

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06112

研究課題名(和文) 膜変形タンパク質のプロテオスタシスを基軸とする小胞体の恒常性維持機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of endoplasmic reticulum homeostasis by proteostasis of membrane-shaping proteins

研究代表者

山本 泰憲 (Yamamoto, Yasunori)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30467659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体の恒常性は選択的オートファジー(ER-phagy)により維持されており、小胞体の不要になった領域が膜変形、膜分裂し、隔離膜に包まれて排除される。このため、膜変形タンパク質のプロテオスタシスの立場から小胞体の恒常性を理解することが重要である。本研究では、小胞体膜タンパク質TMCC3が膜変形タンパク質に結合し、ER-phagyに重要な小胞体の三つ又構造(three-way junction)の形成を調節することを明らかにした。小胞体膜タンパク質の隔離膜への選別輸送に関わるアミノ酸配列を同定した。小胞体膜の恒常性を担う脂肪酸伸長サイクルがカルシウムポンプと物理的に連結することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膜変形タンパク質とER-phagyの異常は遺伝性痙性対麻痺と遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーをそれぞれ引き起こす。本研究で発見したTMCC3は膜変形タンパク質に結合し、ER-phagyに重要な小胞体の膜形態を制御する。従って、TMCC3を起点とする膜変形タンパク質のプロテオスタシス異常という視点からこれらの神経疾患の発症機序の理解に繋がる可能性がある。また、カルシウムポンプの異常は遺伝性角化症であるダリエー病を引き起こす。本研究により、ダリエー病が脂肪酸伸長サイクルを介した小胞体膜の恒常性異常と関係する可能性がある。このように本研究成果は学術的にも社会的にも意義が大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Homeostasis of the endoplasmic reticulum (ER) is maintained through selective autophagy termed ER-phagy. ER-phagy is the process in which isolation membranes sequester portions of the ER membrane and deform them into vesicles, resulting in formation of autophagosomes toward turnover of the ER components. Therefore, proteostasis of ER membrane-shaping proteins would be expected to be crucial for the ER homeostasis. In this study, we identified TMCC3 as an ER membrane protein localizing at three-way junctions, the ER subdomains where ER-phagy regulators are concentrated. We revealed that TMCC3 bound to the ER membrane-shaping proteins and regulated formation of the three-way junctions. We found an amino acid sequence that facilitated incorporation of ER membrane proteins into autophagosomes. Besides, we revealed that the fatty acid elongation cycle in the ER membrane, which is involved in homeostasis of the ER membrane, physically associated with the ER calcium pump.

研究分野：生化学

キーワード：小胞体 膜変形タンパク質 オートファジー ER-phagy three-way junction TMCC3 脂肪酸伸長サイクル カルシウムポンプ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小胞体の機能低下は代謝疾患や神経疾患などの深刻な疾患を引き起こすため、小胞体の恒常性維持機構を理解することは重要な課題である。オルガネラの恒常性は選択的オートファジーにより維持されており、小胞体も選択的オートファジーの標的となり、ER-phagy と呼ばれる。しかしながら、ER-phagy には他の選択的オートファジーとは大きく異なる点がある。ミトコンドリアやペルオキシソームの選択的オートファジーではオルガネラ全体が隔離膜に包まれて排除されるが、ER-phagy では小胞体全体が排除されるのではなく、小胞体のごく一部の不要な領域のみが隔離膜に包まれて分裂し、排除される。従って、隔離膜の集積のみで規定される通常の選択的オートファジーとは異なり、ER-phagy では隔離膜の集積に加え、隔離膜に共役して生じる小胞体の局所の膜変形と膜分裂のメカニズムを理解しなければならないが、そのメカニズムは不明である。分子レベルでは、膜変形タンパク質の小胞体膜への動員(膜挿入)、膜安定化因子の不活性化、膜変形タンパク質の ER-phagy 標的部位への集積と膜変形誘導、膜変形タンパク質による小胞体の膜分裂誘導、膜変形タンパク質の分解除去による ER-phagy の終結、の5つの素過程が必要であると考えられるが、このような膜変形タンパク質のプロテオスタシスは不明のままである。

2. 研究の目的

本研究では膜挿入装置、膜変形タンパク質、膜安定化因子に関する独自の知見をツールに、ER-phagy における膜変形タンパク質のプロテオスタシス(膜挿入、集積、膜変形誘導、膜分裂誘導、分解除去)の分子メカニズムを明らかにする。プロテオスタシスを試験管内で再構成し、これをタンパク質と脂質の両方のレベルで直接解析する。得られた知見をもとに、隔離膜に共役して生じる小胞体の局所の膜変形と膜分裂の全容を解明し、膜変形タンパク質のプロテオスタシスの観点から小胞体の恒常性維持機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 免疫染色による小胞体膜タンパク質の局在解析

HA タグをつけた TEX28 ファミリー分子または TMCC3 変異体(TMCC3- Δ CC1、TMCC3- Δ CC2)を、小胞体マーカータンパク質である Sec61 β の GFP 融合タンパク質(GFP-Sec61 β)とともに U2OS 細胞に Effectene(Qiagen)を用いてトランスフェクションし、4%パラホルムアルデヒドで固定後、ジギトニンで膜透過処理して、抗 HA 抗体で免疫染色した。サンプルを共焦点レーザー顕微鏡で観察し、HA 染色と GFP 蛍光を比較解析した。

(2) 免疫沈降法によるタンパク質間相互作用の解析

U2OS 細胞の 1% TritonX-100 抽出物に抗 TMCC3 抗体を加え、protein G-sepharose レジンで免疫沈降した。サンプルを電気泳動後、抗 TMCC3 抗体および各種の小胞体膜タンパク質(atlastin、lunapark、reticulon、CLIMP-63 等)に対する抗体でウェスタンブロットした。TMCC3 の N 末細胞質領域のフラグメント(TMCC3-N)および C 末膜貫通領域のフラグメント(TMCC3-C)を作成した。HA タグをつけたこれらのフラグメントを、Flag タグつき atlastin-1、myc タグつき atlastin-2(myc-atlastin-2)または Flag タグつき p30(Flag-p30)とともに HEK293 細胞にトランスフェクションし、1% TritonX-100 で可溶化後、抗 HA 抗体で免疫沈降し、抗 HA 抗体、抗 Flag 抗体、抗 myc 抗体でウェスタンブロットした。

(3) 小胞体の膜形態の解析

U2OS 細胞に TMCC3 を標的とする silencer select siRNA(Ambion)を Lipofectamine RNAiMAX(Invitrogen)を用いてトランスフェクションし、内在性 TMCC3 をノックダウンした。TMCC3 ノックダウン細胞に GFP-Sec61 β をトランスフェクションして小胞体を可視化した後、共焦点レーザー顕微鏡により細胞辺縁部 $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ の three-way junction の数をカウントした。GFP-Sec61 β とともに myc-atlastin-2 または HA タグをつけた lunapark をトランスフェクションし、抗 myc 抗体または抗 HA 抗体で免疫染色した。同様に three-way junction の数をカウントし、atlastin-2 または lunapark 過剰発現によるレスキュー効果を検討した。

TMCC3 ノックダウン細胞をシート状小胞体のマーカータンパク質 CLIMP-63 に対する抗体及び細胞骨格タンパク質 α チューブリンに対する抗体で免疫染色した。CLIMP-63 の染色像からシート状小胞体の面積を、 α チューブリンの染色像から細胞の総面積を計測し、その面積比を算出することで、シート状小胞体に対する効果を解析した。

U2OS 細胞に Flag-p30 と GFP-Sec61 β をトランスフェクションし、抗 Flag 抗体で免疫染色することで、p30 過剰発現が小胞体の膜形態に与える効果を解析した。

(4) ER-phagy における小胞体膜タンパク質の動態解析

HA タグをつけた TMCC3 および様々な小胞体膜タンパク質(lunapark、TMEM33、SREBP、VAP-A、Sec22c)を、Flag タグをつけた ER-phagy 受容体 Rtn3B とともに U2OS 細胞にトランスフェクションした。細胞を bafilomycin A1 存在下でアミノ酸飢餓条件(Hanks' balanced salt solution)で培養し、ER-phagy を誘導した。抗 HA 抗体、抗 Flag 抗体およびオートファゴソームのマーカータンパク質 LC3 に対する抗体で免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察して小胞体膜タンパク質の ER-phagy における動態を比較解析した。

(5) SERCA2b ATPase 活性の測定

HEK293 細胞を低張溶液で破碎し、遠心分離によりミクロソーム画分を単離した。ミクロソーム

ム画分を 1 mM ATP と混合し、ミクロソームの ATPase 活性により生じた無機リン酸を、ホスホリラーゼによる加リン酸分解を利用した EnzChek phosphate assay kit (Invitrogen) で定量した。ミクロソーム画分に SERCA2b 阻害剤である Thapsigargin を添加した場合と無添加の場合の差分をとることで SERCA2b の ATPase 活性を算出した。

(6) 小胞体カルシウムの定量解析

HEK293 細胞に細胞膜透過性 Fluo4-AM を添加し、細胞質にカルシウムイオン蛍光プローブ Fluo4 をローディングした。Thapsigargin を添加して小胞体から細胞質に放出されたカルシウム量を蛍光プレートリーダーで測定することで、小胞体カルシウム量を間接的に定量した。

Fluo4 をローディングした HEK293 細胞に ATP を添加してプリン受容体を刺激した。細胞質におけるカルシウム量の経時変化を測定することで、SERCA2b によるカルシウムシグナルの終結過程を解析した。

4. 研究成果

(1) 小胞体の three-way junction の形成機構の解明

小胞体はチューブ状とシート状の脂質膜から構成され、チューブが連結することで複雑な網目状の形態をしている。チューブの連結点である三つ又構造は three-way junction と呼ばれ、これまでに three-way junction には、atlastin と lunapark という 2 種類の膜変形タンパク質が特異的に局在することが明らかにされている。Atlastin は膜融合タンパク質であり、2 つのチューブを膜融合し、三つ又状に連結することで three-way junction を形成する。その後、lunapark が連結部の負の膜曲率領域を安定化し、three-way junction の形成が完了する。重要なことに、これらのタンパク質は ER-phagy の調節因子でもある。Atlastin ファミリーのメンバーである atlastin-3 は ER-phagy 受容体として機能し、lunapark はオートファゴソームの形成を調節する。このように three-way junction には ER-phagy 調節因子が濃縮することから、three-way junction に特異的に局在する分子を明らかにすることは、小胞体の恒常性維持機構を理解する上で大変重要である。本研究では、機能未知の小胞体膜タンパク質ファミリーである TEX (testis-expressed) 28 ファミリーに着目し、three-way junction の解析を行った。

TEX28 ファミリーは、TMCC (transmembrane and coiled-coil family) 1、TMCC2、TMCC3、TEX28 の 4 つのメンバーから構成される。各 TEX28 ファミリーメンバーを U2OS 細胞にトランスフェクションし、免疫染色により小胞体における局在を詳細に解析した。その結果、TMCC3 のみが three-way junction に特異的に濃縮して局在し、その他のメンバーは小胞体全体に一樣に局在した。内在性の TMCC3 も同様に three-way junction に特異的に局在した。これらのことから、TMCC3 は第 3 の新しい three-way junction 局在分子であることが明らかとなった。

TMCC3 と小胞体膜変形タンパク質との結合を検討した。U2OS 細胞の TritonX-100 抽出物を抗 TMCC3 抗体を用いて免疫沈降したところ、atlastin-1、atlastin-2 および膜変形タンパク質 reticulon-3 が TMCC3 と共沈降した。TMCC3 の N 末細胞質領域のフラグメント (TMCC3-N) および C 末膜貫通領域のフラグメント (TMCC3-C) を、atlastin-1 または atlastin-2 とともに HEK293 細胞にトランスフェクションして免疫沈降したところ、atlastin-1、atlastin-2 は TMCC3-C と共沈降したが、TMCC3-N とは有意に共沈降しなかった。このことから、TMCC3 は C 末膜貫通領域を介して atlastin と結合していることが明らかとなった。

小胞体の形態形成における TMCC3 の役割を検討した。U2OS 細胞の内在性 TMCC3 を siRNA ノックダウンしたところ、three-way junction の数が顕著に減少し、シート状小胞体が増加した。TMCC3 ノックダウン細胞に atlastin-2 または lunapark を過剰発現し、同様に小胞体の形態を観察した。その結果、atlastin-2 の過剰発現は TMCC3 ノックダウンによる three-way junction 数の減少を部分的に回復した。他方、lunapark の過剰発現にはこのような回復効果はなかった。これらのことから、TMCC3 は atlastin の上流で three-way junction の形成を制御していることが明らかになった。

以上のことから本研究により、TMCC3 が three-way junction に局在する第 3 の新しい小胞体膜タンパク質であり、three-way junction の形成に必須の役割をしていることが明らかとなった。TMCC3 は atlastin に物理的に結合し、その上流因子として機能すること及び、atlastin が GTP 加水分解のエネルギーを利用して膜融合を行う GTPase であることを考慮すると、TMCC3 は atlastin による膜融合段階を促進することで、three-way junction の形成を制御していると考えられた (図 1)。

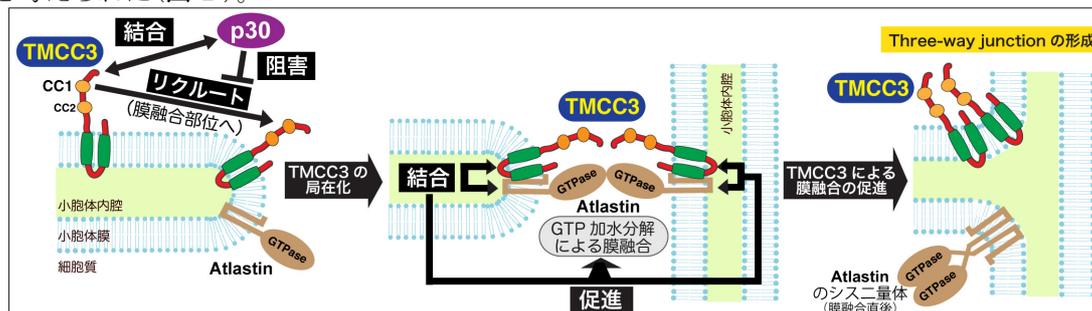


図 1. TMCC3 による Three-way junction の形成機構

TMCC3 の three-way junction への局在化機構を解析した。TMCC3 は細胞質領域に 2 つの coiled-coil ドメインを持つ。N 末側の coiled-coil ドメイン(CC1)を欠失した変異体(TMCC3- Δ CC1)および、C 末側の coiled-coil ドメイン(CC2)を欠失した変異体(TMCC3- Δ CC2)を作成し、U2OS 細胞にトランスフェクションし、免疫染色により three-way junction への局在を比較解析した。その結果、TMCC3- Δ CC2 は野生型 TMCC3 と同様に three-way junction に局在した。他方、TMCC3- Δ CC1 は小胞体全体に様に局在した。このことから、CC1 が three-way junction への局在に必須であることが明らかとなった。免疫沈降により、TMCC3 の細胞質領域に p30 が結合することを見いだした。p30 は CC1 とは異なる領域を介して TMCC3 と結合した。U2OS 細胞に p30 を過剰発現すると小胞体の網目状の膜形態が障害された。GFP 融合 TMCC3 を安定に発現する培養細胞を樹立した。この細胞に p30 を過剰発現すると、GFP-TMCC3 の three-way junction への局在が消失した。以上の結果から、p30 は CC1 を介した TMCC3 の膜融合部位への局在化を阻害することで、atlastin による膜融合を鈍化し、結果として three-way junction の形成を抑制すると考えられた(図 1)。

TMCC3 がどのようにして atlastin による膜融合段階を促進するのかについての詳しい分子機構は不明である。TMCC3 は C 末膜貫通領域を介して atlastin と結合することから、atlastin の N 末細胞質領域の GTPase 活性を制御しているとは考えにくい。Atlastin の C 末膜貫通領域には脂質膜と相互作用する両親媒性ヘリックスがあり、これが膜融合を促進することが知られている。従って、TMCC3 は atlastin の C 末膜貫通領域に結合し、両親媒性ヘリックスの働きを制御することで膜融合を促進している可能性がある。他方、TMCC3 の細胞質領域の CC1 が three-way junction への局在に必須であり、このことは、TMCC3 は atlastin への結合とは無関係に膜融合部位へ局在化することを示している。従って、TMCC3 が CC1 を介して膜融合部位へリクルートされた後、C 末膜貫通領域を介した結合により atlastin を効率的に膜融合部位へ呼び寄せて集積させ、結果として膜融合を促進している可能性も考えられる。これらの問題を明らかにするのは今後の課題であり、人工膜を用いた試験管内再構成を構築して取り組んでいきたいと考えている。

Atlastin や reticulon 等の膜変形タンパク質の遺伝子変異は遺伝性痙性対麻痺を引き起こし、ER-phagy 受容体の遺伝子変異は遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーを引き起こす。本研究で発見した TMCC3 は atlastin 及び reticulon に結合し、atlastin の上流因子として機能することで ER-phagy 調節に重要な小胞体の three-way junction の形成を制御する。従って、TMCC3 を介して 2 つの神経疾患が機能的に結びついている可能性がある。今後、TMCC3 の解析をさらに推し進めることで、TMCC3 を起点とする膜変形タンパク質のプロテオスタシス異常という視点からこれらの神経疾患を理解できる可能性も考えられ、本成果の意義は大きいと考えている。

(2) ER-phagy における小胞体膜タンパク質の選別機構の解明

ER-phagy は小胞体のごく一部の領域を隔離膜に包んで分裂させ、オートファゴソームを形成して排除する。しかしながらこの過程で、隔離膜がどのようにして排除すべき小胞体膜タンパク質と小胞体に留めておくべきものを選別し、排除すべきものを選択的にオートファゴソームに取り込んでいるのかは不明である。このメカニズムの解析を行った。

TMCC3 および既知の小胞体膜タンパク質(lunapark, TMEM33, SREBP, VAP-A, Sec22c)を ER-phagy 受容体 Rtn3B とともに U2OS 細胞にトランスフェクションし、アミノ酸飢餓により ER-phagy を誘導して免疫染色し、これらの小胞体膜タンパク質の ER-phagy における動態を比較解析した。ER-phagy によって小胞体膜から除去されやすい膜タンパク質グループと除去されにくい膜タンパク質グループに分類した後、グループ間で domain swapping した様々なキメラ膜タンパク質を作成し、さらに ER-phagy における動態を解析した。その結果、17 残基からなるアミノ酸配列が小胞体膜タンパク質のオートファゴソームへの取り込みを促進することを見いだした。本解析中に、小胞体からゴルジ体への小胞輸送において、輸送する積み荷を選別するアダプタータンパク質である Sec24C が ER-phagy に必須であることが報告された。このため、同定した 17 残基のアミノ酸配列に Sec24C が結合するかを検討した。HA タグをつけた 17 残基のアミノ酸配列を含むキメラ膜タンパク質(HA-キメラ膜タンパク質)と Flag タグをつけた Sec24C(Flag-Sec24C)を HEK293 細胞にトランスフェクションし、抗 Flag 抗体で Flag-Sec24C を免疫沈降したところ、HA-キメラ膜タンパク質は Flag-Sec24C と共沈降しなかった。従って Sec24C は 17 残基のアミノ酸配列に結合しないことが明らかとなった。これらの結果から、同定した 17 残基のアミノ酸配列の中に ER-phagy におけるオートファゴソームへの選別輸送シグナルが存在すると考えられた。さらに、この選別輸送シグナルには Sec24C とは異なる未知のアダプタータンパク質が結合する可能性が示唆された。

(3) 脂肪酸伸長サイクルとカルシウムポンプの機能関係の解明

小胞体膜を含むすべての脂質膜はリン脂質によって構成されている。リン脂質は炭素数が多い長鎖脂肪酸を構成成分として含み、長鎖脂肪酸は小胞体膜に存在する脂肪酸伸長サイクル(縮合、還元、脱水、還元)の 4 つの反応サイクル)により合成される。他方、ER-phagy の過程では小胞体膜の除去、分解による脂質量の減少が伴うため、小胞体は脂質膜を補填することで恒常性を維持しなければならないが、その分子機構は不明である。そこで本研究では、小胞体における脂肪酸伸長サイクルに着目し、サイクルの最終段階を担う *Trans*-2-エノイル-CoA 還元酵

素(TER)の性状解析を行った。

Strep タグをつけた TER を安定に発現する HEK293 細胞を樹立した。この細胞の TritonX-100 抽出物から strep-Tactin レジンをを用いて strep-TER をプルダウンし、サンプルを電気泳動後、銀染色して strep-TER と共精製されるタンパク質を探索し、質量分析により同定した。その結果、TER に結合するタンパク質として小胞体カルシウムポンプである SERCA2b を得た。TER と SERCA2b の全長組換えタンパク質を作成し、TER が SERCA2b に直接結合することを確認した。また、SERCA2b 阻害剤である Thapsigargin により、TER と SERCA2b の結合が低下した。

HEK293 細胞に TER を過剰発現すると、ミクロソーム画分の SERCA2b の ATPase 活性が低下した。HEK293 細胞の内在性 TER を siRNA ノックダウンしたところ、小胞体内のカルシウム量が増加した。これらの結果から、TER は SERCA2b の ATPase 活性を阻害し、カルシウムポンプ機能を制限していることが明らかとなった。

HEK293 細胞に ATP を添加して G タンパク質共役型受容体であるプリン受容体を刺激し、ホスホリパーゼ C を活性化することで、IP3 による小胞体から細胞質へのカルシウム放出を誘導した。放出後、SERCA2b によりカルシウムが細胞質から小胞体内に再充填される過程を測定したところ、TER ノックダウン細胞はコントロール細胞よりも短時間でカルシウムを小胞体に再充填していた。T 細胞活性化に関わる転写因子 NFAT4 はカルシウムに応答して細胞質から核内に移行する。NFAT4 のカルシウム応答領域と GFP の融合タンパク質(NFAT4-GFP)を HEK293 細胞に導入し、ATP によりプリン受容体を刺激したところ、TER ノックダウンにより NFAT4-GFP の核内移行が阻害された。以上の結果から、TER は SERCA2b を介して細胞質におけるカルシウムシグナルの持続時間を調節していることが明らかとなった。

本研究により、脂肪酸伸長サイクルとカルシウムポンプが小胞体膜上で物理的にも機能的にも連結していることが明らかとなった(図2)。TER はカルシウムシグナルを持続させるために SERCA2b のカルシウムポンプ機能を制限するが(図2)、これとは逆に、カルシウムポンプが脂肪酸伸長サイクルに働きかけている可能性も考えられ、これを明らかにすることは今後の課題である。SERCA2b 遺伝子の変異は遺伝性角化症であるダリエー病を引き起こすことから、ダリエー病が脂肪酸伸長サイクルを介した小胞体膜の恒常性異常に関係する可能性も考えられ、本成果は意義が大きいと考えている。

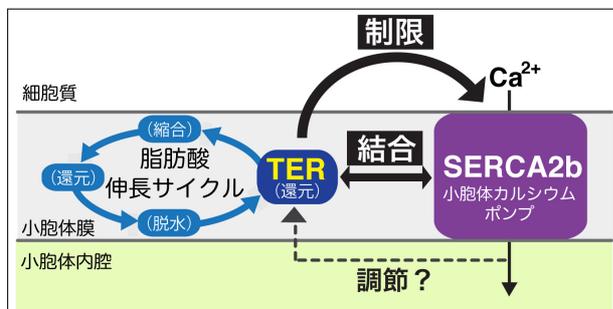


図2. 脂肪酸伸長サイクルとカルシウムポンプの機能関係

図2. 脂肪酸伸長サイクルとカルシウムポンプの機能関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Wisesa, S., Yamamoto, Y., Sakisaka T.	4. 巻 476
2. 論文標題 TMCC3 localizes at the three-way junctions for the proper tubular network of the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 3241-3260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1042/BCJ20190359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajiho, H., Yamamoto, Y., Sakisaka, T.	4. 巻 9
2. 論文標題 CAND1 regulates lunapark for the proper tubular network of the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49542-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Uchida, Y., Yamamoto, Y., Sakisaka, T.	4. 巻 296
2. 論文標題 Trans-2-enoyl-CoA reductase limits Ca ²⁺ accumulation in the endoplasmic reticulum by inhibiting the Ca ²⁺ pump SERCA2b	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2021.100310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梶保 博昭、山本 泰憲、姜 山、匂坂 敏朗
2. 発表標題 小胞体の網目構造を調節する因子の多量体化機構
3. 学会等名 第65回日本生化学会 近畿支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶保 博昭、山本 泰憲、匂坂 敏朗
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼ活性による小胞体網目構造の新しい形態調節機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本 泰憲、匂坂 敏朗	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 624
3. 書名 膜タンパク質工学ハンドブック. 第3編 膜タンパク質 農学・食品への展開. 第8章 哺乳動物における小胞体膜への尾部アンカー型膜タンパク質の挿入機構	

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学医学研究科膜動態学ホームページ http://www.med.kobe-u.ac.jp/membrd/
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関