

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 19 年度 ～ 平成 20 年度
5. 課題番号 1 9 0 3 6 0 1 3
6. 研究課題名 新規活性調節因子による三量体G蛋白質制御機構の構造学的解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
9 0 2 1 2 2 3 2	<small>フリガナ</small> 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
1 0 1 8 3 0 0 5	<small>フリガナ</small> イトウ, ヒロシ 伊東, 広	バイオサイエンス研究科	教授
	<small>フリガナ</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。

線虫の遺伝学的解析から、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に耐性を持つ変異体の原因遺伝子として同定された Ric-8 は、哺乳類ではホモログが 2 つ存在することから Ric-8A、Ric-8B と呼ばれている。Ric-8A と Ric-8B は $G\alpha$ のサブクラスに対する特異性が異なり、Ric-8A は $G\alpha_q$ 、 $G\alpha_i$ 、 $G\alpha_{12/13}$ と、Ric-8B は $G\alpha_q$ 、 $G\alpha_s$ と相互作用する。また、生化学的解析により Ric-8A は *in vitro* でグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として機能し、Gタンパク質サイクルを調節することが示されている。一方、Ric-8B は生化学的、生理的機能が不明である。われわれは Ric-8B を培養細胞に過剰発現させることにより、内在性の $G\alpha_s$ タンパク質量が上昇することを見出し、そのメカニズムを明らかにすることを目的に研究を行った。shRNA を用いて内在性 Ric-8B をノックダウンすると $G\alpha_s$ タンパク質量は減少した。逆に Ric-8B を過剰発現させると $G\alpha_s$ タンパク質量は増加した。このような現象は他の $G\alpha$ では見られなかったことから、Ric-8B は特異的に $G\alpha_s$ の細胞内タンパク質量を正に制御することが示唆された。 $G\alpha_s$ mRNA 発現量は Ric-8B 過剰発現によって影響されなかったことから、Ric-8B による $G\alpha_s$ の制御は転写レベルでの制御ではないことが示された。また、培養細胞をプロテアソーム阻害剤 MG132 により内在性 $G\alpha_s$ タンパク質量が上昇すること、細胞内において $G\alpha_s$ のユビキチン化が検出されたことから、 $G\alpha_s$ は細胞内においてユビキチン-プロテアソーム系による制御を受けることが明らかになった。さらに $G\alpha_s$ のユビキチン化は Ric-8B の過剰発現により抑制された。これらのことから、Ric-8B が $G\alpha_s$ のユビキチン化を抑制することにより $G\alpha_s$ タンパク質量を正に制御することが示唆された。

※ 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) 生体分子 (3) 薬理学
- (4) 三量体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			
浦野 大輔	三量体Gタンパク質			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
日本薬理学雑誌	無	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。

--