

平成21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) (一般) 4. 研究期間 平成21年度～平成23年度
5. 課題番号 2 1 5 9 0 0 9 4
6. 研究課題名 大脳皮質形成におけるGタンパク質共役受容体シグナルの機能抗体を用いた解析

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	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

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。

大脳皮質組織培養による神経前駆細胞アッセイシステムを用いて、神経前駆細胞の radial migrationにおけるGPCRの機能を解析した。われわれはすでに培養神経前駆細胞を用いてエンドセリンがGqシグナルを介して細胞遊走を抑制することを報告しているが、細胞遊走のどの過程に作用して遊走を阻害しているのか明らかになっていない。本研究において、培養神経前駆細胞および大脳皮質組織培養によるタイムラプス顕微鏡を用いた解析により、神経前駆細胞の細胞同士の接着性を高めることで遊走を阻害していることが示唆された。また、リガンド未知であるGPR56は、機能抗体によりG12/13を介して同様に遊走を阻害するが、その機構も検討中である。一方、Gsシグナルは神経前駆細胞の遊走を促進することを見出した。Gタンパク質サイクルを調節する因子として、Ric-8が報告されている。Ric-8AはGqやGiと相互作用し、Gアニンヌクレオチド交換因子として作用することが報告されているが、Gsと相互作用するRic-8Bの機能はまだ不明であった。われわれは、Ric-8BはRic-8Aとは異なり、Gsと相互作用することでプロテオソーム系におけるGsの分解を阻害する働きがあることを新たに見出し、Gsシグナルの調節に関与することを報告した。また、Gsシグナルからどのような機構で神経前駆細胞の遊走を促進するかを検討するため、微小管結合タンパク質Doublecortinに注目して解析を行った。その結果、Gs、cAMP、PKAの経路によりDoublecortinがリン酸化され、遊走を促進することが示唆された。また、Gs、Gq、G12/13と共役し、神経前駆細胞の遊走を制御する可能性のあるGPCRに関して、発現の確認、また機能を解析するとともに、抗体作製を遂行中である。

10. キーワード

- (1) 神経科学 (2) 脳・神経 (3) 薬学
- (4) _____ (5) _____ (6) _____
- (7) _____ (8) _____

(裏面に続く)

11.研究発表（平成21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 2 ）件 うち査読付論文 計（ 2 ）件

著者名	論文標 題			
Nagai Y, Nishimura A, Tago K, Mizuno N, Itoh H.	Ric-8B stabilizes the alpha subunit of stimulatory G protein by inhibiting its ubiquitination.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J Biol Chem.	有	285	2010	11114-111120

著者名	論文標 題			
Nakata A, Urano D, Fujii-Kuriyama Y, Mizuno N, Tago K, Itoh H.	G-protein signalling negatively regulates the stability of aryl hydrocarbon receptor.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
EMBO Rep.	有	10	2010	622-628

著者名	論文標 題			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁

〔学会発表〕 計（ 3 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発表者名	発表標 題	
吉田真奈美、水野憲一、多胡憲治、伊東 広	Gタンパク質シグナルによるdoublecortinのリン酸化と細胞遊走の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第82回日本生化学会大会	2009年10月22日	神戸国際会議場

発表者名	発表標 題	
永井裕介、西村明幸、多胡憲治、水野憲一、伊東広	三量体Gタンパク質G α sのエピキチン化はRic-8Bとの結合により抑制される	
学会等名	発表年月日	発表場所
第82回日本生化学会大会	2009年10月24日	神戸国際会議場

発表者名	発表標 題	
Yusuke Nagai, Akiyuki Nishimura, Kenji Tago, Norikazu Mizuno, Hiroshi Itoh	Ric-8B accelerates Gs signaling through the stabilization of the α subunit of stimulatory G protein	
学会等名	発表年月日	発表場所
The American Society for Cell Biology 49th annual meeting	2009年12月7日	San Diego, CA, USA

〔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（ 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

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。

--