解析するためのモデルシステムとしてよく使用されている。現在までに、NGFの下流でERKやp38といったMAPK群が活性化し、神経突起伸長に必須の働きをしていることが知られている。NLKはMAPKと類似の構造を持つ酵素であり、また、PC12細胞及び脊椎動物の神経組織に強く発現していることから、NLKもMAPK同様にNGFシグナルの下流で機能する可能性が期待できる。そこで、この可能性を検討した。

まず私たちは、PC12細胞にNGFを添加すると、その後3-60分の間、NLKの酵素活性が上昇し、かつNLKが細胞質から核内と細胞辺縁部へ局在変化するのを見いだした。また、NGFが、低分子量GTPase Rasを介してNLKのリン酸化を引き起こすこともわかった。さらに、NGFと類似の活性を持つ成長因子である上皮成長因子EGFによっても、Ras依存的にNLKのリン酸化が引き起こされることがわかった。

つぎに、NGFシグナルによって活性化されたNLKがどのような分子をリン酸化しているのかを調べた。これまでに、NGF刺激直後にリン酸化を誘導されるタンパク質として、MAP1Bとパキシリンが知られている。NGFの下流でこれらをリン酸化するのはタンパク

質リン酸化酵素 GSK-3 $\beta$  であると考えられていた。何故ならば、PC12 細胞をあらかじめ GSK-3 $\beta$  阻害剤として知られる塩化リチウムで処理しておく、NGF で刺激しても MAP1B とパキシリンのリン酸化が起きなくなるからである。しかしながら一方で、GSK-3 $\beta$  は NGF 刺激によって不活性化されることも報告されていた。このことから、「GSK-3 $\beta$  ではない、NGF 刺激直後に活性化する塩化リチウム感受性なリン酸化酵素」が NGF 刺激による MAP1B およびパキシリンのリン酸化誘導に関与することが予測される。私たちは、NLK がこの酵素ではないかと仮定し、その仮説を検証した。まず、NLK が NGF の下流で MAP1B 及びパキシリンのリン酸化に関与しているかを検討した。PC12 細胞において NLK を siRNA を用いてノックダウンしたところ、NGF 刺激によるパキシリンのセリン 126 と MAP1B のリン酸化が低下した。また、Co-IP アッセイにより NLK がパキシリン、MAP1B の双方に直接結合することが判明し、さらに *in vitro* kinase assay により NLK がパキシリン、MAP1B の双方を直接リン酸化することが確認された。これらの結果から、NLK が NGF の下流で働いて、MAP1B とパキシリンをリン酸化することが示唆された。加えて、PC12 細胞に塩化リチウムを 10-50mM 添加すると NGF による NLK の活性化が阻害されること、*in vitro* で塩化リチウムが NLK の活性を直接阻害することを見いだした。このように、私たちの仮説が正しいことが証明された。

続いて、NLK によるパキシリンリン酸化の意義を検討した。パキシリンは focal adhesion という細胞接着において、細胞外マトリクスとアクチン骨格をリンクさせる重要なタンパク質である。上述のように、NGF を PC12 細胞に添加すると、その 5-30 分後に NLK は細胞辺縁部に局在する。私たちは、NLK 同様に NGF 添加 5-30 分後に細胞辺縁部にセリン 126 をリン酸化されたパキシリンとアクチン繊維が集積することを見いだした。また、NLK を RNAi すると、この「セリン 126 をリン酸化されたパキシリンとアクチン繊維の集積」が失われ、神経突起伸長が起きなくなることを見いだした。即ち、「NGF によって活性化された NLK は細胞辺縁部に移動し、そこでパキシリンのセリン 126 のリン酸化とアクチン繊維の集積誘導を行い、神経突起伸長に貢献することが示された。

本成果は、Journal of Neurochemistry 誌において論文として発表した。また、現在ゼブラフィッシュを用いて、NLK と神経突起伸長の関係の詳細を検討中である。

### 成果③ その他の成果

NLK の新規基質探索を行い、複数の新規基質を同定し、現在解析中である。

また、NLK による Notch シグナル制御の生理学的意義を網羅的に解析するために、Notch シグナル可視化ゼブラフィッシュを作成中である。

### (2) NLK による TCF/LEF1 リン酸化の生理学的意義の解明

成果④ (番号は通し番号) NLK は LEF1 のリン酸化を介して Wnt シグナルを促進し、予定中脳領域の神経前駆細胞の増殖を促進する。

これまでに、ヒト細胞株 (HeLa/HEK293) において、NLK が Wnt シグナルの転写因子である LEF1 をリン酸化することによって  $\beta$  カテニン-LEF1 複合体の DNA 結合能を低下させ、Wnt シグナルを阻害することが明らかとなっている。しかしながら、NLK による Wnt シグナル制御の脊椎動物個体における生理学的意義はあまり明らかにされていない。そこで私たちは、脊椎動物モデルであるゼブラフィッシュを用いて、この解明に取り組んだ。まず、Wnt シグナルレポーターフィッシュ TOPdGFP を用いて、NLK が実際にゼブラフィッシュ個体内で Wnt シグナル制御に関わっているかを検討した。その結果、驚くべきことに、形成途上の中脳領域における Wnt シグナルレポーター活性が NLK 機能阻害によって低下した。このことは、NLK が形成途上の中脳領域においては Wnt シグナルを促進していることを示唆する。

私たちは続いて、中脳領域における NLK による Wnt シグナル制御の意義について検討した。これまでに、Wnt シグナルが形成途上の中脳領域で働いて神経前駆細胞の増殖を促すことが知られている。NLK 機能阻害胚では、その Wnt シグナル活性の低下と相関するように、中脳領域における神経前駆細胞の増殖が低下し、その結果として中脳視蓋が矮小化した。このように、NLK が中脳視蓋の形成過程において Wnt シグナルを正に制御することが明らかになった。

私たちはさらに、動物細胞株を用いて、NLK による Wnt シグナル促進機構のメカニズムを詳細に解析した。その結果、Nlk が PC12 や neuro-2a などの未分化神経細胞様の細胞においては  $\beta$  カテニン-LEF1 複合体による転写活性化を促進すること、NLK が LEF1 の保存された二つの Thr/Ser 残基をリン酸化することにより Wnt シグナルを促進することが明らかになった。加えて、「ゼブラフィッシュにおいて NLK 機能阻害胚の表現型が LEF1 の過剰発現により回復すること」、即ち、*in vivo* においても NLK が LEF1 を介して機能することを示唆するデータが得られた。

このように、NLK が神経組織においては、Wnt シグナルを促進することがわかった。現

在、神経組織以外の組織における Wnt シグナルと NLK の関係を検討している。そのために、新たな Wnt シグナルレポーターフィッシュを作製した(前述の TOPdGFP は感度が低いため)。今後はこれを用いて研究を進めていく。また、「NLK による LEF1 リン酸化が Wnt シグナル促進を導く分子機構」についても検討している。

#### 成果⑤ KDM7 は中脳形成に貢献する

成果④の研究で確立したゼブラフィッシュ中脳形成過程の解析手法を用い、ヒストン脱メチル酵素 KDM7 がゼブラフィッシュの中脳形成に貢献していることを証明した。その成果は、Genes&Development 誌において発表した(九州大学 生体防御医学研究所 分子発現分野との共同研究)。

#### (3)NLK の活性化機構の解明

成果⑥ 前述の成果②により、NLK が NGF によって活性化されることと、NLK がリチウムにより活性を阻害されることを見いだした。

#### 成果⑦ p38 は NLK をリン酸化し活性化する

アフリカツメガエルにおいて p38 MAPK が NLK の C 末端領域の保存されたセリンを直接リン酸化して NLK を活性化し、この活性化が頭部形成に貢献することを見いだした。その成果は、MCB 誌において発表した(東京医科歯科大学 澁谷浩司教授との共同研究)。

#### 成果⑧ NLK は自己活性化する

NLK がホモダイマーを形成し、自身の活性化ループのスレオニンを自己リン酸化して活性化することを見いだした。現在、その意義とメカニズムについて検討を進めている。

#### 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 5 件)

- ① Ishitani T, Ishitani S, Matsumoto K, and Itoh M. Nemo-like kinase is involved in NGF-induced neurite outgrowth via phosphorylating MAP1B and paxillin.、雑誌名 Journal of Neurochemistry、査読有り、2009、111 巻、1104-1118
- ② Ohnishi E, Goto T, Sato A, Kim MS, Iemura SI, Ishitani T, Natsume T, Ohnishi J, and Shibuya H. NLK, an essential effector of anterior formation, functions downstream of p38 MAP kinase.、雑誌名 Molecular and Cellular Biology、査読有り、2010、30 巻、675-683
- ③ Ishitani T, Hirao T, Suzuki M, Isoda M,

Ishitani S, Harigaya K, Kitagawa M, Matsumoto K, and Itoh M. Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex.、雑誌名 Nature Cell Biology、査読有り、2010、12 巻、278-285

- ④ Tsukada Y, Ishitani T, and Nakayama KI. KDM7 is a dual demethylase for histone H3 lysines 9 and 27 and functions in brain development.、雑誌名 Genes & Development、査読有り、2010、24 巻、432-437
- ⑤ Lee W, Swarup S, Chen J, Ishitani T, Verheyen EM, Homeodomain-interacting protein kinases (Hipks) promote Wnt/Wg signaling through stabilization of  $\beta$ -catenin/Arm and stimulation of target gene expression.、雑誌名 Development、査読有り、2009、136 巻、241-251

[学会発表] (計 19 件)

- ① Tohru Ishitani, Tomoko Hirao, Maho Suzuki, Miho Isoda, Shizuka Ishitani, Kenichi Harigaya, Motoo Kitagawa, Kunihiro Matsumoto, & Motoyuki Itoh, Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex.、Keystone Symposia, Integration of Developmental Signaling Pathways, Victoria, Canada, 2010 年 3 月 24 日
- ② Tohru Ishitani, Tomoko Hirao, Maho Suzuki, Miho Isoda, Shizuka Ishitani, Kenichi Harigaya, Motoo Kitagawa, Kunihiro Matsumoto, & Motoyuki Itoh, Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex.、5th Global-COE International Symposium Cell Cycle and Differentiation, 講演、Temasek Life Sciences Laboratory, Singapore, 2010 年 2 月 24 日
- ③ 石谷太、からだの形作りを担うシグナルネットワーク、第五回北海道大学・九州大学合同報告会、講演、都市センターホテル、2009 年 12 月 10 日
- ④ 清水誠之、東谷光洋、石谷太、Homeodomain interacting protein kinase 2 promotes Wnt signaling via Lef1 transcription factor.、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2009 年 12 月 09 日
- ⑤ 太田聡、石谷閑、清水誠之、松本邦弘、伊藤素行、石谷太、Nemo-like kinase is a context-dependent regulator of Wnt signaling that either promotes or inhibits Lef1-mediated transactivation.、第 32 回日本分子生物学会年会、パシフィ

コ横浜、2009年12月09日

- ⑥ Tohru Ishitani, Tomoko Hirao, Maho Suzuki, Miho Isoda, Shizuka Ishitani, Kenichi Harigaya, Motoo Kitagawa, Kunihiro Matsumoto, & Motoyuki Itoh, Nemo-like kinase は Notch 転写複合体の形成を阻害することにより Notch シグナルを抑制する、第 82 回日本生化学会大会、口頭発表、神戸国際会議場、2009 年 10 月 24 日
- ⑦ 太田 聡、清水 誠之、石谷 太、ゼブラフィッシュにおけるシグナル伝達可視化の試み、第 15 回小型魚類研究会、名古屋大学、2009 年 09 月 12 日
- ⑧ 太田 聡、石谷 閑、清水 誠之、松本 邦弘、伊藤素行、石谷 太、Nemo-like kinase は Lef1 のリン酸化を介して Wnt シグナルを正に制御し、中脳視蓋の形成に貢献する、第 15 回小型魚類研究会、口頭発表、名古屋大学、2009 年 09 月 12 日
- ⑨ Nobuyuki Shimizu, Mitsuhiro Tohtani, Tohru Ishitani, Roles of Hipk2 in zebrafish development、第 42 回日本発生生物学学会大会、朱鷺メッセ、2009 年 05 月 29 日
- ⑩ Wendy Lee, Tohru Ishitani, Esther Verheyen, Hipks promote Wnt/Wg signaling through stabilization of beta-catenin/Arm.、第 42 回日本発生生物学学会大会、朱鷺メッセ、2009 年 05 月 29 日
- ⑪ 石谷 太、転写因子 Tcf/Lef の修飾による制御と生理学的意義の解析、九州大学グローバル COE/SSP 共催シンポジウム「Wnt シグナルの機能と制御：基礎研究から再生医療、がん治療へ」、講演、九州大学、2009 年 03 月 24 日
- ⑫ Tohru Ishitani、Nemo-like kinase promotes neurogenesis by interfering with the Notch signaling pathway.、Global-COE Singapore Symposium、講演、Rendezvous Hotel, Singapore、2009 年 02 月 16 日
- ⑬ Tohru Ishitani、Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex.、The Joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE (Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology) Symposium、ホテル阪急エキスポパーク、2009 年 01 月 31 日
- ⑭ 石谷 太、平尾 智子、鈴木 真帆、磯田 美帆、北川 元生、松本 邦弘、伊藤 素行、Nemo-like kinase は Notch シグナルを阻害し、神経分化を制御する、第 31 回日本分子生物学学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、口頭発表、神戸、2008 年 12 月

11 日

- ⑮ 石谷 太、平尾 智子、鈴木 真帆、磯田 美帆、北川 元生、松本 邦弘、伊藤 素行、Nemo-like kinase は Notch シグナルを阻害し、神経分化を制御する、第 3 回 Notch 研究会、口頭発表、国立遺伝学研究所、2008 年 07 月 18 日
- ⑯ Tohru Ishitani, Shizuka Ishitani, Kunihiro Matsumoto, Nemo-like kinase is a critical mediator of NGF-regulated axonal development.、第 41 回日本発生生物学学会大会、口頭発表、徳島、2008 年 05 月 28 日
- ⑰ 石谷 太、平尾 智子、鈴木 真帆、磯田 美帆、松本 邦弘、伊藤 素行、Nemo-like kinase は Notch シグナルを阻害し、神経分化を制御する、第 41 回日本発生生物学学会大会、口頭発表、2008 年 05 月 27 日
- ⑱ 石谷 太、石谷 閑、松本 邦弘、伊藤 素行、NGF の制御する神経軸索形成における Nemo-like kinase の機能、第 30 回日本分子生物学学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月
- ⑲ Tohru Ishitani, Tomoko Hirao, Maho Suzuki, Miho Isoda, Kunihiro Matsumoto, & Motoyuki Itoh, Nemo-like kinase promotes neurogenesis by blocking Notch-signaling、第 40 回日本発生生物学学会・第 59 回日本細胞生物学学会 合同大会、口頭発表、福岡国際会議場、2007 年 5 月

〔図書〕(計 2 件)

- ① 石谷 太、松本 邦弘、伊藤 素行、「Nemo-like kinase は Notch 転写複合体の形成を阻害し、神経細胞形成を促進する」、雑誌名 羊土社 実験医学 hot topics、2010、in press
- ② 石谷 太、石谷 閑、「転写因子 TCF/LEF の修飾による Wnt シグナル制御」、雑誌名 医歯薬出版 医学のあゆみ、2010、in press

〔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

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/lab/crs/top.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石谷 太 (ISHITANI TOHRU)

九州大学・生体防御医学研究所・特任准教授  
研究者番号：40448028