

2.3.1 研究分野：細胞生化学

構成員：	教授	植田 和光
	准教授	木岡 紀幸
	助教	松尾 道憲
	助教	木村 泰久
	大学院博士後期課程	5 名
	大学院修士課程	12 名
	専攻 4 回生	4 名
	特定研究員	4 名

A. 研究活動（2009.4～2010.3）

A-1. 研究概要

a) ABC タンパク質の生理的役割と機能の多様性の分子メカニズム

ABC タンパク質は、分子内に 12-17 の膜貫通 α -ヘリックスとよく保存された ATP 結合部位を 2 つ有する膜タンパク質ファミリーであり、ATP Binding Cassette の頭文字をとって名付けられた。ABC タンパク質の異常はさまざまな病気と関係している。我々は、糖尿病、高脂血症、動脈硬化などの生活習慣病と密接に関係した ABC タンパク質の生理的役割を明らかにするとともに、構造と機能の相関を明らかにすることによって、ABC タンパク質の機能の多様性の分子メカニズムを解明しようとしている。

b) 癌細胞の抗癌剤耐性に関与する生体異物排出ポンプの分子メカニズム

MDR1、MRP1、MRP2 など生体異物排出ポンプは、様々な構造の脂溶性の生体異物を ATP 加水分解のエネルギーを用いて細胞内から排出し、私たちの体を守っている。しかし、これらの ABC タンパク質が癌細胞で発現すると抗癌剤が効かなくなってしまう。我々はこれらの生体異物排出ポンプの 3 次元構造を明らかにすることによって、基質認識機構、輸送機構を解明することを目指して研究を行なっている。

c) 血糖調節に関与する ATP 感受性 K⁺ チャネルの分子メカニズム

血糖値の上昇に伴って膵 β 細胞内の ATP 濃度が上昇すると、膵 β 細胞からインスリンが分泌され血糖値は降下する。膵 β 細胞内の ATP、ADP 濃度の変化は ATP 感受性 K⁺ チャネルが感知している。ATP 感受性 K⁺ チャネルは ABC タンパク質

である SUR1 サブユニットとチャネルポアサブユニット Kir6.2 が4分子ずつ集合した巨大分子である。我々はその巨大なタンパク質複合体を精製し、チャネル開閉制御の分子メカニズムを解明するとともに構造を明らかにすることによって、低血糖症、糖尿病の治療薬の開発に結びつけようとしている。

d) コレステロール恒常性維持の分子メカニズム

コレステロールの体内恒常性は代謝レベルだけでなく、小腸からの吸収、肝臓からそれぞれの組織へ輸送、組織から肝臓への逆輸送などが統合されたネットワークによって保たれている。しかし、いまだ脂質の輸送に関する知見は限られている。ABCA1 は血中の HDL コレステロールが欠損する Tangier 病の原因遺伝子として同定され、コレステロールとリン脂質を細胞からアポ蛋白質へ受け渡す過程に関与していることが明らかになったが、その機能の詳細は不明である。また、ABCG5 と ABCG8 の異常が植物ステロール排泄障害による先天性代謝異常症 β -シトステロール血症の原因であることが明らかになったが、ABCG5/ABCG8 の機能に関してもいまだ不明である。我々は、これらのコレステロールの恒常性維持に関与している ABC タンパク質の機能を解明し、生活習慣病の予防に役立てたいと考えている。

e) インテグリン裏打タンパク質による細胞運動、細胞増殖とがんの浸潤転移の制御

細胞接着は環境センサーとして機能し、正常細胞の生存や分化などの制御にかかわるだけでなく、細胞運動の制御を通じて創傷治癒や炎症といった現象にも関与する。私たちはこれまでにインテグリン裏打蛋白質ビネキシンが細胞骨格、細胞接着の制御と増殖因子シグナル伝達の両方に関与することを明らかにしている。本研究ではビネキシンの機能解析を通じて細胞運動の仕組み、細胞外環境（足場の有無）の感知システムの解明を目指しており、抗がん剤、抗転移剤の開発に役立てたいと考えている。

A-2. 研究業績（国内・国外含む）

a) 成果刊行

原著論文（査読付）

- Saeki, T., Mizushima, S., Ueda, K., Iwami, K. and Kanamoto, R. Mutational analysis of uncharged polar residues and proline in the distal one-third (Thr130-Pro142) of the highly conserved region of mouse Slc10a2. *Biosci Biotechnol Biochem* 73, 1535-40 (2009)
- Umemoto, T., Tanaka, K., Ueda, K. and Kioka, N. Tyrosine phosphorylation of vinexin in v-Src-transformed cells attenuates the affinity for vinculin. *Biochem Biophys Res Commun* 387, 191-5 (2009)
- Sato, T., Kodan, A., Kimura, Y., Ueda, K., Nakatsu, T. and Kato, H. Functional role of the linker region in purified human P-glycoprotein. *FEBS J.* 276(13),

3504-16. (2009)

・Morita, S-y., Ueda, K. and Kitagawa, S. Enzymatic measurement of phosphatidic acid in cultured cells. J. Lipid Res. 50, 1945-1952 (2009)

・Hozoji, M., Kimura, Y., Kioka, N., and Ueda, K. Formation of two intramolecular disulfide bonds is necessary for apoA-I-dependent cholesterol efflux mediated by ABCA1. J Biol Chem. 284, 11293 - 11300 (2009)

・Azuma, Y., Takada M., Maeda, M., Kioka, N., and Ueda, K., The COP9 signalosome controls ubiquitinylation of ABCA1. Biochem. Biophys. Res. Commun. 382(1), 145-148 (2009)

・Maekawa, M., Kikuchi, J., Kotani, K., Nagao, K., Odgerel, T., Ueda, K., Kawano, M., Yusuke Furukawa, Y., and Sakurabayashi, I. A Novel Missense Mutation of ABCA1 in Transmembrane α -Helix in a Japanese Patient with Tangier Disease. Atherosclerosis 206, 216-222 (2009)

・Kodan, A., Shibata, H., Matsumoto, T., Terakado, K., Sakiyama, K., Matsuo, M., Ueda, K., and Kato, H., Improved expression and purification of human multidrug resistance protein MDR1 from baculovirus-infected insect cells. Protein Expr. Purif. 66, 7-14 (2009)

・Nagao, K. Zhao, Y., Takahashi, K., Kimura, Y., and Ueda, K. Sodium taurocholate-dependent lipid efflux by ABCA1-Effects of W590S mutation on lipid translocation and apoA-I dissociation. J. Lipid Res. 50, 1165-1172 (2009)

・Azuma, Y., Takada, M., Shin, H-W., Kioka, N., Nakayama, K., Ueda, K. The retroendocytosis pathway of ABCA1/apoA-I contributes to HDL formation. Genes to Cells 14, 191-204 (2009)

・Hirata, T, Okabe, M., Kobayashi, A., Ueda, K., Matsuo, M. Molecular mechanisms of subcellular localization of ABCG5 and ABCG8. Biosci Biotechnol Biochem. 73(3), 619-626 (2009)

・Umemoto, T., Inomoto, T., Ueda, K., Hamaguchi, M. Kioka, N. v-Src-mediated transformation suppresses the expression of focal adhesion protein vinculin. Cancer Letters 279, 22-29 (2009)

総説

・植田和光 コレステロール恒常性の転写制御と翻訳後調節 生体の科学 60, 570-578 (2009)

・植田和光、ABC タンパク質の機能と輸送メカニズム 遺伝子医学 M00K12 最新トランスポーター研究 42-47 (2009)

- ・木村泰久、植田和光、ABC タンパク質の機能と輸送メカニズム 薬物トランスポーター活用ライブラリー 122-126 (2009)
- ・木村泰久、植田和光、MDR1 薬物トランスポーター活用ライブラリー 127-130 (2009)

A-3. 国内における学会活動など

所属学会等（役割）

- ・植田和光：日本癌学会（評議員）、日本生化学会（常務理事）、日本農芸化学会（広報委員）、Cancer Science（編集委員）
- ・木岡紀幸：日本生化学会（企画委員）、日本農芸化学会関西支部（会計幹事）

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

- ・基盤研究（S）：植田和光：脂質輸送に関与する ABC 蛋白質の生理的基質と機能の解明
- ・基盤研究（B）：木岡紀幸：環境センサーと環境コントローラーとしての接着領域裏打ちタンパク質の生理機能の解析
- ・特定領域研究：松尾道憲：脂質トランスポーターと細胞膜環境の相互制御
- ・若手研究(A)：松尾道憲：ABCG タンパク質による脂質排出の分子基盤

②その他の競争的資金

- ・NEDO 健康安心イノベーションプログラム：木村泰久：創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発

A-4. 国際交流・海外活動

所属学会等（役割）

- ・植田和光：米国癌学会（会員）
- ・木岡紀幸：米国細胞生物学会（会員）

B. 教育活動（2009. 4～2010. 3）

B-1. 学内活動

a) 開講授業科目（担当教員）

- ・全学共通科目： バイオテクノロジー -農学の新戦略- （植田）

- ・ 学部： 応用生命科学入門 III（植田）、分子生物学 II（植田）、分子細胞生物学 I（木岡）、分子生物学実験（木岡、松尾、木村）
- ・ 大学院： 細胞生化学特論（植田・木岡・木村）

B-2. 学外における教育活動

学外非常勤講師

- ・ 植田和光：帝塚山中学校（特別授業）

B-3. 国際的教育活動

留学生・外国人研修員の受入

- ・ 留学生： 修士課程 2名（ブラジル 1、中国 1）

海外での講義・講演

- ・ 植田和光
特別セミナー（招待講演）：Columbia 大学セミナー（米国）