

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・佐々木桂奈江
Yoshida, H., Sasaki, K.

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。ゴルジ体ストレス応答は小胞体ストレスと同様、細胞小器官の量的調節機構の一つであり、学術上非常に重要な研究課題である。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。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試みている。

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試みている。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、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 KLF を単離した。現在は、プロテオグリカン経路を制御するセンサー分子を 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・佐々木桂奈江
Yoshida, H., Sasaki, K.

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。小胞体ストレス応答も細胞小器官の量的調節機構の一つであり、細胞生物学の根幹に関わる名大の一つであるとともに、神経変性疾患など様々な疾患の発症と強く関連している。これまでにわれわれは、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。

発表論文 List of Publications

- I -1 Jamaludin MI, Wakabayashi S, Taniguchi M, Sasaki K, Komori R, Kawamura H, Takase H, Sakamoto M, Yoshida H. MGSE Regulates Crosstalk from the Mucin Pathway to the TFE3 Pathway of the Golgi Stress Response. *Cell Struct Funct.* 2019 31:137-151.
- I -2 Sasaki K, Yoshida H. Golgi stress response and organelle zones. *FEBS Lett.* 2019 593:2330-2340.
- I -3 Sasaki K, Yoshida H. Organelle Zones. *Cell Struct Funct.* 2019 Aug 21;44(2):85-94.
- I -4 Kimura M, Sasaki K, Fukutani Y, Yoshida H, Ohsawa I, Yohda M, Sakurai K. Anticancer saponin OSW-1 is a novel class of selective Golgi stress inducer. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019 15:1732-1736.
- I -5 吉田秀郎 プロテオグリカン型及びムチン型糖鎖修飾を担うオルガネラ・ゾーンの増強機構 第 38 回日本糖質学会年会 (2019)
- I -6 Hiderou Yoshida ER stress response and Golgi stress response. *The Second Symposium on Cellular Response to Organelle Stress.* (2019)
- I -7 Hiderou Yoshida Golgi stress response - a homeostatic mechanism that augments functional zones in the Golgi apparatus. 第 92 回日本生化学会大会 (2019)
- I -8 吉田秀郎 小胞体ストレス応答とゴルジ体ストレス応答 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (2019)
- I -9 佐々木桂奈江、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答によるゴルジ体機能ゾーンの増強機構 第 42 回日本分子生物学会年会 (2019)
- I -10 Jamaludin Mohamad Ikhwan, Hirotsada Kawamura, Hayataka Takase, Kanae Sasaki, Sadao Wakabayashi and Hiderou Yoshida Identification of MGSE as a Novel Enhancer Regulating a Crosstalk between the Mucin and TFE3 pathways in the Mammalian Golgi Stress Response. 第 42 回日本分子生物学会年会 (2019)
- I -11 小森亮太、谷口麻衣、若林貞夫、佐々木桂奈江、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答 TFE3 経路の活性化機構 第 42 回日本分子生物学会年会 (2019)
- I -12 足立拓弥、渡部雄斗、櫻井香里、養王田正文、若林貞夫、佐々木桂奈江、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答の新規応答経路であるコレステロール経路の解析 第 42 回日本分子生物学会年会 (2019)

- I-13 田中梓、坂本美憂、田中隆也、若林貞夫、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を制御する転写制御配列 PGSE と転写因子 KLF family の同定 第
42 回日本分子生物学会年会 (2019)

大学院生命理学研究科

博士前期課程

足立 拓弥：ゴルジ体ストレス応答のコレステロール経路による転写誘導機構の解析

田中 梓：ゴルジ体ストレス応答のプロテオグリカン経路を制御する転写因子の同定

博士後期課程

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

Ikhwan Jamaludin：Transcriptional regulation of the human GALNT5 and 18 gene
by the mucin pathway of the Golgi stress response.

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31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 19K06645（平成 31 年度）
研究課題 ゲノムワイド・スクリーニングによるゴルジ体ストレス応答制御因子の網羅的
同定と解析
研究代表者 吉田秀郎
- 3 科学研究費補助金（若手研究B）課題番号19K16131（平成31年度）
研究課題 ゴルジ体ストレス応答の新規応答経路を制御する因子の網羅的同定
研究代表者 佐々木桂奈江
- 4 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）課題番号17J00067（平成31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
- 5 兵庫県立大学女性研究者研究活動助成金（平成 31 年度）
研究課題 哺乳類のゴルジ体ストレス応答ムチン経路の分子機構
研究代表者 佐々木桂奈江