

秋山 央子 / AKIYAMA, Hisako
 室伏 きみ子 / MURAKAMI-MUROFUSHI, Kimiko

大学院人間文化創成科学研究科

<http://bios.cc.ocha.ac.jp/data/murofushi/top.html>



■ 研究者情報

連絡先

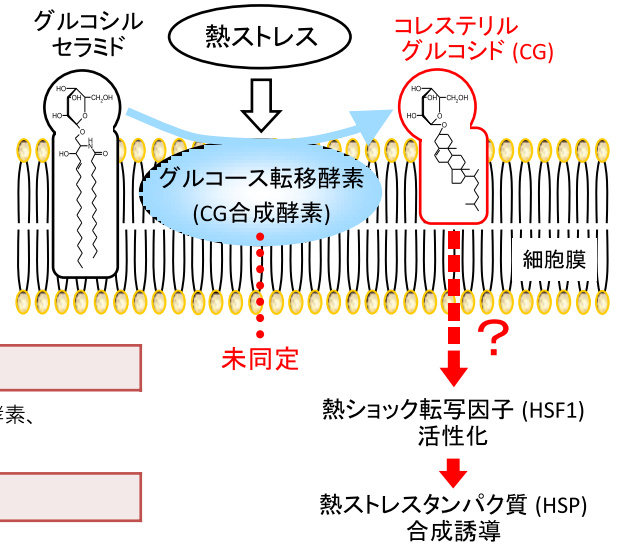
Email: akiyama.hisako2@ocha.ac.jp / TEL: 03-5978-2695 / FAX: 03-5978-2568

専門分野

細胞生物学、脂質生化学、熱ストレス応答初期感知機構の研究

■ 研究成果情報

細胞膜糖脂質コレステリルグルコシドを介した動物細胞の熱ストレス応答の初期感知機構の解明



キーワード

コレステリルグルコシド (CG)、コレステロール、グルコシルセラミド、グルコース転移酵素、熱ストレス応答初期感知機構

研究内容

■ 概要 (背景・目的・内容)

動物細胞の熱ストレス応答の初期感知機構を明らかにするために、私たちの研究グループが世界に先駆けて発見した熱ストレス応答の鍵を握る細胞膜糖脂質コレステリルグルコシド (CG) に着目して研究を進めている。CGは、コレステロールにグルコースがβ-グリコシド結合した糖脂質であり、動物細胞が熱ストレスを受けると速やかに細胞膜上で合成される(Kunimoto *et al.*, 2000, 2003)。これまでに、私たちの研究グループでは、CGが、ストレス防御機構の中心として働く熱ストレスタンパク質 HSP (Heat shock protein) の合成誘導に先立って合成されること、また、有機合成したCGを培養細胞へ添加すると、速やかに熱ショック転写因子 HSF1 (Heat shock transcription factor) が活性化され、HSPが合成されることを明らかにしてきた(Kunimoto *et al.*, 2002, 2003)。これらの知見より、CGはHSP合成誘導の初期メディエーター分子として機能し、細胞膜上に存在する熱ストレス応答の初期感知機構に深く関与することが考えられる(右上図参照)。

動物細胞において、CG合成を担うグルコース転移酵素は未だ同定されておらず、CGがどのようにして熱ストレス依存的に細胞膜上で合成されるのか、また、CGによるHSF1活性化機構については未だ明らかになっていない。本研究では、これらの課題に取り組み、動物細胞の熱ストレス応答の初期感知機構の解明を目指す。

■ プロセス・研究事例

(1) 動物細胞におけるCG合成反応のメカニズムの解明：

これまで、CGは、細胞質に存在するUDP-グルコースと細胞膜内のコレステロールから合成されると考えられていたが、本研究によって膜局在性のグルコース転移酵素によって、膜糖脂質グルコシルセラミドのグルコースがコレステロールに転移されてCGが合成されることが明らかになった(Akiyama *et al.*, 2011)。

→コレステロールとグルコシルセラミドからのCG合成反応は、長い間謎に包まれている熱ストレス応答の初期感知機構の鍵を握る反応であり、CG合成酵素同定をはじめ、熱ストレス応答の初期感知機構解明への強力な手がかりとなることが期待される。

(2) 動物細胞のCG合成酵素の精製・同定：ブタ胃からのCG合成酵素の精製、ヒトのCG合成酵素遺伝子の同定

(3) CGによるHSF1活性化機構の解析

■ 潜在可能性 (応用・将来展望)

熱ストレス応答へのCG合成酵素の関与は、動物細胞に特有であると考えられる。このため、CG合成酵素の同定、及びCGによるHSF1活性化機構の解明など、熱ストレス応答の初期感知機構の解明を行う本研究は、動物細胞の恒常性維持機構を解明する突破口となる可能性がある。さらに、熱ストレス応答は、消化器潰瘍、がん、嚢胞性繊維症、自己免疫疾患、アルツハイマー病やハンチントン病など、様々な病態への関与が示されており、それらの疾患の根幹を担うであろうCG合成機構を創薬ターゲットとして利用できる可能性も期待できる。

特許・著作物等の知財情報、製品化情報、あるいは社会貢献実績

Akiyama H, Sasaki N, Hanazawa S, Gotoh M, Kobayashi S, Hirabayashi Y, Murakami-Murofushi K. *Biochim. Biophys. Acta*, 1811 (2011) 314-322.
 Akiyama H, Hamada T, Nagatsuka Y, Kobayashi S, Hirabayashi Y, Murakami-Murofushi K. *Cytologia*, 76 (2011) 19-25.

産学官・社会連携の可能性

■ 共同研究/知見の教授・共有