

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		生体脳細胞をアッセイ基盤としたオーファン GPCR 内因性リガンド探索と高次機能評価			
研究テーマ (欧文) AZ		Neuronal biosensor-based ligand screening for the orphan G-protein coupled receptors			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)ドイ	名)マサオ	研究期間 B	2014 ~ 2016 年
	漢字 CB	土居	雅夫	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Doi	Masao	研究機関名	京都大学大学院薬学研究科
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学大学院薬学研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>G 蛋白質共役受容体 (GPCR) は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットとして知られる分子群であるが、いまだにその多くが機能未定のオーファン受容体である。このような中、本研究では、生体脳細胞をアッセイ基盤としたオーファン GPCR 内因性リガンド探索と高次機能評価を目指し、当初の研究計画にしたがって研究を進めた結果、生体リズムの最高位中枢として機能する視交叉上核ニューロンにおいて生体リズム調節能をもつ新規のオーファン GPCR を同定した (Doi et al, Nat Commun 2016)。全身の多様な生理機能は 24 時間リズムとして規則正しく調律されるが、そのすべてを統率する時計の中枢が脳内の視交叉上核 (SCN) と呼ばれる神経核にある。我々は中枢時計を調律する新たな GPCR を同定するため、SCN に存在するオーファン GPCR を網羅的に検索した結果、SCN に強く発現し、遺伝子欠損によってマウスの活動リズムが変調するオーファン受容体 Gpr176 を同定した。興味深いことに、このオーファン GPCR はアゴニスト非依存的な基礎活性を有し、Gz という特殊な G 蛋白質を介して cAMP シグナルを抑制することがわかった。不眠症治療など生体リズムの不調を伴う疾病や障害の緩和を目指した創薬研究がはじまろうとしている。脳内中枢時計機構に存在する Gpr176-Gz-cAMP シグナルを標的とした今後の創薬研究が期待される。</p>					
キーワード FA	体内時計	オーファン GPCR	Gpr176	Gz	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour.							
	著者名 ^{GA}	Doi <i>et al.</i>	雑誌名 ^{GC}	Nature Communications					
	ページ ^{GF}	10583	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	7
雑誌	論文標題 ^{GB}	Real-time recording of circadian Per1 and Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving rats.							
	著者名 ^{GA}	Yamaguchi <i>et al.</i>	雑誌名 ^{GC}	J. Biol. Rhythms					
	ページ ^{GF}	108 ~ 111	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	31
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

The suprachiasmatic nucleus (SCN), the brain's circadian pacemaker, governs daily rhythms in behavior and physiology. G protein-coupled receptors (GPCRs) participate in a broad range of physiological functions. A priority for fundamental and clinical research, therefore, is to decipher the function of over 140 remaining orphan GPCRs. In the hope of identifying novel GPCRs that tune circadian timing, we initiated the SCN orphan GPCR project to (i) search for orphan GPCRs with enriched expression in the SCN, (ii) generate mice deficient in candidate GPCRs, and (iii) analyze the impact on circadian rhythms. We thereby identified Gpr176 as an SCN-enriched orphan GPCR that sets the pace of circadian behavior. Gpr176 is expressed in a circadian fashion by SCN neurons, and molecular characterization revealed that it represses cAMP signaling in an agonist-independent manner. Gpr176 acts independently of, and in parallel to, the Vipr2 GPCR, not through the canonical Gi, but via the unique G-protein subclass Gz.