

様式 C-7-1

平成19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	<small>ツガナ イトウ, ヒロシ</small> 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	<small>ツガナ ミズノ, ノリカズ</small> 水野, 憲一	バイオサイエンス研究科	助教
	<small>ツガナ</small>		

9. 研究実績の概要(国立情報学研究所でデータベース化するため、600字～800字で記入。図、グラフ等は記載しないこと。)

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。

G蛋白質は、細胞内外の刺激に応答してGDPの結合した不活性型からGTPの結合した活性型へと転換し、下流へシグナルを伝える情報転換因子である。ホルモン、神経伝達物質の情報伝達にとどまらず細胞の分化・増殖、小胞輸送、接着・形態形成や翻訳の制御因子として多彩な細胞機能に介在することが明らかにされてきた。本研究では、G蛋白質と相互作用してG蛋白質シグナルを制御する新規分子群を同定して、その詳細な分子機構を明らかにすること、さらに新規分子群の動的制御機構、細胞・組織レベルでの生理的役割を解明し、細胞内情報ネットワークの新たな構築を図ることを目的としている。本年度、以下の研究成果が得られた。(1) 大脳皮質形成異常の原因遺伝子であるオーファンG蛋白質共役受容体GPR56の細胞外ドメインに対する抗体を作成し、胎児脳切片を用いた免疫組織化学的解析および神経前駆細胞のウェスタン解析を行い、GPR56が細胞外のGPSドメインで切断された成熟体として神経前駆細胞の膜表面に発現していることを示した。さらにGPR56が3量体G蛋白質G12/13を介してRhoの活性化、そしてアクチン細胞骨格系の再編成、SRE、NF-κBを介した転写活性化を誘導することを明らかにした。また、G12/13-Rhoの経路を介してGPR56が神経前駆細胞の遊走を負に制御していることを見出した。(2) 好中球の活性酸素産生系の重要な因子であるRacを活性化するグアニヌクレオチド交換因子P-Rex1の活性調節機構を種々の変異体を用いて解析を行った。その結果、G蛋白質βγサブユニットによるP-Rex1の活性化にはP-Rex1の分子内に存在するIP4Pドメインと2<sup>nd</sup> DEP/1<sup>st</sup> PDZドメインの相互作用が必須であること、またこのドメイン間相互作用がPKAによるリン酸化により阻害されP-Rex1の活性抑制が起こる可能性を示した。(3) Gq特異的な阻害剤YM-254890とGq蛋白質との複合体の結晶を得ることに成功し、X線結晶構造解析を行い複合体の立体構造を明らかにした。

※ 成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調査(A4判縦長横書1枚)を添付すること。

10. キーワード

- |            |          |         |
|------------|----------|---------|
| (1) シグナル伝達 | (2) 生体分子 | (3) 薬理学 |
| (4) G蛋白質   | (5)      | (6)     |
| (7)        | (8)      | (裏面に続く) |

## 11.研究発表（平成19年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（3）件

著者名	論文標題			
Y. Sugawara	The lipid raft proteins flotillins/reggies interact with Galphaq and are involved in Gq-mediated p38 mitogen-activated protein kinase activation through tyrosine kinase			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Cell. Signal.	有	19	2007	1301-1308

著者名	論文標題			
T. Iguchi	Orphan G protein-coupled receptor GPR56 regulates neural progenitor cell migration via a Galpha 12/13 and Rho pathway			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biol. Chem.	有	in press	2008	

著者名	論文標題			
D. Urano	Domain-domain interaction of P-Rex1 is essential for the activation and inhibition by G protein betagamma subunits and PKA			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Cell. Signal.	有	in press	2008	

〔学会発表〕 計（6）件

発表者名	発表標題	
Akiyuki Nishimura	A novel type of G protein inhibitor, YM-254890, acts as a Gq-specific guanine nucleotide dissociation inhibitor via the switch I region of Galpha subunit	
学会等名	発表年月日	発表場所
Experimental biology 2007	2007年5月1日	Washington, DC

発表者名	発表標題	
Tokuichi Iguchi	GPR56 regulates Neuronal Progenitor Cell Migration through G12/13 and Rho Axis	
学会等名	発表年月日	発表場所
The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting	2007年12月2日	Washington, DC

発表者名	発表標題	
猪口 徳一	GPR56はG12/13とRhoを介して神経幹細胞の遊走を制御する	
学会等名	発表年月日	発表場所
第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会 合同大会	2007年12月13日	横浜

発表者名	発表標題	
多胡 憲治	Dynamic subcellular localization of atypical small GTPase kappaB-Ras and its possible contribution to oncogenic signals	
学会等名	発表年月日	発表場所
第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学会大会 合同大会	2007年12月13日	横浜

発表者名	発表標題	
中田 飛鳥	Gタンパク質シグナルによるダイオキシン受容体シグナル抑制機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所

第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学学会大会合同大会	2007年12月13日	横浜
---------------------------------	-------------	----

発表者名	発表標題	
永井 裕介	Ric-8B, a novel heterotrimeric G protein-binding protein, regulates Gs protein levels via modulating the ubiquitin-proteasome pathways	
学会等名	発表年月日	発表場所
第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学学会大会合同大会	2007年12月13日	横浜

【図書】 計 ( 1 ) 件

著者名	出版社		
浦野 大輔	日本薬理学雑誌		
書名	発行年	総ページ数	
三量体Gタンパク質	2 0 0 8	in press	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出願】 計 ( 1 ) 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
Gタンパク質共役受容体に対する機能抗体およびその応用	伊東広、水野憲一、多胡憲治、猪口徳一、永野孝典	国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学	特願2007-284829	2007/11/01	国内

【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。

--