

平成 29 年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	新規 G タンパク質共役受容体アゴニストの抗腫瘍効果の解析	
新規・継続の別	新規■・継続	
研究代表者	所属	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	准教授・笹井 紀明
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	助教・西 晶子
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨
研究目的 (300 字程度)	<p>細胞外シグナル因子の 1 つソニック・ヘッジホッグ (Sonic Hedgehog; Shh) は、動物の発生過程における分化や増殖、幹細胞性の維持など、さまざまな生物学的局面に関与するタンパク質である。この分泌因子によって惹起される細胞内シグナル経路 (以下「ソニック経路」または「ソニックシグナル」と呼ぶ) が活性化し続けて細胞の増殖が停止しなくなると、細胞が癌化することが知られている。特に小児脳腫瘍であるグリオーマや髄芽腫は、30% 程度の症例で、ソニックシグナルが異常に亢進していることが報告されている。本研究は、このソニックシグナルをブロックする薬剤を髄芽腫の治療に使用する方策を検討しようというものである。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>ソニックシグナルは、Smoothened (Smo) , Patched (Ptc) などの膜タンパク質、Gli と呼ばれる転写因子に仲介され、細胞に応じたターゲット遺伝子の発現を誘導する。これらターゲット遺伝子の中にはシグナルを負に制御 (negative feedback) する遺伝子が存在し、これらがシグナルの強度や作用時間を調節することにより、分化や増殖のタイミングを決定している。</p> <p>申請者らは神経発生学の研究において、ソニックシグナルのターゲット遺伝子として G タンパク質共役受容体の 1 つ「vGPR」を単離し、これがソニックシグナルの負のフィードバックを制御することを証明した。この vGPR は細胞内の cAMP 濃度を上昇し、Gli の活性化を抑制することによってシグナルの強度を低下させる。さらに、このタンパク質のアゴニスト (MDL と仮称する) が vGPR に特異的に作用してソニックシグナルを抑制する効果があることを発見した。そこで、この知見を脳腫瘍モデル細胞に応用し、その効果を確かめることにした。</p> <p>この目的で、近藤教授の研究グループが所有する髄芽腫由来の Daoy 細胞を分与により使用させていただき、また貴研究所を訪問することにより培養方法やその解析方法について技術指導を受</p>	

	<p>け、議論する機会を得た。</p> <p>この結果、まず Daoy 細胞には vGPR が発現していることが明らかになり、その結果細胞が癌化していると思われた。また、Daoy 細胞に vGPR と MDL を強制発現すると細胞増殖が抑制され、さらにアポトーシスマーカーである Caspase3 の活性上昇が認められたほか、TUNEL 陽性細胞（アポトーシス細胞）が増加することが認められた。これらのことから、神経発生学の研究によって得られた vGPR と MDL の知見が髄芽腫細胞にも応用しうることが考えられた。この結果は、vGPR の神経発生学的解析のデータと併せて投稿論文として準備しており、現在投稿準備が最終段階となっている。</p> <p>現在この研究と並行して、成体の神経幹細胞においても負のフィードバック効果によって幹細胞の増殖や量的制御が行われている可能性を検討している。近藤教授の研究グループでは神経幹細胞に発現する膜タンパク質 Prominin-1 をコードする遺伝子に関するプラスミドや変異マウスを所有しており、これらを共同研究によって分与いただくことにより、細胞の形態変化や増殖制御などの解析を進めている。</p>
成果	<p>【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと (1) 西晶子、安国勇貴、西出賢次、近藤亨、笹井紀明 「膜タンパク質 Prominin-1 による細胞の形態形成における役割」 第 69 回日本細胞生物学会年会（仙台）2017 年 6 月 15 日 (2) 西晶子、安国勇貴、西出賢次、近藤亨、笹井紀明 「膜タンパク質 Prominin-1 による細胞の形態形成における役割」 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（神戸）2017 年 12 月 7 日 (3) Akiko Nishi, Kenji Nishide, Yuki Yasukuni, Toru Kondo, Noriaki Sasai. “Regulation of cell morphology by the membrane glycoprotein Prominin-1”. Dynamic III (British Society of Cell Biology Meeting) (英国細胞生物学会：マンチェスター) 2018 年 3 月 19 日</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと （準備中）</p> <p>【新聞報道】 （該当なし）</p>