

## 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、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グリコスフィンゴリピッド経路について、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 Hiderou Yoshida. ER Stress Response and Golgi Stress Response. Peptide and Protein Conference (Dalian, China, 2014)
- I-2 Mai Taniguchi, Sachiko Midori, Yumeto Kawai, Mayu Yamamoto, Mashun Ohnishi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The TFE3-GASE pathway of the mammalian Golgi stress response is activated by glycosylation deficiency in the Golgi apparatus. Cold Spring Harbor Meeting (NY, USA, 2014)
- I-3 Hiderou Yoshida. Mammalian Golgi stress response regulating Golgi glycosylation. JSCB Presymposium (奈良、2014 年)

- I-4 Mai Taniguchi, Keisuke Kubota, Sachiko Midori, Ayumi Murata, Yumeto Kawai, Mayu Yamamoto, Mashun Ohnishi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The Golgi stress response and the organelle autoregulation. 第 66 回日本細胞生物学会大会 (奈良、2014 年)
- I-5 Mai Taniguchi, Mayu Yamamoto, Sachiko Midori, Kaori Ohta, Miho Mukai, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. A novel Golgi stress response pathway that regulates proteoglycan glycosylation. 第 87 回日本生化学会大会 (京都、2014 年)
- I-6 若林貞夫・久保田圭祐・村田あゆみ・荒川佳穂・吉川和宏・谷口麻衣・吉田秀郎：ゴルジ体ストレス応答が細胞分化を支援する 第 87 回日本生化学会大会 (京都、2014 年)
- I-7 Hiderou Yoshida. The novel response pathway of the mammalian Golgi stress response that regulates glycosylation of proteoglycans in the Golgi apparatus. EMBO Conference (Barcelona, Spain, 2014 年)
- I-8 Hiderou Yoshida. Regulation of glycosylation by the Golgi stress response. 第37回日本分子生物学会年会 (横浜、2014年)
- I-9 Sachiko Midori, Mayu Yamamoto, Kaori Ohta, Mashun Ohnishi, Miho Mukai, Tomona Kirimura, Sadao Wakabayashi, Mai Taniguchi, Hiderou Yoshida.. Analysis of the novel Golgi stress response pathway that regulates glycosylation of proteoglycans in the Golgi apparatus. 第37回日本分子生物学会年会 (横浜、2014年)
- I-10 Ayumi Murata, Kazuhiro Yoshikawa, Mai Taniguchi, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida. The Golgi stress response is activated during differentiation of goblet cells. 第37回日本分子生物学会年会 (横浜、2014年)
- I-11 川井夢人・澤口翔伍・棚倉宗一郎・山口尚吾・松村康代・小森亮太・若林貞夫・谷口麻衣・吉田秀郎：ゴルジ体ストレス応答を制御する転写因子TFE3の細胞質繫留及び核移行機構 第37回日本分子生物学会年会 (横浜、2014年)

## 大学院生命理学研究科

### 博士前期課程

- 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  
 山本 真由：ゴルジ体ストレス応答のプロテオグリカン経路の分子機構

## 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 26 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26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
- 3 兵庫県立大学特別研究助成金  
研究課題 プロテオグリカン産生を制御する新規ゴルジ体ストレス応答経路の解析  
研究代表者 谷口麻衣
- 4 公益財団法人兵庫県立大学科学技術後援財団研究助成金  
研究課題 グリコサミノグリカン産生の調節機構の解明  
研究代表者 谷口麻衣