

研究報告書

「細胞内機能ドメインが大脳皮質形成に果たす役割の解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成21年10月～平成27年3月

研究者: 川内 健史

1. 研究のねらい

脳の高次機能の基盤となる神経回路網は、発生過程をさかのぼると、1層の単純な神経上皮から誕生した神経細胞が特定の脳領域(層や神経核)に配置され、軸索や樹状突起を伸ばして互いに連結することによって形成される。神経上皮細胞から誕生した神経細胞は、最終分裂を終えた後、脳室側から脳の表層へ向かって長い距離を移動し、特定の位置に配置される。神経細胞は、この移動過程において軸索を伸長し、樹状突起の成熟を開始することから、神経細胞移動は、「細胞体の適切な配置」のみならず、「軸索や樹状突起の形成」とも関連が深い。このことから、神経細胞移動は、神経回路網形成における主要な発生段階であると考えられる。

これまでの神経細胞移動の研究は、解剖学・組織学的な形態観察と、ヒトの脳疾患を対象とした遺伝学的解析が中心であった。近年、簡便に個体への遺伝子導入を行うことができる「子宮内エレクトロポレーション法」の普及により、神経細胞の産生や移動に関与する分子が少しずつ明らかとなりつつあるが、このような「遺伝子(分子)と表現型の対応表」を作るだけでは、複雑な形態変化を伴う多段階の神経細胞移動のメカニズムを理解するには至らないのではないかと考えた。そこで本研究では、組織・個体レベルの表現型と、個々の遺伝子とのギャップを埋めるために、オルガネラや小胞、細胞接着装置などの細胞内構造体(これらを「細胞内機能ドメイン」と呼ぶ)の役割に着目し、哺乳類に特異的な6層構造を示すマウス大脳皮質を用いて、神経回路網形成の基盤となる神経細胞移動のメカニズムを理解することを目指して研究を行った。

2. 研究成果

(1)概要

発生期の脳皮質において、脳室近辺で誕生した神経細胞は多段階の移動を行うが、その中で最も長い移動距離を占めるのは、放射状突起に沿って移動する様式(これをロコモーション様式と呼ぶ)である。よって、ロコモーション移動は、哺乳類に特異的な6層構造の形成において、中心的な役割を果たすと考えられる。1970年代に行われた形態学的な解析により、ロコモーション移動細胞が脳室から脳表層まで伸びる放射状に沿って移動することは知られていたが、発生期の脳皮質において、ロコモーション移動細胞がどのようにして放射状突起に接着し、その上を動いているのかについては分かっていなかった。我々は、ロコモーション移動細胞は、細胞接着分子 N-カドヘリン依存的に放射状突起に接着していることを見いだした。さらに、一部の N-カドヘリンが、複数のエンドソームの協調作用により、まず細胞内に取り込まれ、再び細胞膜上へと輸送されることが、放射状突起に沿った移動に重要であることを明らかにした。このように、エンドソームによる細胞接着装置のダイナミックな動態制御が、

神経細胞を脳表層に向けて移動させ、その結果として、哺乳類に特異的な6層構造の大脳皮質が形成されることが示唆された。

ロコモーション移動細胞は、突起近位部に特徴的な膨らみを形成し、その中に核が伸長して入り込むといった、他の細胞ではみられない特殊な移動様式を示す。我々は、移動の初期段階の影響を排して、ロコモーション様式の移動を直接解析できる実験系を確立し、これを用いて、細胞周期関連分子である Cdk5 と p27^{kip1} が増殖を停止した神経細胞でも機能し、滑脳症の原因遺伝子産物と協調して、神経細胞に特異的な移動様式を制御することを示した。

以上の研究より、高次機能を担う脳の構造的基盤の形成における細胞内機能ドメイン(エンドソーム、細胞接着装置、突起近位部の特徴的な膨らみ、核)の動的制御機構と生理機能が明らかとなった。

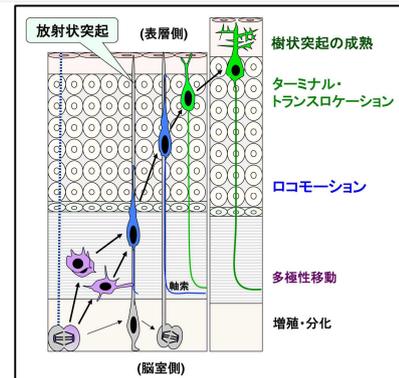


図1 多段階の神経細胞移動

(2) 詳細

研究テーマ A 「多段階の神経細胞移動における細胞接着装置の役割の解明」

発生期の脳皮質において、脳室近辺で誕生した神経細胞は多段階の移動を行うが、そのうち最も長い移動距離を占める様式は「ロコモーション様式」の移動である。ロコモーション様式で移動する神経細胞が、脳室から脳表層まで伸びる放射状突起に沿って移動することは、40年近く前から観察されていたが(Rakic P. *J Comp Neurol*, 1972)、発生期の脳皮質において、ロコモーション移動細胞がどのようにして放射状突起と接着し、その上を移動しているのかについては未解明であった。

我々は、細胞-細胞間接着分子である N-カドヘリンが、ロコモーション移動する神経細胞と、放射状突起の両方に発現していることを見いだした。そこで、簡便に個体への遺伝子導入を行える子宮内電ポレーション法を用いた *in vivo* ノックダウン実験法(Kawauchi T. et al. *Nature Cell Biol*, 2006; Kawauchi T. et al. *EMBO J*, 2003)により、移動神経細胞における N-カドヘリンの発現量を低下させたところ、先端突起をもった神経細胞と放射状突起との間の接着が弱まること分かった。この実験では、神経前駆細胞の段階からノックダウンベクターが導入されるため、神経前駆細胞における何らかの異常が、その後起きる神経細胞移動の異常を引き起こした可能性が否定できない。そこで、神経細胞特異的な Tα1 プロモーターの制御下で、ドミナントネガティブ体の N-カドヘリンを発現できる発現ベクターを構築し、これを子宮内電ポレーション法により発生期のマウス大脳皮質に導入したところ、やはり神経細胞移動が抑制されることが分かった。以上より、ロコモーション移動を行う神経細胞は、N-カドヘリン依存的に放射状突起に接着し、N-カドヘリンの適切な発現は神経細胞の移動に必要なことが明らかとなった(Kawauchi T. et al. *Neuron*, 2010)。

放射状突起に沿ってロコモーション様式の移動を行った神経細胞は、移動の最終段階における短い距離のみ、放射状突起に依存しない「ターミナル・トランスロケーション様式」で移動する。我々は、ターミナル・トランスロケーション様式の移動を行う神経細胞の細胞体では、N-

カドヘリンの発現が低下していることを見いだした。そこで、初代培養神経細胞において、リソソームへの輸送経路を阻害したところ、N-カドヘリンの総タンパク質量が増加し、さらに子宮内エレクトロポレーション法によりリソソームへの輸送経路を *in vivo* で抑制すると、移動の最終段階が阻害された。これらより、移動の最終段階においては、リソソーム系の分解経路の必要性が亢進し、N-カドヘリンが分解されることが示唆された。これに対して、ターミナル・トランスロケーション様式の移動を行う神経細胞の先端突起が存在する辺縁帯において、細胞外基質フィブロネクチンが発現し、フィブロネクチンと接着する細胞-基質間接着分子 $\alpha 5 \beta 1$ -インテグリンの活性が高かったことから、インテグリンの $\alpha 5$ サブユニットもしくは $\beta 1$ サブユニットの機能抑制を行ったところ、ターミナル・トランスロケーション様式の移動が特異的に阻害されることが明らかとなった。以上より、移動の各段階において、細胞接着分子の活性が切り替わることが、多段階の神経細胞移動に必要であることが示唆された。なお、この細胞接着分子の切り替えの制御には低分子量 G タンパク質 Rap1 の活性調節が関与することも見いだしている (Kawauchi T. et al. *Neuron*, 2010; Sekine K. et al. *Neuron*, 2012)。

研究テーマ B 「エンドソームによる放射状突起に沿った長距離移動の制御機構の解明」

前項目により、放射状突起に沿ったロコモーション様式の神経細胞移動には、細胞接着分子 N-カドヘリンが必要であることが示されたが、細胞が動くためには、細胞接着装置の崩壊と再構築を繰り返す必要があることが予想される。そこで我々は、細胞接着装置を細胞内に取り込むために必要なエンドサイトーシスおよびそれに続く輸送経路であるエンドサイトーシス経路に着目した。

エンドサイトーシスは複数のタイプに分類されるが、多くのタイプのエンドサイトーシスは、Dynamin や低分子量 G タンパク質 Rab5 を必要とする。そこで、子宮内エレクトロポレーション法を用いて、発生期大脳皮質の神経細胞において Dynamin1 もしくは Rab5 の機能を抑制すると、神経細胞移動が大きく障害された。神経細胞特異的な T α 1 プロモーターの制御下でドミナントネガティブ体の Rab5 を発現させた場合も、やはり神経細胞移動が抑制された。さらに、Rab5 の機能抑制を行うと細胞表面の N-カドヘリンの量が増加していたことから、子宮内エレクトロポレーションを用いて N-カドヘリンの過剰発現を行ったところ、神経細胞は、ロコモーション型の形態は示したものの、その後の移動が遅延することが分かった。これらより、Rab5 依存的に N-カドヘリンが細胞内に取り込まれることが、神経細胞移動に重要であることが示唆された (Kawauchi T. et al. *Neuron*, 2010; Shikanai M. et al. *Commun Integr Biol*, 2011)。

それでは、細胞内に取り込まれた N-カドヘリンはどのような運命をたどるのであろうか。エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた膜タンパク質は、まず初期エンドソームへと運ばれる。初期エンドソームからは、細胞膜、リサイクリングエンドソーム、リソソーム、ゴルジ体などに向かう様々な輸送経路が続く。これらの輸送経路は、それぞれ異なる Rab ファミリー G タンパク質によって制御されていることから、我々は、子宮内エレクトロポレーション法を用いた Rab タンパク質

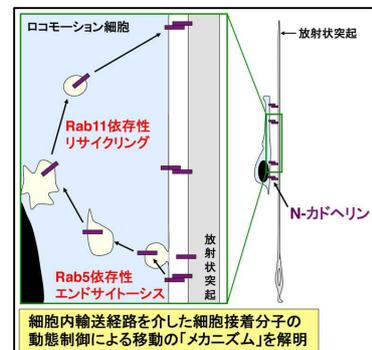


図2 エンドソームによる細胞接着装置の動的制御

の系統的な機能阻害により、それぞれの輸送経路を特異的に遮断する実験を行った。その結果、Rab4 依存性の速いリサイクリング経路を遮断しても神経細胞移動には大きな影響を与えなかったが、Rab11 依存性の遅いリサイクリング経路を遮断すると、神経細胞移動が抑制され、細胞内においてリサイクリングエンドソームに N-カドヘリンが異常に蓄積することが分かった。よって、Rab5 および Rab11 によって、N-カドヘリンが細胞内を動的にリサイクリングされることが、放射状突起に沿った神経細胞移動に重要であることが示唆された(Kawauchi T. et al. *Neuron*, 2010)。

研究テーマ C 「神経細胞特異的な移動様式を制御するメカニズムの解明—突起近位部の膨らみの形成と核の伸長の制御機構—」

ロコモーション様式の移動を行う神経細胞は、(a)先導突起の根元に特徴的な膨らみを形成し、(b)核が細長く形態変化して、その膨らみの中に入り込む、といった、他の細胞ではみられない特殊な移動様式を示す。従来の研究手法では、神経前駆細胞もしくは分化直後の神経細胞の段階から特定の分子の機能を抑制することは可能であったが、ロコモーション様式に変換した後に活性化するプロモーターが知られていないため、移動の初期段階における形態変化や神経成熟過程の影響を排して、ロコモーション様式の移動を直接解析することは困難であった。そこで我々は、発生期大脳皮質のスライス培養のタイムラプス観察と阻害剤実験を組み合わせることにより、EGFP で標識された神経細胞がロコモーション様式に変換した後に、培地中に特定の分子に対する機能阻害剤を添加し、その影響をタイムラプス顕微鏡下で観察するという新たな実験法(*ex vivo* 阻害剤実験法)を確立した。この *ex vivo* 阻害剤実験法を用いることにより、非典型的なサイクリン依存性キナーゼ Cdk5 と、Src ファミリーキナーゼ Fyn が、ロコモーション様式の移動に関与することを明らかにした。子宮内エレクトロポレーション法を用いた *in vivo* ノックダウン実験では、Cdk5 もしくは Fyn の機能抑制を行った細胞の大半は移動の初期段階で停止してしまっただけで、ロコモーション様式の移動の解析における *ex vivo* 阻害剤実験法の有用性が示された(Nishimura YV. et al. *J Biol Chem*, 2010)。

さらに、*ex vivo* 阻害剤実験法などを用いて、ロコモーション様式の移動のメカニズムに関する詳細な解析を行った。その結果、Cdk5 の機能抑制により、先導突起の根元にみられる特徴的な膨らみの形成(上記(a)の段階)と、その後起きる核の伸長(上記(b)の段階)の両方が阻害されることが分かった。初代培養神経細胞を用いて Cdk5 の機能を抑制すると、微小管の形態や、エンドサイトーシス経路に異常がみられたことから、*ex vivo* 阻害剤実験法を用いて、Nocodazole(微小管の重合阻害剤)もしくは Dynasore(Dynamin 依存性エンドサイトーシス阻害剤)を大脳皮質スライスに添加したところ、どちらも先導突起の根元の特徴的な膨らみの形成と核の伸長が抑制され、ロコモーション細胞の移動速度も低下した。Cdk5 は非常に多くの基質をリン酸化することが知られているが(Kawauchi T. *Dev Growth Differ*, 2014. [review])、そのうち、微小管の形態やエンドサイトーシス経路に関与することが示唆されている、細胞周期関連分子 p27^{kip1} と滑脳症の原因遺伝子産物 Dcx が、ロコモーション移動における特

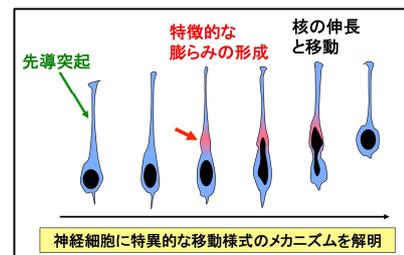


図3 突起近位部の膨らみと核の伸長の制御機構

微的な膨らみの形成と核の伸長に関与していることを明らかにした。これに対して、以前に我々が、微小管の安定性の制御を介して神経細胞移動に関与することを報告した JNK の機能を抑制すると、ロコモーション細胞の核の伸長と移動が阻害されたが、特徴的な膨らみは形成された。以上より、Cdk5 と JNK は、異なる下流経路を介して、神経細胞に特異的な移動様式を制御していることが示唆された(Nishimura YV. et al. *Development*, 2014)。

3. 今後の展開

本研究により、エンドソームによる細胞接着装置の動的な制御が、放射状突起に沿った神経細胞移動に必須であることが明らかとなった。エンドソームの細胞内動態については、培養細胞レベルでも未解明な点が多いが、今後は、スライス組織内を移動する神経細胞において、エンドソームや、これによって運ばれる細胞接着装置がどのような振る舞いをしているのかを経時的に観察したい。イメージング技術は日進月歩であることから、超解像顕微鏡を用いたタイムラプス・イメージングにより、スライス組織内の小胞の動きを捉えることも、近い将来には可能ではないかと考える。また、エンドソームや小胞の動態が、方向性をもった細胞移動に必要であることから、エンドソームの動きや融合過程は、全体として厳密に制御されていることが予想される。すなわち、細胞全体の移動方向や極性の情報が、個々の小胞やエンドソームに伝わる仕組みが存在すると考えられる。これを理解するためには、エンドソームだけを追うのではなく、細胞骨格系との相互作用や、シグナル伝達系による細胞接着の制御、その他の細胞内機能ドメインとの関係など、細胞現象を統合的に扱う必要がある。これまでに我々は、組織・個体を用いつつも、アクチン細胞骨格、微小管、細胞周期関連分子、細胞接着分子、細胞内輸送の制御因子など、広範囲の細胞現象を俯瞰的に研究してきたことから、この強みを生かし、神経細胞の移動や成熟における細胞内機能ドメインの生理機能と動態制御機構を理解したいと考える。

細胞内機能ドメインが織りなす多彩な細胞現象は、脳神経回路が作り出す様々な高次機能において、どのような役割を担っているのだろうか。近年、全ゲノムを対象とした解析が可能となり、精神疾患と関連のある遺伝子変異(コピー数多型や染色体微小欠失なども含む)が同定されつつあり、遺伝子破壊や薬理的に作出した精神疾患モデルマウスの解析も進んでいる。しかし、精神疾患の病態解明や治療法の確立を実現するためには、やはり遺伝子と表現型をつなぐ細胞生物学的なアプローチが必要になってくるのではないかと考える。本研究の目標の1つに、「*In vivo* 細胞生物学分野の基礎を確立する」ことを挙げたが、まずは神経発生学において、長期的には、脳の高次機能や精神疾患の研究にも視野を広げ、組織・個体レベルにおける細胞内機能ドメインの役割という視点から研究を展開したいと考える。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究で目指した「細胞内機能ドメインが脳皮質形成に果たす役割の解明」について、エンドソームによる細胞接着装置の動的制御については、*Neuron* 誌に掲載され、プレスリリースも行った。また、移動神経細胞に特徴的な構造体と核の形態に関する成果も、*J Biol Chem* 誌および *Development* 誌に掲載され、後者はプレスリリースを行った。これらのプレスリリースは、

日刊工業新聞や日経産業新聞などの新聞や、Science Portal やマイナビニュースなどのネットニュースに紹介された。さらに、さきがけ研究期間中に、25件以上の招待講演・シンポジウムを行ってきたことから、学术界での成果発表と一般市民への発信の両方において、一定の成果を得られたと考える。エンドソームやゴルジ体の役割については、未発表のデータも多いことから、今後もさきがけ研究の成果を継続して世界に発信する必要があるとともに、精神疾患の研究者などとも連携を深めていくことが重要と考える。

本研究では、「*In vivo* 細胞生物学分野の基礎を確立する」という目標を掲げていたことから、Frontiers in Cellular Neuroscience 誌に、ゲスト・エディターとして「*In vivo* cell biology of cerebral cortical development and its related neurological disorders」という特集号を企画し、すでにいくつかの論文が投稿されている (<http://journal.frontiersin.org/ResearchTopic/2703>)。この雑誌のインパクトファクターは 4.2 点であるにもかかわらず、Mary Hatten 博士 (*Genes Dev* や *Curr Opin Neurobiol* の editorial board)、Nancy Ip 博士 (*J Neurosci* の Senior editor)、Jonathan Cooper 博士 (*Mol Cell Biol* の editorial board)、Bettina Winckler 博士 (*J Neurosci* の editorial board) や、Nature Review 誌に執筆経験のある、Wieland Huttner 博士、David Price 博士を含む、著名な研究者から執筆の快諾を得ている。私は、Chief guest editor に加えて、*In vivo* 細胞生物学を総括する総説を執筆予定であることから、本研究の目標である *In vivo* 細胞生物学分野の基盤は確立しつつあるのではないかと考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

脳組織の形成においては細胞体の適切な配置のための細胞移動が必須であり、これには神経細胞軸索と樹状突起の形成の制御が密接に関係する。本研究は組織レベルの現象と、関係する遺伝子の発現の間に位置するオルガネラ、小胞、細胞接着装置などの構造体(細胞内機能ドメイン)に着目して、それらの神経細胞移動への関与を解明しようとしたものである。その結果、発生途上のマウス大脳皮質において放射状突起への接着に関わる細胞接着分子 N-カドヘリンがエンドソームによりダイナミックに制御されていることを明らかにした。さらに、神経細胞のロコモーション様式の移動を直接解析できる実験系を確立して、細胞周期関連分子である Cdk5 と p27^{kip1} が増殖を停止した神経細胞でも機能し、滑脳症の原因遺伝子産物と協調して、神経細胞に特異的な移動様式を制御することなどを明らかにすることができた。これらの成果はすでに論文として発表している。今後小胞トラフィックに鍵を握るゴルジ体を含めたこれらの細胞内機能ドメインがどのように協調制御されるのか、一段上のレベルの観点からの展開が期待できる。また学会シンポジウムや、国際レビュー誌の編集などを通して、“*In vivo* 細胞生物学”を標榜する分野を立ち上げつつあることが注目される

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Sakuma C, <u>Kawauchi T</u> , Haraguchi S, Shikanai M, Yamaguchi Y, Gelfand VI, Luo L, Miura M, Chihara T. A STRIPAK component Strip serves as a platform for early endosome organization during axon elongation. <i>Nature Commun.</i> 2014, 5, 5180.
2. Nishimura YV, Shikanai M, Hoshino M, Ohshima T, Nabeshima YI, Mizutani K, Nagata K, Nakajima K, * <u>Kawauchi T</u> . Cdk5 and its substrates, Dcx and p27 ^{kip1} , regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. <i>Development</i> 2014, 141, 3540-3550.
3. Sekine K, <u>Kawauchi T</u> , Kubo K, Honda T, Herz J, Hattori M, Kinashi T, Nakajima K. Reelin controls neuronal positioning by promoting cell-matrix adhesion via inside-out activation of integrin alpha5beta1. <i>Neuron</i> 2012, 76, 353-369.
4. Sekine K, Honda T, <u>Kawauchi T</u> , Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. <i>J. Neurosci.</i> 2011, 31, 9426-9439.
5. Shikanai M, Nakajima K, * <u>Kawauchi T</u> . N-Cadherin regulates radial glial fiber-dependent migration of cortical locomoting neurons. <i>Commun. Integr. Biol.</i> 2011, 4, 326-330.
6. * <u>Kawauchi T</u> , Sekine K, Shikanai M, Chihama K, Tomita K, Kubo K, Nakajima K, Nabeshima YI, Hoshino M. Rab GTPases-dependent endocytic pathways regulate neuronal migration and maturation through N-Cadherin trafficking. <i>Neuron</i> 2010, 67, 588-602.
7. Nishimura YV, Sekine K, Chihama K, Nakajima K, *Hoshino M, Nabeshima YI, * <u>Kawauchi T</u> . Dissecting the factors involved in the locomotion mode of neuronal migration in the developing cerebral cortex. <i>J. Biol. Chem.</i> 2010, 285, 5878-5887.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な招待講演・シンポジウム

1. <u>Kawauchi T</u> . “Cortical neuronal migration and its related diseases” 第 37 回日本神経科学大会、Symposium “Between neurodevelopmental disorders and normal brain formation: Focusing on neuronal differentiation and migration as key milestones”、横浜、2014年9月11-13日 (Organizers: PRESTO, JST/Keio University School of Medicine. Takeshi Kawauchi, University of Tokyo. Ryuta Koyama)
2. <u>川内健史</u> “大脳皮質形成における細胞接着分子の動態制御機構” 第66回日本細胞生物学会大会、シンポジウム“細胞外環境コミュニケーションを介した形態形成とその維持 - 神経発生・細胞移動と極性決定へのアプローチ-”、奈良、2014年6月

11-13 日 (オーガナイザー: 新潟大学 武内恒成 准教授、 <u>科学技術振興機構/慶應義塾大学 川内健史</u>)
3. <u>川内健史</u> “ほ乳類の脳皮質形成における神経細胞移動の分子メカニズム” 同志社大学脳科学研究科、京都、2014 年 3 月 31 日 (世話人: 神経分化再生部門 水谷健一准教授)
4. <u>川内健史</u> “世界に先駆ける研究に至るまで” (基調講演) 脳科学若手の会東北部会ウインタースクール、宮城県大崎市、2014 年 2 月 15-16 日 (世話人: 東北大学大学院医学研究科脳神経科学コアセンター 大隅典子センター長、脳科学若手の会東北部会 木村龍一代表)
5. <u>川内健史</u> “脳皮質形成におけるエンドサイトーシス経路の「使い分け」とその意義” 第 13 回テニユアトラック教員支援セミナー、東京女子医科大学、東京、2013 年 12 月 9 日 (世話人: 総合研究所 田邊賢司テニユアトラック准教授)
6. <u>川内健史</u> “子宮内エレクトロポレーション法を用いた脳皮質形成の細胞生物学的解析” 分子細胞機能学 (生化学第二) セミナー、新潟大学医学部、新潟、2013 年 10 月 2 日 (世話人: 分子細胞機能学 (生化学第二) 教室 武内恒成准教授)
7. <u>川内健史</u> “脳皮質形成のメカニズムの細胞生物学的理解” 難研セミナー/難治疾患共同研究拠点セミナー、東京医科歯科大学、東京、2013 年 4 月 25 日 (世話人: 発生再生生物学分野 仁科博史 教授)
8. <u>川内健史</u> “エンドソームによる脳皮質形成の制御: 脳奇形との関連” 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会、シンポジウム “オルガネラの恒常性維持機構～疾患を見据えた細胞生物学的アプローチ～”、栃木、2014 年 3 月 27-29 日 (オーガナイザー: 名古屋大学 大崎雄樹 助教、福島医科大学 亀高諭 講師)
9. <u>Kawauchi T.</u> “Membrane traffic and glycosylation control neuronal migration during cerebral cortical development” International Symposium on Glyco-neuroscience, Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo, Japan. January 9-11, 2014.
10. <u>川内健史</u> “Rab21 によるカドヘリン輸送制御が脳皮質形成に果たす役割” 第 86 回日本生化学会大会、シンポジウム “メンブレントラフィックの新局面: 多様な細胞現象との連携による生理機能の制御”、横浜、2013 年 9 月 11-13 日 (オーガナイザー: <u>科学技術振興機構/慶應義塾大学 川内健史</u> 、首都大学 久永真市 教授)
11. <u>川内健史</u> 、鹿内弥磨、柚崎通介 “脳皮質形成における多段階の神経細胞移動における Rab21 の役割” 第 65 回日本細胞生物学会大会、シンポジウム “高次生命現象を支えるメンブレントラフィック研究の最前線”、愛知、2013 年 6 月 19-21 日 (オーガナイザー: 理化学研究所 大野博司教授、群馬大学 佐藤健教授)
12. <u>川内健史</u> “脳皮質形成における細胞接着分子の動態制御機構～メンブレントラフィック経路の多様な役割～” 共同利用・共同研究拠点セミナー、群馬大学生体調節研究所、群馬、2013 年 2 月 21 日 (世話人: 細胞構造分野 佐藤健 教授)
13. <u>Kawauchi T.</u> “Regulatory mechanisms for multi-step neuronal migration: Roles

of cell cycle-related proteins and cell adhesion molecules” APSN2012 (The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry), Symposium “Intracellular molecular mechanisms regulating neurogenesis and migration during cerebral cortical development”, Kobe, Japan. September 30 - October 2, 2012.

(Organizers: Tokyo Medical and Dental University. Itsuki Ajioka and PRESTO, JST/Keio University School of Medicine. Takeshi Kawauchi) .

14. 川内健史 “細胞内輸送・細胞接着・細胞骨格・細胞周期関連分子の協調作用による大脳皮質形成の制御メカニズム” 国立精神・神経医療研究センター 所内セミナー、小平、東京、2012年5月17日（世話人：病態生化学研究部 星野幹雄 研究部長）
15. 川内健史 “大脳皮質形成における多段階の神経細胞移動を制御する分子経路” 第44回神経解剖懇話会（第117回日本解剖学会総会・全国学術集会サテライトセミナー）、甲府、2012年3月26日
16. 川内健史、仲嶋一範 “齧歯類終脳の外套発生過程における細胞内小胞輸送の役割” 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会、シンポジウム“メンブレントラフィック研究の新展開”、甲府、2012年3月26-28日（オーガナイザー：福島医科大学 和栗聡 教授、大阪大学 原田彰宏 教授）
17. Kawauchi T. “Rab GTPases differentially regulate the endocytic trafficking and molecular metabolism of N-cadherin, contributing to multi-step cortical neuronal migration” Global COE Program Workshop 2011, Tokyo. February 17, 2012. (The Best Award for Excellent Paper : 最優秀論文賞受賞講演)
18. 川内健史 “細胞生物学的視点からみた大脳皮質形成における多段階の神経細胞移動のメカニズム” 第70回 Brain Club、慶應義塾大学医学部、東京、2012年2月3日（世話人：生理学教室 柚崎通介 教授）
19. Kawauchi T. “Endocytic regulation of N-cadherin promotes neuronal migration during cerebral cortical development” The 21st Hot Spring Harbor Symposium jointly with 9th Global COE International Symposium “Cell Migration in Biology and Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan. January 22-23, 2012.
20. 川内健史 “大脳皮質形成における神経細胞移動のメカニズム 一組織培養系を用いた阻害剤実験の確立とその応用” 第33回神経組織培養研究会、東京、2011年10月29日
21. Kawauchi T. “Endosomal trafficking regulates neuronal cell migration and adhesion” 第84回日本生化学会大会、Symposium “New horizon in organelle research”、京都、2011年9月21-24日（Organizers: 大阪大学 岡本浩二 准教授、群馬大学 佐藤健 教授）
22. Kawauchi T., Kazunori Nakajima. “Cellular insights into the locomotion mode of cortical neuronal migration” 第34回日本神経科学大会、Symposium “Dynamics of neuronal polarity formation and migration”、横浜、2011年9月14-17日（Organizers: 大阪大学 村上富士夫 教授、京都大学 見学美根子 准教授）

23. 川内健史 “低分子量 G タンパク質による細胞機能制御を介した大脳皮質形成のメカニズム” 徳島大学、徳島、2011 年 2 月 23 日（世話人：分子病態学分野 佐々木卓也 教授）
24. 川内健史 “発生期大脳皮質における神経細胞の移動と成熟の分子機構” 神戸大学大学院医学研究科、神戸、2010 年 12 月 3 日（世話人：分子生物学分野 片岡徹 教授）
25. Kawauchi T. “Cdk5 regulates the locomotion mode of neuronal migration during cerebral cortical development” International Symposium: Cell Cycle and Cell Differentiation -From A to Z-, Nagoya, Japan. November 4-6, 2010.
26. 川内健史 “*In vivo* 細胞生物学による神経細胞移動のメカニズムの解明” 第 28 回 脳科学グローバル COE 若手フォーラム、東北大学医学部、仙台、2010 年 9 月 24 日（世話人：膜輸送機構解析分野 福田光則 教授）
27. Kawauchi T. “Molecular and cellular mechanisms for the radial glial fiber-dependent locomotion mode of cortical neuronal migration” Global COE Liaison Laboratory regular seminar, Kumamoto University, Kumamoto, Japan. September 15, 2010.（世話人：神経分化学教室 田中英明 教授）

プレスリリース

1. 「脳神経細胞の特殊な移動様式を制御する仕組みの一端を解明」（2014 年 9 月 2 日）
<http://www.jst.go.jp/pr/info/info1043/index.html>
2. 「大脳皮質が作られる際に神経細胞が正しい位置まで動く仕組みを解明—脳疾患の原因究明と治療法の開発に前進—」（2010 年 8 月 26 日）
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20100826/index.html>