

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(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	ミズノ 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。

大脳皮質形成期の神経前駆細胞遊走におけるGPCRの機能を解析することを目的に、本年度は培養神経前駆細胞を用いてGsシグナルが細胞遊走を促進する機構を解明することに重点をおき実験を進めた。まず微小管結合タンパク質Doublecortin (DCX) に注目して解析を行った。神経前駆細胞の内在性DCXをアデノウイルスを用いてshRNAによりノックダウンし、さらに、DCXの疑似リン酸化型変異体および非リン酸化型変異体を神経前駆細胞を過剰発現させ、ボイデンチャンバー法により遊走能を評価した。その結果、野生型DCXを発現すると、アデニル酸シクラーゼ活性化剤であるForskolin (Fsk) 依存的な遊走促進がみられ、その効果はPKA阻害剤により抑制された。一方、非リン酸化型変異体ではFskによる遊走促進がみられなかった。疑似リン酸化型変異体はFskによる刺激がなくても遊走促進がみられ、さらにPKA阻害剤はこの促進効果を抑制しなかった。このことから、Gs、cAMP、PKAの経路によりDCXがリン酸化され、遊走を促進することが示唆された。次にDCXリン酸化の微小管における機能を解析した。その結果、PKAシグナルはDCXの微小管への親和性を減少させ、また野生型に比べ、リン酸化型変異体はチューブリン重合能が減少していることが明らかとなった。しかし、PKAシグナルによるリン酸化DCXの微小管に対する効果だけでは、遊走能促進効果が説明できず、アクチン系に対する効果を調べたところ、リン酸化DCXは、ラメリポディア形成を促進し、さらにその運動性を増加させることがわかった。

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22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			
Nishimura A, Kitano K, Takasaki J, Taniguchi M, Mizuno N, Tago K, Hakoshima T, Itoh H.	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			
Tago K, Funakoshi-Tago M, Sakinawa M, Mizuno N, Itoh H.	kB-Ras is a nuclear-cytoplasmic small GTPase that inhibits the NF- κ B activation through the suppression of transcriptional activation of p65/R κ LA			
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			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁

〔学会発表〕 計（4）件 うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題	
水野憲一、鳥山真奈美、多胡憲治、伊東 広	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 合同大会（BMB2010）	2010年12月7,10日	神戸

発表者名	発表標題	
鳥山真奈美、水野憲一、多胡憲治、伊東 広	Doublecortinのリン酸化を介した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 合同大会（BMB2010）	2010年12月10日	神戸

発表者名	発表標題	
Norikazu Mizuno, Manami Toriyama, Kenji Tago, Hiroshi Itoh.	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年3月22,23日	St. Louis, Missouri U.S.A

発表者名	発表標題	
Manami Toriyama, Norikazu Mizuno, Kenji Tago, Hiroshi Itoh.	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年3月20,21日	St. Louis, Missouri U.S.A

〔図 書〕 計 (1) 件

著 者 名	出 版 社		
Norikazu Mizuno, and Hiroshi Itoh	LANDES BIOSCIENCE		
書 名	発 行 年	総ページ数	
Adhesion-GPCRs Structure to Function CHAPTER 14: Signal transduction mediated through adhesion-GPCRs	2 0 1 0	9	

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。

--