

1. 研究領域名：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

2. 研究期間：平成 17 年度～平成 21 年度

3. 領域代表者：堅田 利明（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### （1）研究領域の目的及び意義

細胞のシグナル伝達経路において、G 蛋白質は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、新奇な G 蛋白質ファミリーや制御因子群が引き続き発見され、G 蛋白質をめぐる新しい知見は今なお集積している。本特定領域の目的は、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 G サイクルに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を解明することにある。このために、諸種の G サイクル素過程をファイン・チューニングする制御因子群の同定と分子基盤、G サイクルの始動における時間・空間的制御機構、G サイクル間のクロストーク・連鎖や協調作用とそれらの生理的意義、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生理機能に関わる研究を推進し、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る。G サイクルは生物界に広く存在し、ほとんど全ての細胞機能の発現において中心的な役割を果たす重要なマシナリーの一つであり、生命現象の根源を支えている。がん遺伝子 Ras や三量体 G タンパク質 サブユニットなどの例に見られるように、G 蛋白質とその制御因子の遺伝子変異に起因した疾病も多く、G 蛋白質シグナルの統合的理解は、疾病の発症メカニズムの理解と創薬研究にも大きく貢献すると期待される。

##### （2）研究の進展状況及び成果の概要

本特定領域は、生化学、分子生物学、細胞生物学、分子遺伝学を主力に諸種の G 蛋白質研究で実績を有する研究者と、高度な分子イメージング技術をもつ研究者が結集し、「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」を目指して、平成 17 年度に総括班と計画研究 8 班とで発足した。平成 18 年度からは公募研究 32 班も加わり、緊密な連携体制の下で多くの共同研究を含めた活動が進み、研究目的に掲げた課題で研究は順調に進展している。G サイクルを制御する各種の新しい因子群の発見と機能解析、G サイクル始動へのイメージング技術の適用による時間・空間的制御部位の特定、神経回路網の形成における G サイクル連鎖の解明、さらに、Rab、Arf/Arl サブファミリーの網羅的な解析による G サイクルの生理的役割の拡大等、G サイクルが介在するシグナル伝達系の統合的理解が進み、著明な学術雑誌に数多くの論文を発表してきた。本特定領域の進展によるこうした体系的・統合的理解の広がり、他の関連分野に対しても多大な波及効果をもたらすものと期待している。この間、各年度において数回の総括班会議、各 1 回の全体班会議（口頭とポスター発表による）と公開シンポジウムを開催し、若手のポスター発表から最優秀賞と優秀賞を選出・表彰して若手研究者の育成に務めた。さらに平成 19 年 7 月には本特定主催の国際シンポジウムも開催し、ホームページの開設、「G 蛋白質シグナル」ニュースレターの発行（通算 4 号）などを通して情報発信を進めている。

#### 5. 審査部会における所見

##### A（現行のまま推進すればよい）

異分野、融合分野の研究班を組織し、細胞内情報伝達の活性化と不活性化を、GTP・GDP と G タンパク質との可逆的結合が制御する G サイクルに関して、新 G タンパク分子種と制御因子の発見、G サイクルの分子イメージング解析、カルシウム/脂質シグナルによる制御とクロストーク、G サイクル関連遺伝子欠損生物作出による生理機能の解析を通じ、細胞情報ネットワークの統合的理解を目指すものである。土壌微生物から特異的 G タンパク質阻害薬の発見と創薬への可能性、低分子量 G タンパクが細胞接着分子の接着を増強することの可視化の成功、神経軸索形成時の微小管タンパク質脱重合への G サイクルの関与の可視化、G タンパク質遺伝子ノックアウトマウスの肝細胞形成異常から脂質シグナルの肝形成への役割の重要性の示唆、線虫を用いたリソソーム形成に関与する新規 G サイクルの発見などが主な成果である。ホームページやニュースレターの充実、国際ミニシンポジウムの開催など積極的な情報発信や若手育成への取り組みも評価する。