

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	8名
	大学院修士課程	9名
	専攻4回生	3名
	その他	1名
	特定研究員	4名

A. 研究活動（2010.4～2011.3）

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) 血糖調節に關与する 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關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の機能に關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關与している 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關与する。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關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（書評論文を含む）

• Yamashita H, Ueda K, and Kioka N. WAVE2 forms a complex with cAMP-dependent protein kinase (PKA) and is involved in PKA enhancement of membrane protrusions. 査読有 J Biol Chem. 286, 3907-3914, 2011

• Matsuo M, Campenot RB, Vance DE, Ueda K, and Vance JE. Involvement of low-density lipoprotein receptor-related protein and ABCG1 in stimulation of axonal extension by apoE-containing lipoproteins. 査読有 Biochim Biophys Acta. 1811, 31-38, 2011

• Terakado, K., Kodan, A., Nakano, N., Kimura, Y., Ueda, K., Nakatsu, T., and Kato, H. Deleting two C-terminal alpha-helices is effective to crystallize the bacterial ABC transporter Escherichia coli MsbA complexed with AMP-PNP. 査読有, Acta Cryst., D66, 319-323, 2011

• Kioka, N., Ito, T., Yamashita, H., Uekawa, N., Umemoto, T., Motoyoshi, S., Imai, H., Takahashi, K., Watanabe, H., Yamada, M., and Ueda, K. Crucial role of vinexin for keratinocyte migration in vitro and epidermal wound healing in vivo. 査読有 Exp Cell Res, 316, 1728-1738, 2011

• Shichiri M, Takanezawa Y, Rotzoll DE, Yoshida Y, Kokubu T, Ueda K, Tamai H, and Arai H. ATP-Binding cassette transporter A1 is involved in hepatic alpha-tocopherol secretion. 査読有 J Nutr Biochem. 21(5), 451-456, 2011

総説

• Ueda, K. ABC proteins protect human body and maintain optimal health, Biosci Biotechnol Biochem 75, 401-409, 2011

・ Nagao, K., Kimura, Y., Matsuo, M., and Ueda, K. Lipid outward translocation by ABC proteins, FEBS Lett. 584, 2717-2723, 2011

b) 学会発表

- ・ 第62回日本細胞生物学会大会 (1件)
- ・ Keystone Symposia Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases (1件)
- ・ Gordon conference for Lipoprotein Metabolism (1件)
- ・ The 27th Naito Conference (1件)
- ・ 6th IAS-sponsored workshop on HDL (1件)
- ・ 第5回トランスポーター研究会年会 (2件)
- ・ Gordon Conferences "Signaling by adhesion receptor"(1件)
- ・ 第69回日本癌学会年会 (1件)
- ・ 2010年度日本農芸化学会関西支部大会 (2件)
- ・ 第8回 iCeMS国際シンポジウム (2件)
- ・ BMB2010 (5件)
- ・ 日本農芸化学会2011年度大会 (12件)

A-3. 国内における学会活動など①

所属学会等 (役割)

・ 植田 和光：日本生化学会（常務理事）、日本癌学会（編集委員）、日本農芸化学会（評議員、大会実行委員長）

A-3. 国内における学会活動など②

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

②その他の競争的資金

- ・ イノベーション創出基礎的研究推進事業（農業・食品産業技術総合研究機構）
：植田 和光：脂質バランス栄養食品を創出する新規オメガ3脂肪酸素材の開発

A-4. 国際交流・海外活動①

所属学会等（役割）

- ・植田 和光：米国癌学会（会員）

国際会議・研究集会等（国、役割）

- ・植田 和光：The 27th Naito Conference Membrane Dynamics and Lipid Biology（日本、招待講演）、The 3rd SFB symposium（オーストリア、招待講演）

B. 教育活動（2010.4～2011.3）

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・松尾・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：三重大大学生物資源学研究科（生物圏生命科学特別講義）

公開講座等

- ・植田 和光：西宮高校 特別講義

B-3. 国際的教育活動①

留学生・外国人研修員の受入

- ・留学生： 博士課程 2名（中国 1、ブラジル 1） 研究生等 1名（フィリピン）

B-3. 国際的教育活動②

海外での講義・講演

- ・植田 和光

Mechanism and regulation of HDL formation by ABCA1
(講師):Alberta大学(カナダ)

C. その他

- ・植田 和光：京都大学再生医科学研究所、物質－細胞統合システム拠点及びiPS細胞研究所
合同医の倫理委員会（委員）