

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390080

研究課題名（和文）低分子量 G 蛋白質のクロストークを仲介する Rap1 活性化因子の機能解析

研究課題名（英文）Analysis of the function of Rap1-activating factors which mediate the cross-talks between different species of small G proteins

研究代表者

片岡 徹 (KATAOKA TOHRU)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40144472

研究成果の概要（和文）：低分子量 G 蛋白質間のクロストークを仲介する Rap1 活性調節因子（グアニンヌクレオチド交換因子）である RA-GEF-1 と RA-GEF-2 及びホスホリパーゼ C・（PLC・）の全身的及び組織特異的遺伝子ノックアウトマウスの作製と表現型解析により、RA-GEF-1 の神経細胞移動と胎生期血管（脈管）形成における重要な機能、RA-GEF-2 の精子形成における重要な機能、ならびに、PLC・の炎症と発癌における重要な機能を解明した。

研究成果の概要（英文）：RA-GEF-1, RA-GEF-2, and phospholipase C ϵ (PLC ϵ) are specific activators (guanine nucleotide exchange factors) for Rap1, which mediate cross-talks between different species of small G proteins. We have elucidated crucial functions of RA-GEF-1 in fetal blood vessel formation and neuronal migration, of RA-GEF-2 in sperm formation, and of PLC ϵ in inflammation and carcinogenesis through generation and phenotypic characterization of whole body and conditional knockout mice of the respective genes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：細胞内情報伝達

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：低分子量 G 蛋白質、Rap1、グアニンヌクレオチド交換因子、ノックアウトマウス、血管形成、神経細胞移動、帯状異所性灰白質症、精子形成異常

1. 研究開始当初の背景

低分子量G蛋白質のGDP結合型（不活性型）からGTP結合型（活性型）への変換、すなわち活性化は、低分子量G蛋白質各々に特異性を持つグアニンヌクレオチド交換因子（GEF: guanine nucleotide exchange factor）により触媒されており、形質膜の様々な受容体等からのシグナルはGEFの活性調節を介して低分子量G蛋白質の活性を調節する。Rap1（1A,

1B）は、Rasと強い相同性を持ち、細胞の増殖、接着や分泌などの調節に重要な働きを有しており、特に、インテグリン依存性の細胞-基質、細胞-細胞接着やカドヘリン依存性の細胞-細胞接着に重要な働きを有することが示されている。また、B-Rafの活性化を介した細胞増殖及び癌化促進機能も知られている。これらの研究は、主に培養細胞を用いて行われてきており、今後個体レベルでの

機能解析、特に高次生体機能における機能解析に発展する段階にある。Rap1 のGEFには、アダプター蛋白質Crkを介してチロシンキナーゼと結合して調節されるC3G、cAMPにより調節されるEpac/cAMP-GEFIとII, Repacや、Ca²⁺とジアシルグリセロールにより調節されるCa1DAG-GEF/Ras-GRPファミリーなど、様々な上流シグナルにより調節を受ける多数の種類があり、この上流シグナル特異性が各GEFの発現の時期特異性や組織特異性と相俟って、Rap1の多彩な機能を一元的に調節していると考えられる。逆に言えば、多種類のRap1-GEF各々の生体内機能を解析することにより、Rap1の多彩な機能を識別解析することが初めて可能になる。

我々は、Rap1によるRas依存性Raf-1活性化の阻害機構(J. Biol. Chem. 272:11702, 1997; J. Biol. Chem. 274: 48, 1999)ならびにB-Rafの活性化機構(Mol. Cell. Biol. 19:6057, 1999)を解析してきたが、新しいRap1-GEFを2つ発見してRA-GEF-1, RA-GEF-2と命名し、その調節機構を解明してきた(J. Biol. Chem. 274:37815, 1999; J. Biol. Chem. 276: 28478, 2001; J. Biol. Chem. 276: 42219, 2001)(図1)。RA-GEF-1, RA-GEF-2は、各々rapgef2, rapgef6とも呼ばれる。

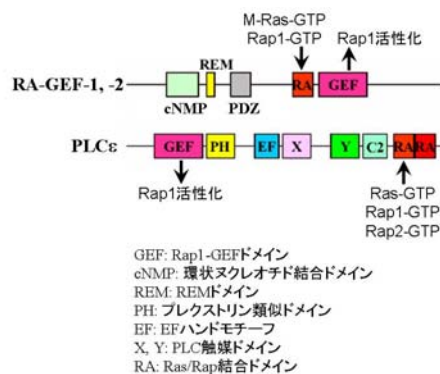


図1. RA-GEFの構造

RA-GEF-1, RA-GEF-2共に細胞質に局在するが、RAドメインで、別のRas類似蛋白質であるM-RasのGTP結合型と結合して形質膜へ移送され、GEFドメインの作用によりRap1を活性化する。また一方では、Rap1のGTP結合型と結合してゴルジ複合体へ移送され、Rap1を自己増幅的に活性化する。RA-GEFのcNMPドメインは環状ヌクレオチド結合活性を持たず、PDZドメインの結合蛋白質も未発見である。また、Ras/Rap1の新規エフェクターとしてホスホリパーゼCε(PLCε)を発見した(J. Biol. Chem. 273: 6218, 1998; J. Biol. Chem. 276: 2752, 2001)が、PLCεもRas, Rap1, Rap2と結合するRAドメインとRap1-GEF活性を持つGEFドメインを有していた(J. Biol. Chem. 276: 30301, 2001)(図1)。さらに、我々は、RA-GEF-1, RA-GEF-2の遺伝子ノックアウト

(KO)マウスを世界に先駆けて作製し、RA-GEF-1 KOマウスでは胎生期の血管(脈管)形成の顕著な異常による胎生期致死性の表現型を見出した(Biochem. Biophys. Res. Comm. 363:106, 2007)。一方、RA-GEF-2 KOマウスは正常に発育したが、脾臓腫大を示しBリンパ球の腫瘍壊死因子α(TNF-α)誘導性のインテグリンLFA-1依存性細胞接着が顕著に低下していた(Mol. Biol. Cell 18:2949, 2007)。また、PLCε KOマウスも世界に先駆けて作製し、心臓半月弁弁膜症の発症(Mol. Cell. Biol. 25:2191, 2005)や皮膚化学発癌と炎症反応に対する抵抗性(Cancer Res. 64:8808, 2004; Cancer Res. 68:64, 2008)を証明した。本研究は、これらの独創的成果を背景とし、RA-GEF-1, RA-GEF-2及びPLCεの3つのRap1-GEFの機能解析を通じて、Rap1の生理的機能とその分子作用機構を解明することを目的としている。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの試験管内実験により細胞増殖や細胞接着等の調節に多彩な役割を有することが示唆されている低分子量G蛋白質Rap1の個体レベルでの機能を、その多数の活性調節因子(グアニンヌクレオチド交換因子、GEF)の遺伝子KOマウスの作製と表現型解析により解明することを目的とする。特に、我々が発見し、その活性調節機構および生体内機能について独創的な成果をあげてきた、異なった低分子量G蛋白質間のクロストークを仲介するRap1-GEFであるRA-GEF-1とRA-GEF-2及びPLCεに焦点をあて、その血管(脈管)形成、リンパ球接着と炎症、脳神経系形成と機能などにおける役割を解明し分子作用機構を解析する。

3. 研究の方法

(1) RA-GEF-1, RA-GEF-2の生体内機能解析: RA-GEF-1とRA-GEF-2の遺伝子KOマウスを作製する。胎生期致死性を示す場合は、cre-loxP系を用いてconditional KO(cKO)マウスの作製を行う(結果的に、RA-GEF-1全身KOマウスのみが胎生期致死性を示した)。全身KOマウス及び組織特異的cKOマウスの表現型を肉眼的あるいは組織学的に詳細に解析することにより、RA-GEF-1とRA-GEF-2の生体内機能を調べる。さらに、異常を示す組織から初代培養細胞を樹立し、細胞増殖、細胞接着や細胞移動などの異常を細胞生物学・分子生物学的に解析する。

(2) PLCεの発癌と炎症における機能と分子作用機構の解析: PLCε KOマウスを用い、既に検証した二段階皮膚化学発癌モデルに加え、癌抑制遺伝子APCに変異を持つAPC^{Min}マウスとの交配による腸腺腫発生モデルや紫外線照射による皮膚発癌モデルなどを適用し、腫瘍形

成に対するPLCε遺伝子型の影響を解析することにより、PLCεの発癌における役割を検証する。また、細胞増殖能、細胞死や炎症反応などに対するPLCε遺伝子型の影響を解析し、PLCεの分子作用機構を調べる。研究の過程でPLCεと炎症反応の関係が判明した後は、ホルボールエステル 12-*O*-tetradecanoyl phorb-13-acetate (TPA) 惹起性皮膚炎モデル、2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) 感作接触性皮膚炎モデルやデキストラン硫酸ナトリウム炎症性腸炎モデルなどを用いて、PLCε KOの影響を調べる。さらに、感作リンパ球のアダプティブトランスファー実験や培養角化細胞及び真皮線維芽細胞を用いた炎症性サイトカイン産生実験を行い、PLCεの炎症反応における役割と分子作用機構を解析する。上記実験と並行して、cre-loxP系を用いて、皮膚角化細胞特異的にPLCεを過剰発現するトランスジェニック (TG) マウスを作製し、その発癌や炎症反応に対する影響を解析し、PLCεの分子作用機構を調べる。

4. 研究成果

(1) RA-GEF-1 の生体機能の解明：

①胎生期血管（脈管）形成における機能：

RA-GEF-1の全身KOマウスは、尿膜や卵黄囊での血管（脈管）形成不全により胎生9.5日までに致死となる。RA-GEF-1がマウス胎生期の血管（脈管）形成に必須である分子機構を解析した。野生型マウスとRA-GEF-1 KOマウスの胎生8.5日の胎児から単離した尿膜囊の器官培養やOP9細胞上での血管内皮細胞培養を用い、RA-GEF-1 KOにより、血管内皮細胞の集積・管腔構造の形成と細胞接着因子VEカドヘリンの内皮細胞接着面への集積、ならびにRap1の活性化が著明に低下することがわかった。また、これらの低下は、恒常的活性型Rap1のレンチウイルスベクターによる発現により是正された。これらの結果は、RA-GEF-1によるRap1活性化が血管内皮細胞のVEカドヘリン依存性の接着の促進を介して、胎生期の血管（脈管）形成を誘導するという機構を強く支持した。

②大脳皮質形成、神経細胞移動における機能

RA-GEF-1は中枢神経系の神経細胞で強く発現していることから、その神経細胞における機能をRA-GEF-1^{flox/flox}マウスをEmx1-creマウス〔神戸大学（現東京大学）饗場篤教授より供与〕と交配して作製した背側終脳特異的RA-GEF-1 cKOマウスを用いて解析した。このマウスは一見正常に発育するが、その脳は正常な6層構造を持つ大脳皮質の下に層構造を失った神経細胞塊（異所性皮質下塊）を有し、ヒトの発生過程での神経細胞移動異常疾患の一つである帯状異所性灰白質症（Subcortical band heterotopia、ダブル皮質症候群ともいう）と酷似した組織像を示し、ピロカルピン

誘発性癲癇モデルにおいて感受性亢進を示した（図2）。また、胎生の様々な時期におけるBrdU標識実験により、後期に生まれる（late-born）ニューロンの移動が特に障害を受けていることがわかった。これらの結果は、Rap1とその活性化因子RA-GEF-1の神経細胞移動における重要な役割を世界で初めて証明した。

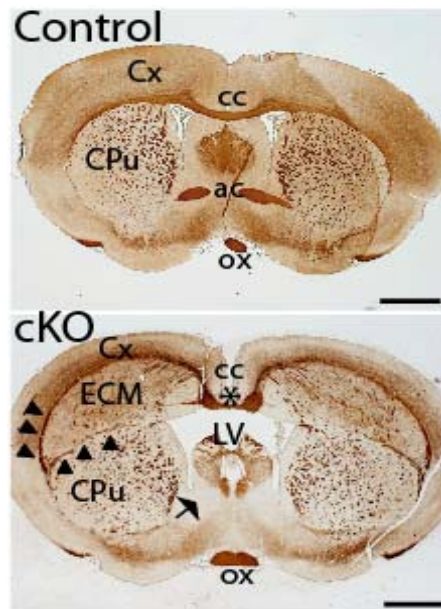


図2 背側終脳特異的RA-GEF-1 cKOマウス(cKO)は、異所性皮質下塊(ECM)を生じ、脳梁(cc)と前交連(ac)を欠損する。

また、背側終脳特異的RA-GEF-1 cKOマウスは、側脳室の拡大と海馬の構造異常とともに、前交連や脳梁の形成異常（欠損）を示す（図2）ので、神経線維の走行を順行性及び逆行性トレーシング法により、詳細に解析した。その結果、両嗅球間連絡神経線維の前交連での途絶や脳梁の神経軸索が正中線を越えないことがわかった。脳梁の神経軸索が正中線を越えない部分に一致して、脳梁形成に係る神経軸索ガイダンスに関与するとされる灰白層グリアの消失が見られた。この結果は、Rap1とRA-GEF-1の神経線維の正中線交叉における重要な役割を初めて証明した。RA-GEF-1とRA-GEF-2の遺伝子のコピー数変異（copy number variation）が統合失調症患者に特異的に見いだされることから、両者が統合失調症の発症に関与するとの米国コロンビア大学のグループの論文(Nature Genet. 40: 880-885, 2008; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 16746-16751, 2009)があり、我々のRA-GEF-1が神経細胞移動や交連線維形成に働くという研究成果は大きな注目を受けている。

(2) RA-GEF-2の精子形成における機能解明：

RA-GEF-2の全身KOマウスは正常に発育し、すでに報告した脾臓腫大ならびにBリンパ球の

TNF- α 誘導性のインテグリンLFA-1依存性細胞接着の低下 (Mol. Biol. Cell 18:2949, 2007) 以外の異常はなかなか発見できなかった。しかし、本研究の最終年度になり、RA-GEF-2全身KOマウスのオスにおいて睾丸のサイズの著しい減少と精子数の著明な減少による雄性不妊の表現型が見い出された。精細管の分化途上の精細胞においてRA-GEF-2の強い発現が認められる一方、RA-GEF-1の発現は白膜 (tunica albuginea) のみに認められ精細管には発現していなかった。本結果は、RA-GEF-2の精子形成における重要な機能を初めて解明した。

(3) PLC ϵ の発癌及び炎症における普遍的機能の解明 : 既に発表した 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) (*ras*の突然変異による活性化を誘発) によるイニシエーションとホルポールエステルTPAによるプロモーションによるマウス二段階皮膚化学発癌モデルを用いて得られた成果に加えて、*Apc^{Min}*マウス腸腺腫モデルでも、PLC ϵ KOにより腫瘍形成が強く抑制された。二段階皮膚化学発癌モデルにおけるPLC ϵ の作用機構を解析し、TPAによって惹起される皮膚炎症がPLC ϵ ノックアウトにより著しく低下することがわかった。さらに、培養真皮線維芽細胞を用いて、PLC ϵ がTPA刺激 \Rightarrow PKC とRasGRP3の活性化 \Rightarrow Rap1活性化の経路で活性化され、インターロイキン (IL)-1 α などの炎症性サイトカインの発現誘導を通じて炎症反応を引き起こすことを示した。また、*Apc^{Min}*腸腺腫モデルでも、PLC ϵ が炎症反応の促進を通じて腺腫の悪性化に働くことを示した。

また、種々のマウス炎症誘発モデルを用いて、PLC ϵ が炎症反応の惹起に普遍的に働くことを示した。DNFBをハプテンとするアレルギー性接触皮膚炎モデルでも、PLC ϵ KOにより炎症反応の著明な抑制が観察された。培養皮膚細胞を用いて、PLC ϵ が、皮膚角化細胞と線維芽細胞においてIL-17等のT細胞由来サイトカイン刺激依存性の炎症性サイトカイン産生誘導に働くことを示した。また、デキストラン硫酸ナトリウム腸炎モデルでも、PLC ϵ ノックアウトによる炎症の抑制が観察された。さらに、PLC ϵ を皮膚角化細胞特異的に過剰発現するTGマウスを作製し、それがヒトの乾癬に酷似した慢性皮膚炎を発症することを発見した。発症時期前後の解析から、角化細胞でのPLC ϵ 過剰発現がヒト乾癬発症との関係が報告されているIL-23等の角化細胞での産生とIL-22産生T細胞の皮膚浸潤を誘導することがわかった。

以上の成果 (図3にまとめる) は、PLC ϵ が炎症反応の惹起を通じて発癌プロモーションに普遍的に関与することを示唆している。従来から、慢性炎症と発癌プロモーションとの

間に密接な連関があることが提唱されており、PLC ϵ はこの両者の連関を物質論的に説明する鍵分子である可能性がある。また、PLC ϵ は、新しい抗炎症薬や癌予防薬の開発に当たって、新しい分子標的となると考えられる。我々の研究により PLC ϵ と発癌の関係が解明された後に、海外の2つの研究グループにより行われた中国人を対象としたゲノムワイド連鎖解析 (GWAS) 研究により、PLC ϵ 遺伝子座と食道癌と胃癌の発症との間に強い連鎖があることが発見された (Wang, L-D. et al. Nature Genet. 42: 759-763, 2010; Abnet, C. C. et al. Nature Genet. 42:764-767, 2010)。彼らの論文の中で、我々の論文が先駆研究として大きくとりあげられた。

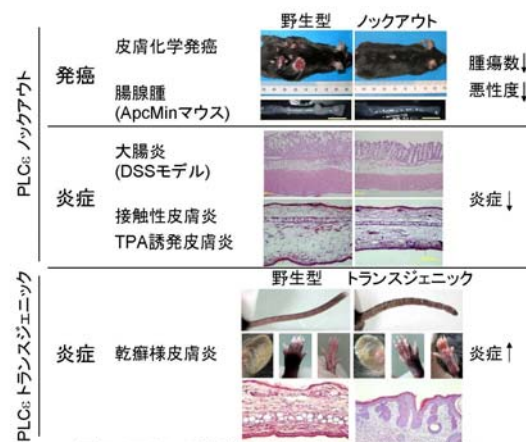


図3 PLC ϵ の発癌と炎症における普遍的機能

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

(1) Matsumoto, K., Shima, F., Muraoka, S., Araki, M., Hu, L., Ijiri, Y., Hirai, R., Liao, J., Yoshioka, T., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Tamura, A., and Kataoka, T. Critical roles of interactions among switch I-preceding residues and between switch II and its neighboring α -helix on conformational dynamics of the GTP-bound Ras family small GTPases. J. Biol. Chem. 286: 15403-15412, 2011 (査読有)

(2) Oka, M., Edamatsu, H., Kunisada, M., Hu, L., Takenaka, N., Sakaguchi, M., Kataoka, T., and Nishigori, C. Phospholipase C ϵ has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. Lab. Invest. 91: 711-718, 2011 (査読有)

(3) Takenaka, N., Edamatsu, H., Suzuki, N., Saito, H., Inoue, Y., Oka, M., Hu, L., and Kataoka, T. Overexpression of phospholipase C ϵ in keratinocytes upregulates cytokine expression and causes dermatitis with acanthosis and T-cell infiltration. *Eur. J. Immunol.* 41: 202-213, 2011 (査読有)

(4) Oka, M., Edamatsu, H., Kunisada, Hu, L., Takenaka, N., M., Dien, S., Kitazawa, R., Kataoka, T., and Nishigori, C. Enhancement of ultraviolet B-induced skin tumor development in *phospholipase C ϵ* -knockout mice is associated with decreased cell death. *Carcinogenesis* 31: 1897-1902, 2010 (査読有)

(5) Shima, F., Ijiri, Y., Muraoka, S., Liao, J., Ye, M., Araki, M., Matsumoto, K., Yamamoto, N., Sugimoto, T., Yoshikawa, Y., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Tamura, A., and Kataoka, T. Structural basis for conformational dynamics of GTP-bound Ras protein. *J. Biol. Chem.* 285: 22696-22705, 2010 (査読有)

(6) Ueda, S., Kitazawa, S., Ishida, K., Nishikawa, Y., Matsui, M., Matsumoto, H., Aoki, T., Nozaki, S., Takeda, T., Tamori, Y., Aiba, A., Kahn, C. R., Kataoka, T., and Satoh, T. Crucial role of the small GTPase Rac1 in insulin-stimulated translocation of glucose transporter 4 to the mouse skeletal muscle sarcolemma. *FASEB J.* 24: 2254-2261, 2010 (査読有)

(7) Hu, L., Edamatsu, H., Takenaka, N., Ikuta, S., and Kataoka, T. Crucial role of phospholipase C ϵ in induction of local skin inflammatory reactions in the elicitation stage of allergic contact hypersensitivity. *J. Immunol.* 184: 993-1002, 2010 (査読有)

(8) Kanemura, H., Satoh, T., Bilasy, S. E., Ueda, S., Hirashima, M., and Kataoka, T. Impaired vascular development in the yolk sac and allantois in mice lacking RA-GEF-1. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 387: 754-759, 2009 (査読有)

(9) Li, M., Edamatsu, H., Kitazawa, R., Kitazawa, R., and Kataoka, T. Phospholipase C ϵ promotes intestinal tumorigenesis of *Apc^{Min/+}* mice through augmentation of inflammation and angiogenesis. *Carcinogenesis* 30: 1424-1432, 2009 (査読有)

(10) Bilasy, S. E., Satoh, T., Ueda, S., Wei, P., Kanemura, H., Aiba, A., Terashima, T., and Kataoka, T. Dorsal telencephalon-specific *RA-GEF-1* knockout mice develop

heterotropic cortical mass and commissural fiber defect. *Eur. J. Neurosci.* 29: 1994-2008, 2009 (査読有)

(11) Liao, J., Shima, F., Araki, M., Ye, M., Muraoka, S., Sugimoto, T., Kawamura, M., Yamamoto, N., Tamura, A., and Kataoka, T. Two conformational states of Ras GTPase exhibit differential GTP-binding kinetics. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 369: 327-332, 2008 (査読有)

(12) Suh, P.G., Park, J.I., Manzoli, L., Cocco, L., Peak, J.C., Katan, M., Fukami, K., Kataoka, T., Yun, S., and Ryu, S.H. Multiple roles of phosphoinositide-specific phospholipase C isozymes. *BMB Rep.* 41: 415-434, 2008 (査読有)

[学会発表] (計 25 件)

(1) 寺島俊雄ら、大脳皮質の交連線維形成におけるグアニンヌクレオチド交換因子 RA-GEF-1 の機能、第 88 回日本生理学会・第 116 回日本解剖学会合同大会、2011 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

(2) Bilasy, S. E. ら、The Rap1 guanine nucleotide exchange factor RA-GEF-1 is essential for the proper development of the mouse dorsal telencephalon. 31st Annual Meeting of the Australian Neuroscience Society、2011 年 2 月 3 日、Auckland (New Zealand)

(3) Bilasy, S. E. ら、The Rap1 guanine nucleotide exchange factor RA-GEF-1 is essential for the proper development of the mouse cerebral cortex. 第 33 回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会 (BMB2010)、2010 年 12 月 10 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

(4) Bilasy, S. E. ら、The Rap1 guanine nucleotide exchange factor RA-GEF-1 is essential for the proper development of the mouse cerebral cortex. 第 33 回日本神経科学大会、2010 年 9 月 4 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

(5) 片岡徹、ras がん遺伝子産物を標的とした新規抗がん剤の開発、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 23 日、大阪国際会議場 (大阪府)

(6) 枝松裕紀ら、Acanthosis accompanied by aberrant infiltration of IL-22-producing T cells in the transgenic mice overexpressing phospholipase C ϵ in the epidermis. 第 14 回国際免疫学会議 (15th International Congress of Immunology)、2010 年 8 月 25 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

(7) 枝松裕紀ら、ホスホリパーゼ C ϵ の炎症応答・発癌における重要な役割と創薬標的としての可能性、第 31 回日本炎症・再生医学会、

2010年8月5日、京王プラザホテル(東京都)
(8) 胡立志ら、Role of phospholipase C ϵ in T cell-derived cytokine-induced activation of dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. 第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日、パシフィコ横浜(神奈川県)

(9) 竹中延之ら、Keratinocyte-specific overexpression of phospholipase C ϵ induces psoriasis-like chronic dermatitis through activation of IL-23/TH17 axis. 第32回日本分子生物学会年会、2009年12月9日、パシフィコ横浜(神奈川県)

(10) 枝松裕紀ら、ホスホリパーゼC ϵ は炎症と血管形成の増大を通してApcMinマウスの腸腫瘍形成を促進する、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸国際会議場(兵庫県)

(11) 金村星余ら、マウス胎生期の血管形成におけるRA-GEF-1の機能解析、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸国際会議場(兵庫県)

(12) 寺島俊雄ら、背側終脳特異的RA-GEF-1ノックアウトマウスは大脳皮質ヘテロトピアと交連線維系の欠損を示す、第32回日本神経科学大会、2009年9月16日、名古屋国際会議場(愛知県)

(13) Kataoka, T. Roles of Ras/Rap effectors in biomembrane functions and their therapeutic applications. International Symposium on Integrative Membrane Biology, 2008年12月18日、神戸国際会議場(兵庫県)

(14) 胡立志ら、接触性皮膚炎発症におけるホスホリパーゼC ϵ の重要な機能、第31回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会(BMB2008)、2008年12月10日、神戸国際会議場(兵庫県)

(15) 竹中延之ら、角化細胞特異的ホスホリパーゼC ϵ 過剰発現マウスは乾癬様慢性皮膚炎を発症する、第31回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会(BMB2008)、2008年12月10日、神戸国際会議場(兵庫県)

(16) Bilasy, S. E. ら、The Rap1 guanine nucleotide exchange factor RA-GEF-1 is essential for mouse brain development. 第31回日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会(BMB2008)、2008年12月9日、神戸国際会議場(兵庫県)

(17) 李明珍ら、PLC ϵ による小腸腺腫における腫瘍細胞の増殖と生存の制御、第67回日本癌学会学術総会、2008年10月29日、名古屋国際会議場(愛知県)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○ 出願状況(計2件)

名称: 変異型 Ras ポリペプチドの結晶
発明者: 片岡徹、島扶美、田村厚夫、熊坂崇
権利者: 神戸大学、高輝度光科学研究センター

種類: 特許権

番号: 特願 2009-165717

出願年月日: 2009年7月14日

国内外の別: 国内

番号: PCT 出願 PCT/JP2010/61821

出願年月日: 2010年7月13日

国内外の別: 国外

名称: Ras 機能阻害剤のスクリーニング方法
発明者: 片岡徹、島扶美、田村厚夫、荒木望嗣

権利者: 神戸大学

種類: 特許権

番号: 特願 2011-023695

出願年月日: 2011年2月7日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/molbiol/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 徹 (KATAOKA TOHRU)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 40144472

(2) 研究分担者

佐藤 孝哉 (SATO TAKAYA)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 20251655

島 扶美 (SHIMA FUMI)

神戸大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 60335445

枝松 裕紀 (EDAMATSU HIRONORI)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 70335438

(3) 連携研究者

平島 正則 (HIRASHIMA MASANORI)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 40383757