

2-1 ナノ形態生理

大橋 正人 (助手)

1) 専門領域：細胞生物学

2) 研究課題：

エンドサイトーシス選別輸送のメカニズムと生理機能

3) 研究活動の概略と主な成果：

エンドサイトーシス経路を中心としたメンブレントラフィックによる細胞の増殖，分化におけるシグナル統合機構を明らかにする事を目的として研究をすすめている。エンドサイトーシス経路は，細胞の環境応答の前線となっているメンブレントラフィック経路であり，ゴルジ体や細胞膜への外向き輸送と，消化器官であるリソソームへの内向き輸送間を選別し，細胞内膜系の分子の運命を決定する。このようなエンドサイトーシス経路の作用は，細胞のシグナル伝達，極性形成などにおいて重要な役割を果たしているが，その詳細はわかっていない。これまでに，フローサイトメトリーによりエンドサイトーシス経路を解析して細胞を分離する方法を開発し，後期エンドソーム過程に変異を持つ CHO 変異株群を得た。これらを用いて解析を進め，発現クローニング法の確立・適用により，エンドサイトーシス経路における選別ステーションの一つである MVB から受容体がゴルジに向かうための選別・搬出にコレステロールが必要である事を明らかにした。このとき MVB からの選別に必要なコレステロールを供給するコレステロール合成酵素である NAD(P)H ステロイド脱水素酵素様蛋白質 (Nsdhl) が，後期エンドソームでの選別機能蛋白質である TIP47 と細胞内脂肪滴表面で共存することを見だし，脂肪滴と後期エンドソーム選別機能の関連を示唆するとともに，Nsdhl が，脂肪滴-小胞体間で二相的分布を示し，その局在によりコレステロールの生合成系が調節されることを示唆した。これらの知見より，細胞内脂肪滴が脂肪の貯蔵庫としてのみならず，その表層ドメインが，脂質代謝・輸送系と細胞内膜系でのシグナル機能分子選別機能を結びつける制御プラットフォームとして働いているというモデルを提唱した。このモデルをふくむメンブレントラフィックによるシグナル統合機構の検証・解析のため，細胞極性分化における細胞内膜系の分化を記述するためのマーカー分子・機能分子の GFP-cDNA 融合ライブラリー発現クローニングによる同定やその細胞工学的な使用技法，ライブセルイメージング法など，研究ツールの整備を行い，これらを利用した解析を進めている。

4) 学術論文

S. Sugii, S. Lin, N. Ohgami, M. Ohashi, C. C. Chang and T.-Y. Chang, "Roles of endogenously synthesized sterols in the endocytic pathway" *J. Biol. Chem.*, **281**, 23191-23206 (2006).

5) 著書，総説

大橋 正人, "エンドサイトーシス経路における選別輸送" 遺伝子医学 MOOK 5号「先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料, 技術, 方法論の新たな展開, 180-185 (2006).

6) 国際会議発表リスト

M. Ohashi, Membrane traffic of Shh signaling proteins influenced by molecules implicated in the functions of intracellular lipid droplets. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto (Japan), June 2006.