

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17079008

研究課題名（和文）

G 蛋白質シグナルによるリン脂質代謝制御と細胞形態制御の分子メカニズム解析

研究課題名（英文） Molecular mechanisms of phospholipid metabolism and cell morphology regulated by small G protein signaling

研究代表者

金保 安則 (KANAHO YASUNORI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：00214437

研究成果の概要（和文）：

低分子量G蛋白質Arf6を介するシグナル伝達機構とその生理機能、およびそのシグナル伝達の破綻に起因する疾患との関連の解明を目的として、分子・細胞・個体レベルで解析を行った。その結果、(1) Arf6はリン脂質キナーゼPIP5K・を活性化して神経スピンの退縮を制御していること、(2) Arf6は、肝臓の発生と腫瘍血管形成に重要であり、Arf6をターゲットとした抗ガン剤の開発が可能であること、(3) Arf6はJNK相互作用蛋白質を介して神経突起の伸長とブランチングを制御していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In this study, mechanisms and physiological functions of the cellular signaling through the small G protein Arf6 have been investigated at the molecular, cellular and whole animal levels. It was found that (1) Arf6 regulates retraction of the spine in neurons through activation of the lipid kinase PIP5K・, (2) Arf6 plays critical roles in the development of the liver and tumor angiogenesis, indicating a possible target of Arf6 as the anti-cancer drug, and (3) Arf6 regulates neurite elongation and branching through the JNK-interacting protein.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	10,200,000	0	10,200,000
2006年度	21,700,000	0	21,700,000
2007年度	19,000,000	0	19,000,000
2008年度	17,000,000	0	17,000,000
2009年度	17,000,000	0	17,000,000
総計	84,900,000	0	84,900,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：低分子量G蛋白質、Arf6、リン脂質キナーゼ、神経細胞、腫瘍血管形成、肝臓、スピン、神経突起

1. 研究開始当初の背景

低分子量G蛋白質のADP-ribosylation

factor (Arf) は、Arf1-6の6種類のアイソザイムが同定されており、それらの一次構造

の相同性に基づいて、クラスI-IIIに分類されている。クラスIとIIに属するArf1-5は、ゴルジ体の出芽を中心とした細胞内小胞輸送に重要な役割を果たしている。Arf6は、クラスIIIに属する唯一のArfアイソザイムであり、主に細胞膜に局在してクラスリン依存的な細胞膜エンドサイトーシスに参与している非常にユニークなArfアイソザイムである。このような状況下、申請者は、Arf6は、多彩な生理機能を有する脂質性シグナル分子のホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 (PIP2) を産生するリン脂質キナーゼのホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ (PIP5K) を活性化すること、およびArf6はPIP5Kの活性化を介して細胞運動に必須な細胞膜構造体ラッフル膜の形成に重要な役割を果たしていることを見いだした (*Cell* 99, 521-532, 1999)。これらの知見から、「Arf6はリン脂質代謝を制御して細胞形態変化などの細胞膜ダイナミックスのシグナル伝達において重要な役割を果たす」という、「Arf6の新規な生理機能」を想定した。また、Arf6は細胞運動など、様々な細胞機能において重要な役割を果たしていることが相次いで報告されている。このような研究背景から、本研究課題において、「Arf6が、細胞レベルでどのような細胞形態を制御して、個体レベルでどのような生命現象に参与しているのかを解析し、Arf6の生理機能について分子・細胞・個体レベルで解明する」ことを計画するに至った。

2. 研究の目的

上述した本研究代表者による新規な知見「Arf6はPIP5K活性化因子として機能する」に端を発し、世界中の多くの研究者がArf6→PIP5Kシグナル伝達経路に着目してその生理機能を解析するようになった。その結果、Arf6→PIP5Kシグナル伝達系はクラスリン/AP-2の細胞膜へのリクルートを促進してクラスリン依存的なエンドサイトーシスを誘起することや、様々な調節性エクソサイトーシスに必須であることが明らかになってきたものの、依然としてArf6→PIP5Kシグナル伝達系の生理機能解析は細胞レベルでの細胞内小胞輸送に留まっていた。このような状況下でも本研究代表者は、「Arf6の新規な機能としての細胞形態制御」に執着しており、その分子メカニズムの解明を目指していた。また、Arf6の分子・細胞レベルでの機能がどのような個体レベルでの生命現象に反映されており、その破綻がヒトの疾患と関連しているのかを解明することを最終目的としていた。従って、本研究では、Arf6を介するシグナル伝達機構を分子レベルおよび細胞レベルで解明し、さらには遺伝子ノックアウトマウスを作製してそれを解析することによ

り「Arf6の生理機能を分子レベルから個体レベルに至るまで総括的に探索する」ことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) *Arf6*ノックアウトマウス (KO) の作製：相同組み換えにより、*Arf6*遺伝子の開始メチオニンを含むエクソン2をネオマイシン耐性遺伝子で置き換えたアレルを有するマウスES細胞を樹立した。樹立したES細胞をc57BL/6マウス初期胚に導入し、キメラマウスを作製した。ES細胞由来の生殖細胞をもつキメラマウスとc57BL/6マウスの交配によって、ヘテロ*Arf6* KOマウス (*Arf6*^{+/−}) を得た。得られた雌雄*Arf6*^{+/−}マウスの交配によってホモ*Arf6* KOマウス (*Arf6*^{−/−}) を作製した。

(2) 血管内皮細胞特異的*Arf6*KOマウスの作製：相同組み換えにより、*Arf6*遺伝子のエクソン1、2を2つのloxP配列で挟んだアレル (floxed *Arf6*アレル) を有するマウスES細胞を樹立した。樹立したES細胞をc57BL/6マウス初期胚に導入し、キメラマウスを作製した。ES細胞由来の生殖細胞をもつキメラマウスとc57BL/6マウスの交配によって、ヘテロfloxed *Arf6* マウス (*Arf6*^{lox/+}) を得た。得られた雌雄*Arf6*^{lox/+}マウスの交配によって、ホモfloxed *Arf6*マウス (*Arf6*^{lox/lox}) マウスを作製した。次に、血管内皮細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス (Tie2-Creマウス) の雄と、*Arf6*^{lox/lox}マウスの雌との交配によって、Tie2-Cre:*Arf6*^{lox/+}マウスを作製した。この交配によって得られた雄のTie2-Cre:*Arf6*^{lox/+}と、雌の*Arf6*^{lox/lox}との交配によりTie2-Cre:*Arf6*^{lox/lox}マウス (血管内皮細胞特異的*Arf6* KOマウス) を作出した。

4. 研究成果

(1) *Arf6*による興奮性シナプスのスパイン形成制御：興奮性シナプスの後部 (樹状突起側) には、スパインと呼ばれる微小突起構造が存在し、スパインの数および形状はダイナミックに変化しており、その変化は記憶・学習の細胞基盤であると提唱されている。上述のように、ARF6→PIP5Kシグナル伝達系が細胞膜ダイナミックスを制御していることから、このシグナル伝達系がスパイン形成を制御している可能性が推測され、この点についての解析を行った。

マウス海馬神経細胞に活性化型ARF6を発現させるとスパイン数は顕著に減少し、ドミナントネガティブARF6を発現させるとスパイン数は増大した。一方、クラスIのArf1やクラスIIのArf5はスパイン数に影響しなかった。これらの結果から、Arf6は特異的に海馬神経細胞のスパイン形成を制御していることが明らかとなった。また、これまでに同定

されている三種類のヒトPIP5Kアイソザイム（・、・、・）のうち、野生型PIP5K・を海馬神経細胞に発現させるとスパイン数は顕著に減少し、活性欠失型変異体PIP5K・はスパイン数を増大させた。これらの結果から、PIP5K・はArf6と同様に、スパインを退縮させることが明らかとなった。さらに、海馬神経細胞において活性型Arf6はPIP5K・と結合することが明らかになった。

これらの結果から、Arf6→PIP5K・シグナル伝達系はスパインの退縮制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(2) Arf6は肝臓の発生に必須である：Arf6の個体レベルでの生理機能を解析するために、「研究の方法」の項に記載した方法に従って、*Arf6*ノックアウト (KO) マウスを作製してそれを解析した。本マウスは、E13.5以後に徐々に死んでいき、胎生致死であった。そこで、E13.5以前の胎児について解析したところ、肝臓のサイズが小さくなっており、肝臓の発生に異常が見出された。また、肝臓を組織染色したところ、スポンジ様の組織染色像を示し、肝細胞のアポトーシスが起きていることが明らかとなった。発生段階における肝臓形成を解析すると、発生初期における肝芽細胞への分化には異常が認められなかったが、その後の肝細胞索形成に異常が認められた。この異常は、*Arf6* KOマウスから調製した初代培養肝細胞における肝臓増殖因子 (HGF) 依存的な肝細胞索形成でも認められ、*Arf6*の入れ戻しにより回復した。肝細胞のアポトーシスは、肝細胞索形成異常が認められる時期よりも遅いため、アポトーシスは肝細胞索形成異常の結果亢進するものと考えられた。

これらの結果から、*Arf6*は発生過程における肝臓形成に重要な役割を果たしていることが結論づけられた。

(3) Arf6は発生過程での血管形成および腫瘍血管形成に重要な役割を果たす：上述の*Arf6* KOマウスの解析中に、本マウスの胎児の血管走行に異常を見いだした。しかし、本マウスは胎生致死であるため、本マウスを使用してさらに解析することは非常に困難であった。そこで、血管内皮細胞特異的な*Arf6*遺伝子コンディショナルノックアウト (*Arf6* cKO) マウスを作製し、その解析を行った結果、*Arf6* KOマウスと同様に、本マウスにおいても血管形成に軽度な異常が認められた。また、非常に興味深いことに、このマウスにおいては、B6メラノーマ細胞を皮下移植した後に形成される固形癌での血管形成が顕著に阻害され、その結果、癌の増殖が抑制されることが明らかとなった。この結果から、ARF6は発生過程での血管形成に加えて、腫瘍血管形成においても重要な役割を果たしており、ARF6が抗ガン剤のターゲット分子とな

りうる可能性が示唆された。

(4) Arf6の新奇ターゲット蛋白質JIP3の同定とその機能解析：Arf6の新奇な下流シグナル因子を探索するために、活性型および不活性型Arf6変異体を固定化したビーズを用いて、これらのビーズに結合するマウス脳細胞質の蛋白質を解析した。その結果、活性型Arf6変異体を固定化したビーズに特異的に結合する蛋白質を質量分析で解析した結果、JNK-associated leucine zipper protein (JLP)を同定した。JLPは、JNK-interacting protein (JIP)ファミリーのメンバーであり、JIPファミリーメンバーの一つであるJIP3と構造が非常に類似している。そこで、JLPあるいはJIP3とArf6との*in vitro*および細胞内での相互作用を検討した結果、JLPとJIP3は特異的にArf6と結合することを明らかにした。さらに、*Arf6*のJLPおよびJIP3との結合部位を明らかにした。この知見をもとに、JLPおよびJIP3と相互作用できないArf6変異体を作製し、それをマウス大脳皮質神経細胞に過剰発現すると、神経突起の伸長とブランチングが促進された。この現象は、神経特異的に発現しているJIP3をノックダウンした場合も認められた。

これらの結果から、*Arf6*→JIP3シグナル伝達系は、神経細胞における神経突起の形成を制御していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Suzuki A., Arikawa C., Kuwahara Y., Itoh K., Watanabe M., Watanabe H., Suzuki T., Funakoshi Y., Hasegawa H., Kanaho Y.. The scaffold protein JIP3 functions as a downstream effector of the small GTPase ARF6 to regulate neurite morphogenesis of cortical neurons. FEBS Lett. in press (2010) (査読有り)
2. Nishida M., Suda R., Nagamatsu Y., Tanabe S., Onohara N., Nakaya M., Kanaho Y., Shibata T., Uchida K., Sumimoto H., Sato Y., Kurose H. Pertussis toxin up-regulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. J. Biol. Chem. 285, 15268-15277 (2010) (査読有り)
3. Kanaho Y., Funakoshi Y., Hasegawa H. Phospholipase D signaling and its involvement in neurite outgrowth. *Biochim. Biophys. Acta* 1791, 898-904 (2009) (査読有り)

4. Nishikimi A., Fukuhara H., Su W., Hongu T., Takasuga S., Mihara H., Cao Q., Sanematsu F., Kanai M., Hasegawa H., Tanaka Y., Shibasaki M., Kanaho Y., Sasaki T., Frohman M.A., Fukui Y. Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. *Science* **324**, 384-387 (2009) (査読有り)
 5. Maehama T., Tanaka M., Nishina H., Murakami M., Kanaho Y., Hanada K. RalA functions as an indispensable signal mediator for nutrient sensing system. *J. Biol. Chem.* **283**, 35053-35059 (2008) (査読有り)
 6. Wang Y., Chen X., Lian L., Tang T., Stalker T.J., Sasaki T., Kanaho Y., Brass L.F., Choi J.K., Hartwig J.H., Abrams C.S. Loss of PIP5KI demonstrates that PIP5KI isoform-specific PIP₂ synthesis is required for IP₃ formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 14064-16069 (2008) (査読有り)
 7. Wang Y., Litvinov R.I., Chen X., Bach T.L., Lian L., Petrich B.G., Monkley S.J., Kanaho Y., Critchley D.R., Sasaki T., Birnbaum M.J., Weisel J.W., Hartwig J., Abrams C.S. Loss of PIP5KI, unlike other PIP5KI isoforms, impairs the integrity of the membrane cytoskeleton in murine megakaryocytes. *J. Clin. Invest.* **118**, 812-819 (2008) (査読有り)
 8. Nakano-Kobayashi A., Yamazaki M., Unoki T., Hongu T., Murata C., Taguchi R., Katada T., Frohman M.A., Yokozeki T., Kanaho Y. Role of activation of PIP5K \cdot 661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.* **26**, 1105-1116 (2007) (査読有り)
 9. Nishio M., Watanabe K., Sasaki J., Taya C., Takasuga S., Iizuka R., Balla T., Yamazaki M., Watanabe H., Itoh R., Kuroda S., Horie Y., Forster I., Mak T.S., Yonekawa H., Penninger J.M., Kanaho Y., Suzuki A., Sasaki T. Control of cell polarity and motility by the PtdIns(3,4,5)P(3) phosphatase SHIP1. *Nat. Cell Biol.* **9**, 36-44 (2007) (査読有り)
 10. Okahara F., Itoh K., Nakagawara A., Murakami M., Kanaho Y., Maehama T. Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell* **17**, 4888-4895 (2006) (査読有り)
 11. Suzuki T., Kanai Y., Hara T., Sasaki J., Sasaki T., Kohara M., Maehama T., Taya C., Shitara H., Yonekawa H., Frohman M.A., Yokozeki T., Kanaho Y. Crucial role of the small GTPase ARF6 in hepatic cord formation during liver development. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 6149-6156 (2006) (査読有り)
 12. Su W., Chardin P., Yamazaki M., Kanaho Y., Du G. RhoA-mediated phospholipase D1 signaling is not required for the formation of stress fibers and focal adhesions. *Cell Signal.* **18**, 469-478 (2006) (査読有り)
 13. Miyazaki H., Yamazaki M., Watanabe H., Maehama T., Yokozeki T., Kanaho Y. The small GTPase ADP-ribosylation factor 6 negatively regulates dendritic spine formation. *FEBS Lett.* **579**, 6834-6837 (2005) (査読有り)
 14. Emoto K., Inadome H., Kanaho Y., Narumiya S., Umeda M. Local change in phospholipid composition at the cleavage furrow is essential for completion of cytokinesis. *J. Biol. Chem.* **280**, 37901-37907 (2005) (査読有り)
 15. Sasaki J., Sasaki T., Yamazaki M., Matsuoka K., Taya C., Shitara H., Takasuga S., Nishio M., Mizuno K., Wada T., Miyazaki H., Watanabe H., Iizuka R., Kubo S., Murata S., Chiba T., Maehama T., Frohman M.A., Tanaka K., Penninger J.M., Yonekawa H., Suzuki A., Kanaho Y. Regulation of anaphylactic responses by phosphatidylinositol phosphate kinase type I. *J. Exp. Med.* **201**, 859-870 (2005) (査読有り)
- [学会発表] (計 30 件)
1. T. Higuchi, T. Sato, H. Hasegawa, Y. Funakoshi, Y. Kanaho: Isozyme specific activation of PIP5K by ARF6. The 6th Japan-Korea Conference in Cellular Signaling for Young Scientists. 2009.11.25. 長崎
 2. R. Okada, H. Hasegawa, M. Furuya, Y. Funakoshi, Y. Kanaho: The role of PIP5K in wound healing. The 6th Japan-Korea Conference in Cellular Signaling for Young Scientists. 2009.11.25. 長崎
 3. Y. Funakoshi, T. Higuchi, T. Sato, H. Hasegawa, Y. Kanaho: Novel activation mechanism of PIP5Kc by the small GTPase ARF6. The 6th Japan-Korea Conference in

- Cellular Signaling for Young Scientists. 2009.11.24. 長崎
4. T. Hongu, Y. Funakoshi, H. Hasegawa, Y. Kanaho: Involvement of small GTPase Arf6 in angiogenesis. 2009.11.18-19. 筑波
 5. A. Suzuki, C. Arikawa, Y. Kuwahara, Y. Funakoshi, Y. Kanaho, H. Hasegawa: Regulation of morphology by the small GTPase Arf6 is mediated by the interaction with a novel down stream effector, JIP3. International Symposium on Cellular Signaling ~principles and functions~. 2009.11.18-19. 筑波
 6. Y. Kanaho: Activation mechanism and physiological function of PIP5K in neurons. The 10th International Molecular Biology and Biotechnology Workshop. 2009.11.13. Taipei, Taiwan
 7. 本宮綱記、船越祐司、長谷川潤、金保安則: 血管形成における低分子量 GTP 結合蛋白質 ARF6 の関与. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.24. 神戸
 8. 鈴木篤史、有川千尋、桑原裕二、船越祐司、長谷川潤、金保安則: 低分子量 G 蛋白質 Arf6 による神経突起分枝制御機構. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.24. 神戸
 9. 周森、船越祐司、長谷川潤、金保安則: 低分子量 G 蛋白質 ARF6 による肝細胞遊走制御機構の解析. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.24. 神戸
 10. 長谷川潤、杉本里香、山下美鈴、野口純子、岡田理沙、鶴木隆光、船越祐司、馬場忠、金保安則: ホスファチジルイノシトールホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼは精子形成に不可欠である. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.24. 神戸
 11. 金保安則、樋口珠美、渡辺宏子、小林裕一、佐藤隆信、長谷川潤、船越祐司: ARF6 は PIP5K をアイソザイム依存的に活性化する. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.23. 神戸
 12. Y. Kanaho: Regulation of PIP5K isozymes by ARF6. The 15th International Symposium on Regulation of Enzyme Activity and Synthesis. 2009.9.28. Bologna, Italy
 13. 鈴木篤史、桑原裕二、船越祐司、長谷川潤、金保安則: シグナル伝達足場タンパク質 JIP3 は Arf6 の下流因子として神経細胞の形態形成を制御する. 平成 21 年度特定領域「G 蛋白質シグナル」研究 班会議, 2009.9.10. 千葉
 14. 本宮綱記、船越祐司、長谷川潤、金保安則: 血管形成における低分子量 GTP 結合蛋白質 ARF6 の機能. 第 6 回日本病理学会カンファレンス, 2009.7.31.-8.1. 筑波
 15. 長谷川潤、杉本里香、山下美鈴、野口純子、岡田理沙、鶴木隆光、船越祐司、馬場忠、金保安則: ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ・、・は精子形成に不可欠である. 第 6 回日本病理学会カンファレンス, 2009.7.31.-8.1. 筑波
 16. 本宮綱記、長谷川潤、金保安則: 血管形成における低分子量 GTP 結合蛋白質 ARF6 の関与. 第 61 回日本細胞生物学会大会, 2009.6.6. 名古屋
 17. 鶴木隆光、松田信爾、船越祐司、長谷川潤、柚崎通介、金保安則: リン脂質キナーゼ PIP5K・661 と AP-2 複合体の結合はポストシナプス可塑性を制御する. 第 61 回日本細胞生物学会大会, 2009.6.6. 名古屋
 18. 長谷川潤、杉本里香、山下美鈴、野口純子、岡田理沙、鶴木隆光、船越祐司、馬場忠、金保安則: ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼの精子形成への関与. 第 61 回日本細胞生物学会大会, 2009.6.5-6. 名古屋
 19. Y. Kanaho, T. Hongu, Y. Funakoshi, H. Hasegawa: Physiological function of the small GTPase ARF6. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会, 2008.12.9. 神戸
 20. 本宮綱記、長谷川潤、金保安則: 血管形成における低分子量 G 蛋白質 ARF6 の関与. 第 60 回日本細胞生物学会大会, 2008.7.1. 横浜
 21. Y. Kanaho: Activation mechanisms and physiological functions of the lipid kinase PIP5K. International Symposium of Organization for the Support and Development of Strategic Initiatives, University of Tsukuba. "New Frontier for Lipid and Energy Metabolism". 2008.2.18. Tsukuba, Japan
 22. Y. Kanaho: Novel activation mechanism and physiological function of PIP 5-kinase・661. 48th International Symposium on Regulation of Enzyme Activity and Synthesis in Normal and Neoplastic Tissues. 2007.9.24-25. Bologna, Italy (Invited)
 23. T. Hongu, T. Suzuki, T. Yokozeki, and Y. Kanaho: Role of small GTPase ARF6 in embryonic angiogenesis. 2007 International Symposium on "G-protein Signaling". 2007.7.28. 東京
 24. C. Arikawa, T. Yokozeki, and Y. Kanaho: The scaffold protein JLP as a novel

- partner protein of the small GTPase ARF6. 2007 International Symposium on "G-protein Signaling". 2007. 7.28. 東京
25. Y. Kanaho: Regulation membrane dynamics by the small GTPase ARF6. 2007 International Symposium on "G-protein Signaling". 2007. 7.28. 東京 (Invited)
26. T. Hongu, T. Suzuki, T. Yokozeki, and Y. Kanaho: Role of small GTPase in Embryonic angiogenesis. The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists. 2007.7.9. Gyeongju, Republic of Korea
27. 金保安則: Gタンパク質による細胞形態の制御. 日本薬学会 127 年会 (シンポジウム) 2007.3.29 富山
28. T. Suzuki, Y. Kanai, T. Hara, J. Sasaki, T. Sasaki, M. Kohara, T. Maehama, T. Yokozeki, and Y. Kanaho: Physiological function of the small G protein ARF6 in hepatic cord formation and liver development. The 20th IUBMB Congress and 11th FAOBMB Congress. 2006. 6. 21, 京都
29. 金保安則: ARF6 による樹状突起スパイン形成の制御機構. 特定領域研究「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」, 2006. 2.10, 茨城県稲敷郡
30. T. Suzuki, Y. Kanai, T. Hara, J. Sasaki, T. Sasaki, M. Kohara, T. Yokozeki, T. Maehama, and Y. Kanaho: ARF6 is required for hepatic cord formation and liver development. 第 78 回日本生化学会大会, 2005. 10.19-22, 神戸

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: Arf6 遺伝子機能喪失動物及びその利用方法
 発明者: 金保 安則
 権利者: 筑波大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2010-050431
 出願年月日: 平成 22 年 3 月 8 日
 国内外の別: 国内

名称: GTP 結合型 ARF6 タンパク質の測定方法及びその用途
 発明者: 金保 安則
 権利者: 筑波大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2010-063109

出願年月日: 平成 22 年 3 月 18 日
 国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/biochem/kanaholab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金保 安則 (KANAHO YASUNORI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
 研究者番号: 00214437

(2) 研究分担者

横関 健昭 (YOKOZEKI TAKEAKI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
 研究者番号: 80373405
 (H17-H18)

(3) 連携研究者

船越 祐司 (FUNAKOSHI YUJI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・助教
 研究者番号: 88942170

長谷川 潤 (HASEGAWA HIROSHI)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
 研究者番号: 88928814

杉本 里香 (SUGIMOTO RIKA)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・研究員
 研究者番号: 40455936