

Coupling between Ras oncogene and inositol tetrakisphosphate-activated Ca influx

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hashii, Minako メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00056832

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



ラスがん遺伝子とイノシトール四リン酸で
駆動される Ca^{2+} 流入チャネルとの機能相関

(課題番号：10670038)

平成10年度 ～ 平成12年度

科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書

平成13年3月

金沢大学附属図書館



8000-96462-7

研究代表者 橋井美奈子

(金沢大学医学部・講師)

1 はしがき

周期的におこる細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇、 Ca^{2+} オシレーション¹ は多くの非興奮性細胞で見られる。レセプターがアゴニスト刺激を受けたあとに出現する。ホルモンや増殖因子といった細胞刺激によっておこされる分泌や、受精、DNA合成、細胞増殖等において細胞内信号となっている。これが生じる機序としては、リン脂質代謝産物による細胞内 Ca^{2+} 動員と、それに続くリアノジン受容体 Ca^{2+} プールからの Ca^{2+} 動員 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release) が重要な役割をはたしている。オシレーションの維持には細胞外からの Ca^{2+} 流入も必須である。このアゴニスト刺激によりレセプターを介して活性化される Ca^{2+} 流入はレセプター作動性 Ca^{2+} 流入と称され、キーマッセンジャーとして、イノシトール3リン酸 (InsP3)、4リン酸 (InsP4) 等が注目されている。

発痛物質・神経伝達調節物質・マイトジェンとして知られる9個のアミノ酸から成る生体物質ブラジキニン²は、リン脂質代謝を活性化し、細胞内 Ca^{2+} 動員を生じる。NIH/3T3 線維芽細胞に *ras* 癌遺伝子を導入しトランスフォーム (がん化) すると、このブラジキニンレセプター刺激により Ca^{2+} オシレーションが出現する。

なぜ、*ras* 癌遺伝子が Ca^{2+} オシレーション発現に必要なのであろうか。そこで私たちはここ数年、*ras* トランスフォーマントで見られるさまざまな生化学的、生理学的異常を考察してきた。

そしてこの Ca^{2+} オシレーションに細胞外からの Ca^{2+} 流入が必須で、その Ca^{2+} 流入にはイノシトール4リン酸 (InsP4) が関与している事を示した。最近 InsP4 受容体が、ラステ異的 GTP ase 活性化蛋白質 (Ras-GAP) で

あることが報告された。そこで今回、InsP4 受容体の機能を アンチセンス
による InsP4 受容体ノックダウンで、細胞外からの Ca^{2+} 流入・オシレーシ
ョンが阻止されるか否か測定し、 Ca^{2+} 流入機構に InsP4 受容体/Ras-GAP
が関与している事の証明を試みたので報告する。

2. 研究組織

研究代表者：橋井美奈子 (金沢大学医学部・講師)

研究分担者：星 直人 (金沢大学医学部・助手)

研究分担者：横山 茂 (金沢大学医学部・助教授)

研究分担者：東田陽博 (金沢大学医学部・教授)

3. 研究経費

平成10年度： 1,200 千円

平成11年度： 1,100 千円

平成12年度： 500 千円

計 2,800 千円

購入した設備備品

分析用タンパク質泳動ミニプロテインII1-D セル

マグネチックスターラー

4. 研究発表

(1) 学会誌等

1. Furukawa T, Miura R, Mori Y, Strobeck M, Suzuki K, Ogihara Y, Asano T, Morishita R, Hashii M, Higashida H, Yoshii M, Nukada T : Differential interactions of the C terminus and the cytoplasmic I-II loop of neuronal Ca²⁺ channels with G-protein alpha and beta gamma subunits. II. Evidence for direct binding.
J Biol Chem. 273 : 17595-603, 1998 Jul.
2. 東田陽博、横山 茂、橋井美奈子、星 直人 : セカンドメッセンジャーとしてのサイクリック ADP リボース—受容体から ADP-ribosyl cyclase への膜内情報変換機構
生化学 70 : 1326-34, 1998 年 11 月.
3. Higashida H, Taketo M, Takahashi H, Yokoyama S, Hashii M : Potential mechanism for bradykinin-activated and inositol tetrakisphosphate-dependent Ca²⁺ influx by Ras and GAP1 in fibroblast cells.
Immunopharmacology 45 : 7-11, 1999 Dec.
4. Hashii M, Minabe Y, Higashida H : cADP-ribose potentiates cytosolic Ca²⁺ elevation and Ca²⁺ entry via L-type voltage-activated Ca²⁺ channels in NG108-15 neuronal cells.
Biochem J. 345 : 207-15, 2000 Jan.
5. 東田陽博、横山 茂、木村康広、武田 久、橋井美奈子、星 直人、高橋博人、申 然淑、張 家生、陳 小良、大巻深穂、武藤 恵、野田百美、金中振国、Alla Egorova : 血漿キニンの受容体と細胞内情報伝達の分子生物学
血管と内皮 10 : 9-13, 2000 年 2 月.
6. Higashida H, Zhang JS, Hashii M, Shintaku M, Higashida C, Takeda Y : Angiotensin II stimulates cyclic ADP-ribose formation in neonatal rat cardiac myocytes.
Biochem J. 352 : 197-202, 2000 Nov.

7. Higashida H, Hashii M, Yokoyama S, Hoshi N, Asai K, Kato T : Cyclic ADP-ribose as the second messenger in the nervous system revisited from new aspects in signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase.
J Neurochem. 76 : 321-331, 2001 Jan.
8. Higashida H, Yokoyama S, Hoshi N, Hashii M, Egorova A, Zhong ZG, Noda M, Shahidullah M, Taketo M, Knijnik R, Kimura Y, Takahashi H, Chen XL, Shin Y, Zhang JS : Signal Transduction from Bradykinin, Angiotensin, Adrenergic and Muscarinic Receptors to Effector Enzymes, Including ADP-ribosyl cyclase.
Biol Chem. 382 : 23-30, 2001 Jan.
9. Higashida H, Hashii M, Yokoyama S, Hoshi N, Chen XL, Egorova A, Noda M, Zhang JS : Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase in the nervous system.
Pharmacol Therap. in Press.

4. 研究発表

(2) 口頭発表

1. Higashida H, Yokoyama S, Hoshi N, Hashii M, Egorova, A & Ahong, Z-G : Muscarinic acetylcholine m1-m4 receptors overexpressed in neuroblastoma-glioma hybrid NG108-15 cells as a cholinergic model.

Xth international Symposium on Cholinergic Mechanisms. (8/31-9/9, 1998.) (France)

2. Higashida H, Yokoyama S, Hashii, M, Noda, M, Egorova, A & Zhang, J-S : ADP-ribosyl cyclase coupled with muscarinic acetylcholine receptors via G proteins.

(ムスカリン受容体から ADP リボシールサイクラーゼへの膜内情報伝達機構)

第 21 回日本神経科学・第 41 回日本神経化学合同大会 (9/21 - 9/23, 1998) (東京)

3. Higashida H, Yokoyama S, Hashii, M, Egorova, A & Zhang, J-S : Muscarinic receptor-mediated regulation of membrane-bound form of ADP-ribosyl cyclase in NG108-15 cells.

Kanazawa University international Symposium on Bioinformatics and Molecular Medicine. `Function and Dysfunction of Cholinergic Neurotransmission`

(11/13 -11/14, 1998) (金沢)

4. 東田陽博、横山 茂、橋井美奈子、星 直人 : 膜分画に存在する ADP リボシール環状化酵素の諸性質

第 42 回日本神経化学会 (9/15 - 9/17, 1999) (広島)

5. 橋井美奈子、東田陽博 : イノシトールリン酸と cADP-ribose による Ca^{2+} 動員

第 43 回日本神経化学会 (10/18 - 10/20, 2000) (金沢)

6. Hashii, M, Yokoyama, Y, Hoshi, N & Higashida H : Formation of cyclic ADP-ribose and its potentiation of Ca^{2+} entry via L-type voltage-activated Ca^{2+} channels in NG108-15 neuronal cells.

5th meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN)

(1/28 - 1/31, 2001) (Australia)

4. 研究発表

(3) 出版物

1. Hashii M, Higashida H : Upregulation of Cytosolic Ca^{2+} increases by cyclic ADP-ribose in NG108-15 neuronal cells: in Comparison with inositol tetrakisphosphate in Fibroblast cells. In : Kuba K, Higashida H, Brown DA and Yoshioka T, eds. Slow Synaptic Responses and Modulation. Springer-Verlag, 1999, 209-211.
2. Higashida H, Yokoyama S, Hoshi N, Hashii M, Taketo M : Slow synaptic responses in neuronal tumor cells: dual regulation of ADP-ribosyl cyclase and inhibition of M-current by muscarinic receptor stimulation.
In : Kuba K, Higashida H, Brown DA and Yoshioka T, eds. Slow Synaptic Responses and Modulation. Springer-Verlag, 1999, 35-41.