

小胞体関連分解を促進する、 新規蛋白質 EDEM の機能解析

課題番号 : 13680780

平成 13 年度～平成 14 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 15 年 3 月

京 都 大 学 図 書



9810060010

附 属 図 書 館

研究代表者 細川暢子
(京都大学再生医科学研究所助教授)

科研

2002

398

はじめに

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蛋白質は小胞体内にとどめられる。この機構は工場での製品管理にたとえて、小胞体品質管理と呼ばれている。その後ミスフォールドした蛋白質は、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が、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てきた。本研究では、EDEM 蛋白質の機能を解析することによって、小胞体品質管理並びに小胞体関連分解のメカニズムの解明を目的とした。

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	1,400 千円
平成 14 年度	1,200 千円
計	2,600 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Yoshida H, Matsui T, Hosokawa N, Kaufman R J, Nagata K, Mori K.: A time-dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response. **Dev. Cell** (2003, in press).
2. Oda Y, Hosokawa N, Wada I, Nagata K.: EDEM as an acceptor of terminally misfolded glycoproteins released from calnexin. **Science** : 299, 1394-1397 (2003).
3. Sato K, Yomogida K, Yoriuzzi T, Nishimune Y, Hosokawa N, Nagata K.: Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. **J. Biol. Chem.** : 277, 37678-37684 (2002).
4. Yasuda K, Hirayoshi K, Hirata H, Kubota H, Hosokawa N, Nagata K.: The Kruppel-like factor Zf9 and proteins in the Sp1 family regulate the expression of HSP47, a collagen-specific molecular chaperone. **J. Biol. Chem.** : 277, 44613-44622 (2002).
5. Hosokawa N, Wada I, Hasegawa K, Yoriuzzi T, Tremblay L O, Herscovics A, Nagata K.: A novel ER α -mannosidase-like protein accelerates ER-associated degradation. **EMBO Reports**: 2, 415-422 (2001).
6. Nakatsukasa K, Nishikawa S-i, Hosokawa N, Nagata K, Endo T. Mnl1p, an α -mannosidase-like protein in yeast *Saccharomyces cerevisiae*, is required for ER associated degradation of glycoproteins. **J. Biol. Chem.** : 276, 8635-8638 (2001).
7. Matsuda M, Koide T, Yoriuzzi T, Hosokawa N, Nagata K.: Molecular cloning of a novel ubiquitin-like protein, Ψ UBIN, that binds to ER targeting signal sequences. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** : 280, 535-540 (2001).
8. Naitoh M, Hosokawa N, Kubota H, Tanaka T, Shirane H, Sawada M, Nishimura Y, Nagata K.: Upregulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** : 280, 1316-1322 (2001).
9. Murakami Y, Toda T, Seiki T, Munetomi E, Kondo Y, Sakurai T, Fukukawa

Y, Natsuyama M, Nagate T, Hosokawa N, Nagata K. : Heat shock protein (HSP) 47 and collagen are upregulated during neointimal formation in the balloon-injured rat carotid artery. **Atherosclerosis** : 157, 361-368 (2001).

(2) 口頭発表

1. Nagata K, Oda Y, Hosokawa N. : Quality control of the nascent proteins in the endoplasmic reticulum. The 4th APOCB for Cell Biology Congress (2002. 11. 4 Taipei (Taiwan))
2. Yasuda K, Hirayoshi K, Hosokawa N, Nagata K. : Identification of cis-elements and transcription factors that regulated the tissue specific expression of HSP47. 第 34 回日本結合組織学会学術大会・第 49 回マトリックス研究会合同会議 (2002. 4. 4 浜松)
3. Matsuoka Y, Adachi E, Nagai N, Hosokawa N, Kubota H, Nagata K. : Embryoid bodies derived from HSP47-knockout embryonic stem cells are deficient in basement membrane formation during embryonic development. 第 34 回日本結合組織学会学術大会・第 49 回マトリックス研究会合同会議 (2002. 4. 4 浜松)
4. 細川暢子、和田郁夫、永田和宏 : 小胞体関連分解における EDEM 蛋白質の機能。第 25 回日本分子生物学会年会ワークショップ (2002. 12. 11 横浜)
5. 永田和宏、小田裕香子、細川暢子 : 小胞体におけるタンパク質の品質管理に関わる 3 つの糖鎖認識シャペロン様分子。第 25 回日本分子生物学会年会ワークショップ (2002. 12. 13 横浜)
6. 細川暢子 : 糖蛋白質の小胞体関連分解。第 7 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会 (2002. 8. 16 名古屋)
7. 細川暢子 : 小胞体関連分解 (ERAD) に関与する、EDEM 蛋白質の機能解析。第 55 回日本細胞生物学会大会ワークショップ (2002. 5. 21 横浜)
8. 細川暢子、永田和宏 : 細胞環境を創るストレスタンパク質 : コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 に夜細胞機能制御。文科省基盤 C シンポジウム「脳の形成」と「生活習慣病予防」に運動が必要なわけを探る (2002. 3. 1. 東京)

9. 佐藤啓二、蓬田健太郎、和田宗之、頼藤徹也、西宗義武、細川暢子、永田和宏：新規コラーゲン様タンパク質、COL-T0 の分泌タンパク質としての特徴。第 55 回日本細胞生物学会大会 (2002. 5. 22 横浜)
10. 松岡康弘、安達栄治郎、永井尚子、細川暢子、久保田広志、永田和宏：Hsp47 ノックアウトマウス細胞は IV 型コラーゲンの分子成熟及び基底膜形成に異常をきたす。第 75 回日本生化学会大会 (2002. 10. 14-17 京都)
11. 小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：ERAD 経路において EDEM と相互作用するタンパク質との解析。第 55 回日本細胞生物学会大会 (2002. 5. 23 横浜)
12. 小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：ERAD 経路における EDEM-calnexin complex の解析。第 25 回日本分子生物学会年会 (2002. 12. 11-14 横浜)
13. Hosokawa N, Nagata K. : A novel ER α -mannosidase-like protein accelerates ER-associated degradation. 8th CGGH Symposium "New paradigms of Molecular Chaperones in the Postgenome Era (2001. 8. 7 Sapporo (Japan))
14. Nagata K, Hosokawa N. : Quality control in the ER; HSP47 and EDEM. Joint Meeting: FASEB & PABMA (2001. 7. 2 Lisbon (Portugal))
15. Nagata K, Hosokawa N. : EDEM, a putative mannose 8-lectin, is involved in the ER associated degradation (ERAD). EuroConference and EMBO workshop (2001. 5. 29 Sant Feliu de Guixols (Spain))
16. 細川暢子、永田和宏：小胞体ストレスと小胞体関連分解。千里ライフサイエンスセミナー (2001. 12. 14 大阪)
17. 細川暢子、和田郁夫、永田和宏：小胞体関連分解 "シグナル" 認識機構。第 74 回日本生化学会大会 (2001. 10. 28 京都)
18. 細川暢子、永田和宏：分子シャペロンによるコラーゲンの分子構築制御。京都大学再生医科学研究所学術講演会「21 世紀における再生医学への展望」(2001. 3. 21 京都)
19. 内藤素子、細川暢子、久保田広志、澤田正樹、永田和宏、西村善彦：ケロイド、肥厚性瘢痕における HSP47 の発現について。第 7 回ケロイド、肥厚性瘢痕研究会 (2001. 3. 3 東京)
20. Yasuda K, Hirata H, Hirayoshi K, Hosokawa N, Nagata K. : Identification of cis-element regulated the cell type-specific expression of HSP47. 8th CGGH Symposium "New paradigms of Molecular Chaperones in the

Postgenome Era (2001. 8. 6-9 Sapporo(Japan))

21. Matsuoka M, Adachi E, Nagai N, Hosokawa N, Kubota H, Nagata K. :
Hsp47-knockout embryonic stem cells are deficient in basement membrane
formation during embryonic development. 8th CGGH Symposium "New
paradigms of Molecular Chaperones in the Postgenome Era (2001.8.7
Sapporo(Japan))
22. 松岡康弘、安達栄治郎、永井尚子、細川暢子、久保田広志、永田和宏 : HSP47
ノックアウト ES 細胞からの embryoid body の形成 ; 基底膜形成異常。第 54
回日本細胞生物学会大会 (2001. 5. 29-6. 1 岐阜)
23. 関隆行、村上茂、戸田喜久、宗友栄二、近藤友紀子、櫻井孝信、大塚陽子、
松山誠孝、長手尊俊、細川暢子、久保田広志、永田和宏 : ラット頸動脈バ
ルーン傷害後の血管平滑筋細胞における heat shock protein (HSP) 47 と
コラーゲンの発現亢進。第 54 回日本細胞生物学会大会 (2001. 5. 29-6. 1 岐
阜)
24. 加納ふみ、近藤久雄、細川暢子、永田和宏、村田昌之 : セミインタクト細
胞を用いた細胞周期依存的な ER ダイナミクスの再構成と解析。第 54 回日
本細胞生物学会大会 (2001. 5. 29-6. 1 岐阜)
25. 加納ふみ、近藤久雄、細川暢子、永田和宏、村田昌之 : 小胞体の細胞周期
依存的な ER ダイナミクスの再構成と生化学的解析。第 74 回日本生化学会
大会 (2001. 10. 25-28 京都)
26. 安田邦彦、平芳一法、平田普三、久保田広志、細川暢子、永田和宏 : コラ
ーゲン特異的分子シャペロン、HSP47 の発現調節領域の同定。第 24 回日本
分子生物学会年会 (2001. 12. 9-12 横浜)