

# 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をもと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、以下の4つの主要なプロジェクトについて研究を進めている。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、それぞれ投稿の準備にかかっている。

### 1) コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の機能解析

コラーゲン合成においてコラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 は必須の役割を果たしている。Hsp47 はまた肝硬変などの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。継続して阻害剤の探索を行っており、その候補化合物を見つけ、特許を取得している。また新たなスクリーニング系の開発も同時に進めており、このプロジェクトは製薬会社との共同研究に発展している。Hsp47 は我々が発見し、長年研究を続けてきたタンパク質であるが、近年の進展も含めこれまでの Hsp47 研究の知見をまとめ、総説として発表した。

### 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 ERdj5 という還元酵素が重要な役割を果たしていることをすでに報告したが、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。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。

### 3) 新規小胞体膜因子によるオートファゴソームの大きさの制御機構の解明

オートファジーは細胞内のタンパク質やオルガネラそのものを分解処理する機構である。近年我々は、新規のオートファジーの制御タンパク質である ERdj8 を発見した。本年一年間でこの ERdj8 の役割に関する研究が著しく進展し、ERdj8 がオートファゴソームの大きさを調節すること、そのことによって大きな分解基質の包み込みに必須であることを明らかにすることができた。本研究によって、研究員の山本洋平は、国際学会で口頭発表に選出された。

### 4) モヤモヤ病感受性遺伝子ミスチリンの機能解析

モヤモヤ病は日本人に多い脳血管疾患であり、一部に家族性の発症が認められるが、我々は初めての確実な遺伝因子として新規の巨大遺伝子ミスチリンをクローニングした (PLOS ONE, 2011)。これまで、ミスチリンが 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などを明らかにしてきたが (Sci Rep 2014, 2015)、今年度、ミスチリン結合タンパク質探索から見つかった USP15 とミスチリンの機能相関について明らかにした (Sci Rep, in press)。

## 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

近年、コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47 の変異がヒトやイヌで骨形成不全症を引き起こすことが報告された。我々は OI の原因となる Hsp47 変異体の分子の特性を調べた結果、変異による Hsp47 の量の減少だけではなく、分子シャペロンとしてコラーゲンの合成に必須となるコラーゲンへの結合能の減少もまた骨形成不全症を引き起こす原因の一つであることが考えられた (S.Ito, K.Nagata Biochem Biophys Res Commun. 2016)。

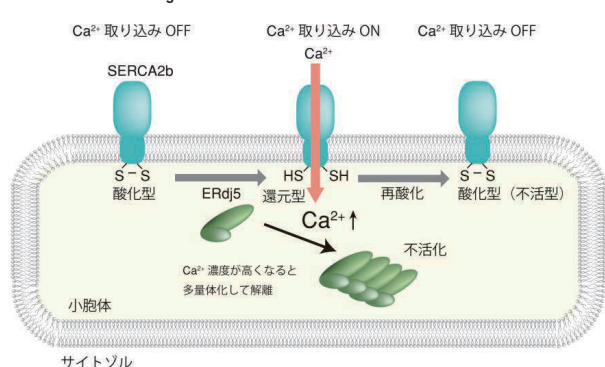
分泌タンパク質は小胞体で合成された後、ER exit site より COPII 輸送小胞に詰め込まれ、積み荷として運ばれていくが、プロコラーゲンの分泌は、その分子サイズが巨大であることから、通常の COPII 小胞には入りきらず、特殊な経路によって運ばれると考えられてきた。最近、ER exit site において TANGO1 というタンパク質が巨大な COPII 小胞形成を助け、コラーゲンの分泌に関与することが明らかになりつつある。我々は共同研究により、Hsp47 が TANGO1 に結合する事で、コラーゲンの輸送にも重要な働きをしている事を示唆するデータを報告した (Y. Ishikawa et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2016)。

また、我々は Hsp47 の機能阻害を目的とし、Hsp47 とコラーゲンの相互作用を阻害する化合物の探索から、既に Hsp47 阻害化合物を得ていたが(特許取得済み)、今回、スクリーニング過程の再検討を行い、前回とは異なる構造式で特異性が向上した化合物を得た。このプロジェクトは製薬会社との共同研究に発展し、特許取得、論文投稿準備中である。Hsp47 は我々が発見し、長年研究を続けてきたタンパク質であるが、これまでの Hsp47 研究の知見をまとめ、総説として発表した (S.Ito, K.Nagata Semin Cell Dev Biol. in press)。

### 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 は小胞体で末期的に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じ、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)。また ERdj5 の還元メカニズムを解明するため ERdj5 の結合タンパク質の同定を行い、候補分子の同定に成功した。その中で、新規の小胞体チオレドキシン様タンパク質に着目し、in vitro および in vivo 解析を行い、新たな機能と特筆すべき機能調節機構を発見した。

### 3) 新規小胞体膜因子によるオートファゴソームの大きさの制御機構の解明

オートファジーは細胞内の大規模分解系の一つであり、恒常的に細胞内に生じる不良タンパク質や細胞小器官のクリアランスに大きく寄与している。近年、オートファジー分解に必要な膜成分が小胞体とミトコンドリアのコンタクトサイト (MAM) から生じることが報告され、MAM がオートファジーにおいて重要な役割を持つことが明らかになってきた。これまでに我々は小胞体膜に局在する新規タンパク質である ERdj8 をクローニングし、さらにそれが MAM に局在している結果を得ていた。さらに詳細な解析を行ったところ ERdj8 はオートファゴソームの大きさを制御することが見出された。すなわち初めてのオートファゴソームのサイズを制御する因子である。現在これまでの結果に関して

論文投稿の準備を行っている。今後、この ERdj8 のさらなる機能解析を行うことで、オートファジーの制御における新たな小胞体の概念を提案していきたい。

#### 4) モヤモヤ病感受性遺伝子ミステリンの機能解析

ミステリンの酵素活性、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、一方でミステ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、ミステリン結合タンパク質の探索を行ってきたが、その1つである脱ユビキチン化酵素 USP15 に着目して研究を行った。その結果、2種類ある USP15 アイソフォームのうち、インタークラスター領域が29アミノ酸長いアイソフォームが主にミステリンを認識し、脱ユビキチン化することによって、ミステリンを安定化し、発現レベルの維持に寄与していることが明らかとなり、誌上発表を行った (Kotani, Morito et al, Sci Rep, in press)。

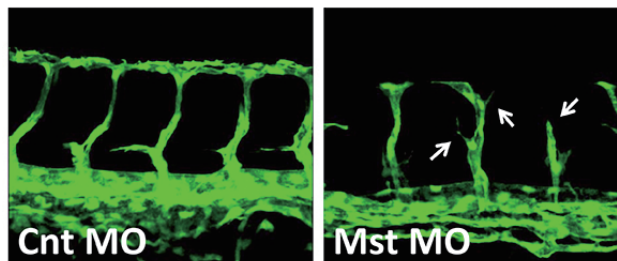


図 ミステリンの発現を抑制すると、ゼブラフィッシュ体幹部血管の形成不全が引き起こされる。

### 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 four major research projects:

#### 1) Functional analysis of collagen-specific molecular chaperone Hsp47

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder characterized by fragile bones. Mutations in collagen specific molecular chaperone Hsp47, specifically L78P and L326P, lead to OI, yet these mutants are not fully characterized. We found that both Hsp47 mutants were structurally unstable and the collagen-binding ability of the mutants was significantly lower than that of the wild type. Thus, the molecular mechanism causing OI might not alone be a decrease in the amount of soluble Hsp47 in the ER but also a loss in the ability of Hsp47 to bind collagen and in chaperoning the procollagen folding (S.Ito, K.Nagata Biochem Biophys Res Commun. 2016).

Secretory proteins are biosynthesized in the ER and transported via the Golgi apparatus. The coat protein complex II (COPII) transport vesicles are about 60 – 90 nm in diameter. However, collagen molecules are much larger, up to several hundreds of nm. Therefore, special COPII vesicles are required to coat and transport these molecules. The transmembrane protein TANGO1 facilitates loading of collagens into special vesicles. Our collaborators and we identify Hsp47 as a guide molecule directing collagens to special vesicles by interacting with TANGO1 (Y. Ishikawa et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2016). And we reviewed the role of Hsp47 in collagen folding in cells, the importance of Hsp47 in mouse development, and the clinical relevance of Hsp47 in various collagen-related diseases such as fibrosis (S.Ito, K.Nagata Semin Cell Dev Biol. in press) .

#### 2) Maintenance of ER homeostasis through the crosstalk among Protein Quality Control, Redox regulation and $\text{Ca}^{2+}$ flux

We identified ERdj5 as a disulfide-reductase in 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 by facilitating the retrograde transport of these proteins from the ER lumen into

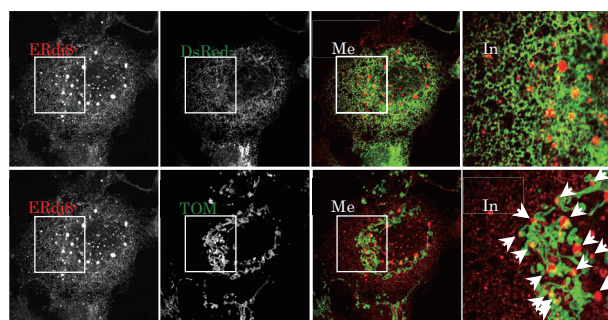


the cytosol, where they are degraded by ubiquitin-proteasome system, which is called as ERAD (R. Ushioda et al., Science 2008; M. Hagiwara et al. Mol. Cell 2011; R. Ushioda et al. Mol. Biol. Cell 2013) .

We found that ERdj5 cleaves the disulfide bond of SERCA2, a  $\text{Ca}^{2+}$  pump on ER membrane, and regulates its function. Additionally, ERdj5 senses the  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in the ER and regulates the interaction with SERCA2. It suggests that redox activity of ERdj5 is involved not only in protein quality control but also in  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in the ER (R. Ushioda et al., PNAS 2016). Furthermore, we screened the interaction partner of ERdj5 to declare redox source of ERdj5. We focused on novel ER resident Thioredoxin interacting with ERdj5. We declared its new function and unique regulatory mechanism for ER redox homeostasis.

### 3) ERdj8 regulates the size of auto-phagosomes to degrade large autophagytic targets

Non-selective and selective autophagy promote the degradation of several sizes of autophagytic targets, and are also closely linked to several human diseases. Isolation membrane, which is a source of autophagosome, promotes the engulfment of autophagic targets of different sizes, from small protein aggregates to large organelles, by regulating the extension of its own membrane. However, the underlying



ERdj8 は小胞体 (DsRed-KDEL) とミトコンドリア

(Tomm20) と共局在する新規の DnaJ タンパク質である。

矢印はミトコンドリアに局在する ERdj8 を示す。

regulatory mechanisms remain unexplained. Here we show that an ER-localized membrane protein, ERdj8, controls the size of autophagosomes through the regulation of isolation membrane extension as to allow engulfment of large autophagic targets. We show in mammalian cells that downregulation of ERdj8 generates small autophagosomes that fail to engulf the large autophagic targets such as 3  $\mu\text{m}$  latex beads (Lysophagy) and damaged mitochondria (Mitophagy), even though small autophagic targets such as 1  $\mu\text{m}$  latex beads and p62 were not affected. Consistently, knockdown of dnj-8 (Caenorhabditis elegans ERdj8 homologue) in worm

causes the accumulation of mitochondria in muscle, despite the complete elimination of the small sperm-derived paternal mitochondria. To conclude, the regulation of the autophagosomal size via ERdj8 is essential for the degradation of large autophagic targets and control the intracellular homeostasis.

**4) 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 function in cells remains 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).

## 4. 論文、著書など

R. Ushioda, A. Miyamoto, M. Inoue, S. Watanabe, M. Okumura, K. Maegawa, K. Uegaki, S.i Fujii, Y. Fukuda, M. Umitsu, J. Takagi, K. Inaba, K. Mikoshiba, K. Nagata : Redox-assisted regulation of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in the endoplasmic reticulum by disulfide reductase ERdj5 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 113(41):E6055E6063 (2016)

- Y.Ishikawa, S.Ito, K.Nagata, L.Y.Sakai,H.Bachinger : Intracellular mechanisms of molecular recognition and sorting for transport of large extracellular matrix molecules. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 113(41): E6036–E6044 (2016)
- S. Ito, K. Nagata Mutants of collagen-specific molecular chaperone Hsp47 causing osteogenesis imperfecta are structurally unstable with weak binding affinity to collagen Biochem Biophys Res Commun. 469(3):437-442 (2016)
- D.J. Klionsky, K.Nagata, R.Ushioda et al : Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring Autophagy(3<sup>rd</sup> edition) Autophagy 2(12):1-222 (2016)
- S. Ito & K. Nagata : Biology of Hsp47 (Serpin H1), a collagen-specific molecular chaperone. Seminars in Cell and Developmental Biology in press.
- K. Araki, R. Ushioda, H. Kusano, R. Tanaka, T. Hatta, K. Fukui, K. Nagata & T. Natsume  
A crosslinker-based identification of redox relay targets. Anal Biochem in press.
- Y. Kotani, D. Morito, K. Sakata, S. Ainuki, M. Sugihara, T. Hatta, SI Iemura, S. Takashima, T. Natsume and K. Nagata : Alternative exon skipping biases substrate preference of the deubiquitylase USP15 for mysterin/RNF213, the moyamoya disease susceptibility factor. Scientific Reports in press
- D. Morito and K. Nagata : Physiological Role of Mysterin/RNF213 in Zebrafish. Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine, Part III in press.
- D. Morito and K. Nagata : Molecular Biology of Mysterin/RNF213 Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine, Part III in press.
- K. Maegawa, S. Watanabe, K. Noi, M. Okumura, Y. Amagai, M. Inoue, R. Ushioda, K. Nagata, T. Ogura & K. Inaba : The highly dynamic nature of ERdj5 is key to efficient elimination of aberrant protein oligomers through ER-associated degradation. Structure in press.

## 5. 学会発表など

### 招待講演、シンポジウム等

Kazuhiro Nagata : ERdj5 and ERdj8 – Regulation of proteostasis and calcium homeostasis in the ER and negative regulation of autophagy. Cold Spring Harbor Meeting, Protein Homeostasis in Health and Disease, Cold Spring Harbor(USA),2016.4.19

永田和宏、山本洋平、潮田亮 : Proteostasis と Autophagy を制御する2つの新規小胞体レドックスタンパク質  
第 68 回日本細胞生物学会大会シンポジウム、京都市、2016.6.17

森戸大介 : モヤモヤ病の鍵因子ミステリンの同定と解析  
第 63 回日本生化学会近畿支部例会、神戸市、2016.5.21  
(平成 28 年度日本生化学会近畿支部奨励賞受賞記念講演)

潮田亮 : 小胞体恒常性維持のためのレドックス制御 酸化ストレス学会シンポジウム、仙台市、2016.8.30-31

Kazuhiro Nagata : Nascent polypeptide as a source of electrons for the reductive force of ERdj5. Nascent Chain Biology International Symposium, Yamanashi (Japan),2016.9.2

Ryo Ushioda: ERdj5-mediated ER homeostatic mechanism 日本生化学会シンポジウム、仙台、2016.9.26

Denisse Sepulveda, Diego Rojas-Rivera, Andres Kholer, Shinya Ito, Hery Urrea, Amado Carreras, Kazuhiro Nagata, Jimena Sierralta and Claudio Hetz : HSP47: a novel regulator of the Unfolded Protein Response 日本生化学会シンポジウム、仙台、2016.9.26

永田和宏 : タンパク質品質管理機能の破綻と病態 脳心血管抗加齢研究会 2016、東京都、2016.12.18

潮田亮 : 還元酵素ERdj5を介した小胞体恒常性維持機構 京都大学第21回BNTセミナー、京都市、2017.12.20

### 学会発表

Yohei Yamamoto, Tomoe Takino, Munechika Sugihara, Kohei Hanafusa, Maho Hamasaki, Miyuki Sato, Ken Sato, Richard

I. Morimoto, Tamotsu Yoshimori, Shoshana Bar-Nun, Kazuhiro Nagata : A novel ER membrane protein, ERdj8, localizing at ER-mitochondria contact site as a negative regulator for macro-autophagy 第2回4大学1研合同研究会、京都市、2016.1.11-12 (口頭発表)

Shohei Fujii, Ryo Ushioda, Kazuhiro Nagata : ER-resident redox proteins regulate calcium homeostasis. 第2回4大学1研合同研究会、京都市、2016.1.11-12 (口頭発表)

Kaiku Uegaki, Chika Tsutsumi, Ryo Ushioda, Kazuhiro Nagata : Novel ER-resident Thioredoxin, ERp18 scavenges Ero1-generated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 第2回4大学1研合同研究会、京都市、2016.1.11-12 (口頭発表)

Yohei Yamamoto, Tomoe Takino, Munechika Sugihara, Kohei Hanafusa, Maho Hamasaki, Miyuki Sato, Ken Sato, Richard I. Morimoto, Tamotsu Yoshimori, Shoshana Bar-Nun, Kazuhiro Nagata : A novel ER membrane protein, ERdj8, localizing at ER-mitochondria contact sites is a negative regulator for macro-autophagy Cold Spring Harbor Meeting, Protein Homeostasis in Health & Disease, Cold Spring Harbor(USA), 2016.4.18-22 (口頭発表)

Shohei Fujii, Ryo Ushioda, Kazuhiro Nagata : Four cysteines in the ER-luminal loop of IP3R1 are essential both for the channel formation and for the channel activity Cold Spring Harbor Meeting, Protein Homeostasis in Health & Disease, Cold Spring Harbor (USA), 2016.4.18-22

堤智香、上垣日育、潮田亮、永田和宏 : 新規小胞体チオレドキシンERp18による亜鉛結合依存的な活性制御機構の解明 新学術「新生鎖の生物学」第3回若手ワークショップ、淡路市、2016.5.23-25 (口頭発表)

伊藤進也、杉原宗親、森戸大介、永田和宏 : 小胞体膜タンパク質TMX1のコラーゲン生合成における役割. 第48回日本結合組織学会大会、長崎市、2016.6.24-25 (口頭発表)

堤智香、上垣日育、潮田亮、永田和宏 : 新規小胞体チオレドキシンERp18による亜鉛結合依存的な活性制御機構の解明 第2回細胞生物若手の会、京都市、2016.6.14

上垣日育、潮田亮、永田和宏 : 小胞体内腔還元酵素ERdj5の還元メカニズムの解明. 第2回細胞生物若手の会、京都市、2016.6.14

Ryo Ushioda, Kaiku Uegaki, Chika Tsutsumi, Kazuhiro Nagata : Electron donor for disulfide reductase ERdj5 in ER Nascent Chain Biology International Symposium, Yamanashi (Japan), 2016.9.1-3

Daisuke Morito : Potential facilitating effect of N-terminal ribosome arrest on translation process of long polypeptide Nascent Chain Biology International Symposium, Yamanashi (Japan), 2016.9.1-3 (口頭発表)

Yohei Yamamoto, Ayano Kasai, Tomoe Takino, Munechika Sugihara, Kohei Hanafusa, Tetsuo Umemoto, Maho Hamasaki, Miyuki Sato, Ken Sato, Richard I. Morimoto, Ritsuko Arai, Satoshi Waguri, Tamotsu Yoshimori, Shoshana Bar-Nun and Kazuhiro Nagata : Regulation of autophagosomal size on ER-mitochondria contact site. Nascent Chain Biology International Symposium, Yamanashi (Japan), 2016.9.1-3

伊藤進也、杉原宗親、森戸大介、永田和宏 : 小胞体膜タンパク質TMX1のコラーゲン生合成への関与. 第89回日本生化学会大会、仙台市、2016.9.25-9.27 (ポスターと口頭発表)

潮田亮 : Maintenance for ER homeostasis through disulfide reductase, ERdj5. 第11回小胞体ストレス研究会、岐阜市、2016.10.10-10.11

上垣日育、堤智香、潮田亮、永田和宏 : 新規小胞体酸化還元酵素ERp18の亜鉛イオン依存的活性制御メカニズムの解明 第11回小胞体ストレス研究会、岐阜市、2016.10.10-10.11

森戸大介、永田和宏 : モヤモヤ病AAA+ATPアーゼミステリンの構造と機能. 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム、横浜市、2016.11.30-12.02 (口頭発表)

堤智香、上垣日育、山下龍志、潮田亮、永田和宏 : 新規小胞体チオレドキシン様タンパク質ERp18の亜鉛結合依存的な活性制御 第39回日本分子生物学会年会、横浜市 2016.11.30-12.02

堤智香、上垣日育、山下龍志、潮田亮、永田和宏 : 新規チオレドキシン様タンパク質ERp18の亜鉛結合依存的な活性制御. 第39回日本分子生物学会年会、横浜市、2016.11.30-12.02 (優秀ポスター賞)

大村圭一、奥村正樹、前川憲一、金村進吾、井上道雄、潮田亮、永田和宏、稲葉謙次 : ERdj5とBiPの共役による酸化的フォールディング触媒機構の解明. 第39回日本分子生物学会年会、横浜市、2016.11.30-12.02

柳澤孝俊、井上道雄、作田菜奈美、潮田亮、永田和宏、稲葉謙次 : 小胞体カルシウムポンプSERCA2bの活性制御機構の解析. 第39回日本分子生物学会年会、横浜市、2016.11.30-12.02 (優秀ポスター賞)

山本洋平、瀧野友愛、葛西綾乃、杉原宗親、花房航平、梅本哲雄、濱崎万穂、佐藤美由紀、佐藤健、Richard I. Morimoto、荒井律

子、和栗聡、Shoshana Bar-Nun、吉森保、永田和宏：A novel ER membrane DnaJ Protein, ERdj8 decides the Size of autophagosome. CREST 平成28年度領域会議、京都市、2016.12.15-16

藤井唱平、潮田亮、永田和宏：小胞体レドックスによるカルシウム恒常性維持機構の解明. CREST 平成 28 年度領域会議、京都市、2016.12.15-16

上垣日育、潮田亮、永田和宏：小胞体レドックスによるカルシウム恒常性維持機構の解明. CREST 平成28年度領域会議、京都市、2016.12.15-16

堤智香、上垣日育、山下龍志、潮田亮、永田和宏：新規小胞体チオレドキシン様タンパク質ERp18の亜鉛結合依存的な活性制御 CREST 平成28年度領域会議、京都市、2016.12.15-16

## 6. その他特記事項

### 外部資金

科学研究費補助金・基盤研究S 課題名：レドックス制御による小胞体恒常性維持機構の研究、研究代表者：永田和宏、取得年度：H24-28 年 (5 年)

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基盤技術」 課題名：小胞体恒常性維持機構：Redox,  $\text{Ca}^{2+}$ , 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：H25-30 年 (5 年半)

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：H27-30 (4 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 課題名：線維化疾患治療薬創出のためのコラーゲン分泌阻害化合物スクリーニングシステムの構築 研究代表者：永田和宏、取得年度：H28-29 (2 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：H27-28 年 (2 年)

科学研究費補助金・新学術領域「新生鎖の生物学」 課題名：N末端アレスト配列による巨大新生鎖の翻訳速度調節、研究代表者：森戸大介、取得年度：H27-28 年 (2 年)

科学研究費補助金・基盤研究C 課題名：モヤモヤ病タンパク質ミスチリンの細胞内機能、研究代表者：森戸大介、取得年度：H27-28 年 (2 年)

国立遺伝学研究所「共同研究(B)」 研究課題名：モヤモヤ病関連因子ミスチリンの in vivo 機能解析、研究代表者：森戸大介、取得年度：H28 年 (1 年)

熊本大学発生医学研究所共同研究 研究課題名：モヤモヤ病タンパク質ミスチリンの機能・構造解析 研究代表者：森戸大介、取得年度：H28 年 (1 年)

群馬大学生体調節研究所共同研究 研究課題名：線虫における新規小胞体膜タンパク質 ERdj8 の機能解析および生理的意義の解明 研究代表者：山本洋平、取得年度：H28 年 (1 年)

### 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：日本学会会議（細胞生物学）連携会員

永田和宏：文部科学省 科学研究費助成事業委員会専門委員

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「ユビキチンネオバイオロジー：拡大するタンパク質制御システム」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「オートファジー専門委員会」主査、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：科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）研究領域「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基盤技術」領域アドバイザー

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 : 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 : 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

### 受賞等

森戸大介 : 平成28年度日本生化学会近畿支部奨励賞受賞

堤智香、上垣日育、山下龍志、潮田亮、永田和宏 : 第39回日本分子生物学会年会、優秀ポスター賞受賞

