

Molecular Biochemistry II

生体物質化学 II

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・桜井一
Yoshida, H., Sasaki, K., Sakurai, H.

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。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 によって検索した結果、いくつかの制御因子候補を単離することが出来た（東京大学薬学研究所一条秀憲博士・名黒功博士との共同研究）。このうち、OMA1 や CALM3、TJAP について遺伝子破壊細胞を作製し、解析を進めている。

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 KLF2 と KLF4 や転写制御配列 PGSE を同定した。興味深いことに、KLF2 と KLF4 の発現は、プロテオグリカン経路によって誘導されることがわかり、その転写制御を担う転写因子の候補 FOXL2 を単離した。現在は、GeCKO スクリーニングによってセンサー分子を検索しようとしている。また、GeCKO スクリーニングによってコレステロール経路の制御因子を探索したところ、PITPNB と PI4KA、PI4KB、CDIPT を単離した。これらの遺伝子はいずれもトランスゴルジ領域での PI4P 産生に必要な遺伝子であるが、これらの遺伝子を破壊した細胞を作製したところ、ゴルジ体ストレスによる細胞死が抑制された。このことは、ゴルジ体ストレスによってトランスゴルジ領域に PI4P が蓄積することが細胞死の原因であると考えられる。ムチン経路に関しては、エンハンサー配列 MGSE を同定し、転写因子の候補として RelA を単離した。

II 小胞体ストレス応答の解析

The Analysis of the ER 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命題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。また、GeCKO スクリーニングによって小胞体ストレス応答の新規制御因子を検索中である。

発表論文 List of Publications

- I-1 Signal sequence-triage is activated by translocon obstruction sensed by an ER stress sensor IRE1 α . Ashuei Sogawa, Ryota Komori, Kota Yanagitani, Miku Ohfurudono, Akio Tsuru, Koji Kadoi, Yukio Kimata, Hiderou Yoshida, Kenji Kohno. *Cell Structure and Function* 48: 211-221, 2023.
- I-2 吉田秀郎 ゴルジ体内の化学環境摂動に対抗する恒常性維持機構 第 96 回日本生化学会大会 (2023)
- I-3 吉田秀郎 脂質輸送異常に起因するゴルジ体ストレスによって細胞死が引き起こされる分子機構 第 75 回日本細胞生物学会大会 (2023)
- I-4 Marika Toide, Sadao Wakabayashi, Hajime Sakurai, Toshiyuki Yamaji, Kaori Sakurai, Kanae Sasaki, Kentaro Hanada, Masahumi Yohda and Hiderou Yoshida The mechanism of cell death induction by the cholesterol pathway in the Golgi stress response 第 75 回日本細胞生物学会大会 (2023)
- I-5 田中伶知, 三宅衣織奈, 坂本美憂, 田中隆也, 田中梓, 寺見美咲, 小森亮太, 谷口麻衣, 若林貞夫, 桜井一, 佐々木桂奈江, 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を制御する転写因子 KLF2 と KLF4 の発現制御機構 第 69 回日本生化学会近畿支部例会 (2023)
- I-6 桜井一, 岩下秀文, 荒川聡子, Alifu Yikelamu, 草場みずき, 小藤智史, 仁科博史, 石山宗孝, 上野右一郎, 吉田秀郎, 清水重臣 ゴルジ体関連分解 GOMED を可視化する蛍光プローブの開発 第 17 回日本臨床ストレス応答学会大会 (2023)
- I-7 佐々木桂奈江, 都出茉莉花, 桜井一, 若林貞夫, 久住聡, 山地俊之, 櫻井香里, 甲賀大輔,

- 花田賢太郎、養王田正文、吉田秀郎 トランスゴルジ領域のイノシトールリン脂質代謝異常によるゴルジ体ストレス応答の活性化 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-8 Mirai Mukaida, Mohanmad Ikhwan Jamaludin, Sadao Wakabayashi, Ryota Komori, Hayataka Takase, Hiderou Yoshida. Search for Regulators of the Golgi Stress Response Mucin Pathway 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-9 桜井一、芳岡知樹、佐々木桂奈江、清水重臣、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答とGOMEDのクロストーク機構の解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-10 山口颯人、三宅衣織奈、坂本美憂、田中梓、小森亮太、谷口麻衣、若林貞夫、桜井一、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因子KLF2の転写誘導を制御する候補因子Fox familyの解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-11 Ryota Komori, Ashuei Sogawa, Kota Yanagitani, Miku Ohfurudono, Akio Tsuru, Koji Kadoi, Yukio Kimata, Hiderou Yoshida, Katsutomu Okamura, Kenji Kohno Signal sequence-triage and activation of IRE1 α during translocon obstruction 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-12 柱谷志織、若林貞夫、桜井一、名黒功、佐々木桂奈江、一條秀憲、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答TFE3経路におけるCALM3の機能解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-13 田中伶知、田中梓、小森亮太、谷口麻衣、若林貞夫、桜井一、佐々木桂奈江、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を制御する転写因子KLF2とKLF4の標的遺伝子の探索 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-14 都出茉莉花、若林貞夫、桜井一、山地俊之、櫻井香里、佐々木桂奈江、花田賢太郎、養王田正文、吉田秀郎 PI4P代謝異常によるゴルジ体ストレスはゴルジ体の糖鎖修飾機能を阻害する 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-15 東美帆、柱谷志織、畔上秀太、若林貞夫、桜井一、名黒功、佐々木桂奈江、一條秀憲、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答TFE3経路の転写因子TFE3の核移行制御因子OMA1の解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-16 畔上秀太、岩崎洸介、岡本明日香、柱谷志織、佐藤麻也夏、東美帆、桜井一、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経路におけるTJAP1の機能解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-17 芳岡知樹、桜井一、若林貞夫、佐々木桂奈江、清水重臣、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス状態におけるタンパク質品質管理機構の解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-19 本多一樹、都出茉莉花、桜井一、若林貞夫、山地俊之、櫻井香里、佐々木桂奈江、花田賢太郎、養王田正文、吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答コレステロール経路の制御因子CDIPTの解析 第46回日本分子生物学会年会(2023)
- I-20 木村美紗子、桜井一、若林貞夫、佐々木桂奈江、細田一史、吉田秀郎 ゴルジストレスによるゴルジ体形態の定量化 第46回日本分子生物学会年会(2023)

生命科学専攻

博士前期課程

- 向井田弥来 : ゴルジ体ストレス応答ムチン経路の解析
岡植龍 : ゴルジ体ストレス応答コレステロール経路による転写制御機構の解析
樞本武澄 : ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路の制御因子の検索
柱谷志織 : ゴルジ体ストレス応答 TFE3 経路の制御因子の探索
本多一樹 : ゴルジ体ストレス応答コレステロール経路の制御因子の解析
田中伶知 : ゴルジ体ストレス応答プロテオグリカン経路の転写因子 KLF2/4 の標的遺伝子の検索
都出茉莉花 : ゴルジ体ストレス応答 PI4P 経路の制御因子の解析

科学研究費補助金等

- 1 革新的先端研究開発支援事業 課題番号23gm1410012h0001 (令和5年度)
研究課題 ゴルジプロテオスタシスの理解と疾患への応用
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 22K06208 (令和5年度)
研究課題 ゴルジ体ストレス応答機構の全容解明
研究代表者 吉田秀郎
- 3 武田科学振興財団(特定研究助成)(令和5年度)
研究課題 小胞体・ゴルジ体ストレス応答を軸とした新規創薬戦略の基盤構築
研究代表者 吉田秀郎
- 4 東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点共同研究 課題番号2023-国内27 (令和5年度)
研究課題 遺伝子破壊マウスを用いたゴルジ体ストレス応答の解析と
抗がん剤開発への応用
研究代表者 吉田秀郎