
新規構成型熱ショックタンパク質 54 の分子薬理学的機能解析と核外移行配列の単離同定

研究課題番号：13670099

平成 13-15 年度科学研究費補助金

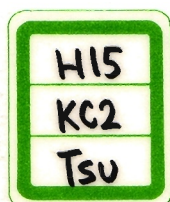
基盤研究 (C) (2) 研究成果報告書

平成 16 年 4 月



研究代表者 塚原富士子

(東京女子医科大学・医学部・助手)



はしがき

ショックタンパク質は、分子シャペロンとしてペプチドのフォールディング、タンパク質の細胞内輸送や品質管理に関わることによって、細胞機能の調節に重要な役割を持つ。本研究では、構成型熱ショックタンパク質 (Hsc) 70/54 の核-細胞質間移行のメカニズムを明らかにするために種々のHsc70/54変異体とgreen fluorescent protein 融合タンパク質を細胞内に発現させ、細胞内局在を検討した。その結果、Hsc70の核内局在に必須の配列 (NLRS) および核外移行シグナル (NES) を決定した。また、熱ショックタンパク質 Hsp90 がその機能調節に重要な役割を演じているステロイド受容体の研究では、グルココルチコイド受容体の核外移行制御機構におけるHsp90の役割、Hsp90阻害薬とグルココルチコイドの相互作用についての研究を行った。

研究組織

研究代表者：塚原 富士子 (東京女子医科大学・医学部・助手)

研究分担者：吉岡 俊正 (東京女子医科大学・医学部・教授)

(研究協力者：丸 義朗、多胡克哉)

交付決定額

| | |
|--------|----------|
| 平成13年度 | 2,000 千円 |
| 平成14年度 | 800 千円 |
| 平成15年度 | 800 千円 |
| 総計 | 3,600 千円 |

研究発表

(1) 学会誌等

1. Tsukahara F, Maru Y: Identification of novel nuclear export and nuclear localization-related signals in human heat shock cognate protein 70. *J. Biol. Chem.* 279, 8867-8872, 2004.
2. Tago K, Tsukahara F, Naruse M, Yoshioka T, Takano K: Regulation of nuclear retention of glucocorticoid receptor by nuclear Hsp90. *Mol. Cell. Endocrinol.* 213, 131-138, 2004.
3. Tago K, Tsukahara F, Naruse M, Yoshioka T, Takano K: Hsp90 inhibitors attenuate effect of dexamethasone on activated NF- κ B and AP-1. *Life Sci.* 74, 1981-1992, 2004.
4. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, Irie K, Ohta K: Suppression by 17 β -estradiol of monocyte cell adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptor. *Life Sci.* In press.
5. Tsukahara F, Maru Y: Mechanism of stability and degradation of the chronic myelogenous leukemia oncoprotein, BCR-ABL. *J. Pharmacol. Sci.* 94, Suppl, 105P, 2004.
6. Tsukahara F, Yoshioka T, Maru Y: Molecular mechanism for nuclear export of human heat shock protein 54 (Hsc54). *J. Pharmacol. Sci.* 94, Suppl.I, 225P, 2003
7. Tsukahara F, Yoshioka T, Tago K, Mori M, Muraki T: Regulation of nucleocytoplasmic shuttling and turnover of dioxin receptor (AhR) by nuclear heat shock protein 90. *Pharmacologist* 44, A177, 2002
8. Tsukahara F, Yoshioka T, Tago K, Mori M, Muraki T.: Nuclear heat shock protein 90 (hsp90) negatively regulates nuclear export of dioxin receptor (AhR). *Jpn. J. Pharmacol.* 88, Suppl I, 275P, 2002
9. Tago K, Tsukahara F, Yoshioka T, Muraki T, Takano K: Interaction between glucocorticoid and heat shock protein 90 inhibitor on activated NF- κ B and AP-1. *Jpn. J. Pharmacol.* 88, Suppl I, 275P, 2002
10. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, Muraki T, Ohta H: Suppressive effect of 17 β -estradiol on monocytoid cell adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptor- α or - β . *Jpn. J. Pharmacol.* 88, Suppl I, 221P, 2002.

11. 多胡克哉、塚原富士子、吉岡俊正、村木篁、高野加寿恵：グルココルチコイド受容体（GR）の核-細胞質間移行における熱ショック蛋白質（HSP）の役割 日本内分泌学会雑誌 77, 1, p184, 2001
12. 多胡克哉、塚原富士子、成瀬光栄、吉岡俊正、高野加寿恵：NF- κ B、AP-1およびp38MAPKの活性化に対するグルココルチコイドと熱ショックタンパク質 90 阻害薬の相互作用 東京女子医科大学総合研究所紀要 22, 109-110, 2002

(2) 口頭発表

1. 塚原富士子、丸 義朗：慢性骨髄性白血病発癌分子（BCR-ABL）の安定化と分解制御機序 第77回日本薬理学会年会、2004. 3
2. Fujiko Tsukahara, Yoshiro Maru: Identification of novel nuclear export and nuclear localization-related signals in human heat shock cognate protein 70. Chemical Biology of Metal Sensors with Switching Function The 3rd Symposium, 2003.10
3. 塚原富士子、吉岡俊正、丸 義朗：構成型熱ショックタンパク質 54（Hsc54）の核外移行分子機序 第76回日本薬理学会年会、2003. 3
4. Tsukahara F, Yoshioka T, Tago K, Mori M, Muraki T: Regulation of nucleocytoplasmic shuttling and turnover of dioxin receptor (AhR) by nuclear heat shock protein 90. XIV th World Congress of Pharmacology, 2002.7
5. 塚原富士子、吉岡俊正、多胡克哉、森理子、村木篁：核内熱ショックタンパク質 90 によるダイオキシン受容体の核-細胞質間移行の制御 第75回日本薬理学会年会、2002. 3
6. 多胡克哉、塚原富士子、吉岡俊正、村木篁、高野加寿恵：NF- κ B および AP-1の活性化に対するグルココルチコイドと熱ショックタンパク質 90 阻害薬の相互作用 第75回日本薬理学会年会、2002. 3
7. 森理子、塚原富士子、吉岡俊正、入江かをる、村木篁、太田博明：17 β -estradiol によるエストロゲン α , β 受容体依存性の単球-血管内皮細胞接着抑制作用の解析 第75回日本薬理学会年会、2002. 3
8. 多胡克哉、塚原富士子、吉岡俊正、村木篁、高野加寿恵：グルココルチコイド受容体（GR）の核-細胞質間移行における熱ショック蛋白質（HSP）の役割 第74回日本内分泌学会学術総会 2001.6