

平成21年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 1 4 6 0 3 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 特定領域研究 4. 研究期間 平成17年度～平成21年度
5. 課題番号 1 7 0 7 9 0 0 6
6. 研究課題名 G蛋白質シグナルを制御する新規分子群の同定と情報ネットワークにおける役割の解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
1 0 1 8 3 0 0 5	フリガナ:イトウ ヒロシ 伊東 広	バイオサイエンス研究科	教授

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名
9 0 2 1 2 2 3 2	フリガナ:ミズノ リカズ 水野 憲一	バイオサイエンス研究科	助教
2 0 3 0 6 1 1 1	フリガナ:タカノ カンジ 多胡 憲治	バイオサイエンス研究科	助教
	フリガナ:		
	フリガナ:		
	フリガナ:		

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

(1) 血小板凝集の阻害剤として土壌細菌培養液から見出された YM-254890 の阻害機構の詳細を、精製 G 蛋白質を用いた生化学的、構造生物学的、そして変異体を用いた細胞生物学的解析から明らかにした。YM-254890 は Gq の α サブユニットの二つのドメインをつなぐリンカー部位に挟まれたくぼみに結合し、GDP 結合体を安定化することで GDP の遊離を阻害するというまったく新しいタイプの G 蛋白質阻害剤であることが判明した。この YM-254890 結合部位は全ての G 蛋白質 α サブユニットにおいて同様にくぼみとして存在しており、G 蛋白質の活性化段階で 2 つのドメインが離れて GDP を遊離するために必要な空間であることが示唆された。(2) 線虫の Ric-8 に相同する哺乳動物の 2 つの Ric-8 (Ric-8A, Ric-8B) のうち、Ric-8A が GEF として G 蛋白質シグナルの促進因子として働くことは先に私共の研究から示されていたが、Ric-8B の機能はほとんど明らかとなっていなかった。本年度、Ric-8B がアデニル酸シクラーゼを活性化する Gs の α サブユニットと相互作用し、その α サブユニットのエピキチン化を阻害することで蛋白質分解を抑制し、G 蛋白質の量的制御を行うという新しいタイプの G 蛋白質制御分子であることを明らかにした。(3) G 蛋白質の $\beta\gamma$ サブユニットにより活性化され Rac-GEF として働く P-Rex1 の PKA によるリン酸化部位を 3 カ所同定した。そのうち 650 番目のセリンがリン酸化されると G 蛋白質 $\beta\gamma$ サブユニットが相互作用するために必要な P-Rex1 分子内のドメイン/ドメイン相互作用が阻害され G 蛋白質による活性化を受けない不活性型になることを *in vitro* で証明した。また、実際 650 番目のリン酸化を特異的に認識するリン酸化ペプチド抗体を作成し、好中球における活性酸素産生の抑制と相関してこのリン酸化が起こることを明らかにした。

10. キーワード

- | | | |
|-------------------|---------------------|----------------|
| (1) <u>シグナル伝達</u> | (2) <u>新規分子プローブ</u> | (3) <u>薬理学</u> |
| (4) <u>G 蛋白質</u> | (5) _____ | (6) _____ |
| (7) _____ | (8) _____ | (裏面に続く) |

11.研究発表（平成21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（7）件 うち査読付論文 計（6）件

著者名	論文標 題			
Yusuke Nagai	Ric-8B stabilizes the alpha subunit of stimulatory G protein by inhibiting its ubiquitination			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biol. Chem.	有	285	2010	11114-11120

著者名	論文標 題			
Takao Kimura	Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biol. Chem.	有	285	2010	4387-4397

著者名	論文標 題			
Takahiko Kobayashi	p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Int. J. Cancer	有	127	2010	In press

著者名	論文標 題			
Megumi Funakoshi-Tago	Licochalcone A potently inhibits TNF α -induced NF- κ B activation through the direct inhibition of IKK activation			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Mol. Pharmacol.	有	76	2009	745-753

著者名	論文標 題			
Asuka Nakata	G-protein signalling negatively regulates the stability of aryl hydrocarbon receptor			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
EMBO reports	有	10	2009	622-628

著者名	論文標 題			
Norikazu Mizuno	Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Neurosignals	有	17	2009	42-54

著者名	論文標 題			
西村明幸	G蛋白質シグナルを調節する新規プローブ			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
細胞	無	42	2010	92-95

〔学会発表〕 計（6）件 うち招待講演 計（2）件

発表者名	発表標 題	
永井 裕介	Ric-8B accelerates Gs signaling through the stabilization of the α subunit of stimulatory G protein	
学会等名	発表年月日	発表場所
The American Society for Cell Biology 49th annual meeting	2009年12月7日	San Diego, CA

発表者名	発表標題		
西村明幸	Structural basis of a novel targeting site for the specific inhibition of heterotrimeric G proteins		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009年12月9日	神奈川	

発表者名	発表標題		
吉田真奈美	G蛋白質シグナルによるdoublecortinのリン酸化と細胞遊走の解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第82回日本生化学会大会	2009年10月22日	兵庫	

発表者名	発表標題		
永井 裕介	三量体G蛋白質G α sのユビキチン化はRic-8Bとの結合により抑制される		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第82回日本生化学会大会	2009年10月24日	兵庫	

発表者名	発表標題		
伊東 広	G蛋白質シグナルを調節する新規分子の作用		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第82回日本生化学会大会	2009年10月23日	兵庫	

発表者名	発表標題		
伊東 広	3量体G蛋白質を標的とした薬剤の作用機構		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第9回日本蛋白質科学会年会	2009年5月22日	熊本	

〔図書〕 計 (1) 件

著者名	出版社		
Norikazu Mizuno	Landes Bioscience		
	書名	発行年	総ページ数
	Adhesion GPCRs: Structure to Function	2010	111

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

<http://bsw3.naist.jp/itoh/home/index.html>