

# 分子細胞生物学研究室 Laboratory of Molecular and Cellular Biology

教授 永田 和宏 Prof. Kazuhiro Nagata, Ph.D

助教 潮田 亮 Assist. Prof. Ryo Ushioda, Ph.D

## 1. 研究概要

分子細胞生物学研究室では、「タンパク質の一生」を大きな研究の枠として設定し、タンパク質の誕生から死までのメカニズムを中心に、中でも、特に「分子シャペロンによるフォールディングと細胞機能制御」および「タンパク質品質管理機構」に焦点をあてて研究を進めている。

タンパク質は正しく合成され、正しい構造をとって初めて本来の機能を発揮するが、それには種々の分子シャペロンが重要な働きをしている。またいったん正しい機能を獲得したタンパク質も、細胞に不断にかかる種々のストレスによって変性したり、遺伝的変異によってどうしても正しい構造をとれないタンパク質も存在する。このようないわゆる<不良タンパク質>は、単に機能を持たないだけでなく、細胞毒性によって細胞死を誘導し、アルツハイマー病やパーキンソン病のような種々の神経変性疾患の原因ともなっている。従って、「タンパク質を正しく合成する productive folding」と、「ミスフォールドしたタンパク質を適正に処理するための品質管理機構」とをともどもに研究することは、「タンパク質動態の恒常性」、「細胞レベルでの生命システムの恒常性の維持」という観点からは、必須の研究領域である。

本研究室では、上記のコンセプトに従って、従来4つの主要なプロジェクトについて研究を進めてきた。そのうち、博士研究員であった山本洋平をヘッドとして進めてきた、新規遺伝子 ERdj8 によるオートファゴソームのサイズの調節機構の研究は、山本が大阪大学歯学部助教として採用されたことから、現在も共同研究を進め、これまでの成果は論文の revise 中であるが、本研究テーマからは外している。以下の3つのテーマについては、いずれもこの一年でこれまで想定していなかった、インパクトの高い興味深い知見が得られた。

### 1) コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能解析

コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 は 1986 年、永田らによって発見された新規タンパク質であり、コラーゲン合成において必須の役割を果たしている。その後の研究から、Hsp47 はまた線維化疾患の増悪にも関与しており、この観点からは線維化組織での Hsp47 の阻害が重要である。Hsp47 阻害剤の探索を行い、得られた Hsp47 阻害化合物の一部について論文を発表した(*JBC* 2017)。現在、より阻害効果の高い阻害化合物を探索し臨床応用を目指している。このプロジェクトは製薬会社と産業技術総合研究所との共同研究に発展し、日本医療研究開発機構 (AMED) 産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) に採択され、精力的に研究が進められている。またドイツの製薬会社とのあいだのライセンス契約の締結に向けて準備が進んでいる。本研究は、博士研究員の伊藤進也をヘッドとした研究チームによってなされている。

### 2) 小胞体におけるタンパク質品質管理、レドックス制御、カルシウム恒常性のクロストーク：小胞体恒常性維持の解明

小胞体でミスフォールドしたタンパク質はサイトゾルへ逆輸送されてからユビキチンプロテアソーム系によって分解される (ERAD)。この過程で潮田らにより、2008 年に ERdj5 という還元酵素が発見され、ミスフォールドタンパク質の品質管理機構において重要な役割を果たしていることをすでに報告してきた (*Science* 2008, *Mol. Cell* 2011 など)。新たに、この ERdj5 がカルシウムポンプの活性を制御することによって、小胞体内のカルシウム恒常性維持を担っていることを発見した (*PNAS* 2016)。レドックス制御を介したタンパク質品質管理とカルシウム恒常性のクロストークに注目している。小胞体はよく知られたように酸化的環境下にあるが、この酸化的環境において ERdj5 が還元活性を発揮するためには、何らかの方法によって還元力を得なければならない。言い方を変えれば、電子はどのようにして ERdj5 に伝達されるのか、小胞体はどのようにしてサイトゾルから電子を得ているのか、が避けて通れない大きな問

題となる。これは小胞体というオルガネラに残された細胞生物学上の最大の謎の一つでもある。本研究室では潮田亮助教を中心としたチームによって、従来知られてきたのとはまったく異なる新たな方法によって、小胞体に電子が供給されているメカニズムを明らかにしつつある。

### 3) もやもや病責任遺伝子ミスチリンの機能解析

もやもや病は東アジア地域に多い重篤な脳血管疾患であり、一部に家族性の発症を認める。我々はもやもや病の責任遺伝子ミスチリンをクローニングし (*PLOS ONE*, 2011)、生理・病態機能の解明を目指して、解析を続けてきた。これまで、ミスチリンタンパク質が AAA+ ATPアーゼ活性およびユビキチン化活性を示すことや、ゼブラフィッシュの血管・筋肉・神経発生に重要であること、USP15による正の制御を受けることなどを明らかにしてきた (*Sci Rep* 2014, 2015, 2017)。さらに最近、ミスチリンが脂肪貯蔵の制御因子であり、もやもや病責任変異によりこの機能が障害されることをつきとめた (*J Cell Biol*, in press)。これまでもやもや病と脂質代謝の関連についてほとんど議論されたことがなく、ミスチリンが脂肪滴蓄積の制御因子であったことは驚くべき新展開であると言える。本研究は森戸大介主任研究員のチームによって行われてきた。森戸研究員は、平成 30 年度より、昭和大学医学部講師として新たな活動の場を得、本研究室との共同研究を進めている。

## 2. 本年度の研究成果

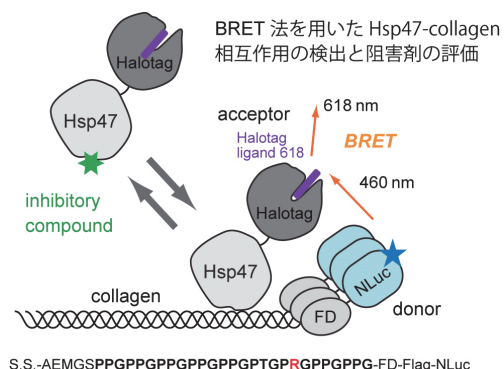
### 1) コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能解析

Hsp47 は小胞体に局在し、コラーゲン生合成に必須の分子シャペロンとして、我々が発見してから長年研究を続けてきたタンパク質であるが、近年コラーゲン以外のタンパク質にも結合し、コラーゲンの分泌に関与することが示唆されている (Ishikawa et al, *PNAS*, 2016)。新規結合パートナーを含む Hsp47 の最新のトピックを総説として報告した (Ito S and Nagata K *J Biol Chem*, in press)。

Hsp47 はコラーゲンの異常蓄積を特徴とする線維化疾患の増悪因子ともなり、Hsp47 の発現を抑制すると線維化が抑制されることから、有望な分子標的とされてきた。我々は Hsp47 とコラーゲンの相互作用を阻害する低分子化合物の探索を行い、詳細な解析の後、得られた Hsp47 阻害化合物の一部について特許を取得し、既に論文として発表している (Ito S et al, *J Biol Chem*, 2017)。今年度は、生物発光共鳴エネルギー転移 (BRET) 法を用いて、この阻害剤が確かに小胞体内で Hsp47 とコラーゲンの相互作用を阻害していることを示した。これまで、Hsp47 とコラーゲンの相互作用を細胞内で検出するには、その結合解離定数からクロスリンカーを用いて結合を固定する必要があり、結合解離が不可逆になることから、相互作用阻害剤の評価が難しかった。BRET 法は近接するタンパク質間相互作用をエネルギー転移で見積もるため、正しい結合解離を捕らえることができる。BRET 法による Hsp47-コラーゲン間小胞体内相互作用の検出に成功し、阻害剤の効果を評価した (論文投稿中)。この方法により、より有望な化合物の探索を行っている (右図)。

Hsp47 阻害剤プロジェクトは製薬企業及び産業技術総合研究所との共同研究に発展し、日本医療研究開発機構 (AMED) 産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) に採択され、臨床応用に向け、*in vitro* での構造活性相関、*in cell* での阻害能評価及び *in vivo* での薬効評価を総合しながら、研究が進められている。

(文責：伊藤)

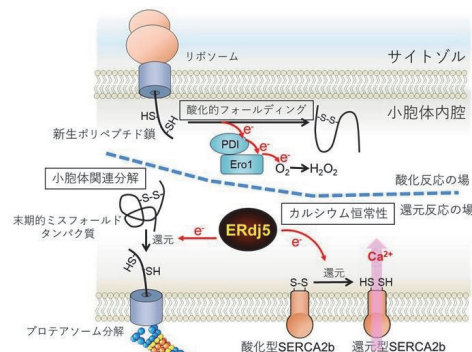


### 2) 小胞体におけるタンパク質品質管理、レドックス制御、カルシウム恒常性のクロストーク：小胞体恒常性維持の解明

細胞内小器官の一つである小胞体では、タンパク質品質管理・レドックス制御・カルシウムホメオスタシスという三つの環境要因が影響を及ぼしあい、恒常性を維持している。我々は小胞体でジスルフィド還

元活性に特化した還元酵素 ERdj5 を発見し、ERdj5 が小胞体のレクチンタンパク質 EDEM および分子シャペロン BiP と複合体を形成することを見出した。ERdj5 は小胞体でミスフォールドした分解基質のジスルフィド結合を自身の還元活性で切断し、小胞体からサイトゾルへの排出を促進し、タンパク質品質管理において重要な役割を果たしていることを見出した (R. Ushioda *et al.*, *Science* 2008; M. Hagiwara *et al.* *Mol. Cell* 2011; R. Ushioda *et al.* *Mol. Biol. Cell* 2013)。

さらに ERdj5 が小胞体膜上に存在するカルシウムポンプ SERCA2 のジスルフィド結合を自身の還元活性で開裂し、複合体を形成することで小胞体へのカルシウム流入を調節し、小胞体のカルシウム動態に影響を与えていることが明らかになった。さらに ERdj5 は小胞体内腔のカルシウム濃度を感受し、SERCA2 との複合体形成を調節していることを明らかにした (R. Ushioda *et al.*, *PNAS* 2016)。東北大学の稲葉教授らとの共同研究において SERCA2b の結晶構造が解明に成功しており (Inoue *et al.* *Cell Rep.* in press)、今後、詳細なポンプ活性化メカニズム解明が期待される。現在進行中のカルシウム制御として、ERdj5 がカルシウムチャネル IP3 受容体の活性をレドックス依存的に制御することも見出し、ポンプとチャネルを ERdj5 の還元活性を介して、reciprocal にかつ合目的的に制御するという、極めて巧妙な制御機構を明らかにしつつある。また、ERdj5 の還元メカニズムに関して、新生鎖を電子ドナーとする全く新しいメカニズムを明らかにし、現在、論文投稿準備中である (文責：潮田)。



これまで、小胞体はEro1-PDIを中心とした酸化反応の場として捉えられていたが、還元酵素ERdj5の発見により、ジスルフィド還元反応が「タンパク質品質管理」、「カルシウム制御」を含む小胞体恒常性にとって非常に重要であるということが明らかになった。

### 3) もやもや病感受性遺伝子ミスチリンの機能解析

ミスチリンの酵素活性 (ATP アーゼ/ユビキチンリガーゼ)、ゼブラフィッシュ初期発生における重要性等は明らかになったが、一方でミスチリンが細胞内でどのような機能を持つタンパク質なのか明らかでなかった。このポイントを明らかにするため、ミスチリンの細胞内局在について詳細な解析を行い、ミスチリンが中性脂肪の貯蔵サイトである脂肪滴に局在し、脂肪分解を負に制御する因子であることを明らかにした (Sugihara *et al.*, *J. Cell Biol.* 2019)。ミスチリンの局在・機能はユビキチンリガーゼドメイン内のもやもや病原因変異により顕著に障害されていた。

(文責：森戸)

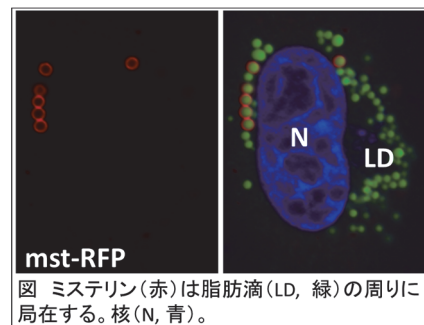


図 ミスチリン(赤)は脂肪滴(LD, 緑)の周りに局在する。核(N, 青)。

### 3. Research projects and annual reports

We have been focusing our research on the productive folding of nascent polypeptides by molecular chaperones and protein quality control mechanism for misfolded proteins within the cells. Particularly, we have been devoted our activity on the following three major research projects:

**1: Functional analysis of collagen-specific molecular chaperone Hsp47.** A collagen-specific molecular chaperone Hsp47 localizes in the endoplasmic reticulum (ER) and has essential role for collagen synthesis in vertebrate. Recently, several new binding partners of Hsp47 were

identified, they may co-work with Hsp47 in collagen synthesis in the ER. We summarized such recent topics of Hsp47 as a mini-review in J Biol Chem (Ito S and Nagata K *J Biol Chem.* in press).

Hsp47 could be a promising target for the management of fibrosis. We screened small-molecule compounds that inhibit the interaction of Hsp47 with collagen from chemical libraries and found that a molecule Col003 competitively inhibited the interaction and caused the inhibition of collagen secretion (Ito S et al, *J Biol Chem.* 2017).

We are developing new screening systems and are searching for more effective Hsp47 inhibitor. Herein, we established a bioluminescence resonance energy transfer (BRET) system for assessing Hsp47-collagen interaction dynamics within the ER. After optimization and validation of the method, inhibition of the interaction between Hsp47 and collagen by a small molecule (Col003) was demonstrated for the first time in the ER. Using the BRET system, we found that Hsp47 interacts not only with (Gly-Pro-Arg) but also weakly with (Gly-Pro-Hyp) motifs of triple helical collagen in cells. This method can provide valuable information on PPIs between Hsp47 and collagen, and the effects of PPI inhibitors important for the treatment of fibrotic disorders (*under submission*). We are searching for more promising compounds by this method.

The project of Hsp47 inhibitor has developed into collaborating research with pharmaceutical companies and the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), and was adopted by ACceleration Transformative research for Medical Innovation (ACT-M) of Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Aiming for clinical application, our research on Hsp47-collagen interaction also integrates *in vitro* structure- activity relationship, in-cell inhibitory activity evaluation and *in vivo* efficacy evaluation.

**2: Maintenance of ER homeostasis through the crosstalk among Protein Quality Control, Redox regulation, and Ca<sup>2+</sup> flux.** We identified ERdj5 as a disulfide-reductase in the ER. ERdj5 forms the supramolecular complex with EDEM and BiP, and activates the degradation of proteins misfolded in the ER by cleaving the disulfide bonds of misfolded proteins and facilitating the retrograde transport of these proteins from the ER lumen into the cytosol, where they are degraded by the ubiquitin-proteasome system, which is called as ERAD (R. Ushioda *et al., Science* 2008; M. Hagiwara *et al. Mol. Cell* 2011; R.Ushioda et al. *Mol. Biol. Cell* 2013) .

We found that ERdj5 cleaves the disulfide bond of SERCA2b, a Ca<sup>2+</sup> pump on the ER membrane, and regulates its function. Additionally, ERdj5 senses the Ca<sup>2+</sup> concentration in the ER and regulates the interaction with SERCA2b. It suggests that redox activity of ERdj5 is involved not only in protein quality control but also in Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the ER (R. Ushioda *et al., PNAS* 2016). Furthermore, Inaba group (Tohoku Univ.) and we elucidated the structure of SERCA2b (Inoue et al. *Cell Rep.* 2019). This information may help to understand the activation mechanism of SERCA2b pump through ERdj5. On the other hand, we have revealed the mechanism of the electron transfer to ERdj5 from the nascent chain.

**3. Functional analysis of a novel protein, mysterin.** We demonstrated that mysterin participates in the physiological angiogenesis during zebrafish embryogenesis (#Liu, #Morito et al., *PLOS ONE*, 2011; Kotani, \*Morito et al, *Sci Rep.* 2015) and that mysterin forms a huge toroidal oligomer and changes its overall structure through ATP-binding and hydrolysis (Morito et al., *Sci Rep.* 2014). However, mysterin's physiological and pathological functions in cells remain largely unclear. We explored mysterin binding proteins expecting their functional correlation with mysterin, and found that a deubiquitylating enzyme USP15 deubiquitylates and stabilizes mysterin in an isoform specific manner (Kotani, \*Morito et al, *Sci Rep.* 2017). Moreover, we

recently identified its significant involvement in lipid metabolism in cells. This function is largely impaired by moyamoya disease mutations (Sugihara, \*Morito et al., *J Cell Biol*, in press).

#### 4. 論文、著書など

S.Ito, M.Saito, M.Yoshida, K.Takeuchi, T.Doi & K.Nagata : A BRET - based assay reveals collagen - Hsp47 interaction dynamics in the endoplasmic reticulum and small-molecule inhibition of this interaction. *J Biol. Chem.* in press

M.Yoshida, M.Saito, S.Ito, K.Ogawa,N.Goshima, K.Nagata&T.Doi : Structure-Activity Relationship Study on Col-003,a Protein-Protein Interaction Inhibitor between Collagen and Hsp47. *Chem.Pharm.Bull.* in press

S.Ito & K.Nagata : Roles of the endoplasmic reticulum-resident, collagen-specific molecular chaperone Hsp47 in vertebrate cells and human disease. *J Biol. Chem.* In press

R.Ushioda & K.Nagata : Redox-Mediated Regulatory Mechanisms of Endoplasmic Reticulum Homeostasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology "Protein Homeostasis SECOND EDITION"* Cold Spring Harbor Laboratory press in press

M. Inoue, N. Sakuta, S. Watanabe, Y. Zhang, K. Yoshikae, R. Ushioda, Y. Kato, J. Takeda, T. Tsukazaki, K. Nagata & K. Inaba : Structural Basis of Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2b Regulation via Transmembrane Helix Interplay. *Cell Rep.* in press

M. Sugihara, D. Morito, S. Ainuki, Y. Hirano, K. Ogino, A. Kitamura, H. Hirata & K. Nagata : The AAA+ ATPase/ ubiquitin ligase mysterin cytoplasmic lipid droplets *J. Cell. Biol.* in press

S. Hirayama, M. Sugihara, D. Morito, S. Iemura, T. Natsume, K. Nagata : Nuclear export of ubiquitinated proteins via the UBIN-POST system *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115(18):E4199-4208 (2018)

P. Sasikumar, KS. AlOuda, W.J. Kaiser, LM. Holbrook, N.Kriek, AJ. Unsworth, AP. Bye, T. Sage, R. Ushioda, K. Nagata, RW. Farndale, JM.Gibbins : The chaperone protein HSP47: a platelet collagen binding protein that contributes to thrombosis and hemostasis *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 16: 1–14 (2018)

C. Caba, Hyder A. Khan, J. Auld, R. Ushioda, K. Araki, K. Nagata, B. Mutus : Conserved Residues Lys57 and Lys401 of Protein Disulfide Isomerase Maintain an Active Site Conformation for Optimal Activity: Implications for Post-translational Regulation *Frontiers in Molecular Biosciences* 10.3389 (2018)

A. Kitamura, Y. Ishida, H. Kubota, CG. Pack, T. Homma, S. Ito, K. Araki, M. Kinjo, K. Nagata : Detection of substrate binding of a collagen-specific molecular chaperone HSP47 in solution using fluorescence correlation spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun.* 497:279-284 (2018)

D. Sepulveda, D. Rojas-Rivera, DA. Rodríguez ,J. Groenendyk, A. Köhler,C. Lebeau-pin,S. Ito, H. Urra, A. Carreras-Sureda, Y. Hazari, M. Vasseur-Cognet, MMU. Ali,E. Chevet,G. Campos, P. Godoy,T. Vaisar, B. Bailly-Maitre, K. Nagata, M. Michalak,J. Sierralta,C. Hetz. : Interactome Screening Identifies the ER Luminal Chaperone Hsp47 as a Regulator of the Unfolded Protein Response Transducer IRE1  $\alpha$ . *Mol Cell.* , 69:238-252 (2018)

伊藤進也、永田和宏 : Hsp47 (コラーゲン特異的分子シャペロン) - 線維化治療の標的因子として. 医学のあゆみ「蛋白質代謝医学- 構造・機能の研究から臨床応用まで」(医歯薬出版) Vol.267, No13, p.941-947 (2018)

潮田亮 : 蛋白質品質管理のための小胞体関連分解. 医学のあゆみ「蛋白質代謝医学 - 構造・機能の研究から臨床応用まで」(医歯薬出版) Vol.267, No13, p.1034-1040

潮田亮 : レドックス制御による小胞体恒常性維持機構の解明. 実験医学増刊号 (羊土社) p79-86 (2018)

森戸大介：ミステリン - もやもや病の責任遺伝子産物. 医学のあゆみ「蛋白質代謝医学 - 構造・機能の研究から臨床応用まで」(医歯薬出版) Vol.267, No13, p1105-1110 (2018)

永田和宏、栴島健治：鍛えよ、知の体力を. 週刊医学界新聞 (医学書院) 第 3297 号 (2018)

永田和宏：cell Stress and Proteostasis Dysfunction in Aging and Disease. ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム 30th ニュースレター (日本医療研究開発機構) p13-15 (2018)

## 5. 学会発表など

### 招待講演

永田和宏：細胞内ストレス防御の分子機構. 新学術領域研究「予防を科学する炎症細胞社会学」公開シンポジウム (特別講演)、東京都、2018.02.09

Kazuhiro Nagata：Role of ER J protein for the maintenance of ER homeostasis. International workshop of CSSI, Gdansk (Poland), 2018.4.6

Kazuhiro Nagata：Redox-mediated regulation of ER homeostasis. Cold Spring Harbor Meeting "Protein Homeostasis in Health and Disease", Cold Spring Harbor(USA), 2018.4.20

永田和宏：タンパク質品質管理機構の破綻：加齢と病態. 第 60 回日本老年医学会学術集会 (特別講演)、京都市、2018.06.14

Kazuhiro Nagata：ERdj5 as a master regulator of the ER homeostasis: crosstalk of Ca<sup>2+</sup> and redox homeostasis. FASEB Meeting "Protein Research Conferences", Bonaventure(USA), 2018.07.28

Kazuhiro Nagata：Nascent polypeptide as a source of reductive power in the ER. International Symposium "Proteins: from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27

### 学会発表

森戸大介：Physiological and pathological functions of moyamoya disease-associated gene mysterin. 第327回熊本大学発生医学研究所セミナー、熊本市、2018.1.31 (口頭発表)

潮田亮：ジスルフィド還元酵素による小胞体恒常性維持機構の解明. 第1回ユビキチン研究会、東京、2018.01.19 (口頭発表)

葛西綾乃、山本洋平、瀧野友愛、杉原宗親、上田洋行、梅本哲雄、濱崎万穂、佐藤美由紀、佐藤健、八田知久、Richard I.Morimoto、夏目徹、荒井律子、和栗聡、吉森保、Shoshana Bar-Nun、永田和宏：Turnover of ERdj8 through the endoplasmic reticulum associated degradation regulates the size of autophagosomes. 第1回ユビキチン研究会、東京、2018.01.18 (口頭発表)

Ryo Ushioda：Maintenance of ER Homeostasis through Disulfide Reductase Erdj5. 東京工業大学化学生命科学研究国際フォーラム、東京都、2018.03.5 (口頭発表)

Ryo Ushioda：Maintenance of ER homeostasis through disulfide reductase ERdj5. International workshop of CSSI, Gdansk (Poland), 2018.4.6 (口頭発表)

Daisuke Morito：Structure and Function of AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Kyoto, 2018.04.22-26

潮田亮：小胞体ジスルフィド還元酵素 ERdj5 の還元ドナーの探索. 平成 30 年度生理学研究所研究会、岡崎市、2018.04.26 (口頭発表)

山下龍志、潮田亮、永田和宏：小胞体還元酵素 ERdj5 の欠損はミトコンドリアの断裂を引き起こす. 平成 30 年度生理学研究所研究会、岡崎市、2018.04.26 (ポスター優秀発表賞)

藤井唱平、潮田亮、永田和宏：レドックス依存的な小胞体カルシウムチャネルの動態解析. 新学術研究「新生鎖の生物学」第5回若手ワークショップ、蔵王市、2018.05.14-15

上垣日育、潮田亮、永田和宏：新生鎖による小胞体還元力導入機構の解明. 新学術研究「新生鎖の生物学」第5回若手ワークショップ、蔵王市、2018.05.14-15

葛西綾乃、永田和宏：小胞体ミスフォールドタンパク質の選択的オートファジー分解. 第70回日本細胞生物学会、第51回日本発生生物学会合同大会、東京都、2018.06.05-08

伊藤進也：コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能解析. 京都バイオ計測センター研究交流発表会、京都市、2018.06.21（口頭発表）

伊藤進也、永田和宏：小胞体内におけるコラーゲンとその特異的分子シャペロン間の相互作用の検出と阻害. 第18回日本蛋白質科学会年会、新潟市、2018.06.26-28

Ayano Kasai, Yo-hei Yamamoto, Tomoe Takino, Richard I. Morimoto, Mlyuki Sato, Ken Sato and Kazuhiro Nagata : Physiological role of a novel ER membrane protein, ERdj8, which determines the size of autophagy. FASEB Meeting "Protein Research Conferences", Bonaventure(USA), 2018.07.22-27

Riyuji Yamashita, Ryo Ushioda, Kazuhiro Nagata : Deficiency of ER-resident reductase ERdj5 causes disruption of Mitochondrial morphology. FASEB Meeting "Protein Research Conferences", Bonaventure (USA), 2018.07.22-27

Ryo Ushioda, Kaiku Uegaki, Kazuhiro Nagata : Nascent chain as Electron donor for disulfide reductase in the ER. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Daisuke Morito, Shiori Ainuki, Munechika Sugihara and Kazuhiro Nagata : The unique AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin is involved in the cellular fat metabolism. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Shinya Ito, Koji Ogawa, Koh Takeuchi, Masahito Yoshida, Takatsugu Hirakawa, Takayuki Doi, Naoki Goshima, Tohru Natsume and Kazuhiro Nagata : A small-molecule compound inhibits a collagen-specific molecular chaperone Hsp47 and could represent a potential remedy for fibrosis. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Shohei Fujii, Ryo Ushioda and Kazuhiro Nagata : Distinct cysteine pairs contribute to assembly and regulation of ins(1,4,5)P3 receptors. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Chika Tsutsumi, Kaiku Uegaki, Riyuji Yamashita, Ryo Ushioda and Kazuhiro Nagata : Zinc-dependent functional switching of ERp18, a novel ER thioredoxin. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Riyuji Yamashita, Ryo Ushioda and Kazuhiro Nagata : Deficiency of ER-resident reductase ERdj5 causes disruption of Mitochondrial morphology. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Shiori Ainuki, Daisuke Morito, Munechika Sugihara and Kazuhiro Nagata : Regulation of lipid metabolism by 591 kDa AAA+ ATPase/ubiquitin ligase, and its impairment by moyamoya disease mutations. International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave", Hieizan, 2018.08.27-29

Shohei Fujii, Ryo Ushioda and Kazuhiro Nagata : Distinct cysteine pairs contribute to assembly and regulation of ins(1,4,5)P3 receptors. The 15<sup>th</sup> International Meeting of the European Calcium Society, Hamburg, 2019.9.10-13

Shinya Ito, Kazuhiro Nagata : Collagen-specific molecular chaperone Hsp47 would be a therapeutic target for fibrotic diseases. 19<sup>th</sup> Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Kyoto, 2018.09.11

山下龍志、潮田亮、永田和宏 : Deficiency of ER-resident reductase ERdj5 causes disruption of

Mitochondrial morphology. 線虫研究の未来を考える会、三島市、2018.09.14-15

伊藤進也、永田和宏：コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能制御. 第 13 回小胞体ストレス研究会、宮崎市、2018.11.16-17 (口頭発表)

潮田亮、上垣日育、永田和宏：酸化的環境で還元反応の場を提供する新生鎖の役割. 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜市、2018.11.28-30

## 6. その他特記事項

### 1) 外部資金

科学技術振興機構 CREST 「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」

課題名：小胞体恒常性維持機構：Redox,  $Ca^{2+}$ , タンパク質品質管理のクロストーク、研究代表者：永田和宏、取得年度：2013-2018 年

科学研究費補助金・基盤研究 A

課題名：小胞体における活性酸素除去に関わる新たな分子機構の解明、研究代表者：永田和宏、取得年度：2018-2021 年

日本医療研究開発機構 (AMED) 産学連携医療イノベーション創出プログラム・基本スキーム (ACT-M)

課題名：コラーゲン分泌阻害低分子による抗線維化薬、研究代表者：永田和宏、取得年度：2018-2020 年

武田科学振興財団・特定研究助成 [1]

課題名：細胞機能発現制御におけるオルガネラ恒常性とクロストークの重要性、研究代表者：永田和宏、取得年度：2015-2018 年

資生堂

研究代表者：永田和宏、取得年度：2017-2019 年

大塚製薬

研究代表者：永田和宏、取得年度：2017-2018 年

バイエル薬品

研究代表者：永田和宏、取得年度：2018 年

科学研究費補助金・新学術領域「新生鎖の生物学」

課題名：新生鎖による小胞体レドックス制御—新生鎖による還元力の獲得、研究代表者：潮田亮、取得年度：2017-2018 年

科学研究費補助金・新学術領域「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」

課題名：レドックスゾーンで切り拓く小胞体恒常性維持、

研究代表者：潮田亮、取得年度：2018-2019 年

科学研究費補助金・基盤研究 C

課題名：レドックス制御によるカルシウム恒常性維持機構、研究代表者：潮田亮、取得年度：2018-2020 年

加藤記念バイオサイエンス振興財団



課題名：小胞体における還元ネットワークの構築とその制御、研究代表者：潮田亮、取得年度：2018-2019年

東北大学 CORE ラボ共同研究

課題名：レドックス制御による小胞体恒常性維持機構の解明、研究代表者：潮田亮、取得年度：2018年

科学研究費補助金・若手研究

課題名：タンパク質間相互作用の新規 in vivo 検出法、研究代表者：伊藤進也、取得年度：2018-2019年

科学研究費補助金・特別研究員奨励費

課題名：小胞体ジスルフィド還元酵素 ERdj5 の還元メカニズムの還元、研究代表者：上垣日育、取得年度：2017-2019年

科学研究費補助金・特別研究員奨励費

課題名：TMX4 を中心とする小胞体膜近傍での還元ネットワークの解明、研究代表者：堤智香、取得年度：2018-2020年

## 2) 知財権等

該当なし

## 3) 学外活動

永田和宏：九州大学オルガネラホメオスタシス研究センター 客員教授

永田和宏：盛岡大学 客員教授

永田和宏：文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域「新生鎖の生物学」アドバイザー

永田和宏：文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域「ケモテクノロジーが拓くユビキチンフロンティア」外部評価委員

永田和宏：文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」外部評価委員

永田和宏：文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域「予防を科学する炎症細胞社会学」外部評価委員

永田和宏：ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞審査員

永田和宏：安田記念医学財団 理事

永田和宏：大隅基礎科学創成財団 評議員

永田和宏：生命誌研究館 顧問

永田和宏：Genes to Cells, Associate Editor

永田和宏：Cell Structure and Function, Associate Editor

永田和宏：Scientific Reports, Editor

永田和宏：DNA and Cell Biology, Editor

永田和宏：Cell Stress Society International, Senior Fellow

永田和宏：日本細胞生物学会 幹事、代議員、常任編集委員、名誉会員

永田和宏：日本生化学会 評議員

永田和宏：日本結合組織学会 評議員

永田和宏：京都府立嵯峨野高等学校「スーパーサイエンスハイスクール」学術顧問および運営委員会委員長

永田和宏：京都創生百人委員会 委員

永田和宏：人間文化研究機構情報発信センター 運営委員会委員

4) 受賞等

Riyuji Yamashita, Ryo Ushioda, Kazuhiro Nagata :  
Deficiency of ER-resident reductase ERdj5 causes disruption of Mitochondrial morphology.  
FASEB Meeting "Protein Research Conferences", Bonaventure(USA), 2018.07.22-27 (優秀ポスター  
一賞受賞)

