

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 基盤研究 (C)      4. 研究期間 平成18年度～平成19年度
5. 課題番号 1 8 5 9 0 0 5 6
6. 研究課題名 大脳皮質形成におけるGタンパク質シグナル

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
9 0 2 1 2 2 3 2	フガナ ミズノ、ノリカズ 水野 憲一	バイオサイエンス研究科	助教

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
	フガナ		

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。

申請者は、大脳皮質におけるGタンパク質共役受容体GPCRの役割を調べるためにGPR56の機能解析を行った。GPR56は前頭頂項多少脳回症の脳疾患患者からその変異がみつかり、大脳皮質形成においてその関連性が示唆されているオープンGPCRである。GPR56細胞外ドメインのリコンビナントタンパク質を調製し、これを抗原として抗体の作製を行った。作製した抗体を用いてGPR56の胎生マウス脳における発現を調べたところ、神経幹細胞が存在する脳質下帯に多く発現することが確認された。また培養神経前駆細胞において、GPR56の過剰発現は遊走を阻害することがわかった。GPR56のシグナル伝達系を調べるために、GPR56過剰発現系とレポーターアッセイを用いた解析を行った結果、GPR56がG12/13およびRhoを介したシグナル伝達を行うこと、またこのシグナルが神経前駆細胞の遊走を阻害することが明らかとなった。さらにGPR56に対する抗体は、GPR56を介したシグナル伝達系を増加させ、神経前駆細胞の遊走阻害効果を促進する機能抗体として作用することがわかった。前頭頂項多少脳回症という遺伝性疾患との関連から注目されているGPR56の機能として、神経前駆細胞の遊走抑制をin vitroにおいて初めて示し、さらにG12/13およびRhoのシグナル伝達系が神経前駆細胞の遊走制御に関わるということを示した。申請者らは、すでにGqシグナルが神経前駆細胞の遊走制御に関わることを示しているが、異なるGタンパク質シグナルが神経前駆細胞の遊走に関わっていることを示唆することができた。さらに、GPR56抗体が機能抗体として作用することは、GPCRに対する抗体が抗体医薬として有用であることを示す一例として、発展性のある意義ある結果と思われる。

※ 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書(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) 神経科学      (3) 脳・神経
- (4) 薬学      (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（2）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	

〔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回日本生化学会大会合同大会	2007年12月13日	横浜

〔図書〕 計（ 0 ）件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	
	■ ■ ■		

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。

--