

I ゴルジ体ストレス応答の分子機構の解析

Molecular Mechanism of the Golgi Stress Response

吉田秀郎・谷口麻衣

Yoshida, H., Taniguchi, M.

ゴルジ体は分泌タンパク質の加工を行う細胞小器官であるが、ゴルジ体の細胞内での存在量は細胞の需要に応じて厳密に調節されており、分泌の盛んな細胞ではゴルジ体も著しく発達する。ゴルジ体を形成するための遺伝子は核に存在することから、ゴルジ体にはゴルジ体の機能が充足しているかどうか監視するセンサー分子が存在し、ゴルジ体の機能が不足すると、そのシグナルを核に伝達し、ゴルジ体を形成するための遺伝子の転写を誘導すると考えられる。このようなゴルジ体の量的調節機構であるゴルジ体ストレス応答の分子機構を解明するべく、これまでに、転写を制御するエンハンサー配列 **GASE** と転写制御因子 **TFE3** 及び **MLX** を同定した。**TFE3** は平常時はリン酸化されて細胞質に係留されているが、ゴルジ体ストレス時には脱リン酸化されて核へ移行し、標的遺伝子の転写を誘導することを見いだしている。現在、**TFE3** のリン酸化・脱リン酸化に関与するリン酸化酵素・脱リン酸化酵素を同定することを試みている。

II 小胞体ストレス応答を制御する 細胞質スプライシングの分子機構の解析

Molecular Mechanism of Cytoplasmic Splicing Regulating the Endoplasmic Reticulum Stress Response

吉田秀郎・若林貞夫

Yoshida, H., Wakabayashi, S.

小胞体は分泌タンパク質の合成を司る細胞小器官であるが、細胞内の小胞体の存在

量は小胞体ストレス応答と呼ばれる機構によって制御されている。これまでに、小胞体ストレス応答依存的な転写誘導を制御するエンハンサー配列 ERSE や転写因子 ATF6 及び XBP1 を同定した。興味深いことに XBP1 の発現は、新規の mRNA スプライシング機構である細胞質スプライシングによって制御されていることを明らかにした。現在は、細胞質スプライシングの詳細な分子機構を解析している。また、転写因子 XBP1 に結合する制御因子 UBC9 を単離し、その作用機序を調べている。

III 血液凝固線溶制御調節タンパク質の構造と機能の解析

Analysis of Structure-Function Relationship of Regulatory Proteins of Blood Coagulation and Fibrinolysis

若林貞夫
Wakabayashi, S.

血液凝固線溶の制御調節因子の生理機能の確立を目指して研究を行っている。特に、血中の主要タンパク質の1つであるヒスチジンリッチ糖タンパク質(HRG)の血小板凝固および線溶反応における制御調節因子としての生理機能の確立を目指し、HRG とフィブリノゲンおよびフィブリンとの相互作用部位の解析、および相互作用による凝固反応制御の機構の解析を進めている。

IV 血液凝固制御因子の生合成過程における品質管理とプロテアソームの役割の解析

Analysis of the quality control mechanism and role of proteasome in the biosynthetic pathways of coagulation regulatory proteins

谷口麻衣
Taniguchi, M.

細胞は、生命活動の維持のために、絶えず新しいタンパク質の合成をおこなっているが、遺伝子の変異によって構造異常のタンパク質が合成された場合や、薬物によっ

て正常に翻訳後修飾が受けられなかった場合には、新生タンパク質は高次構造異常となり小胞体の「品質管理機構」によって異常分子として認識され、細胞内で選択的に分解される。この品質管理機構は多段階かつ多経路の複雑なプロセスで数多くの小胞体タンパク質が関与しており、また異常分子の分解にはプロテアソームがはたらいている。血液凝固を制御するタンパク質の生合成も品質管理機構によって監視され、異常分子はプロテアソームによって分解除去される。この機構を明らかにするべく、小胞体タンパク質による異常分子認識、プロテアソームによる分解機構の解明を進めている。

発表論文 List of Publications

- I -1 Masaya Oku, Soichiro Tanakura, Aya Uemura, Miwa Sohda, Yoshio Misumi, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida (2011) The novel cis-acting element GASE regulates transcriptional induction by the Golgi stress response. **Cell Struct. Funct.**, 36, 1-12.
- I -2 Hiderou Yoshida Transcription factors TFE3 and MLX regulate expression of Golgi-related genes in mammalian Golgi stress response. Cold Spring Harbor meeting (New York, 2010)
- I -3 Masaya Oku, Shuji Sugiura, Aya Uemura, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida Transcription factors TFE3 and MLX regulate expression of Golgi-related genes in mammalian Golgi stress response. 第 62 回日本細胞生物学会大会 (大阪、2010 年)
- I -4 吉田秀郎 「小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答」 生化学若い研究者の会 (京都、2010 年)
- I -5 吉田秀郎 「小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答」 山田科学振興財団研究交歓会 (東京、2010 年)
- I -6 吉田秀郎 「小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答」 神戸薬科大学セミナー (神戸、2010 年)
- I -7 吉田秀郎 「小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答」 京都大学再生医科学研究所セミナー (京都、2010 年)
- I -8 Hiderou Yoshida The Golgi stress response: the mechanism regulating the capacity of the Golgi apparatus. International GCOE symposium (光都、2010 年)

- I -9 Masaya Oku, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida
Transcription factors TFE3 and MLX regulate transcription of Golgi
related genes in Golgi stress response. The 3rd International
Symposium on Protein Community (奈良、2010 年)
- I -10 Masaya Oku, Soichiro Tanakura, Miwa Sohda, Yoshio Misumi, Mai
Taniguchi, Sadao Wakabayashi, Hiderou Yoshida Transcription
factors TFE3 and MLX regulate transcription of Golgi related genes in
Golgi stress response 第 83 回日本生化学会大会第 33 回日本分子生物学会
年会合同大会 (神戸、2010 年)
- I -11 吉田秀郎 「小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答」 東京都立小児医
療センターセミナー (東京、2010 年)
- I -12 吉田秀郎 「bHLH-ZIP 型転写因子 TFE3 と MLX によるゴルジ体ストレス
応答の制御」 日本薬学会第 131 回大会 (静岡、2011 年)
- II -1 Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida Unfolded protein response.
Comprehensive Biotechnology, in press.
- II -2 Aya Uemura, Shuji Sugiura, Masaya Oku, Mai Taniguchi, Sadao
Wakabayashi and Hiderou Yoshida UBC9 is a novel regulator of
XBP1, a transcription factor controlling mammalian ER stress response.
Cold Spring Harbor meeting (New York, 2010)
- II -3 Aya Uemura, Kohei Hida, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and
Hiderou Yoshida UBC9 regulates the expression of XBP1 controlling
mammalian ER stress response The 3rd International Symposium on
Protein Community (奈良、2010 年)
- II -4 Aya Uemura, Kohei Hida, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and
Hiderou Yoshida UBC9 regulates the expression of XBP1, a
transcription factor controlling mammalian ER stress response 第 83
回日本生化学会大会第 33 回日本分子生物学会年会合同大会 (神戸、2010 年)
- III -1 Sadao Wakabayashi and Takehiko Koide Histidine-rich
glycoprotein: A possible modulator of coagulation and fibrinolysis
Semin. Thromb. Hemost. in press
- III -2 Sadao Wakabayashi and Takehiko Koide HRG binds to the C-ring
of fibrinogen 第 83 回日本生化学会大会第 33 回日本分子生物学会年会合

同大会（神戸、2010年）

- IV-1 Mai Taniguchi . High mannose-binding lectins induced by ER stress regulate the ERAD and secretion of plasma glycoprotein mutants Cold Spring Harbor meeting (New York, 2010)
- IV-2 Hiromi Takasu, Takaaki Nishikawa, Mai Taniguchi, Takehiko Koide
A functional analysis of endoplasmic reticulum (ER) membrane-binding proteasome under ER stress 第83回日本生化学会大会第33回日本分子生物学会年会合同大会（神戸、2010年）

大学院生命科学研究科

博士後期課程

奥 雅弥：ゴルジ体ストレス応答の分子機構の解析

上村 彰：小胞体ストレス応答を制御する細胞質スプライシングの分子機構の解析

博士前期課程

高須博巳：ER ストレス下における ERb プロテアソームの機能解析

山本剛士：新生糖タンパク質の品質管理機構における EDEM の機能解析

科学研究費補助金等

1 科学研究費補助金（新学術領域研究）

課題番号:21113511（平成22年度）

研究課題 ロジスティクスの需要に応答した小胞輸送因子の発現調節機構

研究代表者 吉田秀郎

2 科学研究費補助金（基盤研究(B)）

課題番号:22370069（平成22年度）

研究課題 bHLH-ZIP型転写因子群によるゴルジ体ストレス応答の制御ネットワークの解明

研究代表者 吉田秀郎

- 3 科学研究費補助金（特定領域研究）
課題番号:22020019（平成 22 年度）
研究課題 遺伝学的手法を駆使したゴルジ体ストレス応答の制御因子の同定と解析
研究代表者 吉田秀郎
- 4 第一三共生命科学研究振興財団研究助成金（平成 22 年度）
研究課題 ゴルジ体ストレス応答を制御する転写因子 TFE3 と MLX の発現・活性調節機構の解析
研究代表者 吉田秀郎
- 5 上原記念生命科学財団助成金（平成 22 年度）
研究課題 哺乳類のゴルジ体ストレス応答の分子機構の解明
研究代表者 吉田秀郎
- 6 兵庫県立大学特別教育研究助成金（一般研究）（平成 22 年度）
研究課題 哺乳類のゴルジ体ストレス応答の分子機構の解明
研究代表者 吉田秀郎
- 7 科学研究費補助金（学術振興会特別研究員奨励費）
課題番号:201998（平成 22 年度）
研究課題 高等動物のゴルジ体ストレス応答の解析
研究代表者 奥 雅弥
- 8 科学研究費補助金（学術振興会特別研究員奨励費）
課題番号: 221053（平成 22 年度）
研究課題 高等動物のゴルジ体ストレス応答の解析
研究代表者 上村 彰