

平成23年度科学研究費助成事業（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(B)      4. 研究期間 平成21年度～平成23年度
5. 課題番号 

2	1	3	7	0	0	5	6
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 新しいGタンパク質共役受容体ファミリー分子の解析

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	イトウ 伊東	ヒロシ 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	ミズノ 水野	ノリカズ 憲一	バイオサイエンス研究科		助教
2	0	3	0	6	1	1	1	タゴ 多胡	ケンジ 憲治	バイオサイエンス研究科		助教

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。

ホルモン、神経伝達物質、匂い物質、味物質、光など数多くの細胞外のシグナルは細胞膜表面に存在するGタンパク質共役受容体（GPCR）を介して情報を中心に伝え、様々な細胞応答を引き起こす。GPCRはヒトにおいて千種類近く存在することがゲノム解析より明らかとなっているが、未だリガンドが見つかっていないオーファン受容体が200種類以上存在する。昨年までの研究成果を継続発展させるために、オーファン GPCR に属する GPR56, Latrophilin1, LGR5 に対するモノクローナル抗体や種々の変異体の作成を進め、これらの GPCR の構造と機能の解析を行った。その結果、ヒト GPR56 を介してヒトグリア腫細胞 U87 の遊走を阻害するマウスモノクローナル抗体が2種類得られた。その阻害効果は Gq 特異的な阻害剤 YM-254890 処理により抑制されることが判明した。次いで遊走阻害効果を示す抗体による細胞内カルシウムの上昇が認められた。先にマウス GPR56 を活性化する抗体による神経前駆細胞の遊走阻害は G12/13→Rho 経路を介することを明らかにしていたが、ヒトグリア腫細胞の遊走阻害においては異なる細胞内情報伝達系が働いていることが示唆された。ヒト GPR56 にはいくつかのバリエーションがあるため、その構造上の差異が機能に関係するかどうか、バリエーションやヒトとマウスの GPR56 キメラを作成し、それぞれの機能を調べている。一方、細胞外ドメイン（ECD）を欠損した GPR56 ΔECD, Latrophilin1 ΔECD が恒常的活性型として働き、Latrophilin1 ECD を共発現させるとそれらの活性が抑制されることが判明した。異なる Adhesion GPCR の別々のドメイン間が相互作用してシグナルを形成している可能性が示唆されたため、さらに検証するために Latrophilin1 ECD タンパク質の調製を行った。また LGR5 の ECD リコンビナントタンパク質を調製し、マウスに免疫することで LGR5 ECD を認識する抗体を産生するいくつかのハイブリドーマを得ることに成功した。今後、これらのツールを用いて新規 GPCR ファミリーの活性化機構と生理機能が明らかになることが期待されます。

10. キーワード

- (1) シグナル伝達                      (2) Gタンパク質共役受容体      (3) 機能抗体                      (4)
- (5)    (6)    (7)    (8)

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。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。  
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分)
(理由)

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。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。

--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

【雑誌論文】 計 (3) 件      うち査読付論文 計 (3) 件

著者名	論文標題				
Funakoshi-Tago M., et al.	Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Int. Immunopharmacol.	有	11	2   0   1   1	1150-1159	
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
DOI 10.1016/j.intimp.2011.03.012					

著者名	論文標題				
Sumi K., et al.	Aurora kinase A critically contributes to the resistance to anti-cancer drug cisplatin in JAK2 V617F mutant-induced transformed cells				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
FEBS Lett.	有	585	2   0   1   1	1884-1890	
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
DOI 10.1016/j.febslet.2011.04.068					

著者名	論文標題				
Kamishimoto J, et al.	Akt activation through the phosphorylation of erythropoietin receptor at tyrosine 479 is required for myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant-induced cellular transformation				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Cell. Signal.	有	23	2   0   1   1	849-856	
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
DOI 10.1016/j.cellsig.2011.01.009					

〔学会発表〕計(5)件 うち招待講演 計(1)件

発表者名	発表標 題		
多胡 憲治	Functional involvement of an atypical nuclear-cytoplasmic small GTPase kB-Ras in oncogenic signaling pathway		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
第34回 日本分子生物学会	2011年12月4日	横浜市	

発表者名	発表標 題		
太田 茂之	Glycosylation of GPR56 extracellular domain affects on the signaling and the GPS cleavage		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
第34回 日本分子生物学会	2011年12月4日	横浜市	

発表者名	発表標 題		
佐々井 直人	N-terminal fragment of Latrophilin1 negatively regulates the adhesion GPCR-induced signals		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
第34回 日本分子生物学会	2011年12月4日	横浜市	

発表者名	発表標 題		
伊東 広	New insight into the regulatory mechanism of G protein signaling		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
第84回 日本生化学会	2011年9月22日	京都市	

発表者名	発表標 題		
多胡 憲治	Gタンパク質シグナルにより制御されるSUMO化とその分子機構の解析		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
第84回 日本生化学会	2011年9月24日	京都市	

〔図 書〕計(0)件

著者名	出版 社		
	書 名	発行年	総ページ数

14. 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
				出願年月日	

15. 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/>