

平成23年 5月 31日現在

機関番号： 82401  
 研究種目： 基盤研究(C)  
 研究期間： 2008～2010  
 課題番号： 20590295  
 研究課題名（和文）  
 器官再生への応用を目指したG蛋白共役受容体シグナルの研究  
 研究課題名（英文） Investigation of G protein receptor signaling for regenerative medicine.  
 研究代表者  
 片岡 宏 (KATAOKA HIROSHI)  
 独立行政法人理化学研究所・幹細胞研究グループ・客員研究員  
 研究者番号： 80455336

## 研究成果の概要（和文）：

G 蛋白シグナルの役割を再生医学に応用するため特に発生過程、血管新生での機能解析に勤めた。これに関連して以下の結果を得た。

1、G 蛋白シグナル共役受容体のうち Gi シグナルを網羅的に阻害するため百日咳毒素を Cre recombinase 依存的に発現するマウスを開発して血管系、神経系等での解析を行った。血管内皮ではとくに心内膜の間葉化に Gi シグナルが重要である事を見出した。また神経系では神経管の閉鎖およびニューロンの移動に CXCR4 以外にも関与する受容体があることを明らかにした。

2、Rho ファミリーのうち RhoJ が内皮細胞の形態変化に重要であり血管新生に関与する事をトランスジェニック、ノックアウトマウスの解析から明らかにした。

## 研究成果の概要（英文）：

To utilize G protein signaling apparatus in regenerative medicine roles of G protein signaling during embryonic development and angiogenesis were explored. We were able to obtain following results.

1. To inhibit Gi signaling in various cell types a mouse line that can express pertussi after removal of STOP cassette by Cre was developed. This line was used to block Gi signaling specifically in the vascular or nervous system. We found that Gi is critical for endocardial-mesenchymal transition in heart. In the nervous system Gi is required for neural tube closure in neuroepithelial cells. Ablation of Gi signaling in migrating neurons indicated the existence of important GPCRs in addition to CXCR4.

2. As a downstream effector of G protein signaling we focused RhoJ. Knocking out RhoJ or endothelial-specific overexpression revealed that RhoJ is required for the endothelial morphology change.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード： **G 蛋白、Gi、RhoJ、血管新生、百日咳毒素**

### 1. 研究開始当初の背景

G 蛋白共役受容体は現在最も薬剤標的として期待される分子群であり機能解明が重要である。多くの受容体についてアゴニスト、アンタゴニストが報告されて利用可能な薬剤となって来ている。これらの化合物を再生医学に応用する事を視野に入れた研究が重要ではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

G 蛋白共役受容体は現在最も薬剤標的として期待される分子群であり機能解明が重要である。とくに発生過程、血管新生での役割を理解する事で再生医学に応用できる知見を得る事を提案した。また血管内皮細胞特異的な遺伝子を検索する過程で多くの G 蛋白シグナル関連分子が見出されたためこれらも一部を解析対象とした。

### 3. 研究の方法

G 蛋白共役受容体にかかわるシグナルのうち特に Gi ファミリーを網羅的に阻害するため組織特異的に百日咳毒素を発現するマウスラインを開発し血管内皮、神経系での Gi の役割を解析した。また G 蛋白シグナルの下流として内皮特異的 small G protein の RhoJ の解析を過剰発現マウス、ノックアウトマウ

スで行った。

### 4. 研究成果

血管内皮ではとくに心内膜の間葉化に Gi シグナルが重要である事を見出した。また神経系では神経管の閉鎖およびニューロンの移動に CXCR4 以外にも関与する受容体があることを明らかにした。RhoJ は内皮細胞の形態変化に重要で胎生期の血管新生がノックアウトで障害されることを見出した。

### 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 3 件)

① [Sema3E-PlexinD1 signaling selectively suppresses disoriented angiogenesis in ischemic retinopathy in mice.](#)

Fukushima Y, Okada M, Kataoka H, Hirashima M, Yoshida Y, Mann F, Gomi F, Nishida K, Nishikawa S, Uemura A.

J Clin Invest. 2011 May 2;121(5):1974-85.

査読あり

② Local protease signaling contributes to neural tube closure in the mouse embryo.

Camerer E, Barker A, Duong DN, Ganesan R, Kataoka H, Cornelissen I, Darragh MR, Hussain A, Zheng YW, Srinivasan Y, Brown C, Xu SM, Regard JB, Lin CY, Craik CS, Kirchofer D, Coughlin SR.  
Dev Cell. 2010 Jan 19;18(1):25-38.  
査読あり

③Identification of a transient subpial neurogenic zone in the developing dentate gyrus and its regulation by Cxcl12 and reelin signaling. Li G, Kataoka H, Coughlin SR, Pleasure SJ.  
Development. 2009 Jan;136(2):327-35.  
査読あり

[学会発表] (計 3 件)

①2010. 8 月 12 日 Gordon Research Conference  
、ニューイングランド、米国  
発表者、片岡宏  
発表表題 Development of Hematopoiesis explained

②2010. 7 月 5 日 理研-ケンブリッジ CSCR 合同セミナー、ケンブリッジ、英国  
発表者、片岡宏  
発表表題 Etv2 induces lateral mesoderm from primitive mesoderm.

③2010. 5 月 13 日 幹細胞シンポジウム 淡路  
発表者、片岡宏  
発表表題 Etv2 induces lateral mesoderm from primitive mesoderm.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 宏 (KATAOKA HIROSHI)

独立行政法人理化学研究所・幹細胞研究グループ・客員研究員

80455336

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし