

I ゴルジ体ストレス応答の解析

The Analysis of the Golgi Stress Response

吉田秀郎・若林貞夫・谷口麻衣

Yoshida, H., Wakabayashi, S., Taniguchi, M.

ゴルジ体は分泌タンパク質や膜タンパク質の糖鎖修飾や選別輸送を行う細胞小器官であるが、細胞内のゴルジ体の存在量はゴルジ体ストレス応答と呼ばれる機構によって厳密に制御されている。われわれは、N型糖鎖修飾や選別輸送に関与する因子の発現を制御するゴルジ体ストレス応答の経路である TFE3 経路をこれまでに同定した。転写因子 TFE3 は TFE3 経路を制御する主要な転写因子であり、平常時にはリン酸化されることによって細胞質に繫留されて不活性な状態に保たれているが、ゴルジ体ストレス時には脱リン酸化されて核へ移行し、転写制御配列 GASE に結合して N 型糖鎖修飾の修飾酵素や選別輸送因子遺伝子の転写を誘導する。一方、もう一つの転写因子 MLX はゴルジ体ストレス時に核へ移行して GASE に競合的に結合し、TFE3 の GASE 結合を阻害することによってゴルジ体ストレス応答を負に制御している。現在は、TFE3 を脱リン酸化する脱リン酸化酵素や TFE3 経路のセンサー分子を Genome-wide siRNA library screening によって同定しようとしている。

また、ゴルジ体で起こる他のタイプの糖鎖修飾に関与する因子の発現を制御するゴルジ体ストレス応答の新規経路についても解析を進めている。具体的には、コンドロイチン硫酸やヘパラン硫酸のようなプロテオグリカンの糖鎖修飾を制御するプロテオグリカン経路、消化管などの粘膜に存在するムチン型糖鎖修飾を制御する mucin 経路、小胞体からゴルジ体へのコレステロール輸送を制御するコレステロール経路について、転写制御因子や転写制御配列を同定しようとしている。これまでに、プロテオグリカン経路を制御しているエンハンサー配列として PGSE を同定した。現在は、PGSE 配列に結合してプロテオグリカン経路を制御する転写因子を GeCKO screening によって同定しようとしている。

II 小胞体ストレス応答を調節する 制御因子の機能と構造の解析

Functional and Structural Analysis of Regulatory Factors Controlling 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や膜タンパク質の合成とフォールディング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厳密に制御されている。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 pATF6(N)やセンサー分子 pATF6(P)、活性型転写因子 pXBP1(S)と制御因子 pXBP1(U)、調節因子 UBC9 を同定した。これらの制御因子の機能解析と立体構造解析を並行して行うことによって、小胞体ストレス応答の分子機構をピコバイオロジーのレベルで解明する。現在は、pXBP1(U)に結合する因子 CK2 α の解析を中心に研究を進めている。

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解明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解明を目指し、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。また、HRG による T 細胞分化促進に関わる T 細胞表層の HRG 受容体の同定、機構解析も進めている。

発表論文 List of Publications

- I -1 Taniguchi M. and Yoshida H. TFE3, HSP47 and CREB3 pathways of the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct. Funct.* 42, 27-36, 2017.
- I -2 谷口麻衣、小森亮太、奥田知穂、田中隆也、中川幸大、濱田響、佐々木桂奈江、若林貞夫、吉田秀郎 プロテオグリカンの糖鎖修飾酵素遺伝子の転写を調節するゴルジ体ストレス応答経路の解析 (第 68 回日本細胞生物学会大会、東北大学、宮城県)
- I -3 小森亮太、Ikhwan Jamaludin、佐々木桂奈江、谷口麻衣、若林貞夫、吉田秀郎 プロテオグリカン産生の制御機構 (兵庫県立大学 知の交流シンポジウム 2017、神戸商工会議所、兵庫県)
- I -4 吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答：細胞の需要に応じてゴルジ体機能を制御する機構 (2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 神戸国際会議場、兵庫県)
- I -5 若林貞夫、岸本夕季、池崎美穂、谷口麻衣、佐々木桂奈江、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答によって転写が制御されるシアル酸転移酵素遺伝子 SIAT7B のプロモーター解析 (2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 神戸国際会議場、兵庫県)
- I -6 佐々木桂奈江、谷口麻衣、若林貞夫、吉田秀郎 ゴルジ体におけるカルシウム恒常性破綻に

- 対するストレス応答制御 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -7 谷口麻衣、小森亮太、奥田知穂、田中隆也、高木菜耶、糸井雄基、佐々木桂奈江、若林貞夫、吉田秀郎 プロテオグリカン型糖鎖修飾酵素遺伝子の転写を制御するゴルジ体ストレス応答経路の解析 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -8 小森亮太、向井美穂、若林貞夫、佐々木桂奈江、谷口麻衣、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答のプロテオグリカン経路による糖鎖修飾酵素遺伝子 HS6ST1 の転写誘導機構 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -9 Jamaludin Mohamad Ikhwan^o, Hirota Kawamura, Tomohito Tsukamoto, Kazuhiro Yoshikawa, Yuki Kishimoto, Kanae Sasaki, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida
Analysis of the Molecular Mechanism Regulating Expression of Golgi Glycosylation Enzymes by the Golgi Stress Response. ((2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -10 河村優忠、吉川和宏、村田あゆみ、佐々木桂奈江、谷口麻衣、若林貞夫、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答ムチン経路と TFE3 経路のクロストーク (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -11 奥田知穂、緑佐智子、山本真由、若林貞夫、小森亮太、向井美穂、若林貞夫、佐々木桂奈江、谷口麻衣、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答のプロテオグリカン経路によって転写が誘導される糖鎖修飾遺伝子 GLCE のプロモーター解析 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -12 田中隆也、山本真由、緑佐智子、若林貞夫、佐々木桂奈江、谷口麻衣、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路によって転写が誘導される糖鎖修飾遺伝子 NDST2 の発現制御機構 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -13 高木菜那、濱田響、尾上ひかる、若林貞夫、谷口麻衣、佐々木桂奈江、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路によって転写が誘導される糖鎖修飾遺伝子 B3GAT3 の転写制御機構の解析 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -14 西谷健人、荒川佳穂、村田あゆみ、久保田圭祐、佐々木桂奈江、谷口麻衣、若林貞夫、吉田秀郎 グリア細胞分化過程におけるゴルジ体ストレス応答 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -15 井上ちひろ、谷口麻衣、若林貞夫、佐々木桂奈江、齊藤美知子、Boaz Tirosh、吉田秀郎 抗体産生細胞の分化過程におけるゴルジ体ストレス応答 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -16 村上奈々、佐々木桂奈江、若林貞夫、谷口麻衣、養王田正文、櫻井香里、吉田秀郎 抗癌活性化合物 OSW-1 によるゴルジ体ストレス応答の活性化 (2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫

県)

- I -17 糸井雄基、中川幸大、西田真実、太田香織、若林貞夫、谷口麻衣、佐々木桂奈江、吉田秀郎
ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路の標的遺伝子 CSGALNACT2 の発現制御機構
(2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生
化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)
- I -18 木村真優、山田里佳、福谷洋介、野口恵一、吉田秀郎、櫻井 香里、養王田正文 オキシス
テロール結合タンパク質 OSBP と OSW-1 の相互作用解析 (2017年度生命科学系学会合同
年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵
庫県)
- II-1 上田美里、岩佐奈実、樋田耕平、佐々木佳奈江、谷口麻衣、若林貞夫、吉田秀郎 小胞体ス
トレス応答を制御する因子 pXBP1(U)の機能解析 (2017年度生命科学系学会合同年次大会
(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会)神戸国際会議場、兵庫県)

大学院生命理学研究科

博士前期課程

小森 亮太：プロテオグリカン経路の標的遺伝子 HS6ST1 のプロモーター解析

奥田 知穂：プロテオグリカン経路の標的遺伝子 GLCE のプロモーター解析

河村 優忠：ムチン経路の標的遺伝子 SIAT9B と GCNT4、TFE3 のプロモーター解析

Ikhwan Jamaludin : Transcriptional regulation of the human GALNT5 and 18 genes

by the mucin pathway of the Golgi stress response.

田中 隆也：プロテオグリカン経路の標的遺伝子 NDST2 のプロモーター解析

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17H06414 (平成29年度)
研究課題 ミトコンドリア、ゴルジ体に関連する応答ゾーン、連携ゾーン解析
研究代表者 吉田秀郎
- 2 科学研究費補助金(基盤研究C) 課題番号 16K07356 (平成 29 年度)
研究課題 プロテオグリカンの糖鎖修飾を制御するゴルジ体ストレス応答経路の解析
研究代表者 吉田秀郎
- 3 日本学術振興会 二国間交流事業 (平成29年度)
研究課題 抗体産生細胞分化におけるゴルジ体ストレス応答の解析
研究代表者 吉田秀郎
- 4 科学研究費補助金(若手研究B) 課題番号17K15122 (平成29年度)
研究課題 プロテオグリカンのO型糖鎖修飾能を強化するゴルジ体ストレス応答
の転写制御機構
研究代表者 佐々木桂奈江
- 5 科学研究費補助金(特別研究員奨励費) 課題番号15J05492 (平成29年度)
研究課題 初期分泌経路オルガネラにおけるカルシウム恒常性破綻に対する

ストレス応答制御

研究代表者 佐々木桂奈江

6 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）課題番号17J00067（平成29年度）

研究課題 ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路の解析

研究代表者 小森亮太