



Title	GRP58 identified as a protein with daily change plays a role in the food intake signaling pathway
Author(s)	喜多, 加納子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47695
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 き 喜 た か な こ
多 加 納 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 2 0 8 7 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 年 3 月 23 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

理学研究科生物科学専攻

学 位 論 文 名 GRP58 identified as a protein with daily change plays a role in the food intake signaling pathway
(日周変動する蛋白質として同定した GRP58 の摂食シグナル伝達系におけるはたらき)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 長谷 俊治

(副査)
教 授 高尾 敏文 名誉教授 永井 克也

論 文 内 容 の 要 旨

概日リズムの中枢における発振機構を制御する複雑なコンポーネントの相互作用は解明途上にあり、また末梢器官における生体応答の日周変動の仕組みも未解決な点が多かった。私は、哺乳類の肝臓の機能の日周変動を明らかにするために、二次元電気泳動、質量分析及びイムノブロットを用いたプロテオーム解析により、異なる時刻におけるラット肝臓の蛋白質の発現解析を行うことにした。その結果、蛋白質の発現パターンに日周リズムが認められる蛋白質として **Glucose regulated protein 58 kDa (GRP58/ERp57/ER-60)** を同定した。即ち、抗 GRP58 抗体を用いたウェスタンブロットにより複数の免疫反応性スポットが検出された。GRP58 は約 60 kDa のストレス蛋白質でグルコース飢餓やウィルス感染により誘導される。最近では GRP58 が肥満抑制分子レプチン関連のシグナル蛋白質である STAT3 と相互作用し、細胞膜近傍で複合体を形成することにより細胞内シグナル伝達に関与するとの示唆がなされている。本研究の目的は、1) 複数のスポットとして現れる GRP58 様免疫反応物がリン酸化によるものであるか、2) これらのスポットの発現パターンに飢餓やレプチンがどのように影響するか、などであった。この研究で私は GRP58 の 150 番目のセリン残基が、絶食やレプチン投与によりリン酸化されることを示す結果を得た。この研究では GRP58 は STAT3 と複合体を形成するが、GRP58 のセリン 150 のリン酸化は結合していた STAT3 を遊離することを明らかにした。この結果より GRP58 がラット肝臓において STAT3 と相互作用することでレプチンシグナリングを調節していることが示唆された。

レプチンは、白色脂肪組織から分泌されるホルモンで、視床下部の神経核ニューロンの受容体部位に作用して食欲抑制とエネルギー消費の増大をもたらす。GRP58 が肝臓において「レプチン」の下流で作用する転写因子 STAT3 と相互作用するという得た知見から、GRP58 の中枢神経系における役割を検討した。脳視床下部の免疫組織染色により摂食調節に関わるレプチンの標的視床下部ニューロン（室傍核、弓状核など）で GRP58 の発現が認められた。本研究はエネルギー代謝や食欲の調節機構にも関連する可能性があり、それらの機能における GRP58 の役割を、STAT3 だけでなく AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）などのレプチン関連蛋白質との相互作用に焦点をあてて更なる解析を行った。AMPK が重要な調節作用を行うことが明らかとなっているが、GRP58 がこのレプチン関連蛋白質である AMPK と相互作用するか否か確認するため、抗体 GRP58 抗体を用いた視床下部試料の免疫沈降実験を行った。

その結果 AMPK が GRP58 と共沈したことから GRP58 と AMPK の相互作用が明らかとなった。レプチンの摂食抑制シグナルはリン酸化 STAT3 が核移行し、摂食に関与する遺伝子の発現調節を行うことで働くが、GRP58 は視床下部の核画分中でリン酸化 STAT3 と結合することが明らかとなった。この結果より、GRP58 が核内で、リン酸化 STAT3 と相互作用することにより摂食シグナルを調節することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

学位申請者は、哺乳類の摂食によるエネルギーの恒常性の維持機構を調べる目的で、ラット肝臓の蛋白質の日周変動のプロテオーム解析を行った。その結果、顕著な変動を示す一群の蛋白質を同定し、その中の一つとして glucose regulated protein 58 kDa (GRP58) に着目して詳細に研究を進め、以下の知見を得た。1) GRP58 の Ser-150 は日周変動的にリン酸化され、このリン酸化反応は摂食によるエネルギー恒常性の維持と関係しており、摂食抑制ホルモンであるレプチン投与によって誘導される。2) GRP58 はレプチンシグナル伝達系の転写因子 STAT3 と結合するが、Ser-150 のリン酸化で相互作用は顕著に弱まり、STAT3 の核内移行が GRP58 のリン酸により調節される可能性がある。3) ラット視床下部でもレプチンシグナルにより GRP58 はリン酸化されるが、その部位は Ser-150 とは異なる。4) GRP58 は、STAT3 と同様に視床下部のレプチン標的神経核で発現し、レプチン投与により細胞内分布は変化して核内の存在量は減少する。これらの結果は、レプチンシグナル伝達系における GRP58 のはたらきについて新たな知見を加えるものである。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。