

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（C） 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	ノリカズ 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。

われわれは、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化因子PACAPがGsシグナルを介してタンパク質リン酸化酵素（PKA）活性化し、微小管結合タンパク質Doublecortin（DCX）をリン酸化することが細胞遊走促進を引き起こす要因であることを見いだした。DCXリン酸化の微小管における機能を解析したところ、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、DCX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。ラメリポディアの形成は、Racの活性化によって行われる。Racの優性抑制型変異体を発現させたところ、リン酸化DCXによるラメリポディアの形成は阻害された。さらにRacの活性化をPAK-CRIBを用いたプルダウン法により検出した。培養神経前駆細胞をPACAPで刺激するとRacの活性化がみられ、この活性化はPKA阻害剤により抑制された。またPACAPによるRacの活性化はDCXのノックダウンにより抑制された。また、Racの活性化はDCXリン酸化変異体によってもみられた。これらの結果から、Gs-PKAシグナル伝達系がDCXのリン酸化を介してRacを活性化することがわかった。さらに、リン酸化DCXがRacのグアニンヌクレオチド交換因子であるAsef-2と相互作用することを見いだした。以上の結果から、微小管結合タンパク質として微小管の機能を調節するDCXが、Gタンパク質シグナルによりリン酸化されることで、微小管から離れ、Racを介してアクチン繊維のダイナミクスを調節するという新しい機構を見いだした。

10. キーワード

- | | | | |
|----------|----------|--------|-----|
| (1) 神経科学 | (2) 脳・神経 | (3) 薬学 | (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 (1) 件 うち査読付論文 計 (1) 件

著者名	論文標題						
Toriyama M, Mizuno N, Fukami T, Iguchi T, Toriyama M, Tago K, Itoh H.	Phosphorylation of doublecortin by protein kinase A orchestrates microtubule and actin dynamics to promote neuronal progenitor cell migration						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
J. Biol Chem	有	287	2	0	1	2	12691-12702
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1074/jbc.M111.316307							

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	
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

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	
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

〔学会発表〕計 (9) 件 うち招待講演 計 (0) 件

発表者名	発表標 題	
Manami Toriyama, Norikazu Mizuno, Tokuichi Iguchi, Michinori Toriyama, Takashi Fukami, Kenji Tago, Hiroshi Itoh	Doublecortin orchestrates microtubule and actin dynamics to promote neuronal progenitor cell migration in a manner dependent on phosphorylation by PKA	
学会等名	発表年月日	発表場所
2011 Annual meeting, ASCB	2011年12月4日	DENVER, U.S.A.

発表者名	発表標 題	
Kenta Takami, Takuma Kanesaki, Akiyuki Nishimura, Yusuke Nagai, Kenji Tago, Norikazu Mizuno, Naoyuki Fuse, Hiroshi Itoh	Analysis of non-receptor type of G protein regulator Ric-8 involved in Drosophila gastrulation	
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16日	神奈川県横浜市

発表者名	発表標 題	
Naoto Sasai, Jyunkyu Kang, Shigeyuki Ohta, Kenji Tago, Norikazu Mizuno, Hiroshi Itoh	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16日	神奈川県横浜市

発表者名	発表標 題	
Riris Jenie, Motoki nishimura Kenji Tago, Norikazu Mizuno, Hiroshi Itoh	Involvement of Ric-8 in the G α q-induced suppression of Gs signaling	
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16日	神奈川県横浜市

発表者名	発表標 題	
Kenji Tago, Megumi Funakoshi-Tago, Yoichiro Fukao, Naoyuki Sugiyama, Masaru Tomita, Norikazu Mizuno, Hiroshi Itoh	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16日	神奈川県横浜市

発表者名	発表標 題	
Shigeyuki Ota	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15日 (ポスター) 16日 (口頭)	神奈川県横浜市

発表者名	発表標 題	
多胡憲治、多胡めぐみ、Chiocca Sanna, 水野憲一、伊東広	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	京都府京都市

発表者名	発表標題		
鳥山真奈美、猪口徳一、深見岳史、多胡憲治、水野憲一、伊東広	微小管結合タンパク質doublecortinのPKAによるリン酸化を介した新規アクチン骨格制御		
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	京都府京都市	

発表者名	発表標題		
鳥山真奈美、水野憲一、多胡憲治、伊東広	Gs-PKA シグナルによる微小管結合タンパク質doublecortin の新規機能の獲得		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第58回日本生化学会近畿支部例会	2011年5月21日	大阪守口市	

〔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/>