

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 14603 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(B) 4. 研究期間 平成19年度～平成20年度
5. 課題番号 19370055
6. 研究課題名 新しいタイプのGタンパク質共役受容体の機能解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
10183005	<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
90212232	<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
20306111	<small>ツガナ タゴ, ケンジ</small> 多胡, 憲治	バイオサイエンス研究科	助教
	<small>ツガナ</small>		
	<small>ツガナ</small>		
	<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。

細胞膜を7回貫通する構造を特徴とするGタンパク質共役受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）は、ホルモン、神経伝達物質、光、匂いなど数多くの細胞外シグナルを認識して、そのシグナルを細胞内へ伝える重要な役割を担っている。ゲノム解析から、ヒト全遺伝子の数%を占める1000近いメンバーからなるGPCRスーパーファミリーの存在が明らかとなったが、そのうちリガンドが不明のオーファン受容体が200以上残っている。オーファン受容体の中にAdhesion GPCRと呼ばれる一群のファミリーが見出され、その中の一つGPR56が脳皮質形成に関与することが示唆されている。本研究では、この新しいタイプのGPCRであるGPR56の構造と機能の解明を目指して研究を実施した。まずGPR56の細胞外ドメインをSf9/昆虫細胞発現系を用いて調製したのち、それを抗原として抗体を作成した。一方GPR56を過剰発現させるアデノウイルス、およびGPR56をknock downさせるためのsmall hairpin GPR56 RNA発現アデノウイルスを構築した。抗GPR56抗体を用いてGPR56タンパク質の発現を組織、細胞レベルで調べたところ、神経幹細胞、神経前駆細胞の細胞膜表面に細胞外領域の膜近傍にあるGPSドメインで切断を受けた成熟フォームとして存在していることが明らかとなった。また、GPR56が3量体Gタンパク質G12/13を介して低分子量GTP結合タンパク質Rhoの活性化、そしてアクチンフィラメントの再編成、SRE、NF-κBを介した転写を活性する能力を有することが判明した。実際に、神経前駆細胞を用いた実験から、GPR56がG12/13-Rhoのシグナル経路を介して神経前駆細胞の遊走を負に制御することが明らかとなった。さらに調製した抗GPR56抗体がリガンドの代役となるアゴニスト活性を有する機能抗体であることを見出した。このようにオーファンGPCR受容体に対してアゴニスト様に働く抗体作成が有用であることが初めて明らかにしたことは、今後のGPCRの研究およびGPCRを標的とした創薬に大きな貢献を与えるものと思われる。

※ 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) 生体分子 | (3) 薬理学 |
| (4) G蛋白質共役受容体 | (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				
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（2）件

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	

〔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		2008	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。

--