

## 日本生化学会北海道支部第 46 回例会：プログラムのご案内

日本生化学会北海道支部第 46 回例会（7月17日（金）、旭川医大）につき、皆様から多数の演題申し込みがありました。心より感謝申し上げます。例会当日のプログラムを添付ファイルのように決定いたしましたので、お知らせいたします。また、特別講演の三演題の要旨もあわせご覧くださり、ぜひご参加くださいますようお願いいたします。なお、演題多数のため開始時間を9時25分といたしました。スケジュールもタイトになっておりますが、何卒よろしくご理解いただけますよう、お願い申し上げます。

演者の皆様には、それぞれ発表の為に**パソコンをご持参くださいますよう**、お願い申し上げます。**コネクターは D-sub 15 ピン**を用意しております。**接続アダプターの準備はありません**ので、必要な場合にはやはり各自**接続アダプターをご持参ください**。特に Mac の場合、お忘れのないようご注意ください。

演者および参加者の皆様、昼食時間が短い為、そして、12時を過ぎると学生食堂がたいへん混雑する為、**お弁当を400円程度で会場受付にて販売**したく準備を進めております。必要数をあらかじめ業者に注文する関係から、お弁当をご利用の皆様にはご面倒をおかけしますが、**7月14日（火）までに下記にご連絡ください**。

[jbkita09@asahikawa-med.ac.jp](mailto:jbkita09@asahikawa-med.ac.jp)

**支部例会参加および懇親会参加の申し込みは、7月14日（火）まで**可能です。

[jbkita09@asahikawa-med.ac.jp](mailto:jbkita09@asahikawa-med.ac.jp)

多数の皆様のご参加をいただけますよう、お願い申し上げます。なお、例会・懇親会の参加は無料です。

会場へのアクセス、バス時刻案内、学内マップ、駐車場（無料）マップ、タクシー案内などは、全て本例会の Home Page をご参照ください。

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/biochem2/hokkaido09>

また、不明な点はなんなりと本例会世話人の鈴木までご連絡ください。皆様方の奮ってのご参加をお待ちしております。

鈴木 裕

旭川医科大学・医学部・生化学講座・機能分子科学分野

e-mail: [hisuzuki@asahikawa-med.ac.jp](mailto:hisuzuki@asahikawa-med.ac.jp)

Tel: 0166-68-2350

## 日本生化学会北海道支部第46回例会 プログラム

平成21年7月17日(金)

旭川医科大学看護学科棟・大講義室

9:25-9:30

はじめに

日本生化学会北海道支部第46回例会長・鈴木裕(旭川医大・生化学・機能分子科学)

一般講演 座長：鈴木裕(旭川医大・生化・機能分子科学)

9:30-9:45

筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase の E1P-E2P 転換と  $\text{Ca}^{2+}$  輸送の共役における  $\text{K}^{+}$  の役割

○山崎和生、大保貴嗣、鈴木裕

旭川医大・医・生化・機能分子科学分野

総説講演 座長：鈴木裕(旭川医大・生化・機能分子科学)

9:45-10:05

筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase のリン酸化中間体転換と  $\text{Ca}^{2+}$  輸送；

細胞質領域 Actuator ドメインと膜貫通ヘリックス M1 を結ぶループの役割

○大保貴嗣、山崎和生、Danko Stefania、鈴木裕

旭川医大・医・生化・機能分子科学分野

総説講演 座長：加藤剛志(旭川医大・生化・細胞制御科学)

10:05-10:35

アミロイドベータペプチド(A $\beta$ )は遷移金属による酸化ストレスを抑制する

○中村正雄<sup>1</sup>、宍戸直美<sup>1</sup>、布村明彦<sup>2</sup>、Smith MA<sup>3</sup>、Perry G<sup>4</sup>、林要喜知<sup>5</sup>、中山憲司<sup>6</sup>、林隆章<sup>6</sup>

<sup>1</sup>旭川医大・化学、<sup>2</sup>山梨大・精神神経医学、<sup>3</sup>ケースウエスタンリザーブ大・病理学、

<sup>4</sup>テキサス大・理学部、<sup>5</sup>旭川医大・生命科学、<sup>6</sup>北海道立衛生研究所

一般講演 座長：加藤剛志(旭川医大・生化・細胞制御科学)

10:35-10:50

アゴニスト刺激時における平滑筋ミオシンホスファターゼの活性抑制メカニズム

○仙葉慎吾<sup>1,2</sup>、George J. Dimopoulos<sup>2</sup>、Kazuyo Kitazawa<sup>2</sup>、Masumi Eto<sup>3</sup>、Toshio Kitazawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野、

<sup>2</sup>Boston Biomed Res Inst、

<sup>3</sup>Jefferson Medical College

一般講演 座長：加藤剛志（旭川医大・生化・細胞制御科学）

10:50-11:05

**p53 誘導性ホスファターゼ PPM1D に対するシリル基を持つ低分子阻害剤**

○八木寛陽<sup>1</sup>、中馬吉郎<sup>1</sup>、吉村文彦<sup>2</sup>、谷野圭持<sup>2</sup>、坂口和靖<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北海道大学大学院・理学院・化学部門・生物化学研究室、

<sup>2</sup>北海道大学大学院・理学院・化学部門・有機化学第二研究室

**【特別講演】** 座長：山本融（北大・薬・神経科学）

11:05-12:00

**脂肪酸の多彩な代謝と機能**

木原章雄

北海道大学・大学院薬学研究院・生化学研究室

---

---

昼休み

---

---

ご挨拶：日本生化学会北海道支部長・藤田博美（北大・院医）

総会

12:35-12:45

---

---

一般講演 座長：鈴木裕（旭川医大・生化・機能分子科学）

12:45-13:00

**平滑筋ミオシンの 10S コンホメーション形成における必須軽鎖 72-81 残基領域の役割**

○加藤剛志<sup>1</sup>、松澤史子<sup>2</sup>、谷口隆信<sup>1</sup>

<sup>1</sup>旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野、

<sup>2</sup>株式会社アルティフ・ラボラトリーズ

**【特別講演】** 座長：畠山鎮次（北大・医・医化学）

13:00-13:55

**癌の浸潤形質獲得機序:その組織特異性についての考察**

佐邊壽孝

北海道大学・大学院医学研究科・第一生化学講座

一般講演 座長：大保貴嗣（旭川医大・生化・機能分子科学）

13:55-14:10

**ミクログリアによる p38 MAPK を介した変性軸索の食食**

○田中達英<sup>1、2</sup>、山下俊英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>旭川医科大学・医学部・解剖学講座・機能形態学分野、

<sup>2</sup>大阪大学大学院・医学系研究科・分子神経科学

14:10-14:25

**平滑筋ミオシンホスファターゼ活性を制御する新規ホスファターゼの探索**

○馬艶菊、仙葉慎吾、加藤早苗、谷口隆信

旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野

14:25-14:40

**レジオネラ菌に対する肺コレクチンの生体防御機構**

○有木茂<sup>1</sup>、澤田格<sup>1,2</sup>、山添雅己<sup>1,2</sup>、西谷千明<sup>1</sup>、清水健之<sup>1</sup>、高橋素子<sup>1</sup>、横田伸一<sup>3</sup>、藤井暢弘<sup>3</sup>、高橋弘毅<sup>2</sup>、黒木由夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学・医学部・医化学講座、

<sup>2</sup>札幌医科大学・医学部・内科学第三講座、

<sup>3</sup>札幌医科大学・医学部・微生物学講座

14:40-14:55

**複製因子としての c-Myc: c-myc 遺伝子上流配列の c-Myc に依存した自律複製**

○奥村翔<sup>1</sup>、仁木剛史<sup>1</sup>、石川静麻<sup>1</sup>、有賀寛芳<sup>2</sup>、有賀（井口）早苗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北海道大学大学院農学研究院／生命科学院・環境分子生物科学研究室、

<sup>2</sup>北海道大学大学院薬学研究院・分子生物科学研究室

---

---

14:55-15:05

コーヒーブレイク

---

---

**【特別講演】** 座長：坂口和靖（北大・理・化・生化）

15:05-16:00

**ヘテロクロマチンのダイナミックな制御**

村上洋太

北海道大学大学院・先端生命科学研究院・先端細胞機能科学分野

**一般講演** 座長：山崎和生（旭川医大・生化・機能分子科学）

16:00-16:15

**エイ軟骨由来コンドロイチン硫酸の構造および生理活性の解析**

○長嶋眞也<sup>1</sup>、小林孝成<sup>1</sup>、Duriya Fongmoon<sup>1</sup>、Ajaya K. Shetty<sup>1</sup>、水本秀二<sup>1</sup>、山田修平<sup>1</sup>、宮本宜之<sup>2</sup>、中村敏一<sup>3</sup>、菅原一幸<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北海道大学大学院・生命科学院、

<sup>2</sup>丸共バイオフィーズ、

<sup>3</sup>大阪大学大学院・医学系研究科

16:15-16:30

**コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損細胞におけるコンドロイチン硫酸-コアタンパク質結合領域の修飾構造の解析**

○西野料司、水本秀二、山田修平、菅原一幸  
北海道大学大学院・生命科学院

**総説講演** 座長：山崎和生（旭川医大・生化・機能分子科学）

16:30-17:00

**循環器疾患におけるプロスタノイドの役割**

○結城幸一<sup>1</sup>、成宮周<sup>2</sup>、牛首文隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>旭川医科大学・医学部・薬理学講座、

<sup>2</sup>京都大学・医学部・薬理学講座

17:00-17:05

**終わりに**

日本生化学会北海道支部第46回例会長・鈴木裕（旭川医大・生化学・機能分子科学）

17:05～

**懇親会**

旭川医大・学生食堂内

# 特別講演要旨

木原 章雄 先生（北海道大学大学院薬学研究院）（11:05-12:00）

脂肪酸の多彩な代謝と機能

佐邊 壽孝 先生（北海道大学大学院医学研究科）（13:00-13:55）

癌の浸潤形質獲得機序：その組織特異性についての考察

村上 洋太 先生（北海道大学大学院理学研究院）（15:05-16:00）

ヘテロクロマチンのダイナミックな制御

## 脂肪酸の多彩な代謝と機能

木原章雄

北海道大学・大学院薬学研究院・生化学研究室

【要旨】細胞の主要な脂肪酸は炭素数 16 (以下 C16 と記述する) あるいは C18 などの長鎖脂肪酸であり、エネルギーの貯蔵形態であるトリアシルグリセロールあるいは生体膜 (脂質二重層) の主要成分であるグリセロリン脂質の構成成分として使用される。このようにエネルギー源あるいは外界との障壁という役割は広く知られるところであるが、その他にも脂肪酸は様々な脂質に代謝されることで多様な役割を持つ。その中でも我々はスフィンゴ脂質、極長鎖脂肪酸、蛋白質のアシル化における脂肪酸の役割についてこれまで解析してきたので、本講演において概説する。

スフィンゴ脂質はセラミドを骨格とする脂質であり、ホスホコリンを親水基とするスフィンゴミエリン、多様な糖を親水基とするスフィンゴ糖脂質が知られる。セラミドはスフィンゴイド塩基が脂肪酸とアミド結合をした構造を持つ。スフィンゴイド塩基自身もパルミトイル CoA を前駆物質としているため、セラミドは 2 分子の脂肪酸に由来していることになる。スフィンゴ脂質は多様な生理機能を有することが知られている。例えば、皮膚セラミドはバリア機能に重要であるし、スフィンゴ脂質代謝産物スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は血管系・免疫系において働く。後者の働きを利用した免疫抑制剤 FTY720 は現在臨床試験中である。S1P は生理活性脂質として機能するだけでなく、スフィンゴ脂質からグリセロリン脂質へ代謝する際の重要な代謝中間体でもある。我々はこれまで、スフィンゴ脂質/S1P の合成・代謝に関わる遺伝子を同定・解析してきたので、それらを紹介する。

細胞質で合成、あるいは食物に由来する長鎖脂肪酸は小胞体膜上でさらに炭素数を伸ばし、極長鎖脂肪酸 (C20 以上) へと変換される。極長鎖脂肪酸には炎症反応に重要なエイコサノイドの前駆体であるアラキドン酸やスフィンゴ脂質に多く見られる C24 脂肪酸が含まれる。極長鎖脂肪酸の伸張サイクルは 4 ステップ (縮合, 還元, 水和, 還元) からなるが、我々は最近 3 段階目を触媒する 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水酵素として HACD1-4 を同定した。また、極長鎖脂肪酸伸張サイクルの律速段階を触媒する縮合酵素 (ELOVL1-7) についてもその基質特異性に関する解析を行なっている。さらに、スフィンゴ脂質合成系とのクロストークも見出しているのです、これらについて報告する。

脂肪酸は蛋白質の翻訳後修飾としても用いられる。最も多く見られる脂質修飾はパルミトイル化と呼ばれ、蛋白質のシステイン残基とパルミチン酸がチオエステル結合で結合したものである。パルミトイル化自体は 30 年以上も前に見出された修飾であるが、その修飾を触媒する酵素 (パルミトイルトランスフェラーゼ; PAT) の同定は比較的最近である。我々は S1P 合成酵素であるスフィンゴシンキナーゼや S1P 受容体である S1P<sub>1</sub> のパルミトイル化を見出したことを足がかりとして、パルミトイル化の役割及び PAT の解析を行なっているのです、最近の知見を紹介する。

## 癌の浸潤形質獲得機序:その組織特異性についての考察

佐邊壽孝

北海道大学医第一生化

【要旨】 癌は組織特異的疾患である。私どもは特に乳癌に焦点を当てて研究を進めてきた。乳癌は、若年層からの罹患率と死亡率が他の癌には見られない程高く、その制圧が強く求められている。また、同一患者からの経年的連続病理標本を得ることが出来る事等も含め、他の癌に比べてバイオインフォマティクスが圧倒的に進んでおり、基礎研究者にとっても比較的取り付きやすい。

私共は、まず、Arf6 と呼ばれる低分子量 G 蛋白質、並びに、その下流エフェクター因子 AMAP1 (DDEF1, ASAP1) が多くの浸潤性の高い乳癌で異常に高発現し、浸潤と転移に使われていることを見出した。Arf6 は主に形質膜成分や細胞表層受容体のリサイクルを担うことが知られている。乳癌の浸潤転移において Arf6 を活性化させる GEF(guanine nucleotide exchange factor)は GEP100/BRAG2 であり、GEP100 は EGFR シグナルの下流で作動した。その際、GEP100 は PH 領域を介して、EGF で活性化された EGFR の特定のリン酸化チロシン残基に直接結合した。この EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 経路は、E-カドヘリンのエンドサイトーシスと $\beta$ 1 インテグリンの細胞表層への輸送に関与することを、それらの詳細な分子機序と共に明らかにした。病理学的観察等も含め、この EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 経路は多くの浸潤的乳管癌や悪性度の高い非浸潤的乳管癌に存在することも示唆された。

乳癌の場合、EGF の主な供給源は癌細胞自身ではなく、TAM (tumor-associated macrophage) であると考えられており、病理学的観察から、TAM 密度が高い乳癌の約8割が予後不良であり、1割程度が予後が良好であると報告されている。今回の私どもの知見は、乳癌の悪性度進行に微小環境が大きな役割を果たしているとの考えと良く一致し、その少なからぬ例において、癌細胞自身の変化のみによって高い浸潤転移性が獲得されるのではないことを分子レベルで示した。

癌とその微小環境との相互作用による表現系は癌の種類によって大きく異なる。何故このような差が生じるのかの理解は今後の癌研究や治療に重要であると思われるが、今回の知見に基づき、この点を考察し、今後の研究の方向性を議論したい。

### 【参考文献】

- 1) Hashimoto *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **101**:6647-52 (2004).
- 2) Onodera *et al.*, *EMBO J.* **24**:963-73 (2005).
- 3) Hashimoto *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **103**:7036-41 (2006).
- 4) Nam *et al.*, *EMBO J.* **26**: 647-656 (2007).
- 5) Morishige *et al.*, *Nat. Cell Biol.* **10**: 85-92 (2008).
- 6) Yano *et al.*, *Mol. Biol. Cell* **19**: 822-832 (2008).
- 7) Sabe *et al.*, *Cell Adhesion & Migration*: PMID 19262097 (2008).
- 8) Hirano *et al.*, *J. Cell Biol.* **182**: 1217-123 (2008).
- 9) Miura *et al.*, *Mol. Biol. Cell* **20**: 1949-1959 (2009).
- 10) Sabe *et al.*, *Traffic*: PMID 19416474 (2009).

特別講演

## ヘテロクロマチンのダイナミックな制御

村上洋太

北海道大学大学院・先端生命科学研究院・先端細胞機能科学分野

【要旨】ヘテロクロマチンはセントロメア・テロメアなどの染色体維持に関わる領域や反復配列・トランスポゾン上に形成される凝縮した構造で、染色体維持や利己的遺伝子の不活化を通してゲノム維持に深く関わる。また、エピジェネティックな遺伝子発現制御にも関与すると考えられている。ヘテロクロマチンは従来、転写や組換えのおこりにくい「不活性」なクロマチン高次構造と考えられていたが最近の解析から、想像以上にダイナミックで複雑な制御を受けていることが明らかになってきた。

我々は、分裂酵母をモデル生物としてこのヘテロクロマチンの形成や機能制御の分子機構の解析を続けている。分裂酵母のヘテロクロマチンは高等真核細胞と同様に、ヒストン H3 の 9 番目のリジンのメチル化とそれに結合する HP1 ファミリー蛋白質により基本構造が形成されている。そして転写に関して不活性なはずのヘテロクロマチン中で non-coding RNA (ncRNA) の転写がおこり、この RNA をもとに RNAi 経路により合成される siRNA がヘテロクロマチン形成に必要なことが示され、注目を集めた<sup>1)</sup>。我々は、RNA ポリメラーゼ II がこの ncRNA の転写をおこなうことを示すとともに、積極的に siRNA 合成のステップに関わることを示した<sup>2)</sup>。その後の RNA ポリメラーゼ II の機能解析の結果とともに、最近見つけた、ヘテロクロマチン ncRNA が示す興味深い挙動を報告する。また、ヘテロクロマチンが示す転写抑制や姉妹染色分体合着などの種々の機能の少なくとも一部が HP1 ファミリー蛋白質のリン酸化により制御されていることを見いだした<sup>3)</sup>ので、その結果も合わせて報告する。そして、これらの結果からヘテロクロマチンのダイナミックな制御機構について議論したい。

### 【参考文献】

- 1) Volpe et al. (2002) *Science*, 297, 1833-7
- 2) Kato et al. (2005) *Science*, 309, 467-9
- 3) Shimada et al. (2009) *Genes Dev.*, 23: 18-23