
神経回路形成における低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーの役割

(研究課題番号 13480256)

平成13年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者 根岸 学
(京都大学大学院生命科学研究科教授)

京 都 大 学 図 書



1040941301

附 属 図 書 館

はしがき

神経回路は、特異な細胞極性を持つ神経細胞が神経突起をのばし、互いの接着により形成した複雑なネットワーク構造である。この神経回路網形成に低分子量 G 蛋白質、Rho ファミリーが細胞骨格の制御をとおして神経突起形成に深く関わっており、Rho ファミリーの中で、Rho は神経突起退縮を、Rac と Cdc42 は神経突起伸長を制御していることが知られている。しかし、Rho ファミリーにはこれら以外に多くの種類があり、他の G 蛋白質の神経機能についてはほとんど明らかにされていない。我々は、すでに RhoG が PC12 細胞において NGF/Ras の下流で Rac と Cdc42 を活性化し、神経突起伸長を引き起こすことを明らかにしてきた。本研究は、神経回路形成における Rho ファミリー G 蛋白質の神経機能を明らかにするため、中枢の主要な Rho ファミリーである RhoG と Rnd サブファミリーの神経細胞内情報伝達系の解明を試みたものであり、本研究の成果は、Rho ファミリーの中枢神経系での神経機能の解明を通して、様々な神経疾患の治療にも役立つものと確信している。

研究組織

研究代表者：根岸 学（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

研究分担者：加藤裕教（京都大学大学院生命科学研究科 助手）

交付決定額（配分額）（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	6,500	0	6,500
平成14年度	3,400	0	3,400
平成15年度	3,000	0	3,000
総計	12,900	0	12,900

研究発表

(1) 学会誌等

1. Nakamura, K., Li, Y.-Q., Kaneko, T., and Negishi, M. Prostaglandin EP3 receptor protein in serotonin and catecholamine cell groups: a double immunofluorescence study in the rat brain. *Neuroscience* **103**, 763-775 (2001)
2. Yasui, H., Katoh, H., Yamaguchi, Y., Aoki, J., Fujita, H., Mori, K., and Negishi, M. Differential responses to NGF and EGF in neurite outgrowth of PC12 cells are determined by Rac1 activation systems. *J. Biol. Chem.* **276**, 15298-15305 (2001)
3. Yoshida, H., Okada, T., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M., and Mori, K. Endoplasmic reticulum stress-induced formation of transcription factor complex ERSF including NF-Y (CBF) and activating transcription factors 6 α and 6 β that activates the mammalian unfolded protein response. *Mol. Cell. Biol.*, **21**, 1239-1248 (2001)
4. Yamaguchi, Y., Katoh, H., Yasui, H., Mori, K., and Negishi, M. RhoA inhibits the nerve growth factor-induced Rac1 activation through Rho-associated kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* **276**, 18977-18983 (2001)
5. Haze, K., Okada, T., Yoshida, H., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M., and Mori, K. Identification of the G13 (cAMP-response-element-binding protein-related protein) gene product related to activating transcription factor 6 as a transcriptional activator of the mammalian unfolded protein response. *Biochem. J.* **355**, 19-28 (2001)
6. Choi, S.-Y., Choi, B.-H., Suh, B.-C., Chae, H.-D., Kim, J.-S., Shin, M.-J., Kang, S.-S., Negishi, M., and Kim, K.-T. Potentiation of PGE2-mediated cAMP production during neuronal differentiation of human neuroblastoma SK-N-BE(2)C cells. *J. Neurochem.* **79**, 303-310 (2001)
7. Hatae, N., Yamaoka, K., Sugimoto, Y., Negishi, M., and Ichikawa, A. Augmentation of receptor-mediated adenylate cyclase activity by Gi-coupled prostaglandin receptor subtype EP3 in a G $\beta\gamma$ subunit-independent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **290**, 162-168 (2002)
8. Katoh, H., Harada, A., Mori, K., and Negishi, M. Socius is a novel Rnd GTPases-interacting protein involved in disassembly of actin stress fibers. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 2952-2964 (2002)
9. Nakamura, K., Matsumura, K., Kaneko, T., Kobayashi, S., Katoh, H., and Negishi, M. The Rostral Raphe Pallidus Nucleus Mediates Pyrogenic Transmission from the Preoptic Area. *J. Neuroscience* **22**, 4600-4611 (2002)

10. Tanaka, H., Fujita, H., Katoh, H., Mori, K., and Negishi, M. Vps4-A is a binding partner for a novel Rho family GTPase, Rnd2. *Biochem. J.* **365**, 349-353 (2002)
11. Ishikawa, Y., Katoh, H., Nakamura, K., Mori, K., and Negishi, M. Developmental change in expression of small GTPase RhoG mRNA in the rat brain. *Mol. Brain Res.* **106**, 145-150 (2002)
12. Yamaguchi, Y., Katoh, H., Mori, K., and Negishi, M. G α 12 and G α 13 interact with Ser/Thr protein phosphatase type 5 and stimulate its phosphatase activity. *Curr. Biol.* **12**, 1353-1358 (2002)
13. Mouihate, A., Clerget-Froidevaux, M.-S., Nakamura, K., Negishi, M., Wallace, J. L., and Pittman, Q. J. Suppression of fever at near term is associated with reduced COX-2 protein expression in rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.* **283**, R800-R805 (2002)
14. Okada, T., Yoshida, T., Akazawa, R., Negishi, M., and Mori, K. Distinct roles of activating transcription factor 6 (ATF6) and double-stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in transcription during the mammalian unfolded protein response. *Biochem. J.* **366**, 585-594 (2002)
15. Fujita, H., Katoh, H., Ishikawa, Y., Mori, K., and Negishi, M. Rapostlin is a novel effector of Rnd2 GTPase inducing neurite branching. *J. Biol. Chem.* **277**, 45428-45434 (2002)
16. Negishi, M., and Katoh, H. Cyclopentenone prostaglandin receptors. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.* **68-69**, 611-617 (2002)
17. Negishi, M., and Katoh, H. Rho family GTPases as key regulators for neuronal network formation. *J. Biochem.* **132**, 157-166 (2002)
18. Negishi, M., and Katoh, H. Rho family GTPases in neuronal network formation. *Recent Res. Devel. Biochem.* **3**, 565-580 (2002)
19. Yamaguchi, Y., Katoh, H., and Negishi, M. N-terminal short sequences of α subunits of G12 family determine selective coupling to receptors. *J. Biol. Chem.* **278**, 14936-14939 (2003)
20. Oinuma, I., Katoh, H., Harada, A., and Negishi, M. Direct interaction of Rnd1 with Plexin-B1 regulates PDZ-RhoGEF-mediated Rho activation by Plexin-B1 and induces cell contraction in COS-7 cells. *J. Biol. Chem.* **278**, 25671-25677 (2003)
21. Katoh, H., and Negishi, M. RhoG activates Rac1 through direct interaction with a Dock180-binding protein Elmo. *Nature* **424**, 461-464 (2003)

22. Okada, T., Haze, K., Nadanaka, S., Yoshida, H., Seidah, N. G., Hirano, Y., Sato, R., Negishi, M., and Mori, K. Aserine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress-induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. *J. Biol. Chem.* **278**, 31024-31032 (2003)
23. Ishikawa, Y., Katoh, H., and Negishi, M. A role of Rnd1 GTPase in dendritic spine formation in hippocampal neurons. *J. Neuroscience* **23**, 11065-11072 (2003)

(2) 口頭発表

- 1 加藤裕教、中村和弘、山下陽子、根岸学
新規 Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 Rnd2 のラット脳の発達過程における免疫組織化学的解析
第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 2001 年 9 月京都
- 2 山口賀章、加藤裕教、根岸学
神経突起形成時の NGF による Rac1 と RhoA の活性制御とそのクロストーク
第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 2001 年 9 月京都
- 3 青木純子、加藤裕教、根岸学
脳特異的 Rho ファミリー G タンパク質 Rnd1 の神経突起形成作用と Rho シグナル伝達経路の抑制機構
第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 2001 年 9 月京都
- 4 中村和弘、松村 潔、金子武嗣、小林茂夫、根岸学
脳内プロスタグランジン E2 は淡蒼縫線核を介して褐色脂肪組織熱産生を引き起こす
第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 2001 年 9 月京都
- 5 山口賀章、加藤裕教、根岸学
NGF による Rac1 の活性化・神経突起形成に対する RhoA/Rho キナーゼの抑制作用
第 74 回日本生化学会大会 2001 年 10 月京都
- 6 青木純子、加藤裕教、根岸学
新規 Rho ファミリー G タンパク質 Rnd1 による Rho シグナル伝達経路の抑制機構
第 74 回日本生化学会大会 2001 年 10 月京都
- 7 原田 周、加藤裕教、根岸学
新規 Rho ファミリー G 蛋白質 Rnd1 のエフェクターの同定及び機能解析
第 74 回日本生化学会大会 2001 年 10 月京都

- 8 加藤裕教、中村和弘、山下陽子、根岸学
ラット脳の発達過程における低分子量 G 蛋白質 Rnd2 の発現分布の解析
第 7 4 回日本生化学会大会 2 0 0 1 年 1 0 月京都
- 9 藤田大雅、加藤裕教、田中博子、根岸学
Rho ファミリーの新規低分子量 G 蛋白質 Rnd2 のエフェクターの同定と解析
第 7 4 回日本生化学会大会 2 0 0 1 年 1 0 月京都
- 1 0 岡田徹也、吉田秀郎、赤澤利江子、根岸学、森 和俊
DNA マイクロアレイ技術を用いた哺乳動物 Unfolded Protein Response の解析
第 7 4 回日本生化学会大会 2 0 0 1 年 1 0 月京都
- 1 1 中村和弘、松村 潔、金子武嗣、小林茂夫、根岸学
脳内プロスタグランジン E2 による褐色脂肪組織熱産生の中樞神経機構
第 7 4 回日本生化学会大会 2 0 0 1 年 1 0 月京都
- 1 2 波多江典之、北 愛弓、杉本幸彦、根岸学、市川 厚
マウスプロスタグランジン EP3 受容体のホモ複合体形成における相互作用部位の
解析
第 7 4 回日本生化学会大会 2 0 0 1 年 1 0 月京都
- 1 3 K. Nakamura, K. Matsumura, T. Kaneko, S. Kobayashi, and M. Negishi
Raphe pallidus nucleus mediates prostaglandin E2-induced thermogenesis in the rat brown
adipose tissue.
31 st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 10-15, 2001, San Diego, U.S.A.
- 1 4 H. Katoh, H. Yasui, and M. Negishi
Rac1 activation system essential for the initiation of neurite outgrowth in PC12 cells.
31 st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 10-15, 2001, San Diego, U.S.A.
- 1 5 山口賀章、加藤裕教、根岸学
セリン・スレオニンフォスファターゼ 5 は G12 ファミリーの新規エフェクターで
ある
第 2 5 回日本神経科学大会 2 0 0 2 年 7 月東京
- 1 6 石川幸雄、加藤裕教、中村和弘、根岸学
ラット脳における Rho ファミリー G 蛋白質 RhoG の mRNA の発現：発達に伴う発
現パターンの変化
第 2 5 回日本神経科学大会 2 0 0 2 年 7 月東京
- 1 7 加藤裕教、生沼 泉、原田 周、根岸学

新規 Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 Rnd1 はセマフォリン受容体 PlexinB1 の細胞内領域と直接結合する

第 25 回日本神経科学大会 2002 年 7 月 東京

18 山口賀章、加藤裕教、根岸学

G12 ファミリーの新規エフェクター、セリン・スレオニンフォスファターゼ 5 の同定とその活性制御機構の解析

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

19 石川幸雄、加藤裕教、中村和弘、根岸学

ラット脳における Rho ファミリー G 蛋白質 RhoG の mRNA の発現：発達に伴う発現パターンの変化

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

20 加藤裕教、根岸学

低分子量 G 蛋白質 RhoG の標的蛋白質の探索

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

21 原田 周、加藤裕教、根岸学

Rho ファミリー G 蛋白質 Rnd の新規標的蛋白質 Socius の細胞骨格調節機能

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

22 生沼 泉、加藤裕教、原田 周、根岸学

新規 Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 Rnd1 と PlexinB1 の直接結合による細胞体退縮作用

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

23 藤田大雅、加藤裕教、根岸学

Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 Rnd2 の新規エフェクター Rapostlin による神経突起分枝化の機構

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

24 田中博子、藤田大雅、加藤裕教、根岸学

新規低分子量 G タンパク質 Rnd2 の VPS4-A を介した小胞輸送制御

第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

25 M. Negishi

Regulation of neurite formation by Rho family GTPases.

The 3rd Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies Congress, September 28

October 1, 2002, Seoul, Korea

26 H. Katoh, I. Oinuma, A. Harada, and M. Negishi

The Rho family small GTPase Rnd1 directly interacts with the semaphorin receptor Plexin-B1.

32st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 2-7, 2002, Orlando, U.S.A.

27 Y. Yamaguchi, H. Katoh, and M. Negishi

Ser/Thr protein phosphatase type 5, highly expressed in brain, is a novel effector of G12 family of heterotrimeric G protein.

32st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 2-7, 2002, Orlando, U.S.A.

28 加藤裕教、根岸学

PC12 細胞の NGF による神経突起伸長における Elmo の役割

第 26 回日本神経科学大会 2003 年 7 月名古屋

29 生沼 泉、加藤裕教、原田 周、根岸学

Regulation of the Plexin-B1 signaling through a direct interaction with Rnd1

第 26 回日本神経科学大会 2003 年 7 月名古屋

30 山口賀章、加藤裕教、根岸学

Gal2/13 の N 末端配列が、レセプター共役の特異性を決定する

第 26 回日本神経科学大会 2003 年 7 月名古屋

31 石川幸雄、加藤裕教、根岸学

低分子量 G 蛋白質 Rnd1 の樹状突起スパイン形成における役割

第 26 回日本神経科学大会 2003 年 7 月名古屋

32 加藤裕教、根岸学

RhoG activates Rac1 through direct interaction with a Dock180-binding protein Elmo.

第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月横浜

33 柿本哲宏、加藤裕教、根岸学

Identification and functional analysis of splicing variants of Rapostlin, a novel Rnd2 effector inducing neurite branching.

第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月横浜

34 石川幸雄、加藤裕教、根岸学

A crucial role of small GTPase Rnd1 in dendritic spine formation.

第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月横浜

35 生沼泉、加藤裕教、原田 周、根岸学

Regulation of the Plexin-B1 signaling through a direct interaction with Rnd1.

第76回日本生化学会大会2003年10月横浜

36 立岩勝則、加藤裕教、根岸□学

Oligomerization of Socius, a novel Rnd GTPase-interacting protein.

第76回日本生化学会大会2003年10月横浜

37 原田□周、加藤裕教、根岸□学

Interaction of Rnd1 with the Docking protein FRS2 β .

第76回日本生化学会大会2003年10月横浜

38 山口賀章、加藤裕教、根岸□学

N-terminal sequences of G α 12/13 determine selective couplings to receptors.

第76回日本生化学会大会2003年10月横浜

39 Y. Ishikawa, H. Katoh, and M. Negishi

Involvement of Rnd1 GTPase in dendritic spine formation in rat hippocampal neurons.

33rd Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 8-12, 2003, New Orleans, U. S.

A

40 K. Nakamura, Y. Yamashita, N. Tamamaki, H. Katoh, T. Kaneko, and M. Negishi

Expression and function of a small GTP-binding protein, Rnd2 in radially migrating cells in the developing cerebral cortex.

33rd Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 8-12, 2003, New Orleans, U. S.

A

41 H. Katoh, and M. Negishi

The small GTPase RhoG regulates neurite outgrowth through Elmo and Dock180-mediated activation of Rac1.

33rd Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 8-12, 2003, New Orleans, U. S.

A

42 Y. Yamaguchi, H. Katoh, and M. Negishi

N-terminal sequences of G α 12/13 determine selective coupling to receptors.

33rd Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 8-12, 2003, New Orleans, U. S.

A