

上田 浩

Hiroshi Ueda

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授

(創薬科学専攻・システム生命工学研究領域)

岐阜大学大学院工学研究科・教授 (生命工学専攻)

岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスショナルリサーチセンター (COMIT)・
教授 (革新的モダリティ創出部門)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information
Sciences, Gifu University; Professor (Field of System Biological
Technologies, Medicinal Sciences Division)

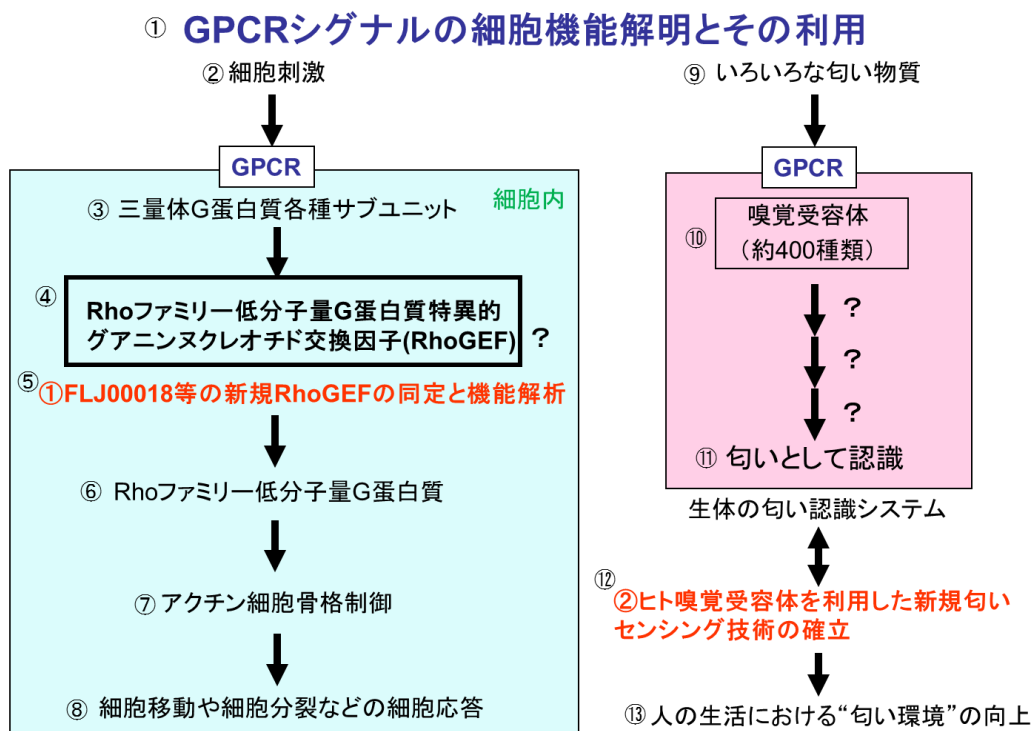
Graduate School of Engineering, Gifu University; Professor
(Biomolecular Sciences)

Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT);
Professor (Division of Innovative Modality Development)

<p>専門 Research Area</p>	<p>細胞生物学 Cell Biology</p>
<p>研究課題 代表的な研究</p>	<p>① 三量体 G 蛋白質シグナル依存性 Rho 活性化因子の同定とその機能に関する研究 三量体 G 蛋白質は、$\alpha\beta\gamma$ の三つのサブユニットから構成され、三量体 G 蛋白質共役型受容体からのシグナルを受け、細胞内でα と$\beta\gamma$ に解離し、それぞれが種々の細胞内効果器である蛋白質に作用し、細胞内シグナルを送り込む一種の交換器の役割を果たすと考えられている。過去、我々は、$\beta\gamma$ サブユニットが、アクチン細胞骨格制御に関わっている Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の活性化を介し、細胞形態制御を行っていることを種々の細胞で明らかにしてきた。以前から、この機構において、Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質を特異的に活性化させる因子 (RhoGEF) が関与すると考え、かずさ DNA 研究所との共同研究により、関連する RhoGEF 分子の同定を進めてきた。最近、ヒト遺伝子クローンのひとつである FLJ00018 が、この RhoGEF の一種であることを明らかにした。さらに、いくつかの RhoGEF クローンが三量体 G 蛋白質シグナルにより活性化されることを見出した。また、これらの RhoGEF クローンが三量体 G 蛋白質シグナル以外にも活性制御を受けていることも見出し、これらの詳細について現在検討を進めている。</p> <p>② 嗅覚受容体による匂い物質認識機構に関する研究 三量体 G 蛋白質共役型受容体を介するシグナルは、視覚や嗅覚などを含む感覚調節に重要な役割を果たしていると考えられている。特に、嗅覚受容体は、三量体 G 蛋白質共役型受容体の一種であり、ヒト嗅覚受容体は、約 400 種類存在することが知られている。ヒトを含む動物は、鼻腔内にあるこれらの受容体と様々な匂い物質とが結合することにより、匂いを認識している。匂いによる快・不快は、この機構により決定されていると考えられる。このことから、嗅覚受容体による匂い物質認識機構を解明することにより、人の快・不快を制御できる可能性が考えられる。現在、ヒト嗅覚受容体が、どのようにして匂い物質を認識するのかについて研究を進めている。</p>
<p>Main Research Projects</p>	<p>① Identification of a heterotrimeric-G-protein signaling-dependent Rho-activating factor and its function. Heterotrimeric G-proteins, composed of three subunits (α, β, and γ) , act as molecular switches. Upon binding of stimuli to G-protein coupled receptors (GPCRs) , a heterotrimeric G-protein dissociates into the α subunit and the $\beta\gamma$ complex to interact with corresponding effectors. We previously demonstrated that the $\beta\gamma$ complex regulates the morphology of many types of cells via activation of the Rho family of GTPase, which are involved in actin cytoskeleton regulation. We speculated the presence of Rho GTPase nucleotide exchange factors (RhoGEF) , specific Rhoactivating factors, and collaborated with Kazusa DNA Research Institute to identify RhoGEFs. Recently, we showed that the human gene clone FLJ00018 is a RhoGEF, and we also found that several other RhoGEF clones are activated by heterotrimeric G-protein signaling and by other types of signaling. We are currently investigating the precise mechanisms of the above.</p> <p>② Study of ligand recognition mechanism of olfactory receptors. Heterotrimeric G-protein signaling is likely to play an important role in sensory regulation (e.g., vision and olfaction) in humans and other animals. In humans, there are approximately 400 types of olfactory GPCRs. Various</p>

compounds bind to olfactory GPCRs and are then recognized as either desirable smells or undesirable odors. This suggests that understanding the olfactory GPCR mechanisms that separate desirable smells and undesirable odors may be important for controlling comfortableness and uncomfortableness in humans.

We are currently investigating how human olfactory GPCRs recognize fragrant or odorous compounds.



- ① Study of GPCR signaling and its utilization
- ② Stimulation of cells
- ③ Heterotrimeric G-proteins
- ④ Specific Rho-activating factors, Rho GTPase nucleotide exchange factors (RhoGEF)
- ⑤ Identification of FLJ00018 and other clones as novel RhoGEFs
- ⑥ The Rho family of GTPase
- ⑦ Actin cytoskeleton regulation
- ⑧ Cellular responses, such as cell migration and cell division
- ⑨ Various fragrant or odorous compounds
- ⑩ Olfactory GPCRs (approx. 400 types)
- ⑪ Recognition of smells
- ⑫ Establishment of novel olfactory sensing technologies using human olfactory GPCRs
- ⑬ Improvement of the living environment related to smells

研究業績
(過去 5 年)

1. A diversifiable synthetic platform for the discovery of new carbasugar SGLT2 inhibitors using azide-alkyne click chemistry. Kitamura, Y., Mahmoud, K., Oba, E., Iwai, C., Iritani, K., Nagaya, N., Namura, R., Katagiri, H., Ueda, H., Kitade, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 71(3):240-249. (2022). (IF:1.903, CS:3.4) 査読あり
2. Hyodeoxycholic Acid (HDCA) Prevents Development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice: Possible Role of Synergism between DSS and HDCA in Increasing Fecal Bile Acid Levels. Watanabe, S., Chen, Z., Fujita, K., Nishikawa, M., Ueda, H., Iguchi, Y., Une, M., Nishida, T., Imura, J. *Biol. Pharm. Bull.* 45(10):1503-1509. (2022). (IF:2.264, CS:3.8) 査読あり
3. Impaired Function of PLEKHG2, a Rho-Guanine Nucleotide-Exchange Factor, Disrupts Corticogenesis in Neurodevelopmental Phenotypes. Nishikawa, M., Ito, H., Tabata, H., Ueda, H., Nagata, KI. *Cells.* 11(4):696. (2022). (IF:7.666, CS:6.7) 査読あり
4. The Rho guanine nucleotide exchange factor PLEKHG1 is activated by

	<p>interaction with and phosphorylation by Src family kinase member FYN. Nakano, S., Nishikawa, M., Kobayashi, T., Harlin, E.W., Ito, T., Sato, K., Sugiyama, T., Yamakawa, H., Nagase, T., Ueda, H. J. Biol. Chem. 298(2):101579. (2022). (IF:5.157, CS:8.8) 査読あり</p> <p>5. Petasin potently inhibits mitochondrial complex I-based metabolism that supports tumor growth and metastasis. Heishima, K., Sugito, N., Soga, T., Nishikawa, M., Ito, Y., Honda, R., Kuranaga, Y., Sakai, H., Ito, R., Nakagawa, T., Ueda, H., Akao, Y. J. Clin. Invest. 131(17):e139933. (2021). (IF:19.456, CS:20.8) 査読あり</p> <p>6. Specific inhibition of oncogenic RAS using cell-permeable RAS-binding domains. Nomura, T.K., Heishima, K., Sugito, N., Sugawara, R., Ueda, H., Akao, Y., Honda, R. Cell Chem. Biol. 28(11):1581-1589.e6. (2021). (IF:9.039, CS:13.6) 査読あり</p> <p>7. The interaction between PLEKHG2 and ABL1 suppresses cell growth via the NF-κB signaling pathway in HEK293 cells. Nishikawa, M., Nakano, S., Nakao, H., Sato, K., Sugiyama, T., Akao, Y., Nagaoka, H., Yamakawa, H., Nagase, T., Ueda, H. Cell. Signal. 61:93-107. (2019). (IF:4.85, CS:7.8) 査読あり</p> <p>8. Nakano, S., Nishikawa, M., Asaoka, R., Ishikawa, N., Ohwaki, C., Sato, K., Nagaoka, H., Yamakawa, H., Nagase, T. and Ueda, H. DBS is activated by EPHB2/SRC signaling-mediated tyrosine phosphorylation in HEK293 cells. Mol. Cell. Biochem., 459, 83-93. (2019). (IF:3.842, CS:5.7) 査読あり</p> <p>9. Nishikawa, M., Nakano, S., Nakao, H., Sato, K., Sugiyama, T., Akao, Y., Nagaoka, H., Yamakawa, H., Nagase, T., and Ueda, H. The interaction between PLEKHG2 and ABL1 suppresses cell growth via the NF-κB signaling pathway in HEK293 cells. Cell. Signal., 61, 93-107, (2019). (IF:4.85, CS:7.8) 査読あり</p> <p>10. Sugawara, R., Ueda, H. and Honda, R. Structural and functional characterization of fast-cycling RhoF GTPase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 513, 522-527, (2019). (IF:3.332, CS:6.5) 査読あり</p>
<p>外部資金 (過去5年)</p>	<p>1. 平成 31 (令和元年) ~令和 3 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C9)) 課題番号 19K07043「三量体 G 蛋白質シグナルによるエクソソーム産生機構の解明」</p> <p>2. 令和 4 年~6 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) 課題番号 22K06579 「Rho 活性化因子に対するタンパク質相互作用原理を用いた新規機能調節分子の創成」</p>
<p>特許</p>	<p>特願 2013-197324, 出願日:平成 25 年 9 月 24 日, 特開 2015-062356, 公開日:平成 27 年 4 月 9 日 「嗅覚受容体を用いた匂い分子の評価方法」斎木ユミ, 今枝孝夫, 田中史帆, 榊原清美, 上田浩</p>
<p>略歴</p>	<p>昭和 63 年 3 月 名古屋市立大学薬学部薬学科卒業</p> <p>平成 2 年 3 月 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了</p> <p>平成 5 年 3 月 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 (平成 6 年博士 (薬学) 取得)</p> <p>平成 5 年 4 月 大分医科大学医学部助手</p> <p>平成 8 年 4 月 愛知県心身障害者コロニ-発達障害研究所生化学部研究員</p> <p>平成 16 年 3 月 岐阜大学工学部生命工学科助教授</p> <p>平成 19 年 4 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科准教授 岐阜大学工学部生命工学科准教授</p> <p>平成 28 年 4 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科教授 岐阜大学工学部生命工学科教授</p> <p>令和 5 年 1 月 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT) 教授</p>