

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	分泌の出発点である ER exit site の細胞周期に応じた形成制御機構の解明		
研究テーマ (英文)	ER exit site organization during mitosis		
研究期間	2019 年 ~ 2022 年	研究機関名 秋田大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	齋藤 康太
		(カタカナ)	サイトウ コウタ
		(英文)	Kota Saito
	所属機関・職名	秋田大学大学院医学系研究科・教授	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	前田 深春
		(カタカナ)	マエダ ミハル
		(英文)	Miharu Maeda
	所属機関・職名	秋田大学大学院医学系研究科・助教	
	氏名	(漢字)	小松 幸恵
		(カタカナ)	コマツ ユキエ
		(英文)	Yukie Komatsu
所属機関・職名	秋田大学大学院医学系研究科・技術専門職員		

概要 (600 字~800 字程度にまとめてください。)

「分泌」は小胞体で合成したタンパク質が細胞外へ運ばれる過程であり、細胞分裂期には停止する。分泌の出発点である小胞体上のドメインである ER exit site は、細胞分裂期に崩壊し、その後再形成される。この崩壊と再形成は、細胞分裂期の分泌停止の主たる要因と考えられたが、その機構は全くわかっていなかった。研究代表者は、小胞体からのコラーゲン分泌を補助する因子として TANGO1 を同定し、機能解析を行ってきた。また TANGO1 が Sec16 と協調して分泌小胞出芽部位である ER exit site 形成のオーガナイザーとして機能することを見出し、TANGO1 と Sec16 の結合によって分泌全般が制御される可能性を明らかにした。さらに、細胞分裂期における ER exit site の崩壊とそれに伴う分泌の低下が、CK1/PP1 による TANGO1 のリン酸化による TANGO1 と Sec16 との結合活性の変化によって担われることを明らかにした。

今回研究代表者は、Sec16 の新規相互作用因子として同定した PTPN1 (PTP1B: non receptor-type protein phosphatase 1) について解析を行なった。PTPN1 は、小胞体に局在化するプロテインホスファターゼであり、チロシン残基の脱リン酸化に関与することが知られているが、その機能についてはまだ解明されていない点が多い。まず PTPN1 を発現抑制した際の ER exit site に対する影響を検討した結果、Sec16 と Sec31 のシグナルが有意に減弱した。PTPN1 が Sec16 を基質として脱リン酸化活性を有するか明らかにするために、PTPN1 野生型および PTPN1 の基質と特異的に結合する変異体である PTPN1 D181A に対し結合を検討した結果、PTPN1 野生型と比べて、PTPN1 D181A 変異体が有意に結合活性を示した。以上の結果から、PTPN1 は Sec16 を基質としてはたらき、ER exit site の形態に影響する可能性が高いと考えられた。今回の解析により、TANGO1 と Sec16 で形成される ER exit site は TANGO1 に対するセリンスレオニンキナーゼによるリン酸化のみならず、Sec16 に対するチロシンリン酸化によっても、その形態が制御される可能性が明らかになった。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Mitotic ER Exit Site Disassembly and Reassembly Are Regulated by the Phosphorylation Status of TANGO1				
	著者名	Maeda M, Komatsu Y, Saito K.	雑誌名	Developmental Cell		
	ページ	237~250	発行年	2 0 2 0	巻号	55(2)
雑誌	論文課題	Mitotic ER exit site dynamics: insights into blockade of secretion from the ER during mitosis				
	著者名	Maeda M, Komatsu Y, Saito K.	雑誌名	Molecular and Cellular Oncology		
	ページ	1832420~	発行年	2 0 2 0	巻号	7(6)
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ		発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

How ER exit sites disassemble during mitosis is not well understood. TANGO1 acts as a scaffold for ER exit site disassembly in cooperation with Sec16 under the control of CK1-mediated phosphorylation and PP1-mediated dephosphorylation. Impaired dephosphorylation during mitosis induces ER exit site disassembly. In this study, we have shown that Sec16 is also regulated by phosphorylation by kinases and phosphatase for ER exit site organization.