

「苗」研究のエントリーシート

研究テーマ	ホルモン分泌細胞のホルモン貯蔵器官の形成機序を明らかにする		
研究代表者	穂坂 正博	役職	教授
フリガナ	ホサカ マサヒロ	学位	博士（学術）
学科等	応用生物科学科	Eメール	mhosaka@akita-pu.ac.jp
主な共同研究者 （学内）	岡野桂樹（応用生物科学科）、村田純（応用生物科学科）		
主な共同研究者 （学外）	飛田成史（群馬大学）、吉原利忠（群馬大学）、鳥居征司（群馬大学）、 渡部剛（旭川医科大学）、暮地本宙己（旭川医科大学）		
研究の内容			
<p>神経内分泌細胞では、ペプチドホルモンや神経ペプチドは、粗面小胞体上で合成された後、ゴルジ装置を経て、トランスゴルジネットワーク（TGN）から分泌顆粒に選別輸送されて、貯留され、細胞外刺激により分泌される（調節性分泌経路；図1）。一方、外部刺激による調節を受けない、成長因子、膜蛋白質、アルブミン等の血清タンパク質等の分泌タンパク質は、TGNから細胞表面に移行する経路で輸送される（構成性分泌経路；図1）。</p> <p>神経内分泌細胞の分泌顆粒にはペプチドホルモン、グラニンタンパク質群、ペプチドホルモンを活性化するプロセシング酵素群が含まれ、また顆粒上には分泌制御タンパク質や顆粒内環境を整えるイオンチャンネルとポンプが存在している。私は、これまで『ペプチドホルモンが分泌顆粒へ選別されるメカニズム』を解析し、グラニンタンパク質のセクレトグラニン III（SgIII）が、TGN膜の高コレステロール組成ドメイン（コレステロール組成が40-45 mol%）に着床して、その一方でペプチドホルモンとクロモグラニン A（CgA）の凝集体を結合し、ホルモンを顆粒へ選別することを示した（研究業績：4-6, 8-12；日本語総説：1, 2）。</p> <p>近年、分泌顆粒形成において顆粒膜コレステロールの重要性が注目されている。生体膜のコレステロール組成は、核膜、小胞体膜、ミトコンドリア膜で5 mol%前後と低いが、ゴルジ膜のトランス側に近づくに従って15-20 mol%に上昇し、細胞膜では20-30 mol%になる。更に不思議なことに神経内分泌細胞の分泌顆粒ではコレステロール組成が45-65 mol%と驚く程高い（研究業績：7）。</p> <p>そこで本研究は、分子レベル、細胞レベル、個体レベルでのSgIIIの機能解析を足掛かりにして、視床下部、下垂体、膵島など神経内分泌細胞の分泌顆粒形成におけるコレステロールの関与を明らかにし、コレステロール代謝とホルモン分泌調節とのクロストークについて新たな視点から解明することを目的としている。</p>		<p>図1. 神経内分泌細胞のペプチドホルモンと分泌タンパク質の輸送経路</p>	

研究の独自性・アピール点
我々は偶然、顆粒膜コレステロールの重要性に遭遇し、“細胞内オルガネラのコレステロール分布が異なるのは、単に膜の強度や流動性を制御するだけではなく、特定のコレステロール組成膜に選択的にタンパク質が集積し、オルガネラの機能発現を制御するため”と考えるに至った。また我々は、SgIIIが高コレステロール組成の分泌顆粒膜に結合するデータなどから、コレステロールが顆粒形成で重要な役割を果たすと考えおり、本研究のアピール点であるといえる。
期待される成果・波及効果
近年、SgIIIが人のSNP (Single Nucleotide Polymorphism) 解析から肥満関連遺伝子として報告されており (Clin Endocrinol Metab. 92, 1145-1154, 07)、SgIII欠損マウスの解析は顆粒形成のみならず視床下部での食欲関連ペプチド分泌と肥満の関係を解き明かすと期待できる。
関連する主な業績
<p>主な原著論文</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A unique ball-shaped Golgi apparatus in the rat pituitary gonadotrope: its functional implications in relation to the arrangement of the microtubule network. Watanabe T, Sakai Y, Koga D, Bochimoto H, Hira Y, Hosaka M, Ushiki T. J Histochem Cytochem. 60, 588-602, 2012</li> <li>2. Luminal interaction of phogrin with carboxypeptidase E for effective targeting to secretory granules. Saito N, Takeuchi T, Kawano A, Hosaka M, Hou N, Torii S. Traffic. 12, 499-506, 2012</li> <li>3. Cholesterol biosynthesis pathway intermediates and inhibitors regulate glucose-stimulated insulin secretion and secretory granule formation in pancreatic beta-cells. Tsuchiya M, Hosaka M, Moriguchi T, Zhang S, Suda M, Yokota-Hashimoto H, Shinozuka K, Takeuchi T. Endocrinology. 151, 4705-4716, 2010</li> <li>4. Secretogranin III: a bridge between core hormone aggregates and the secretory granule membrane. Hosaka M, Watanabe T. Endocr J. 57,275-286, 2010</li> <li>5. A large form of secretogranin III functions as a sorting receptor for chromogranin A aggregates in PC12 cells. Han L, Suda M, Tsuzuki K, Wang R, Ohe Y, Hirai H, Watanabe T, Takeuchi T, Hosaka M. Mol Endocrinol. 22, 1935-1949, 2008</li> <li>6. Sorting mechanism of peptide hormones and biogenesis mechanism of secretory granules by secretogranin III, a cholesterol-binding protein, in endocrine cells. Takeuchi T, Hosaka M. Curr Diabetes Rev. 4, 31-38, 2008</li> <li>7. Molecular probes for sensing the cholesterol composition of subcellular organelle membranes. Wang R, Hosaka M, Han L, Yokota-Hashimoto H, Suda M, Mitsushima D, Torii S, Takeuchi T. Biochim Biophys Acta. 1761, 1169-81, 2006</li> <li>8. Interaction between secretogranin III and carboxypeptidase E facilitates prohormone sorting within secretory granules. Hosaka M, Watanabe T, Sakai Y, Kato T, Takeuchi T. J Cell Sci. 118, 4785-4795, 2005</li> <li>9. Immunocytochemical localization of secretogranin III in the endocrine pancreas of male rats. Sakai Y, Hosaka M, Yoshinaga A, Hira Y, Harumi T, Watanabe T. Arch Histol Cytol. 67, 57-64, 2004</li> <li>10. Secretogranin III binds to cholesterol in the secretory granule membrane as an adapter for chromogranin A. Hosaka M, Suda M, Sakai Y, Izumi T, Watanabe T, Takeuchi T. J Biol Chem. 279(5):3627-3634, 2004</li> <li>11. Immunocytochemical localization of secretogranin III in the anterior lobe of male rat pituitary glands. Sakai Y, Hosaka M, Hira Y, Harumi T, Ohsawa Y, Wang H, Takeuchi T, Uchiyama Y, Watanabe T. J Histochem Cytochem. 51, 227-238, 2003</li> <li>12. Identification of a chromogranin A domain that mediates binding to secretogranin III and targeting to secretory granules in pituitary cells and pancreatic beta-cells. Hosaka M, Watanabe T, Sakai Y, Uchiyama Y, Takeuchi T. Mol Biol Cell. 13, 3388-99, 2002</li> </ol> <p>日本語総説</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 内分泌細胞における分泌顆粒形成機構：渡部 剛、阪井裕子、平義樹、暮地本宙己、穂坂正博、顕微鏡 43:29-34, 2008</li> <li>2. ホルモンが分泌顆粒へ選別されるメカニズム：穂坂正博、生化学（社団法人生化学） 79, 166-170, 2007</li> </ol> <p>特許</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 特許第 4355811；発明の名称：「コレステロール結合剤およびコレステロール検出キット」；発明者：竹内利行、穂坂正博</li> <li>* 出願中；他 8 件</li> </ul>
キーワード
健康維持