

平成 30 年 5 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06775

研究課題名(和文) 摂食とうつ不安を担う受容体の特性解析と創薬展開

研究課題名(英文) Molecular and physiological basis of melanin-concentrating hormone receptor expressed in nervous system

研究代表者

齋藤 祐見子 (Saito, Yumiko)

広島大学・総合科学研究科・教授

研究者番号：00215568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：中枢に高発現するメラニン凝集ホルモン受容体MCHR1は摂食・情動に關与するGPCRである。3年間の研究により、以下の成果を得た。MCHR1におけるGi/o選択的共役に重要なアミノ酸残基の特定(細胞内第2ループの6アミノ酸、細胞内第3ループ及び第5膜貫通内の6アミノ酸)。1次繊毛膜局在型MCHR1を介する繊毛縮退現象の発見及びその最初期シグナルの同定。MCHR1活性抑制因子RGS8を改変した「抗うつ」マウスの作出。本行動はモノアミン経路ではなく、海馬CA1神経細胞に局在する繊毛局在型MCHR1 (RGS8によるMCHR1抑制系) を介する可能性を示唆。

研究成果の概要(英文)：Melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) is a neuronal GPCR, which is implicated in the regulation of feeding and emotional processing in rodents. In this study, we first identified two unique MCHR1 mutants, i2\_6sub and i3\_6sub, which contained six simultaneously substituted residues in i2 loop or a combination of substituted residues in i3 loop and TM5 domain, respectively, selectively reduced Gi/o-sensitive PTX responsiveness. Next, I found a novel biological action of MCH; initiating efficient ciliary shortening in ciliary MCHR1-expressing hRPE1 cells via Gi/o-Akt pathway. Further, we revealed that MCH increases soluble tubulin levels in the cell body, and coordinates actin machinery for MCHR1-mediated cilia shortening. Finally, we established depression-resistant mice overexpressing RGS8. Such behavior may result through RGS8-ciliary MCHR1 interaction in the CA1 region. These results for 3-years will pave the new way for elucidating the physiology of ciliary MCHR1 function.

研究分野：神経化学

キーワード：Gタンパク質共役型受容体 構造活性相関 一次繊毛 摂食 うつ不安 RGSタンパク質 シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

摂食・代謝調節機構の研究は、肥満や摂食障害の原因究明に寄与する重要な課題である。摂食機構は「生理活性物質-膜受容体」が機能連関した複雑系である。現在に至るまで多くの脳内神経ペプチドが摂食調節や肥満発症に関わっていることが報告されてきた。その中で有望な抗肥満薬ターゲットとして注目を集めている分子の1つがメラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone: MCH) であり、これは「摂食中枢」と呼ばれる視床下部外側野に高発現する神経ペプチドである。MCH 投与は摂食亢進、体重増加を引き起こし、MCH コンベンショナルノックアウト *ko* マウスは摂食量が低下し体重が20%減少する (ヤセ: *lean*) 表現形を示す。多くの脳内神経ペプチドの中でも本 *ko* 表現系を示すものは現在においても MCH だけ1つである。

1999年、申請者はオーファン GPCR の1つ SLC-1 が MCH 受容体 (MCHR1) そのものであることを同定し、創薬開発への突破口を開いた。MCHR1 欠損マウスも *lean* な表現系を示し、MCHR1 選択的アンタゴニストは摂食抑制効果を示す。この結果、MCHR1 の摂食調節における重要性は高まり、抗肥満薬及び摂食障害改善薬の標的分子として注目を集めるに至っている。さらに、MCH-MCHR1 系はうつ様行動に対し、従来の「モノアミン仮説」とは別経路 (視床下部-下垂体-副腎軸) で働くことも明らかとなってきた。国際特許データベースには200以上の選択的アンタゴニスト分子が登録され、一部は臨床試験中である。

申請者は02年から分子薬理学的研究を開始し、100以上の MCHR1 変異体を含めた数多くのツールを作成し、工夫を重ねたアッセイ系を開発することにより、既知 GPCR 研究では得られなかった新しい構造活性相関機構を見出してきた。一方、GPCR は単独で機能するほか、他のタンパク質と相互作用することで本来の活性を tuning する場合がある。申請者はこれまで MCHR1 結合分子を複数同定し、受容体活性を強く阻害する作用分子については遺伝子改変動物を作成した。そこで、生理的に重要な MCHR1 を複合体として考えた場合の活性変換についてもさらに深く追求する必要がある。

GPCR は通常、細胞膜に局在すると考えられている。ところが、近年、一部の GPCR は1次繊毛という、1細胞に1本保有する特殊な細胞小器官の膜に選択的に局在するという報告が続いている。代表的な繊毛局在型 GPCR はソマトスタチン受容体3、セロトニン受容体6、そして上述の MCHR1 の3分子である。1次繊毛とはセルセンサーとして働き、繊毛膜に発現する受容体によって細胞は周辺シグナルを効率良く検知して細胞内へと伝達する役割を持つ。1次繊毛の生理的重要性は、その欠損や障害が多様な疾患 (肥満、

精神遅滞、多嚢胞腎疾患、バルデ・ビートル症候群など) を引き起こすことから明らかである。ヒト網膜上皮細胞由来 RPE1 細胞は数少ない1次繊毛を持つ細胞株である。我々はこの RPE1 細胞の1次繊毛膜選択的に MCHR1:EGFP を高発現させた細胞を作成した。そして、この細胞に MCH を添加すると1次繊毛が縮退することを見出した。GPCR リガンドにより繊毛長が縮退した例はこれまで報告がなく、今回が初である。BBS4<sup>-/-</sup>マウス (肥満) では1次繊毛が縮退し、しかも MCHR1 は1次繊毛には存在しなくなり、*punctate* 状になっている。従って、「1次繊毛の縮退」と摂食とは何らかの関連を持つことが考えられる。1次繊毛局在型 MCHR1 の研究は細胞膜局在型 MCHR1 の研究では見出せなかったような、ある種の行動につながる新たなシグナルプラットフォームの発見につながる事が考えられる。

## 2. 研究の目的

### MCHR1 の構造活性相関における未解決課題の達成

MCHR1 の構造活性相関において、解決できていない問題がいくつかある。その中で今回は G タンパク質選択性の決定部位についての同定を行う。

### 特異な細胞小器官である「1次繊毛」における MCHR1 を介する特異なシグナリング現象と生理作用の関係

繊毛局在型 MCHR1 を介した1次繊毛の縮退という生物学的現象について、縮退に到るまでのシグナル経路及び縮退の生理的意味について、培養系と個体の両方を駆逐することで追及する。

### MCHR1 活性を抑制するタンパク質の生理的解析 (in vivo)

G タンパク質シグナル伝達調節因子 RGS は約30種類が知られている。我々は以前、RGSの中で、RGS8が MCHR1 の第3ループに選択的に結合し、受容体活性を強く抑えることを HEK293T 細胞系にて明らかにした。そこで、既に作製した RGS8 遺伝子改変マウス (RGS8<sup>tg</sup>) を用いてうつ不安に関連した行動実験を行い、*in vitro* で見出した MCHR1-RGS8 系の生理的意義を明確にする。

## 3. 研究の方法

### MCHR1 の構造活性相関における未解決課題の達成

G タンパク質選択性 (Gi/o) を決定づけるアミノ酸部位の同定 - GPCR が複数の G タンパク質に共役する例は数多いが、共役 G タンパク質により下流シグナルがまったく異なるため、受容体がどの G タンパク質と結合するかは非常に重要な問題である。しかし、GPCR の G 選択性に関与する配列 (特に Gi/o 選択部位) について明らかにした報告は数例しか

ない。キンギョやカレイの MCHR1 は Gq と共役するが、哺乳類 MCHR1 は Gi/o、Gq と共役する。GPCR の G タンパク質選択性がこのように種間で大きく異なることは珍しい。そこでこの特徴を活用し、ラット MCHR1 の特定のアミノ酸残基をキンギョの相同配列に置換することで、Gi/o 共役能が消失すると考えた。つまり、Gi/o タンパク質選択性に関わる領域を抽出し、Gi/o 偏向性に関するアミノ酸残基を突き止める。具体的には、ラット MCHR1-キンギョ MCHR1 の配列を比較解析し、Flag-tag を付加した変異体をデザインする。その受容体を Gi/o 阻害薬の百日咳毒素と組み合わせて Flexstation にてカルシウム動員能を測定する。これにより、Gi/o 機能測定が簡便に行える。次に、Gi/o 選択的な機能 (GTPγS 結合能、cyclic AMP 抑制能) を解析し、Gi/o 結合に関与する部位を決定する。最後に、古典的なセカンドメッセンジャー測定ではなく、統合的な細胞内応答を評価する Dynamic mass redistribution (DMR) アッセイを行う。この手法により、シグナル伝達が生じた場合の細胞形態及び分子密度の変化を測定が可能である。

#### **特異な細胞小器官である「1次繊毛」における MCHR1 を介する特異なシグナリング現象と生理作用の関係**

(1) 繊毛縮退の時間濃度依存性および縮退に関与するシグナルの解析

申請者の持つ 100 以上の変異体ストックを用いて MCHR1 を介した p-Akt 亢進及び繊毛縮退が起こらなくなる受容体を同定し、責任部位を特定する。293 細胞/CHO 細胞など 1 次繊毛が退化した培養細胞に高発現した MCHR1 は Gq、Gi/o の両方に共役する。申請者は、糖鎖付加消失型、Gq 共役偏向型、Gi/o 共役偏向型、Gq/Gi/o 共役喪失型など様々な表現系を示す変異体を持つ。これらを活用することで、シグナル誘起に必要な G タンパク質は何か、cAMP (cGMP?) は関係するか、もしくは G タンパク質に依存しないシグナルが生じているのか判断する。さらに、RPE1 細胞の 1 次繊毛ではなく、Kif3A siRNA 操作により、細胞膜に MCHR1 が局在する細胞を作成し、MCH 添加によりシグナルがどのように変化するか鋭敏化が起こるか解析する。

(2) 個体レベルの実験。

マウスに対し、高脂肪食長期摂取及び絶食を行なう。各条件で飼育後、MCHR1 を特異的に認識する抗体により、パラフィン薄切片の免疫組織染色で海馬・側座核・扁桃核・視床下部の各領域神経細胞の MCHR1 陽性 1 次繊毛の長さ (形状) 発現箇所 (1 次繊毛から細胞膜や細胞質への局在変動) の変動を免疫組織化学にて詳しく解析し、数値化する。

#### **MCHR1 活性を抑制するタンパク質の生理的解析 (in vivo)**

中枢特異的ラット RGS8 トランスジェニックマウス tg (RGS8tg) に対し、物理的ストレスによる「うつ・不安状態」を作成した場合の行

動解析を行う (5 種類を確立済)。加えて、4 週令マウスに対し、isolation test (6 週間) による慢性ストレス負荷をかけ、tg の反応を強制水泳テストにより解析する。RGS8tg において MCHR1 活性が抑制されていれば、行動試験ではストレスに抵抗性を示す表現系が期待される。tg においてうつ不安抵抗性が検出された場合、MCHR1 アンタゴニスト投与による実験を行なう。MCHR1 アンタゴニストが wild に比べ tg でより効かなくなれば、tg のうつ不安表現系に MCHR1 活性が関与する証拠の 1 つとなる。さらに、RGS8 発現が亢進している脳領域について MCHR1 局在がどのように変動しているか調べる。

#### **4. 研究成果**

##### **MCHR1 の構造活性相関における未解決課題の達成**

本研究では Ala スキャンニングなどのコンベンショナルな方法ではなく、(i) 種間における MCHR1 の G タンパク質選択性の違い、(ii) noncanonical な統合的シグナル測定を用いることにより、Gi/o 選択的共役に重要なアミノ酸残基の特定を行った。その結果、独立した 2 箇所、つまり、細胞内第 2 ループ領域内の 6 アミノ酸残基、細胞内第 3 ループ領域及び第 5 膜貫通領域内の 6 アミノ酸残基がそれぞれ Gi/o 活性に重要であることを見出した。一般的に GPCR の細胞内第 2、第 3 ループ領域はアミノ酸数・配列共にバリエーションに富んでおり、この多様性が G タンパク質選択性を決定すると考えられている。しかし、Gi/o 選択的活性における細胞内第 2 ループ領域や第 5 膜貫通領域の重要性を指摘した報告は今回が初である。細胞内第 3 ループ領域においても、本研究で同定した 6 アミノ酸残基はすべて Gi/o 選択的活性部位としては新規となる。

##### **特異な細胞小器官である「1次繊毛」における MCHR1 を介する特異なシグナリング現象と生理作用の関係**

MCHR1:EGFP が RPE1 細胞の 1 次繊毛に選択的に高発現する細胞を用い、1 次繊毛という場における MCHR1 の機能を調べた。その結果、MCH は効果的な 1 次繊毛縮退を引き起こすことを見出した (EC50=0.49 nM)。縮退効果は添加後 6 時間がピークである。また、繊毛縮退は reversible で、MCH6 時間処理後に除去すると、その 12 時間後には元の長さに戻る。次に、1 次繊毛の縮退に関与するシグナルについて生化学的・薬理的な検討を行った。その結果、MCHR1 を介した Gi/o 依存的な Akt リン酸化が繊毛縮退初期における鍵となることを明らかにした。加えて、モータータンパク質 Kif3A の siRNA 実験から、MCHR1 を介した Akt 経路は 1 次繊毛縮退において選択的に機能するシステムである可能性を示した。

次に、MCH 依存性繊毛縮退が 2015 年度に作成した細胞よりも早く起こる clone 7 (hRPE1-MCHR1:EGFP)を単離した。この系を駆逐することで、縮退に伴う細胞骨格(チューブリン、アクチン)の重合・脱重合状態を調べるとともに、MCH 添加による繊毛縮退時の様子を time-lapse によりリアルタイム観察を行った。さらに、RNAseq による縮退関連分子の網羅的解析にも着手した。

最終年には以下の成果を得た。

[1] RNAseq から得た候補分子の siRNA を行うことで、MCHR1 を介した繊毛縮退に直接的に関与する複数の候補分子を得た。これらはどれも繊毛長調節については未報告である。

[2] MCHR を介した繊毛縮退現象はモデル細胞だけではない。すなわち、MCHR1 が繊毛に内在性に発現する海馬スライス培養系及び初代神経細胞においても、ナノモル MCH により繊毛縮退を起こすことを明らかにした。

[3] 試行錯誤の末、繊毛局在型 MCHR1 を明瞭に検出できる新しい免疫組織化学プロトコルを作成した。この方法を用いて、絶食及び高脂肪食慢性投与実験を行い、エネルギー代謝変化と繊毛局在型 MCHR1 長の関連を強く示唆する結果を得た。

培養細胞モデル系から個体に到るまでの様々なシステムを取り入れた本研究は、1 次繊毛という「場」における MCHR1 の機能及び摂食・情動のメカニズム解明に新しい視点をもたらすと考えられる。

### MCHR1 活性を抑制するタンパク質の生理解析 (in vivo)

RGS8tg において、ラット RGS8 タンパク質は中枢全体ではなく、海馬 CA1 ニューロンという限られた領域において発現が亢進していることがわかった。行動試験の結果、RGS8tg は強制水泳試験で再現性良く、抗うつ様表現型を示し、(wild よりもより長く泳げる) 直腸温度も wild に比べ有意に高い。

RGS8tg に MCHR1 アンタゴニストを投与しても効かず(MCHR1 が RGS8 によって既に不活性化状態もしくは basal まで下がっていることが要因と考えている) 一方、RGS8tg にモノアミントランスポーターに作用するデシプラミンを投与すると、wild 同様、有意な抗うつ効果を示した。つまり、RGS8tg における抗うつ行動はモノアミン系を介しているのではないことを意味する。

最後に、上述した繊毛染色に適した免染プロトコルを用いて、RGS8tg 海馬 CA1 における MCHR1 陽性の一次繊毛長は wild に比べて有意に長くなっていることを見出した。この繊毛伸長は同じ tg でも CA3、側坐核、線条体では見られない。この結果は、RGS8tg における抗うつ様行動はモノアミン経路を介するのではなく、海馬 CA1 にある MCHR1 神経

が持つ一次繊毛(RGS8 による MCHR1 抑制系)を介する可能性を示唆する。

### 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 14 件)

(原著論文)すべて査読有

1. Kobayashi Y, Hamamoto A, Hirayama Y, Saito Y. Molecular cloning, expression, and signaling pathway of four melanin-concentrating hormone receptors from *Xenopus tropicalis*. *General Comp Endocri*, 212:114-123, 2015
2. Hamamoto A, Kobayashi Y, Saito Y. Identification of amino acids that are selectively involved in Gi/o activation by the rat melanin-concentrating hormone receptor 1. *Cellular Signaling*, 27, 818-827, 2015
3. Mizusawa K, Sunuma K, Kobayashi Y, Hamamoto A, Kawashima Y, Saito Y., Takahashi A. Involvement of melanin-concentrating hormone 2 in background color adaptation of barfin flounder *Verasper moseri*. *General Comp Endocri*, 214, 140-148, 2015
4. Hamamoto A, Yamato S, Katoh Y, Nakayama K, Yoshimura K, Takeda S, Kobayashi Y, Saito Y. Modulation of primary cilia length by melanin-concentrating hormone receptor 1. *Cell Signaling*, 28, 572-584, 2016
5. Kobayashi Y, Hamamoto A, Mizusawa K, Takahashi A, Saito Y. Dimerization of melanocortin receptor 1 (MC1R) and MC5R creates a ligand-dependent signal modulation: Participation in colour changes in the barfin flounder, *Verasper moseri*. *General Comp Endocri*, 230-231, 103-109, 2016
6. Tomoshige S, Kobayashi Y, Hosoba K, Hamamoto A, Miyamoto T, Saito Y. Cytoskeletal-related regulation in primary cilia shortening mediated via melanin-concentrating hormone receptor 1. *General Comp Endocri*, 253, 44-52, 2017
7. Kobayashi Y, Takemoto R, Yasmato S, Okda Y, Iijima M, Uematsu H, Chaki S, Saito Y. Depression-resistant phenotype in mice overexpressing regulator of G protein signaling-8 (RGS8). *Neuroscience*. in press

(英文総説)すべて査読有

1. Nagasaki H, Saito Y. Melanin-concentrating hormone (MCH). pp.80-82, In: Handbook of hormones. Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research, Y. Takei, H. Ando, K. Tsutsui (eds.) Elsevier, 2015
2. Nagasaki H, Kobayashi Y, Saito Y. Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART). pp85-87, In: Handbook of

hormones. Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research, Y. Takei, H. Ando, K. Tsutsui (eds.) Elsevier, 2015

3. Hamamoto A, Kobayashi Y, Saito Y. Melanin-concentrating hormone receptor 1. Encyclopedia of Signaling Molecules 2nd Edition (Ed. S. Choi), 3075-3082. Springer 2018

(日本語総説)

1. 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子「摂食関連メラニン凝集ホルモン受容体(MCHR1)のGi/o選択的活性に関与するアミノ酸残基の特定」BioMedサーカス.com 生命科学研究所の総合ポータルサイト), 第32回掲載, 2015 査読なし  
[http://biomedcircus.com/paper\\_03\\_32.html](http://biomedcircus.com/paper_03_32.html)
2. 小林勇喜 濱本明恵 齋藤祐見子 ネットイツメガエルから同定した4種のMCHRサブタイプの網羅的解析 比較内分泌 41, 130-131, 2015 査読なし
3. 齋藤祐見子 メラニン凝集ホルモン受容体 - 最近の基礎研究における話題 GPCR研究の最前線 2016 医学のあゆみ 256, 5, 608-615, 2016 査読なし
4. 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子 MCHR1のinternalization 機構 顕微鏡 51, 13-16, 2016 査読あり

[学会発表](計28件)

岡田智哉 三木大輔 小林勇喜 齋藤祐見子 絶食負荷におけるMCHR1陽性1次繊毛の局在領域による動態変化 平成30年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2018年3月8日 広島大学

三木大輔 岡田智哉 小林勇喜 齋藤祐見子 海馬CA1とCA3領域ではMCHR1陽性1次繊毛のリガンド応答性が異なる 平成30年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2018年3月8日 広島大学

河淵省吾 岡田智哉 三木大輔 小林勇喜 齋藤祐見子 脳凍結切片における一次繊毛局在タンパク質検出の基礎検討 平成30年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2018年3月8日 広島大学

今門宏輔 友重桜子 小林勇喜 齋藤祐見子 1次繊毛膜に局在する中枢摂食関連GPCRを介した新規シグナルの解析 2017年12月7日 生命科学学会合同年次会 ConBio2017 神戸国際会議場(神戸)

三木大輔 岡田智哉 齋藤祐見子 小林勇喜 海馬スライス培養を用いた摂食関連受容体MCHR1陽性1次繊毛長の評価 2017年12月7日 生命科学学会合同年次会 ConBio2017 神戸国際会議場(神戸)

齋藤祐見子 In vitro 神経細胞のciliaについ

て - 神経細胞の環境センサー - AMED 白尾班班会議 2017年9月10日 八重洲会議場(東京)

岡田智哉 大和翔吾 三木大輔 小林勇喜 齋藤祐見子 Immunoanalysis of melanin-concentrating hormone receptor 1 located in neuronal primary cilia 第60回日本神経化学学会大会 2017年9月8日 仙台国際センター(仙台)

友重桜子 細羽康介 濱本明恵 大和翔吾 宮本達雄 小林勇喜 齋藤祐見子 Metabolic GPCR-mediated primary cilia shortening through dynamic cytoskeletal reorganization 第60回日本神経化学学会大会 2017年9月8日 仙台国際センター(仙台)

岡田智哉 大和翔吾 三木大輔 小林勇喜 齋藤祐見子 神経細胞1次繊毛膜に局在するメラニン凝集ホルモン受容体1(MCHR1)の生理的意義 - 絶食負荷による動態解析 - 第15回GPCR研究会 2017年05月12日 日本科学未来館(東京)

友重桜子 細羽康介 濱本明恵 大和翔吾 宮本達雄 小林勇喜 齋藤祐見子 摂食関連受容体MCHR1を介した1次繊毛縮退メカニズムの解明 第15回GPCR研究会 2017年05月12日 日本科学未来館(東京)

友重桜子 細羽康介 濱本明恵 大和翔吾 宮本達雄 小林勇喜 齋藤祐見子 培養細胞系を用いた1次繊毛縮退シグナルの解析 平成29年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2017年3月9日 広島大学

岡田智哉 大和翔吾 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子 絶食負荷によるMCHR1陽性1次繊毛長の変化 平成29年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2017年3月9日 広島大学

三木大輔 大和翔吾 岡田智哉 小林勇喜 齋藤祐見子 海馬slice culture及び初代培養を用いた一次繊毛局在型GPCRの検出 平成29年度日本動物学会中国四国支部・広島県例会 2017年3月9日 広島大学

小林勇喜 竹本梨紗 濱本明恵 齋藤祐見子 Gタンパク質調節タンパク質8(RGS8)過剰発現マウスは、既存の抗うつ薬経路とは異なる新規経路で抗うつ様表現型を示す 第41回日本比較内分泌学会大会 2017年12月10日 北里大学相模原キャンパス(神奈川)

Yumiko Saito, Akie Hamamoto, Sakura Tomoshige, Shogo Yamato, Tatsuo Miyamoto, Kosuke Hosoba, Yuki Kobayashi. Shortening of primary cilia length by melanin-concentrating

hormone receptor 1-Gi/o mediated signaling.  
The 28th CDB Meeting, Cilia and Centrosomes  
2016年11月28日 CDB(兵庫)

Yumiko Saito, Hamamoto A, Yamoto S,  
Kobayashi Y. Melanin-concentrating  
hormone-mediated signaling induces cilium  
shortening via Gi/o-dependent Akt  
phosphorylation. Society for Neuroscience 2016  
2016年11月12日 San Diego

小林勇喜 竹本梨紗 大和翔吾 濱本明恵 齋藤祐見子  
RGS8tg マウスは MCHR1 シグナルの抑制を介して抗うつ様表現型を示す  
第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会合同学会 2016年9月8日  
福岡国際会議場

濱本明恵 大和翔吾 小林勇喜 児島将康 齋藤祐見子  
摂食・情動関連受容体 MCHR1 を介した1次繊毛縮退機構 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会合同学会 2016年9月8日  
福岡国際会議場

友重桜子 濱本明恵 大和翔吾 小林勇喜 齋藤祐見子  
摂食ホルモン MCH は細胞のアンテナ1次繊毛の長さを短くする - モデル細胞を用いた解析 2016 生物系三学会中国四国支部大会 2016年5月14日 米子コンベンションセンター「ビッグシップ」(鳥取)

岡田智哉 大和翔吾 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子  
神経細胞における1次繊毛局在型 G タンパク質共役型受容体(GPCR)検出法の確立 2016 生物系三学会中国四国支部大会 2016年5月14日 米子コンベンションセンター「ビッグシップ」(鳥取)

濱本明恵 大和翔吾 小林勇喜 齋藤祐見子  
メラニン凝集ホルモン受容体1による一次繊毛縮退及びその分子機構 第14回GPCR研究会 2016年5月13日 日本科学未来館(東京)

齋藤祐見子 濱本明恵 大和翔吾 小林勇喜  
1次繊毛局在型受容体 MCHR1 の作用とシグナル解析 繊毛研究会 2015年11月13日  
基礎細胞生物学研究所(愛知)

齋藤祐見子 Searching a novel neurotransmitter/hormone through G-protein coupled receptor  
Where now and where next? 第56回日本神経化学学会 会長招聘講演 2015年9月13日  
大宮(埼玉)

大和翔吾 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子  
Melanin-concentrating hormone-mediated signaling induces reduction of the primary cilium length. 第56回日本神経化学学会 会長招聘講演 2015年9月12日 大宮(埼玉)

蜜山聖夏 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子  
Functional characterization of the phosphorylation sites of rat melanin-concentrating hormone receptor 1. 第56回日本神経化学学会 会長招聘講演 2015年9月12日 大宮(埼玉)

濱本明恵 大和翔吾 小林勇喜 齋藤祐見子  
メラニン凝集ホルモン受容体1を介した一次繊毛「縮退」機構の解析 第88回日本生化学会 12月2日 神戸

徳丸雄一 小林勇喜 濱本明恵 齋藤祐見子  
ボンベシン様ペプチド受容体 BRS-3 の活性化機構 第13回GPCR研究会 2015年5月16日 日本科学未来館(東京)

大和翔吾 濱本明恵 小林勇喜 齋藤祐見子  
メラニン凝集ホルモンは1次繊毛縮退を誘発する 第13回GPCR研究会 2015年5月16日 日本科学未来館(東京)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/yumist/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 祐見子 (SAITO YUMIKO)  
研究者番号: 00215568

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

( )