

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

2025年 4月 27日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団  
会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 生命科学研究所

職 名 准教授

氏 名 Adam Tsuda Guy

|                                  |                                                                                                                                                           |             |         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|
| 助 成 の 種 類                        | 令和6年度 ・ 研究活動推進助成                                                                                                                                          |             |         |
| 申請時の科研費<br>研究 課 題 名              | Investigation of the role of LysoPtdGlc/GPR55 in glia-to-neuron<br>signaling in cerebellum development                                                    |             |         |
| 上記以外で助成金<br>を 充 当 し た<br>研 究 内 容 | 該当ありません                                                                                                                                                   |             |         |
| 助成金充当に関<br>わる共同研究者               | (所属・職名・氏名) 該当ありません                                                                                                                                        |             |         |
| 発表学会文献等                          | (この研究成果を発表した学会・文献等) Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Molecular Mech                                                                                 |             |         |
| 成 果 の 概 要                        | 研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、<br>添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)                                                                                     |             |         |
| 会 計 報 告                          | 交付を受けた助成金額                                                                                                                                                | 1,460,000 円 |         |
|                                  | 使用した助成金額                                                                                                                                                  | 1,460,000 円 |         |
|                                  | 返納すべき助成金額                                                                                                                                                 | 0 円         |         |
|                                  | 助成金の使途内訳                                                                                                                                                  | 費 目         | 金 額     |
|                                  |                                                                                                                                                           | 実験消耗品費      | 640,008 |
|                                  |                                                                                                                                                           | 実験動物購入費     | 118,998 |
|                                  |                                                                                                                                                           | 学会参加費・旅費    | 700,994 |
|                                  |                                                                                                                                                           |             |         |
|                                  |                                                                                                                                                           |             |         |
| 合計                               | 1,460,000                                                                                                                                                 |             |         |
| 当財団の助成に<br>つ い て                 | (今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 貴財団の研究活動推進助成のおかげで、研究ができていてアメリカのニューヨーク州コールド・スプリング・ハーバー研究所開催の学会で研究成果を発表することができました。ご支援いただいて本当に心から感謝しています。 |             |         |

## 研究内容

本研究は、GPR55というGタンパク質共役型受容体（GPCR）の機能選択的活性化について実験を行った。神経系発生時に、新生ニューロンが細胞体から軸索を神経筋接合部や他のニューロンまで伸ばしてシナプスをつくる。その神経細胞軸索が適切なターゲットまでたどり着くのに、細胞外にある分子シグナル（ガイダンス因子）による化学向化性

（chemotropism）を利用します。ガイダンス因子は形質膜にある受容体を介して細胞内へのシグナル伝達で神経細胞軸索を誘導します。生体内に複数のガイダンス因子の中に、リゾホスファチジルグルコシド（Lysophosphatidylglucoside; LPG）というリゾリン脂質がGPR55を活性化するガイダンス因子として知られていますが、GPR55活性化後のGアルファタンパク質による下流シグナルパスウェイや細胞骨格へのエフェクター等はほぼ分かっていません。そこで本研究の目的は、LPGがGPR55の活性化メカニズムをより詳しく解明すること。

## 研究成果

GPR55の特異的なリガンド、リゾホスファチジルグルコシド（Lysophosphatidylglucoside; LPG）は、二つの異性体（ジアステレオマー；編左右異性体）として存在している：R体LPGとS体LPG。R体LPGは、E10のニワトリ胚の痛覚ニューロンの軸索を反発させる反発因子としてはたらく。それに対してS体LPGは、痛覚ニューロンの軸索に与えると、軸索を引き寄せる効果をもつことが分かってこの実験系ではS体LPGが誘導因子であると考察した。ML193という特異的なGPR55阻害剤を与えて同じ実験を行うと、R体LPGによる反発もS体LPGによる誘導もなくなり、LPGの両方の異性体による化学向化性反応がGPR55活性化に依存していることが分かった。複数のリガンドが同じ受容体を介して異なる反応を起こすことから、GPR55の機能選択的活性化という現象が起こっていると考えられます。

## 今後の見通し

現在この研究成果は国際学術雑誌に投稿してレビュー中です。研究の見通し・企画については、ヒトにはGPR55が複数の疾患のリスクファクターと知られて創薬の標的であることから、分子動力学シミュレーションを利用してヒトGPR55の機能を特異的に阻害（又は活性化）できるようなリガンド化合物を合成する。そして、動物実験で得られた研究結果を基にして化合物をスクリーニングして創薬の研究を展開する予定である。

## 国際学会発表：

2024年9月12日（ポスター発表）： Cold Spring Harbor Laboratory meeting “Molecular Mechanisms of Neuronal Connectivity”

“Potential biased agonism of GPR55 induced by lysophospholipid stereoisomers in a model of nociceptive sensory axon guidance.” Tatsumi Y, Huang X, Matsuo I, Greimel P, Kamiguchi H, Imayoshi I and Guy AT.