様 式 C－７－１

平成２２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(B)一般　　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 ヒロシ 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
9 0 2 1 2 2 3 2	ミズノ ノリカズ 水野 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 ケンジ 多胡 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ﾃﾞｰﾀﾍﾞｰｽ化するため、図、ｸﾞﾗﾌ等は記載しないこと。

Gタンパク質共役受容体（GPCR）はホルモンや神経伝達物質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ことで様々な生理機能に関与することが知られている。ヒトゲノム解析から1000近いGPCRが存在することが判明しているが、そのうちリガンド不明のオーファン受容体が200以上残っており、その活性化の仕組みや生理機能の解明が大きな課題として残っている。本年度は大脳皮質形成および癌細胞の悪性度との関係が示唆されているGPR56、神経伝達物質放出作用を示すクモ毒latrotoxinの受容体として見出されたlatrophilin、そして小腸幹細胞のマーカータンパク質として注目を集めているLGR5、以上の３種類のオーファンGPCRに関する研究を行った。ヒトおよびマウスのGPR56に対する種々のモノクローナル抗体を作成した。先に得られていたヒトGPR56に対するモノクローナル抗体17CCの他にいくつもの新たなモノクローナル抗体が得られ、その中には17CCと同様にGPR56を活性化し、ヒトグリア腫細胞U87の遊走を抑制する抗体、またGPR56を認識はするが特にシグナル系に影響を与えない抗体が得られた。一方、GPR56細胞外ドメインをレジンに結合させたアフィニティカラムを用いて見出したGPR56結合分子の候補となる基底膜プロテオグリカンが確かに細胞表面でGPR56の細胞外ドメインと結合することが判った。またヒトケラチノサイト細胞HaCaTでLatrophilinが発現していることを見出し、latrotoxin処理によりHaCaT細胞内のcAMP蓄積量が増大すること、またHEK293細胞にlatrophilinを発現させるとCREを介した転写活性化が起こることが判明した。またLGR5が神経幹細胞で発現していることをイムノブロットと組織染色から確認するとともに、LGR5発現プラスミドを作成し、LGR5の発現によりNF-κBおよびCREを介した転写活性が亢進することが明らかとなった。

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)

（裏面に続く）

11.研究発表（平成２２年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（　４　）件　　うち査読付論文　計（　４　）件

著　者　名	論　文　標　題			
Akiyuki Nishimura	Structural basis for the specific inhibition of heterotrimeric Gq protein by a small molecule			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Proc. Natl. Acad. Sci. USA	有	107	2010	13666-13671

著　者　名	論　文　標　題			
Kenji Tago	kB-Ras is a nuclear-cytoplasmic small GTPase that inhibits the NF-kB activation through the suppression of transcriptional activation of p65/RelA			
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	30622-30633

著　者　名	論　文　標　題			
Jun Kamishimoto	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
Cellular Signalling	有	23	2011	849-856

著　者　名	論　文　標　題			
Takahiko Kobayashi	p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Int. J. Cancer	有	128	2011	304-318

〔学会発表〕 計（　５　）件　　うち招待講演　計（　１　）件

発　表　者　名	発　表　標　題	
水野憲一	Multi-regulation of neuronal progenitor migration by G protein signaling	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
American Society for Neurochemistry 42nd Annual Meeting	2011月3月22日	St. Louis, USA

発　表　者　名	発　表　標　題	
鳥山真奈美	Phosphorylation of doublecortin by G protein-PKA signaling regulates neuronal progenitor cell migration	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
American Society for Neurochemistry 42nd Annual Meeting	2011月3月20日	St. Louis, USA

発　表　者　名	発　表　標　題	
伊東　広	Chemoprevention Targeted on Signal Transduction	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
The International syposium on Chemoprevention for Health and Beauty	2010月10月9日	Yogyakarta, Indonesia

発　表　者　名	発　表　標　題	
水野憲一	大脳皮質形成における神経前駆細胞移動のG蛋白質シグナルによる多重制御機構	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会	2010月12月10日	神戸

発　表　者　名	発　　表　　標　　題	
鳥山真奈美	DoublecortinのリンGs酸化を介したGs-PKAシグナルによる神経前駆細胞の遊走促進	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会	2010月12月10日	神戸

〔図　書〕　計（　１　）件

著　者　名	出　版　社	
Norikazu Mizuno	Landes Bioscience	
書　　名	発 行 年	総ページ数
Adhesion GPCRs: Structure to Function	2010	111

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。

http://bsw3.naist.jp/itoh/home/index.html