

# 小胞体関連分解を促進する EDEM 蛋白質の機能解析

課題番号 : 15570157

平成 15 年度～平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))  
研究成果報告書



平成 17 年 4 月

研究代表者 細川暢子  
(京都大学再生医科学研究所助教授)

## はじめに

細胞は多くのタンパク質をかなりの速度で生合成しており、従って、タンパク質のフォールディングを助けたり、ミスフォールドしてしまったタンパク質を分解したりする細胞内機構が重要な役割を果たしている。小胞体では、多くの分泌蛋白質や膜蛋白質が生合成されるが、このとき正しい高次構造を取った蛋白質のみが分泌経路にのり、ミスフォールドしたタンパク質は小胞体内にとどめられることが知られており、小胞体の品質管理機構と呼ばれている。この時ミスフォールドしたタンパク質の多くは、細胞質に逆行輸送された後にプロテアソームによって分解されることが明らかにされ、この機構は小胞体関連分解(ERAD)と呼ばれている。

私たちは、マウス新規遺伝子 EDEM をクローニングし、この遺伝子産物が糖タンパク質の小胞体関連分解を促進することを明らかにした (*EMBO Reports*, **2**, 415-422 (2001))。本研究では、EDEM 蛋白質が、どのような機序で糖タンパク質の ERAD を促進するのかについて検討した。

## 研究組織

研究代表者 : 細川暢子 (京都大学再生医科学研究所助教授)

## 交付決定額

	直接経費
平成 13 年度	1,500 千円
平成 14 年度	1,300 千円
計	2,800 千円

5. 松居利江、吉田秀郎、細川暢子、永田和宏、森和俊：哺乳動物小胞体ストレス応答に關与する IRE1-XBP1 経路の解析。第56回日本細胞生物学会大会 (2003. 5. 15 大津市)
6. 小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：ERADにおけるEDEMとcalnexinの機能解析。第56回日本細胞生物学会大会 (2003. 5. 15 大津市)
7. 細川暢子：糖タンパク質の小胞体関連分解。「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第1回夏期シンポジウム (2003. 8. 21 浜松市年)
8. Yukako Oda, Nobuko Hosokawa & Kazuhiro Nagata : EDEM cooperates with calnexin in the ER associated degradation of unfolded proteins. EURESCO Conferences(Biology of Molecular Chaperones) (2003. 9. 1 Tomar(Portugal))
9. Kazuhiro Nagata, Yukako Oda, Kazuyoshi Hirao & Nobuko Hosokawa : Possible functions of EDEM in the ERAD of terminally misfolded proteins. 1st International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, ,September 11 (2003. 9. 11 Quebec (Canada))
10. 細川暢子：糖タンパク質の小胞体関連分解。平成 15 年度生化学会近畿支部シンポジウム「細胞内品質管理のダイナミズム」(200311. 21 京都市)
11. Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata : ER Degradation of Glycoproteins 第26回日本分子生物学会年会シンポジウム「糖鎖細胞生物学の新展開—あいまいさ—を越えて— (2003. 12. 11 神戸市)
12. 細川暢子：糖タンパク質の小胞体関連分解。第7回理研シンポジウム「生体分子の化学」(200312. 18 和光市)
13. Kazuhiro Nagata, Nobuko Hosokawa : ER-associate degradation:EDEM, soluble EDEM and more... The 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science (2004. 4. 16 Yokohama)
14. Kazuhiro Nagata, Nobuko Hosokawa : Is EDEM a lectin-like chaperone involved in ERAD ? --EDEM, soluble EDEM and more... Cold Spring Harbor Meeting "Molecular Chaperones and the Heat Shock Response" May 5~9 (2004. 5. 5-9 Cold Spring Harbor(USA))
15. Nobuko Hosokawa, Ikuo Wada, Yuko Natsuka, kazuhiko Nagata : EDEM accelerates ERAD by preventing aberrant dimer formation of misfoldsd  $\alpha$ 1-antitrypsin. 第57回日本細胞生物学会大会 (2004. 5. 26-28 豊中市)

16. Kazuyoshi Hirao, Daisuke Morito, Yuko Natsuka, Nobuko Hosokawa, Yoshihide Hayashizaki, Kazuhiro Nagata : A soluble homologue of EDEM accelerate ER-associated degradation. 第57回日本細胞生物学会大会 (2004. 5. 26-28 豊中市)
17. Junji Nakamura, Kazuhiro Nagata, Nobuko Hosokawa : Differential expression of EDEM and solEDEM(EDEM soluble homologue)mRNAs during embryonic development of the mice. 第57回日本細胞生物学会大会 (2004. 5. 26-28 豊中市)
18. Koji Nagasawa, Toshio Higashi, Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata : Simultaneous induction of all subunits of TRAPgene by ER stress 第57回日本細胞生物学会大会 (2004. 5. 26-28 豊中市)
19. 細川暢子、平尾和義、中村純治、長束優子、和田郁夫、永田和宏 : 糖タンパク質の小胞体関連分解に関わる $\alpha$ マンノシダーゼ様タンパク質 文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」夏期シンポジウム (2004. 8. 26-27 木更津市)
20. 細川暢子 : 小胞体の品質管理機構-細胞内メカニズム-千里ライフサイエンスセミナー「タンパク質のクオリティコントロールとその破綻」(2004. 9. 7 豊中市)
21. 細川暢子、平尾和義、中村純治、長束優子、和田郁夫、永田和宏 : 糖タンパク質の小胞体関連分解 : 小胞体マンノシダーゼ I、EDEM、EDEM ホモログタンパク質は、いずれも糖タンパク質の ERAD を促進する。第77回日本生化学会大会シンポジウム「糖タンパク質のフォールディングとプロセッシングの品質管理」(2004. 10. 15 横浜市)
22. 長束優子、平尾和義、中村純治、田村拓、和田郁夫、長束俊治、細川暢子、永田和宏 : EDEM ホモログ蛋白質の機能解析。第77回日本生化学会大会 (2004. 10. 15 横浜市)
23. Yuko Natsuka, Kazuyoshi Hirao, Junji Nakamura, Shunji Natsuka, Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata : Cloning, Expression, and Characterization of EDEM Homolog Proteins. US/Japan Glyco 2004 Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research (2004. 11. 18 Hawaii(USA))
24. Nobuko Hosokawa, Ikuo Wada, Kazuhiro Nagata :  $\alpha$ -Mannosidase-like

- proteins involved in glycoprotein ERAD. 第27回日本分子生物学会大会  
ワークショップ「タンパク質の品質管理とその破綻」(2004. 12. 9 神戸市)
25. 森戸大介、平尾和義、細川暢子、永田和宏：哺乳類HRD1ホモログの基質選  
択の解析。第27回日本分子生物学会大会(2004. 12. 9 神戸市)
26. 山内 忍、加納ふみ、近藤久雄、田中亜路、土田マーク彰、細川暢子、永  
田和宏、村田昌之：細胞周期依存的なER exit siteのダイナミクス(II)：  
ER-ゴルジ体小胞輸送への影響。第27回日本分子生物学会大会(2004. 12. 9  
神戸市)
27. 菊池唯史、細川暢子、永田和宏、宮田敏行、小亀浩市：小胞体膜蛋白質Herp  
は小胞体関連分解基質の脱糖鎖と分解に関与する。第27回日本分子生物学  
会大会(2004. 12. 10 神戸市)
28. Nobuko Hosokawa：Alpha-mannosidase-like proteins accelerate  
glycoprotein ERAD. 基盤研究C企画調査「タンパク質の多様性獲得戦略の解  
明に基づいたゲノム情報の解読」シンポジウム「Strategies for the  
acquisition of functional diversity of proteins タンパク質の多様性は  
限られたゲノム情報からいかにして生み出されるか？」(2005. 1. 20 東京)