

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005～2009
 課題番号： 17079001
 研究課題名（和文） 細胞情報ネットワークを統合するG蛋白質シグナル研究の新展開
 研究課題名（英文） New research initiatives in the study of G-protein signaling systems integrating cell communication network
 研究代表者（領域代表者）
 堅田 利明（KATADA TOSHIAKI）
 東京大学・大学院薬学系研究科・教授
 研究者番号： 10088859

研究成果の概要（和文）：

細胞のシグナル伝達経路において分子スイッチとして機能するG蛋白質の基本的概念は確立したが、新奇なG蛋白質ファミリーや制御因子群が引き続き見出されており、G蛋白質をめぐる新知見は今なお集積している。本特定領域研究では、G蛋白質の基本原則である「活性化と不活性化のコンホメーション転換（Gサイクル）」において、諸種のファミリー間で共通あるいは相違する制御機構を新しく概念化し、細胞機能の発現に向けてGサイクルが特異性と多様性をもたらすメカニズムの解明を推進した。

研究成果の概要（英文）：

G proteins cycle between the two different GTP- and GDP-bound conformations (G cycles), and play important roles as a “molecular switch” in many intracellular signaling pathways. Although G proteins have been classified into three major families such as the translation factors, the trimeric G proteins, and the small GTPases, recent findings indicate that there are still many other members in the families and their regulatory factors, whose functions and molecular mechanisms are unknown. In the Scientific Research on Priority Areas “G-protein signal”, we investigated the common and/or different molecular mechanisms among the regulation of various G cycles to introduce a novel concept in the G protein signaling. Our findings would facilitate the understanding of the specificity and diversity induced by G cycle-dependent cell functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	5,500,000	0	5,500,000
2006年度	7,400,000	0	7,400,000
2007年度	9,300,000	0	9,300,000
2008年度	7,400,000	0	7,400,000
2009年度	9,300,000	0	9,300,000
総計	38,900,000	0	38,900,000

研究分野： 生理化学、生化学

科研費の分科・細目： 生物科学・機能生物化学

キーワード： タンパク質、遺伝子、シグナル伝達、G蛋白質

1. 研究開始当初の背景

G蛋白質は、上流からの刺激にตอบสนองして

GDPの結合した不活性型からGTPの結合した活性型へとそのコンホメーションを転換し、

下流へとシグナルを伝達するスイッチ分子である。これまでに、三量体G蛋白質、Ras、Rab、Rho/Rac、Arf、Ranなどの低分子量G蛋白質、翻訳因子群が同定され、それらは受容体から細胞内へのシグナル伝達器として、また細胞の分化・増殖、小胞輸送、接着・形態形成、核内輸送、さらに翻訳制御等の多彩な細胞機能に介在することが明らかにされてきた(図1)。

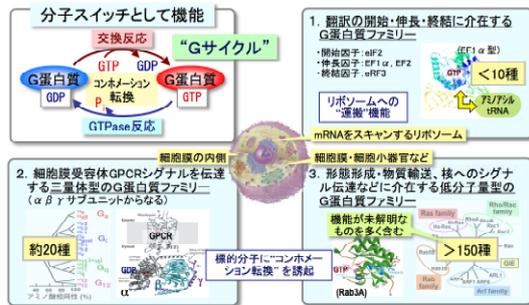


図1 G蛋白質の基本的な役割とシグナル伝達系に介在する主なG蛋白質ファミリー

このようなG蛋白質の実体の同定と基本的な作用様式及びG蛋白質が介在する生理機能の解明を目指して、平成5~7年度に重点領域研究『情報転換因子としてのGTP結合蛋白質』(領域代表者:宇井理生)が組織された。また、平成6年には、「G蛋白質の発見とシグナル伝達に果たすその役割の解明」によって、米国のM. RodbellとA.G. Gilmanにノーベル医学・生理学賞が与えられた。こうした背景から、G蛋白質研究はこの時期の一つの区切りを迎えたかのように思われ、それ以降は「G蛋白質」を前面に据えた特定領域研究は組織されてこなかった。

しかしながら、最近になって新奇なG蛋白質ファミリーやG蛋白質制御因子群が登場し、G蛋白質についての新しい知見が集積している。例えば、低分子量G蛋白質同士あるいは三量体G蛋白質と低分子量G蛋白質の相互作用によるG蛋白質カスケード(G蛋白質シグナルユニットの連鎖による情報ネットワークの統合)、G蛋白質シグナル系と他のシグナル系とのクロストークと協調作用、新しいG蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptor: GPCR)のリガンド解析、さらにGPCR以外の新たな三量体G蛋白質活性化機構など、枚挙にいとまがない。

このように、G蛋白質をめぐる研究動向も新たな局面を迎えており、個々の細胞機能に立脚したG蛋白質シグナルの制御メカニズムとその制御系が介在する生理的意義や合目的性についてのより深い理解が必要な段階へと進んでいる。先の「分子スイッチとしてのG蛋白質」研究をさらに発展させて、「種々のG蛋白質シグナル伝達系に共通する制御機構」を新しく概念化し、「細胞情報ネットワークを統合するG蛋白質シグナル

研究の新展開」を推進することが重要となった。

2. 研究の目的

G蛋白質が分子スイッチとして機能するという基本概念は確立したが、その後もG蛋白質をめぐる新しい知見は今なお集積している。そこで本特定領域では、様々な角度からこの分野の研究を推進している第一線の研究者を計画及び公募研究に組織して、細胞機能の発現に向けてGサイクルが果たす生理的役割と合目的性、さらに制御メカニズムの詳細な解明から、諸種のG蛋白質ファミリー間で共通(あるいは相違)する制御機構を新しく概念化し、Gサイクルが介在するシグナル伝達系の統合的理解を深めることを目的とした。このため、1) 諸種のGサイクルの素過程を調節する制御因子群の同定と作用原理に関わる分子基盤の解明、2) Gサイクルの始動における時間・空間的制御機構の解明、3) 他のシグナル伝達系とのクロストークやGサイクル間の連鎖・協調作用とそれらの生理的役割、制御部位の解明、4) Gサイクルの生理的役割の拡大に向けた新奇G蛋白質群の網羅的解析とそれらの細胞機能の解明という、諸種のGサイクルで共通する個別課題を設定して研究を推進し、Gサイクルが介在するシグナル伝達系の統合的理解を深めた(図2)。

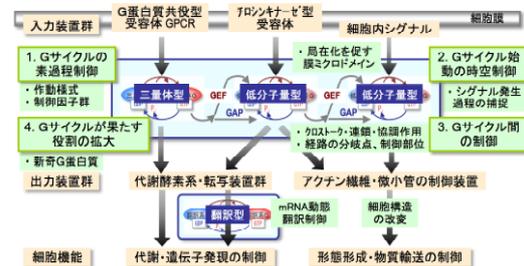


図2 G蛋白質シグナルの統合的理解に向けた研究課題(形態形成・物質輸送の制御に向かうシグナリング・マップを例に)

3. 研究の方法

本特定領域「G蛋白質シグナル」研究は、これまでに多様な専門性と幅広い手法から、主に動物細胞を対象にG蛋白質シグナルの研究を精力的に進めてきた8つの研究者グループで「計画研究」を組織して平成17年度後半から実質的な研究を開始し、翌平成18年度からは、一人もしくは少数数の研究者による32の「公募研究」も加わった。さらに、平成20年度には、8つの「計画研究」の継続に加えて、26の「公募研究」が新たに再編され、平成21年度をもって領域の設定期間を終了した。本特定領域の計画及び公募研究で組織された研究者は、平成17年度の研究班発足以前から、多くの共同研究を含めて、実験材料、解析技術・方法論の提供や情報交換

を既に進めてきた実績を有し、研究課題の推進においては、以下のような計画研究班での連携が進められた。

- 1) Gサイクル素過程に介在するフィン・チューニング制御因子 [伊東、黒瀬、倉智]
- 2) Gサイクルの時間・空間的制御 [金保、根岸、渡邊、望月、黒瀬、伊東]
- 3) Gサイクル間のクロストークと協調作用 [金保、根岸、望月、渡邊、伊東]
- 4) 新奇なG蛋白質の網羅的解析とその生理機能の解明 [堅田、根岸、金保]

また、個体・細胞レベルでの生理機能に関わる視点では、三量体G蛋白質による心機能の制御 [倉智、黒瀬]、Ras、Rho、Arf、さらに新奇G蛋白質を含む低分子量G蛋白質による細胞運動、物質輸送、細胞形態、神経回路の形成制御 [渡邊、望月、金保、堅田、根岸、伊東] などに、各研究者のこれまでの研究実績と高い評価が活かされてきた。さらに、研究班の発足後には「G蛋白質シグナル」の専用ホームページを開設して様々な情報を掲載し、研究者間に交流の場を提供すると共に、研究資料・材料の提供を含めた協同研究が、研究班の内外で活発に進んでいる。また、計画班の中には、高度な分子イメージング技術をもつ研究者（渡邊、望月）もおり、研究班間での技術講習会も適宜設定されてきた。

4. 研究成果

本特定領域では、諸種のGサイクルで共通する研究課題を4項目に設定したが、各課題において以下のように多くの研究成果が得られた。

(1) Gサイクルの素過程を調節する因子群の同定と作動原理に関わる分子基盤の解明

G蛋白質と相互作用する新規調節因子群の同定と機能解析を進め、RGSファミリーのRGS4が脂質ラフトに集積し、そこでCa²⁺/カルモジュリンと結合してGサイクルを調節すること(倉智班)、RGS8が受容体とも結合してG蛋白質シグナルを調節すること(斉藤修班)を解明した。また、新規G蛋白質調節因子Ric-8がGqのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)として機能し、シグナルを増強すること(伊東班)、ショウジョウバエの原腸陥入異常変異体の解析からRic-8が特異的なG蛋白質 α サブユニットの膜局在性に必須であること(布施班)を解明し、生化学・細胞生物学的解析と遺伝学的解析の融合から、Ric-8に関する構造と機能に関わる理解が進んだ。また、光受容体とG蛋白質との相互作用解析から、GTP結合型G蛋白質の生成過程においてG蛋白質の選別が行われ(七田班)、桿体と錐体の応答特性の違いが受容体とG蛋白質の組み合わせに由来すること(河村班)、さらに、Gt γ のファルネシル基はGtの

発現レベルと細胞内局在の制御を介して桿体の機能維持に重要な役割を果たすこと(深田吉孝班)を解明した。植物(イネ)の新しいタイプのRac-GEF遺伝子12個を単離し、そのうち4個のGEFがOsRac1に対してGEF活性を示すことを同定した(川崎・河野班)。土壌細菌由来の新規環状デプシペプチドYM-254890はGqに結合してGDP解離を阻害するが、Gq-YM254890複合体の立体構造解析(解像度2.9Å)に成功し、薬剤の結合部位と新しい阻害機構を解明した(伊東班)。この知見は、創薬展開に向けて全く新しい標的部位の可能性を提示している。以上のように、Gサイクルの素過程を調節する新しい制御因子群の同定とそれらの機能解析が進み、Gサイクルの作動原理に関わる分子基盤の解明に向けて大きく前進した。

(2) Gサイクルの始動における時間・空間的制御機構の解明

多くのG蛋白質は諸種の脂質修飾を受けており、これらの翻訳後修飾は分子の細胞内局在や機能を制御している。G α に対するパルミトイル化反応の責任酵素DHHC3とDHHC7を同定し、パルミトイル化依存的なG α の細胞膜・ゴルジ装置間双方向性輸送を見出した(深田正紀班)。三量体G蛋白質が細胞膜で不活性化される新たな機構、さらにGPCRのBLT1の細胞内第三ループがG_iとG_qを区別する部位であることを見出し、G_qのみを活性化できる変異型BLT1の作出に成功した(横溝班)。G蛋白質で開閉される内向き整流性KチャンネルKir3.2の細胞質領域の立体構造を、活性化因子Na⁺存在下と非存在下で解析し、チャンネル開閉を調節する細胞質領域の構造基盤を解明した(倉智班)。このように、三量体G蛋白質の時間・空間的制御機構についての新たな制御機構が見出された。一方、細胞内の小胞輸送は、低分子量G蛋白質ファミリーにより制御されているが、Rap1の活性化因子Epac、PDZ-GEFがそれぞれcAMP依存的、接着依存的にRap1を活性化して、VE-カドヘリンの細胞膜への輸送を制御すること、さらに、Epacがカドヘリンの安定化を促進し、Arf6の不活性化因子が細胞間接着を安定化することを見出した(望月班)。また、胎児線維芽細胞のPDGF走化性におけるRhoファミリーG蛋白質の役割を網羅的に解析し、Rac1、Cdc42、RhoGが協調して働くこと、さらに、それらは細胞遊走の速度に必要なことを見出した(渡邊班)。このように、種々の低分子量G蛋白質が、細胞の小胞輸送や運動性に寄与し、その部位でさらにシグナルを発信するという、低分子量G蛋白質とその下流因子が機能する細胞内部位についての興味深い新知見が得られた。

(3) 他のシグナル伝達系とのクロストークやGサイクル間の連鎖・協調作用の解明

神経軸索ガイダンス分子、Sema4D/Plexin-B1 及び EphrinB3/EphA4 のシグナル伝達系の解析を進め、Sema4D/Plexin-B1 は R-Ras GAP 活性を示して神経細胞の軸索の反発作用を発揮するが、その一方で R-Ras サブファミリー M-Ras に対しても GAP 活性を示して樹状突起の伸長と分枝化を抑制するという、異なる Ras ファミリーの活性制御を介して別種の神経突起形成を調節することを解明した (根岸班)。また、*ARF6* 遺伝子ノックアウトマウスを作出し、*ARF6* は肝細胞索形成や血管内皮細胞による管形成に必要であり、発生過程での肝臓形成及び血管形成において重要な役割を果たしていること、さらに、脳特異的な *ARF6* 遺伝子コンディショナルノックアウトマウスの作出から、*ARF6* は神経発生や神経機能にも重要な役割を果たすことを明らかにした (金保班)。神経幹細胞の非対称分裂による神経細胞の分化において、 $G\alpha_i$ の新規の相互作用因子 Pins が、Mud に結合し、 $G\alpha_i$ -Pins-Mud 複合体が分裂軸方向を規定して、非対称分裂により神経細胞を生み出す機構を解明した (泉班)。大脳皮質形成での神経細胞の移動において、STEF-Rac1-Pak1 活性化経路に加え、Cdk5-p27kip1 による RhoA 活性抑制-コフィリン活性化経路が協調的に働き、神経細胞移動の調節を行っていることが解明された (星野班)。これらの成果から、神経回路網形成において、神経細胞分化、神経細胞移動、神経軸索ガイダンス等の重要な各ステップにおける G 蛋白質シグナルネットワークの役割の解明が進み、新たなシグナル分子の同定と機能解明への展開が可能となった。一方、心筋のアングジオテンシン II 受容体刺激によって、 $G\alpha_{12}/G\alpha_{13} \rightarrow Rho \rightarrow Rac$ が活性化され、これら 3 種の G 蛋白質の連続した活性化が受容体刺激による活性酸素の産生に必要であることを、さらに、圧負荷によりパネキシンを介して UTP や ATP などのヌクレオチドが心筋細胞より遊離し、 $G\alpha_{12}/G\alpha_{13}$ の活性化を介して線維化促進因子の遺伝子発現が亢進するという新規のシグナル伝達経路を発見した (黒瀬班)。また、細胞間接着において、細胞間接着分子、ネクチンと基質-細胞間接着分子、インテグリンとのクロストークによる Rap1、Rac1 と Cdc42 の活性調節が細胞間接着形成に必須であることが解明された (扇田班)。以上のように、G サイクル間の連鎖とそれらの生理的役割について新たな知見が得られた。

(4) G サイクルの生理的役割の拡大に向けた新奇 G 蛋白質群の同定と生理機能の解明

各種の G 蛋白質ファミリーに属する機能未知の新奇メンバーについて解析を進め、

Ras ファミリーに属する Di-Ras が神経組織に特異的に発現し、線虫運動神経からの神経伝達物質の放出を制御すること (堅田班)、M-Ras が NGF による持続的な ERK カスケードの活性化を介して神経細胞への分化を誘導し、さらに、Sca-1 の発現を誘導して骨芽細胞分化の後期にみられるカルシウム沈着を引き起こすこと (遠藤班) を見出した。また、Arf/Ar1 ファミリーに属する GTP 結合待機型の Arl8 は、リソソームに局在化しており、後期エンドソームとリソソーム間の融合を制御して、リソソームの機能維持に必須の役割を果たすことを解明した (堅田班)。さらに、線虫における低分子量 G 蛋白質 Rab の網羅的な欠失変異体 (29 遺伝子中 26 遺伝子 35 アリル) を作成・株化し (安藤班)、小胞輸送経路におけるそれぞれの Rab メンバーの体系的な理解を進めると共に、この Rab ファミリーの不活性化制御因子 GAP を網羅的にスクリーニングする方法を開発した (福田班)。また、神経回路形成に介在する新奇の G 蛋白質 CRAG が、ポリグルタミン病の病原性蛋白質 (PolyQ) と結合し、PolyQ の消去を誘導する活性をもつことを解明した (柳班)。さらに、G ドメインに加えてユニークな機能領域をもつマルチ・ドメイン型の新奇 G 蛋白質分子の解析も進み、Rab45 が上皮細胞の脱極性化時に形成される Vacuolar Apical Compartment を制御すること、また Arl13b が繊毛形成・機能に重要な役割を果たすことを解明した (堅田班)。これらの成果から、新奇 G 蛋白質についての機能解析が進み、G サイクルの生理的役割の拡大に向けて大きく前進した。

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 32 件)

研究班全体での総論文数は数百件となるので、総括班を構成する計画研究代表者による主要論文のみを抜粋した。

【以下に掲載した英文論文は、すべて査読あり】

1. Takahashi S, Sakurai K, Ebihara A, Kajiho H, Saito K, Kontani K, Nishina H, Katada T. RhoA activation participates in rearrangement of processing bodies and release of nucleated AU-rich mRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
2. Takahashi S, Ebihara A, Kajiho H, Kontani K, Nishina H, Katada T. RASSF7 negatively regulates pro-apoptotic JNK signaling by inhibiting the activity of phosphorylated-MKK7. *Cell Death Differ*. 2010 Nov 19. [Epub ahead of print]

3. Nakae I, Fujino T, Kobayashi T, Sasaki A, Kikko Y, Fukuyama M, Gengyo-Ando K, Mitani S, Kontani K, Katada T. The Arf-like GTPase Arl8 mediates delivery of endocytosed macromolecules to lysosomes in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Biol. Cell* **21**: 2434–2442 (2010)
4. Cevik S, Hori Y, Kaplan OI, Kida K, Toivenon T, Foley-Fisher C, Cottell D, Katada T, Kontani K, Blacque OE. Joubert syndrome Arl13b functions at ciliary membranes and stabilizes protein transport in *Caenorhabditis elegans*. *J. Cell Biol.* **188**: 953–969 (2010)
5. Kontani K, Hori Y, Katada T. Arf-like protein 13B. *Nature Molecule Pages*, Published online: doi:10.1038/mp.a003975.01 (2009)
6. Takahashi S, Araki Y, Ohya Y, Sakuno T, Hoshino S, Kontani K, Nishina H, Katada T. Upf1 potentially serves as a RING-related E3 ubiquitin ligase via its association with Upf3 in yeast. *RNA* **14**: 1950–1958 (2008)
7. Funakoshi Y, Doi Y, Hosoda N, Uchida N, Osawa M, Shimada I, Tsujimoto M, Suzuki T, Katada T, Hoshino S. Mechanism of mRNA deadenylation: evidence for a molecular interplay between translation termination factor eRF3 and mRNA deadenylases. *Genes Dev.* **23**: 3135–3148 (2007)
8. Ura S, Nishina H, Gotoh Y, Katada T. Activation of the c-Jun N-terminal kinase pathway by MST1 is essential and sufficient for the induction of chromatin condensation during apoptosis. *Mol Cell Biol.* **27**: 5514–5522 (2007)
9. Nishida M, Suda R, Nagamatsu Y, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Shibata T, Uchida K., Sumimoto H, Sato Y, Kurose H. Pertussis toxin up-regulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J. Biol. Chem.* **285**: 15268–15277 (2010)
10. Kanaho Y, Funakoshi Y, Hasegawa H. Phospholipase D signaling and its involvement in neurite outgrowth. *Biochim. Biophys. Acta* **1791**: 898–904 (2009)
11. Nishikimi A, Fukuhara H, Su W, Hongu T, Takasuga S, Mihara H, Cao Q, Sanematsu F, Kanai M, Hasegawa H, Tanaka Y, Shibasaki M, Kanaho Y, Sasaki T, Frohman MA, Fukui Y. Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. *Science* **324**: 384–387 (2009)
12. Maehama T, Tanaka M, Nishina H, Murakami M, Kanaho Y, Hanada K. RalA functions as an indispensable signal mediator for nutrient sensing system. *J. Biol. Chem.* **283**: 35053–35059 (2008)
13. Wang Y, Chen X, Lian L, Tang T, Stalker TJ, Sasaki T, Kanaho Y, Brass LF, Choi JK, Hartwig JH, Abrams CS. Loss of PIP5KIb demonstrates that PIP5KI isoform-specific PIP₂ synthesis is required for IP₃ formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**: 14064–16069 (2008)
14. Nakano-Kobayashi A, Yamazaki M, Unoki T, Hongu T, Murata C, Taguchi R, Katada T, Frohman MA, Yokozeki T, Kanaho Y. Role of activation of PIP5Kg661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.* **26**: 1105–1116 (2007)
15. Nishio M, Watanabe K, Sasaki J, Taya C, Takasuga S, Iizuka R, Balla T, Yamazaki M, Watanabe H, Itoh R, Kuroda S, Horie Y, Forster I, Mak TS, Yonekawa H, Penninger JM, Kanaho Y, Suzuki A, Sasaki T. Control of cell polarity and motility by the PtdIns(3,4,5)P(3) phosphatase SHIP1. *Nat. Cell Biol.* **9**: 36–44 (2007)
16. Suzuki T, Kanai Y, Hara T, Sasaki J, Sasaki T, Kohara M, Maehama T, Taya C, Shitara H, Yonekawa H, Frohman MA, Yokozeki T, Kanaho Y. Crucial role of the small GTPase ARF6 in hepatic cord formation during liver development. *Mol. Cell. Biol.* **26**: 6149–6156 (2006)
17. Fujimoto S, Negishi M, Katoh H. RhoG promotes neural progenitor cell proliferation in mouse cerebral cortex. *Mol. Biol. Cell* **20**: 4941–4950 (2009)
18. Saito Y, Oinuma I, Fujimoto S, Negishi M. Plexin-B1 is a GTPase activating protein for M-Ras, remodeling dendrite morphology. *EMBO Rep.* **10**: 614–621 (2009)
19. Uesugi K, Oinuma I, Katoh H, Negishi M. Different requirement of Rnd GTPases for R-Ras GAP activity of Plexin-C1 and Plexin-D1. *J. Biol. Chem.* **284**: 6743–6751 (2009)
20. Iwasato T, Katoh H, Nishimaru H, Ishikawa Y, Inoue H, Saito Y, Ando R, Iwama M, Takahashi R, Negishi M, Itohara S. Rac-GAP a-chimerin regulates motor-circuit formation as a key mediator of Ephrin B3/EphA4 forward signaling. *Cell* **130**: 742–753 (2007)
21. Kakimoto T, Katoh H, Negishi M. Regulation of neuronal morphology by Toca-1, an

- F-BAR/EFC protein that induces plasma membrane invagination. *J. Biol. Chem.* **281**: 29042–29053 (2006)
22. Ito Y, Oinuma I, Katoh H, Kaibuchi K, Negishi M. Sema4D/Plexin-B1 activates GSK-3b via R-Ras GAP activity, inducing growth cone collapse. *EMBO Rep.* **7**: 704–709 (2006)
23. Oinuma I, Katoh H, Negishi M. Semaphorin 4D/Plexin-B1-mediated R-Ras GAP activity inhibits cell migration by regulating b1 integrin activity. *J. Cell Biol.* **173**: 601–613 (2006)
24. Katoh H, Hiramoto K, Negishi M. Activation of Rac1 by RhoG regulates cell migration. *J. Cell Sci.* **119**: 56–65 (2006)
25. Nishimura A, Kitano K, J. Takasaki J, Taniguchi M, Mizuno N, Tago K, Hakoshima T, Itoh H. Structural basis for the specific inhibition of heterotrimeric Gq protein by a small molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**: 13666–13671 (2010)
26. Nagai Y, Nishimura A, Tago K, Mizuno N, Itoh H. Ric-8B stabilizes the alpha subunit of stimulatory G protein by inhibiting its ubiquitination. *J. Biol. Chem.* **285**: 11114–11120 (2010)
27. Kimura T, Tomura T, Sato K, Ito M, Matsuoka I, Im D, Kuwabara A, Mogi C, Itoh H, Kurose H, Murakami M, Okajima F. Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* **285**: 4387–4397 (2010)
28. Funakoshi-Tago M, Tanabe S, Tago K, Itoh H, Mashino T, Sonoda Y, Kasahara T. Licochalcone A potently inhibits TNF α -induced NF- κ B activation through the direct inhibition of IKK activation. *Mol Pharmacol.* **76**: 745–753 (2009)
29. Nakata A, Urano D, Fujii-Kuriyama Y, Mizuno N, Tago K, Itoh H. G-protein signalling negatively regulates the stability of aryl hydrocarbon receptor. *EMBO Rep.* **10**: 622–628 (2009)
30. Iguchi T, Sakata K, Yoshizaki K, Tago K, Mizuno N, Itoh H. Orphan G protein-coupled receptor GPR56 regulates neural progenitor cell migration via a G alpha 12/13 and Rho pathway. *J. Biol. Chem.* **283**: 14469–14478 (2008)
31. Nishimura A, Okamoto M, Sugawara Y, Mizuno N, Yamauchi J, Itoh H. Ric-8A potentiates Gq-mediated signal transduction by acting downstream of G protein-coupled

receptor in intact cells. *Genes Cells* **11**: 487–498 (2006)

32. Mizuno N, Kokubu H, Sato M, Nishimura A, Yamauchi J, Kurose H, Itoh H. G protein-coupled receptor signaling through Gq and JNK negatively regulates neural progenitor cell migration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 12365–12370 (2005)

[その他]

特定領域研究ホームページ

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/biochem/kanaholab/Gprotein/g/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 [総括班：領域代表者]

堅田 利明 (KATADA TOSHIAKI)
 東京大学・大学院薬学系研究科・教授
 研究者番号： 10088859

(2) 研究分担者 [総括班]

金保 安則 (KANAHO YASUNORI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号： 00214437

根岸 学 (NEGISHI MANABU)
 京都大学・生命科学研究科・教授
 研究者番号： 60201696

伊東 広 (ITOH HIROSHI)
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授
 研究者番号： 10183005