

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・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** 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。また、ゴルジ体での糖鎖修飾やゴルジ体以降の小胞輸送を阻害するとゴルジ体ストレス応答が誘導されることから、ゴルジ体ストレス応答の誘導にはこのような糖鎖修飾能力や小胞輸送能力の不足が重要ではないかと考えている。更に、ゴルジ体ストレス応答の生体内での生理的機能を明らかにするために、個体においてどのような状況でゴルジ体ストレス応答が活性化されるか調べたところ、未分化な細胞がアストロサイトやオリゴデンドロサイトのようなグリア細胞、あるいはゴブレット細胞のような粘液分泌細胞に分化する際にゴルジ体ストレス応答が活性化されることがわかった。これらの細胞では長い突起が形成されることから、分化に伴って小胞輸送が活発となってゴルジ体ストレス応答が活性化されてゴルジ体の機能が強化されているのではないかと考えている。

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

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、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制御機構をピコバイオロジーのレベルで解明する。

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 Mai Taniguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Sawaguchi, Ryota Komori, Sadao Wakabayashi, Hiderou Yoshida. Analysis of the activation mechanism of TFE3, a key transcription factor regulating mammalian Golgi stress response (Cold Spring Harbor, NY, 2012)
- I -2 Mai Taniguchi, Shogo Sawaguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Yamaguchi, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Yasuyo Matsumura, Ryota Komori, Keisuke Kubota, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida Transcription factors TFE3 is activated by dephosphorylation during mammalian Golgi stress response. 第 64 回日本細胞生物学会大会 (神戸、2012 年)
- I -3 Hiderou Yoshida The Golgi stress response - a quality control mechanism in the

- Golgi apparatus EMBO-EMBL Symposia (Heidelberg, Germany, 2012)
- I -4 Mai Taniguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Sawaguchi, Sachiko Midori, Natsumi Fujita, Yumeto Kawai, Naoko Araki, Yuki Nakamura, Yui Shimada, Yasuyo Matsumura, Shogo Yamaguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida Activation signal for the TFE3-GASE pathway of the mammalian Golgi stress response is originating from the damaged Golgi apparatus 第35回日本分子生物学会大会 (福岡、2012年)
- I -5 Soichiro Tanakura, Shogo Yamaguchi, Yasuyo Matsumura, Yumeto Kawai, Natsumi Fujita, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida The activation mechanism of a transcription factor TFE3 regulating the mammalian Golgi stress response. 第85回日本生化学会大会 (福岡、2012年)
- I -6 Shogo Sawaguchi, Soichiro Tanakura, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida Analysis of key transcription factors TFE3 and MLX regulating the mammalian Golgi stress response. 第85回日本生化学会大会 (福岡、2012年)
- II -1 Hiderou Yoshida From the ER Stress Response to the Golgi Stress Response. PepCon 2013 (Suzhou, China, 2013)
- II -2 Kohei Hida, Risa Matsumoto, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida Identification of XBP1(U) binding proteins. 第85回日本生化学会大会 (福岡、2012年)
- II -3 Aya Uemura, Mai Taniguchi, Yusaku Matsuo, Masaya Oku, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida UBC9 Regulates the Stability of XBP1, a Key Transcription Factor Controlling the ER Stress Response. Cell Struct Funct. (2013) in press.
- III-1 Sadao Wakabayashi New Insights into the Functions of Histidine-Rich Glycoprotein. Int Rev Cell Mol Biol. (2013) in press.

大学院生命理学研究科

博士前期課程

澤口翔伍 : ゴルジ体ストレス応答を制御する転写因子 TFE3 と MLX による転写制御機構の解析

棚倉宗一郎 : ゴルジ体ストレス応答を制御する転写因子 TFE3 の活性化機構の解析

樋田耕平 : 小胞体ストレス応答を制御する転写因子 XBP1 の機能と構造の解析

久保田圭祐 : 個体におけるゴルジ体ストレス応答の生物学的機能

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 23110007（平成 24 年度）

研究課題 ゴルジ体ストレス応答における糖鎖修飾の役割と神経機能への貢献

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 2370069（平成 24 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（挑戦的萌芽研究）

課題番号 23657136（平成 24 年度）

研究課題 ゴルジ体ストレス応答経路群の網羅的解析

研究代表者 吉田秀郎