

様 式 Z - 7

平成 2 7 年度科学研究費助成事業 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 2 5 年度 ~ 平成 2 7 年度
5. 課題番号 

2	5	2	9	3	0	1	3
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 新しいGタンパク質共役受容体シグナル制御機構の解析

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
8 0 4 3 3 9 9 4	コバヤシ テツオ 小林 哲夫	バイオサイエンス研究科	助教

9. 研究実績の概要

Gタンパク質共役受容体 ( G protein-coupled receptor; GPCR ) は神経系、循環器系、内分泌系、生体防御系など様々な生体システムや個体の形成過程で大事な働きをしている。GPCRはおよそ1000種類存在するが、その中でもAdhesion GPCRというヒトにおいて33種類存在する新たなGPCRメンバー、そしてGPCRとは別にGタンパク質を制御する分子に関する研究を進め、以下の研究成果を挙げた。(1) adhesion GPCRに属するGPR56に対するモノクローナル抗体を調製した。得られた抗体の中からGPR56を介するシグナルを促進あるいは抑制する作用を指標にして、ヒトグリア腫細胞の遊走を阻害する抗体、さらにヒト急性白血病細胞の遊走と増殖を阻害する新たな抗体を得ることが出来た。(2)マウスの腹部にハイブリドーマを移植し、その後マウスの腹水を採取することで、多くのハイブリドーマから数ミリグラム単位の抗体が得られることが出来た。(3)これら機能性抗体の重鎖と軽鎖の可変領域をコードするcDNAを単離し、発現ベクターに組み込み、HEK293細胞へ導入し、組換え抗体が出来かどうかの確認を行った結果、いくつかの組換え抗体の発現が出来たことから、今後、ハイブリドーマの不安定性などの問題を克服する糸口が得られた。(4)ヒト乳がん細胞の特殊なゲルを用いた3次元培養により浸潤様構造を示す条件を見出し、その浸潤様構造形成に関与すると思われるいくつかのadhesion GPCRをsiRNAの効果から同定した。(5)機能性抗体がこの浸潤様構造の形成に影響を与えることを見出した。(6) Latrophilin1の細胞外ドメインとGPR56の膜貫通ドメインがGABA作動性神経細胞に共発現していることを抗体を用いて確認し、両者からなるキメラ複合体の存在を示唆する結果を得た。(3)Gタンパク質のコビキチン化やパルミトイル化を制御する分子を同定し、その翻訳後修飾の分子機構の解明に向け大きく前進することが出来た。

10. キーワード

- (1) Gタンパク質      (2) シグナル伝達      (3) 制御分子      (4) \_\_\_\_\_  
 (5) \_\_\_\_\_      (6) \_\_\_\_\_      (7) \_\_\_\_\_      (8) \_\_\_\_\_

## 11. 現在までの進捗状況

( 区分 )

( 理由 )

27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 等

( 今後の推進方策 )

27年度が最終年度であるため、記入しない。

( 次年度使用額が生じた理由と使用計画 )

( 理由 )

27年度が最終年度であるため、記入しない。

( 使用計画 )

27年度が最終年度であるため、記入しない。

## 13. 研究発表(平成27年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(2)件/うち査読付論文 計(2)件/うち国際共著論文 計(0)件/うちオープンアクセス 計(0)件

著者名		論文標題				
Torii M, Kojima D, Nishimura A, Itoh H, Fukada Y		Light-dependent activation of G proteins by two isoforms of chicken melanopsins				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Photochem Photobiol Sci	有	14	2   0   1   5	1991-1997	-	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
DOI: 10.1039/C5PP00153F						
オープンアクセス						
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難						

著者名		論文標題				
堀部修平 伊東 広		三量体Gタンパク質				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
生体の科学「細胞シグナル操作法」	有	66	2   0   1   5	400-401	-	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
なし						
オープンアクセス						
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難						

(学会発表) 計(7)件/うち招待講演 計(1)件/うち国際学会 計(4)件

発表者名		発表標題	
Itoh H		Regulation of G protein-coupled receptor signal in cancer cells	
学会等名	発表年月日	発表場所	
Pontianak International Conference on Advanced Pharmaceutical Sciences (PICAPS) 2015 and the 6th Annual Symposium of Indonesian Society for Cancer Chemoprevention(招待講演)(国際学会)	2015年09月14日～ 2015年09月15日	Pontianak, Indonesia	

発表者名	発表標題	
Koimori T, Nishimura M, Takeda H, Tago K, Kobayashi T, Sawazaki T, Itoh H	Analysis of molecular mechanisms for G <sub>s</sub> ubiquitination	
学会等名	発表年月日	発表場所
Pontianak International Conference on Advanced Pharmaceutical Sciences (PICAPS) 2015 and the 6th Annual Symposium of Indonesian Society for Cancer Chemoprevention (国際学会)	2015年09月14日 ~ 2015年09月15日	Pontianak, Indonesia

発表者名	発表標題	
Dateyama I, Kobayashi T, Itoh H	Analysis of serotonin signaling mediated through primary cilia	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 4th International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Sciences (国際学会)	2015年09月07日 ~ 2015年09月08日	Yogyakarta, Indonesia

発表者名	発表標題	
Horibe S, Kaji N, Kobayashi T, Itoh H	The role of Ric-8A and G <sub>i</sub> signaling in spindle formation	
学会等名	発表年月日	発表場所
International Conference on Biosciences (IcoBio) (国際学会)	2015年08月06日 ~ 2015年08月07日	Bogor, Indonesia

発表者名	発表標題	
堀部修平, 梶 紀子, 小林 哲夫, 伊東 広	紡錘体形成におけるRic-8とG <sub>i</sub> シグナルの役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
第67回日本細胞生物学会	2015年06月30日 ~ 2015年07月02日	タワーホール船場(東京都江戸川区)

発表者名	発表標題	
鯉森貴行, 西村基喜, 竹田浩之, 多胡憲治, 小林 哲夫, 澤崎達也, 伊東 広	G sユビキチン修飾を制御する分子機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会	2015年12月01日 ~ 2015年12月04日	神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

発表者名	発表標題	
鳥居 雅樹, 小島 大輔, 西村 明幸, 伊東 広, 深田 吉孝	Two isoforms of chicken melanopsin activate mutually different subtypes of G protein in light-dependent manners.	
学会等名	発表年月日	発表場所
第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会	2015年12月01日 ~ 2015年12月04日	神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

〔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. 科研費を使用して開催した国際研究集会

(国際研究集会) 計(0)件

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

## 16. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究: -

## 17. 備考

--