

様 式 C - 7 - 1

## 平成 2 6 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 新学術領域研究（研究領域提案型） 4. 研究期間 平成 2 5 年度 ~ 平成 2 6 年度
5. 課題番号 

2	5	1	2	1	7	2	4
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 Gタンパク質シグナル複体の解析
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

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

Gタンパク質を介するシグナル伝達は多細胞生物の発生過程、恒常性維持において極めて大事な役割を果たしており、そのシグナル伝達機構の異常は、組織形成不全や種々の疾患の原因となる。多細胞生物への進化の過程で新たなGタンパク質制御因子として登場したAdhesion GPCRとRic-8の構造と機能の解析を進め、以下の成果が得られた。1. Adhesion GPCRの一つでリガンド不明のオーファン受容体GPR56に対するモノクローナル抗体を作成して、その中からヒトグリオーマ細胞の遊走を阻害する抗体を選別した。その抗体とGPR56の複合体の結晶化や、マウスへの癌細胞移植への作用を検討するため、抗体の大量調製およびリコンビナント抗体の作成を試みた。その結果、一つの抗体に関してマウス腹腔へのハイブリドーマ移植によるmg単位の抗体作成、またいくつかの機能的抗体の重鎖、軽鎖のcDNAの単離と組換え体抗体の発現プラスミドの作成に成功した。2. 同じくAdhesion GPCRに属するLatrophilin1 (LPHN1) に対するモノクローナル抗体の作成を試み、マウスLPHN1を認識するラットモノクローナル抗体を得ることが出来た。3. LPHN1の細胞外ドメインのみを発現させた細胞では、そのリガンドであるLatrotoxin (LTX) によるカルシウム応答は見られなかったが、GPR56の細胞外ドメインを欠失した変異体と共発現させると全長のLPHN1と同様に、LTX1依存性のカルシウム応答が観察された。このことは異種Adhesion GPCR間で複合体が形成され、機能することを示すものである。4. ショウジョウバエのRic-8が哺乳動物G12/13ホモログであるCtaのパルミトイル化を促進することをClick Chemistry法を用いて明らかにした。

## 10. キーワード

(1) Gタンパク質

(2) シグナル伝達

(3)

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

## 11. 現在までの達成度

(区分)

(理由)

26年度が最終年度であるため、記入しない。

## 12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

26年度が最終年度であるため、記入しない。

## 13.研究発表(平成26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			
Ohta S, et al.		Agonistic Antibodies Reveal the Function of GPR56 in Human Glioma U87-MG Cells.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Biol Pharm Bull	有	38	2 0 1 5	594-600	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1248/bpb.b14-00752					

著者名		論文標題			
Tago K, et al.		Arf tumor suppressor disrupts the oncogenic positive feedback loop including c-Myc and DDX5.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Oncogene	有	34	2 0 1 5	314-322	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1038 /onc.2013.561					

(学会発表) 計(8)件 うち招待講演 計(0)件

発表者名		発表標題	
Koimori T. et al.		Analysis of molecular mechanism for G s ubiquitination	
学会等名	発表年月日	発表場所	
The 2014 ASCB meeting	2014年12月06日～2014年12月10日	Philadelphia, U.S.A.	

発表者名		発表標題	
小坂 隆二, 岩崎 剛, 中村 陽介, 松田 直樹, 多胡 憲治, 小林 哲夫, 伊東 広		Gタンパク質共益受容体GPR56の結合分子Leprecan1の解析	
学会等名		発表年月日	発表場所
第37回日本分子生物学会		2014年11月25日～2014年11月27日	パシフィコ横浜、神奈川県横浜市

発表者名		発表標題	
太田 麗央, 小林 哲夫, 伊東 広		一次繊毛におけるRab-likeファミリータンパク質群の機能解析	
学会等名		発表年月日	発表場所
第37回日本分子生物学会		2014年11月25日～2014年11月27日	パシフィコ横浜、神奈川県横浜市

発表者名		発表標題	
中園 昂亮, 小林 哲夫, 徳田 滯, Brian David Dynlacht, 伊東 広		膵管癌細胞における一次繊毛消失機構の解析	
学会等名		発表年月日	発表場所
第37回日本分子生物学会		2014年11月25日～2014年11月27日	パシフィコ横浜、神奈川県横浜市

発表者名		発表標題	
多胡 憲治, 多胡 めぐみ, 杉山 直幸, 伊東 広, 柳澤 健		新規がん抑制遺伝子産物TRB3はkB-RasのSUMO化を介してRas(G12V)の発がんシグナルを制御する	
学会等名		発表年月日	発表場所
第37回日本分子生物学会		2014年11月25日～2014年11月27日	パシフィコ横浜、神奈川県横浜市

発表者名	発表標題	
水野 憲一, 太田 茂之, 小林 祐希, 坂口 さや香, 伊東 広	機能抗体を用いた癌細胞におけるGPR56の機能解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第66回日本細胞生物学会	2014年06月11日～2014年06月13日	奈良県新公会堂、奈良県奈良市

発表者名	発表標題	
伊達山 泉, 小林 哲夫, 伊東 広	一次繊毛を介したセロトニンシグナル伝達機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第66回日本細胞生物学会	2014年06月11日～2014年06月13日	奈良県新公会堂、奈良県奈良市

発表者名	発表標題	
小林 哲夫, 中園 昴亮, Dynlacht Brian, 伊東 広	膵管癌細胞における一次繊毛消失機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第66回日本細胞生物学会	2014年06月11日～2014年06月13日	奈良県新公会堂、奈良県奈良市

〔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

--