

## 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一経路である 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。

われわれは現在、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を解析している。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 PG 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、更に脳に多量に存在するガングリオシドなど糖脂質の糖鎖修飾を制御する GL 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試みている。

また、このようなゴルジ体ストレス応答の各応答経路がアストロサイトなどプロテオグリカンを大量に発現するグリア細胞の分化や、粘膜を多量に産生するゴブレット細胞の分化にどのように貢献しているか検討することによって、ゴルジ体ストレス応答の生理学的機能を明らかにしようとしている。

## 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)と pATF6(P)の立体構造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 Mai Taniguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Sawaguchi, Keisuke Kubota, Sachiko Midori, Yumeto Kawai, Ayumi Murata, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Naoko Araki, Natsumi Fujita, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The mammalian Golgi stress response is activated by deficiency of glycosylation in the Golgi apparatus. 第 65 回日本細胞生物学会大会 (名古屋、2013 年)
- I-2 Mai Taniguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Sawaguchi, Keisuke Kubota, Sachiko Midori, Yumeto Kawai, Ayumi Murata, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Naoko Araki, Natsumi Fujita, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. What kinds of molecular changes activate the mammalian

- Golgi stress response? Gordon Research Conference (Mount Snow Resort, USA, 2013)
- I-3 Hiderou Yoshida. Golgi stress response during differentiation. 第86回日本生化学会大会 (横浜、2013年)
- I-4 Mai Taniguchi, Sachiko Midori, Yumeto Kawai, Natsumi Fujita, Naoko Araki, Naoko Toyofuku, Mayu Yamamoto, Risa Suzuki, Hiroaki Sako, Soichiro Tanakura, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. TFE3, a key transcription factor regulating the mammalian Golgi stress response, is activated by glycosylation deficiency in the Golgi apparatus. 第86回日本生化学会大会 (横浜、2013年)
- I-5 Sadao Wakabayashi, Keisuke Kubota, Ayumi Murata, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida. The Golgi stress response is activated during cell differentiation process. 第86回日本生化学会大会 (横浜、2013年)
- I-6 Hiderou Yoshida. Quality control of membrane proteins by the Golgi stress response. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)
- I-7 Keisuke Kubota, Ayumi Murata, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. Biological role of the Golgi stress response during differentiation of glial cells. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)
- I-8 Yumeto Kawai, Shogo Sawaguchi, Soichiro Tanakura, Shogo Yamaguchi, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Yasuyo Matsumura, Ryota Komori, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The regulatory mechanism of the subcellular localization of TFE3, a key transcription factor of the mammalian Golgi stress response. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)
- I-9 Sachiko Midori, Mayu Yamamoto, Mashun Ohnishi, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida. Activation of the Golgi stress response by insufficiency of glycosylation. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)
- I-10 Ayumi Murata, Keisuke Kubota, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The Golgi stress response is activated during differentiation of glial and goblet cells. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)
- I-11 Mayu Yamamoto, Sachiko Midori, Mashun Ohnishi, Yui Shimada, Yuki Nakamura, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida. Trial for identification of the novel pathways of the mammalian Golgi stress response. 第36回日本分子生物学会大会 (神戸、2013年)

- I-12 Hiroaki Sako, Sachiko Midori, Shogo Sawaguchi, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. Proteomic and glycomic analyses of the Golgi stress response regulated by a transcription factor TFE3. 第 36 回日本分子生物学会大会 (神戸、2013 年)
- I-13 Naoko Toyofuku, Risa Suzuki, Natsumi Fujita, Soichiro Tanakura, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida. Screening of kinases that phosphorylate TFE3, a key transcription factor regulating the mammalian Golgi stress response. 第 36 回日本分子生物学会大会 (神戸、2013 年)
- I-14 Risa Suzuki, Naoko Toyofuku, Soichiro Tanakura, Natsumi Fujita, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi and Hiderou Yoshida. Screening of the phosphatase that activates TFE3, a key transcription factor of the mammalian Golgi stress response. 第 36 回日本分子生物学会大会 (神戸、2013 年)
- I-15 Hiderou Yoshida. ER stress response and Golgi stress response. ISN Forefront Symposium (Charleston, USA, 2014)
- II-1 Daisuke Ariyasu, Hiderou Yoshida, Makoto Yamada and Yukihiro Hasegawa. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis contribute to the pathogenesis of dominantly inherited isolated GH deficiency due to GH1 gene splice-site mutations. **Endocrinology**, 154, 3228-3239, 2013.
- II-2 Wakabayashi, S. and Yoshida, H. The essential biology of the endoplasmic reticulum stress response for structural and computational biologists. **Comput. Struct. Biotechnol. J.** e201303010, 2013.
- II-3 Katsuhiko Nishiwaki, Kohei Hida, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. Identification of pXBP1(U) binding proteins. 第 36 回日本分子生物学会大会 (神戸、2013 年)

## 大学院生命理学研究科

### 博士前期課程

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

川井夢人：ゴルジ体ストレス応答を調節する転写因子 TFE3 の細胞内局在性制御機構

緑佐智子：ゴルジ体ストレス応答の分子の実体

村田あゆみ：ゴルジ体ストレス応答の生理的機能

## 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 25 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（挑戦的萌芽研究）

課題番号 25650070（平成 25 年度）

研究課題 小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答のピコバイオロジー的解析

研究代表者 吉田秀郎