

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2020～2022

課題番号：20KK0156

研究課題名（和文）小胞体シャペロンによるフォールディング中間体の過渡的認識と制御の構造基盤

研究課題名（英文）Structural basis for recognition and regulation of protein folding intermediate by molecular chaperones in the endoplasmic reticulum

研究代表者

齋尾 智英（SAIO, Tomohide）

徳島大学・先端酵素学研究所・教授

研究者番号：80740802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,400,000円

研究成果の概要（和文）：タンパク質の細胞内動態を制御するシャペロンは、神経変性疾患の治療・予防における新たな作用点としても注目されるが、その作用機序については理解が進んでいない。本研究では、海外共同研究を通して、常磁性プローブを用いた構造解析技術と小胞体内酸化的フォールディング解析技術を取り入れ、シャペロンによるフォールディング中間体認識機構とフォールディング制御機構の解明を目指した研究に取り組んだ。これまでに、シャペロンの多量体化に注目した機能調節メカニズムの解明などについて成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化が一段と進む我が国において、神経変性疾患などの加齢性疾患の予防法・治療法開発への社会的ニーズは一層高まっている。神経変性疾患においては、タンパク質の品質管理機構が乱れ、タンパク質凝集体やアミロイド線維などが沈着する。神経変性疾患の予防法・治療法開発のための基盤として、タンパク質品質管理の分子レベルでのメカニズム解明が待ち望まれている。本研究は、細胞内タンパク質の品質管理において中心的役割を担うシャペロンに着目し、タンパク質品質管理のメカニズム解明に取り組んだ点に、高い社会的意義を有する。

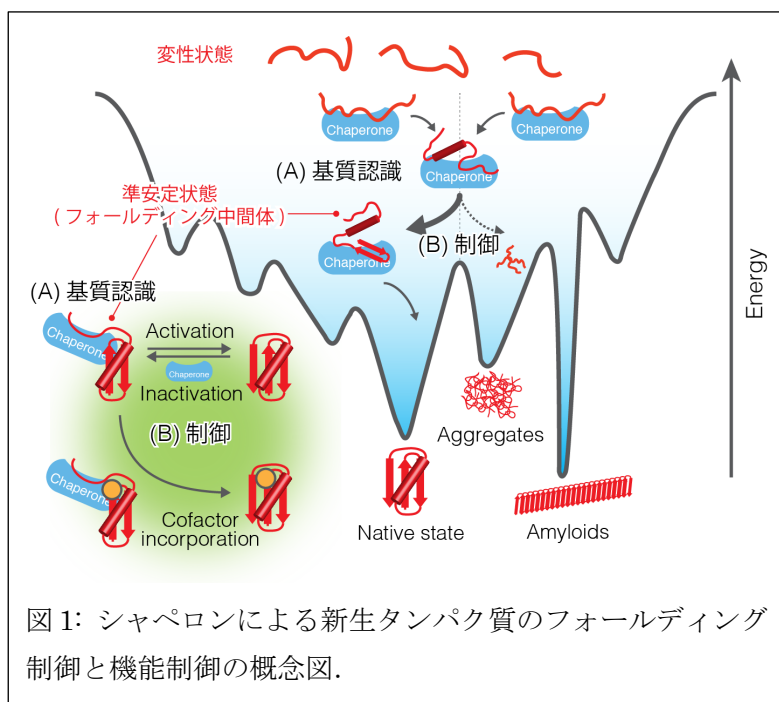
研究成果の概要（英文）：Chaperones play a crucial role in maintaining protein homeostasis in the cell, making them an intriguing target for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases. However, the mechanisms for the regulation of protein folding by molecular chaperones remain largely elusive. Of particular interest is understanding the functions of the chaperones in endoplasmic reticulum (ER) that is responsible for the maturation of a number of newly synthesized proteins. In this study, we conducted international collaborative research that focused on ER chaperones. Leveraging cutting-edge structural analysis techniques utilizing paramagnetic probes and oxidative folding analysis in ER, we tried to unravel the structural basis for recognition and regulation of folding intermediates by molecular chaperones.

研究分野：構造生物学

キーワード：タンパク質フォールディング シャペロン 小胞体

## 1. 研究開始当初の背景

分子シャペロンは、合成直後の新生タンパク質のフォールディングを助けるばかりではなく、タンパク質分解や補因子の組み込み、活性制御など、生体内の多くの場面において重要な役割を担う (図 1)。新生タンパク質のフォールディングの制御破綻は、タンパク質凝集やアミロイド線維などの毒性因子を発生させ、神経変性疾患の要因とされる。それゆえにシャペロンはアルツハイマー病や筋萎縮性



側索硬化症 (ALS) などの多くの疾病, 特に加齢性の疾患との関連が指摘される。シャペロンはフォールディングの進行に伴って刻々と立体構造を変化させる未成熟な基質タンパク質との過渡的相互作用を通して基質のフォールディングを制御するが (図 1), その詳細なメカニズムは明らかにされていない。これまで, X 線結晶構造解析や電子顕微鏡解析によってシャペロンの構造情報が得られ, NMR 法を中心とした溶液中での構造解析によって, 変性状態の基質タンパク質とシャペロンの複合体構造情報が得られてきた。さらに, 高速原子間力顕微鏡 (AFM) を用いたリアルタイム観測からも, フォールディング制御におけるシャペロンの動的な姿が観察されてきた。これらの研究によって, シャペロンによる変性状態の基質認識のメカニズムについての理解は進んだが, 一方で, シャペロンによるフォールディング制御のメカニズムについては未解明な点が多く残されている。シャペロンによるフォールディング制御においては, フォールディングの開始点となる変性状態のタンパク質の認識だけではなく, フォールディング途上のタンパク質, すなわちフォールディング中間体との相互作用が重要である。しかし, 一般的にフォールディング中間体およびそのシャペロンとの複合体は不安定で過渡的であり, サンプル調製および構造解析の両側面において技術的制約が存在し, 研究の進展を妨げてきた。

そこで本研究では, 海外共同研究によって溶液中での構造解析における技術的制約を乗り越え, さらに, 国内での共同研究によってフォールディング中間体の試料調製における技術的制約を乗り越えることを目指した。

## 2. 研究の目的

本研究では, 新生タンパク質のフォールディングや機能を制御し, 生体内のタンパク質恒常性を保つための主要な因子であるシャペロンに着目し, フォールディング中間体の認識と制御を中核としたシャペロンによるタンパク質の動態制御の詳細なメカニズムを解明することを目指した。

本研究では具体的に, 次の 2 つの問いに照準を定め, 国内外の研究者との共同研究を推進し

た。

(1) シャペロンがどのようにして基質を認識するのか?

ここでは、シャペロンによる基質タンパク質の認識，特に変性状態または部分的に折りたたまれたフォールディング中間体の認識のメカニズム解明を目指し，シャペロン-基質複合体の立体構造解析に取り組んだ。

(2) シャペロンがどのようにしてフォールディングを制御するのか?

ここでは、フォールディング途上のタンパク質とシャペロンとの過渡的な相互作用，およびシャペロンとの相互作用がフォールディングに与える影響について評価し，シャペロンによるフォールディング制御のメカニズムの一端を解明することを目指し，研究に取り組んだ。

### 3. 研究の方法

本研究では、研究代表者の齋尾の溶液 NMR を用いたシャペロンに対する構造解析技術の中核とし、海外共同研究者の Prof. Otting (オーストラリア) が研究開発を進める常磁性プローブ技術の習得および高度化によって、シャペロン複合体の立体構造解析を推進した。さらに、Prof. Bulleid (グラスゴー大学) との共同研究により、無細胞タンパク質合成系とセミインタクト細胞を組み合わせた細胞内相互作用解析技術を習得・高度化することにより、細胞内タンパク質のフォールディング解析に取り組んだ。

Prof. Otting との共同研究においては、予備研究段階で大学院生を Otting 研究室に 4 ヶ月間派遣し、研究課題期間においては研究代表者と博士研究員が Otting 研究室に出向き、技術習得と高度化に取り組んだ。

Prof. Bulleid との共同研究においては、2022 年 10 月 31 日、国際シンポジウム Redox Week in Sendai 2022 内でワークショップを開き、Prof. Bulleid に講演頂いた。さらに 11 月 1 日に Prof. Bulleid が東北大学学際研奥村研究室に訪問し、共同研究の打ち合わせを行うことで、今後データの精密化のための技術改変と高度化を行うこととなった。

### 4. 研究成果

本研究では、シャペロンの作用機序解明を目指した構造生物学研究に取り組み、以下のような成果を得た。

(1) シャペロンによるフォールディング途上のタンパク質認識メカニズム

フォールディング途上のタンパク質とシャペロンの複合体の立体構造解析のために、安定同位体標識された複合体試料をミリグラムスケールで調製する実験系を構築した。さらに、シャペロンについての NMR 信号帰属を進め、ほぼ全ての信号について帰属を完了した。さらに、シャペロン-基質複合体についての NMR 観察によって、基質タンパク質のフォールディング状態に依存した相互作用の切り替えが起きていることが明らかになった。さらに、Prof. Otting の常磁性プローブ技術を適用したサンプル調製にも取り組んだ。

(2) 環境変化に応答したシャペロンの機能制御メカニズム

ここでは、亜鉛イオン ( $Zn^{2+}$ ) に依存した活性制御を受けることが知られていた *Thermus thermophilus* Trigger Factor (*TtTF*) に着目し、その活性制御のメカニズム解明に取り組んだ。*TtTF* についての大腸菌発現系および精製系を構築し、精製 *TtTF* に対する物理化学的評価を実施した。その結果、*TtTF* は 1:1 の結合量比で  $Zn^{2+}$  と結合することが明らかになった。さらに、 $Zn^{2+}$  結合前後での *TtTF* の立体構造と分子質量を評価した結果、 $Zn^{2+}$  結合によって構造変化と多量体化が誘導されることが示された (図 2) (Zhu et al. 2021 *Biology*)。大腸菌 TF (*EcTF*) を対象とした先行研究

によって、EcTF は濃度依存的に二量体を形成することで活性を高められていることが示されていたが、Zn<sup>2+</sup>に依存した TtTF の活性化においても、TF の多量体化を介した活性制御がなされていることが示唆された。本研究によって、多

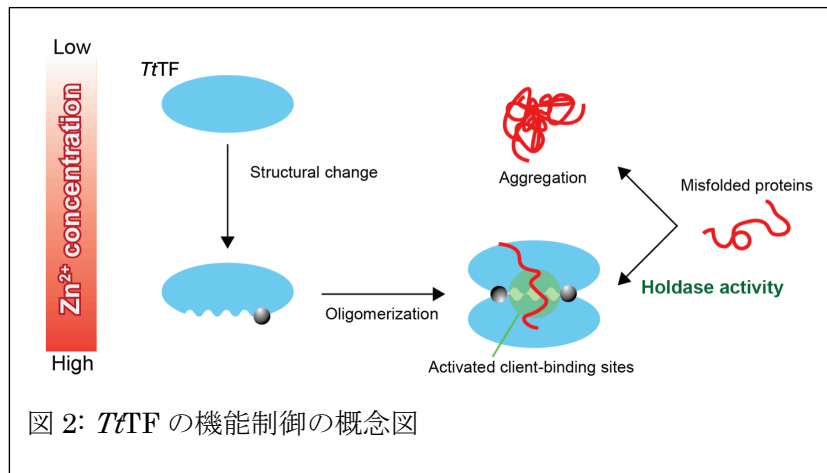


図 2: TtTF の機能制御の概念図

量体形成によるシャペロンの機能制御のメカニズムの一端として、シャペロンの多量体形成が重要である点が示唆された。

### (3) シャペロンの多量体化形成メカニズム

シャペロンの多量体形成は、TF のみならず、他の多くのシャペロンにおいても見られる。小胞体シャペロン P5 も、多量体として機能するシャペロンの一つである。P5 は酸化的フォールディング触媒機能があることが報告されてきたが、その構造は未知であった。X 線小角散乱, X 線結晶構造解析, NMR を用いた解析によって、P5 は N 末端ドメインによって二量体を形成し、その二量体形成が構造安定性に寄与していることを明らかにした (図 3, Okumura, Kanemura, Saio, et al. 2021 *Structure*)。さらに、P5 は PDI と複合体を組むことで、フォールディングを促す一方、P5 は ERp72 と複合体を組むことでシャペロン機能を亢進することも見出した(Matsusaki, Kanemura,

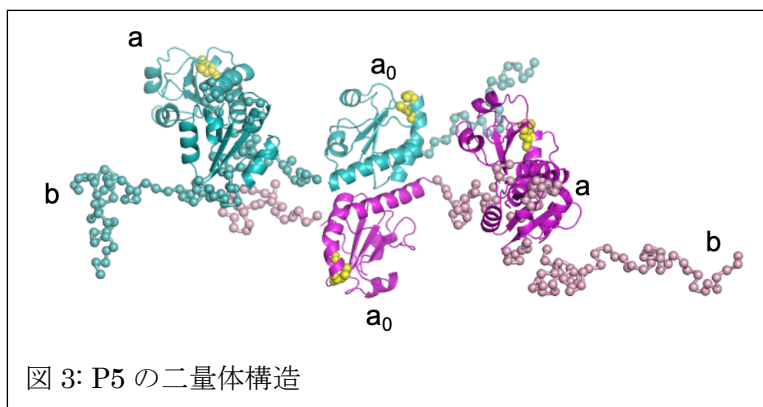


図 3: P5 の二量体構造

Saio,..Okumura. 2021 *Biology*).

以上 P5 の新規構造に基づいた生理学的意義の探求において一定の解釈を与えたのみならず、新たに P5 が PDI/ERp72 と複合体を組むことで機能亢進することを見出し、当初の課題計画以上の進展と論文発表に繋がった。

### 引用文献

Zhu H, Matsusaki M, Sugawara T, Ishimori K, Saio T., Zinc-Dependent Oligomerization of Thermus thermophilus Trigger Factor Chaperone. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 26;10(11):1106.

Matsusaki M, Okada R, Tanikawa Y, Kanemura S, Ito D, Lin Y, Watabe M, Yamaguchi H, Saio T, Lee YH, Inaba K, Okumura M., Functional Interplay between P5 and PDI/ERp72 to Drive Protein Folding. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 28;10(11):1112.

Okumura M, Kanemura S, Matsusaki M, Kinoshita M, Saio T, Ito D, Hirayama C, Kumeta H, Watabe M, Amagai Y, Lee YH, Akiyama S, Inaba K., A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization. *Structure*. 2021 Dec 2;29(12):1357-1370.e6.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kawagoe Soichiro, Ishimori Koichiro, Saio Tomohide	4. 巻 23
2. 論文標題 Structural and Kinetic Views of Molecular Chaperones in Multidomain Protein Folding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052485	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 Zhu Haojie, Matsusaki Motonori, Sugawara Taiga, Ishimori Koichiro, Saio Tomohide	4. 巻 10
2. 論文標題 Zinc-Dependent Oligomerization of Thermus thermophilus Trigger Factor Chaperone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10111106	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 Nanaura Hitoki, Kawamukai Honoka, Fujiwara Ayano, Uehara Takeru, Aiba Yuichiro, (15名)、 Sugiyama Masaaki, Oda Takashi, Kodera Noriyuki, Toma-Fukai Sachiko, Sato Mamoru, Taguchi Hideki, Nagamori Shushi, Shoji Osami, Ishimori Koichiro, Matsumura Hiroyoshi, Sugie Kazuma, Saio Tomohide, Yoshizawa Takuya, Mori Eiichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25560-0	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 Tanikawa Yuya, Kanemura Shingo, Ito Dai, Lin Yuxi, Matsusaki Motonori, Kuroki Kimiko, Yamaguchi Hiroshi, Maenaka Katsumi, Lee Young-Ho, Inaba Kenji, Okumura Masaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Ca <sup>2+</sup> Regulates ERp57-CaInexin Complex Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26102853	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 該当する

1. 著者名 Matsusaki Motonori, Okada Rina, Tanikawa Yuya, Kanemura Shingo, Ito Dai, Lin Yuxi, Watabe Mai, Yamaguchi Hiroshi, Saio Tomohide, Lee Young-Ho, Inaba Kenji, Okumura Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Interplay between P5 and PDI/ERp72 to Drive Protein Folding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10111112	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 該当する

1. 著者名 Okumura Masaki, Kanemura Shingo, Matsusaki Motonori, Kinoshita Misaki, Saio Tomohide, Ito Dai, Hirayama Chihiro, Kumeta Hiroyuki, Watabe Mai, Amagai Yuta, Lee Young-Ho, Akiyama Shuji, Inaba Kenji	4. 巻 29
2. 論文標題 A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2021.03.016	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 該当する

1. 著者名 Rizzolo Kamran, Yu Angela Yeou Hsiung, Ologbenla Adedeji, Kim Sa-Rang, Zhu Haojie, Ishimori Koichiro, Thibault Guillaume, Leung Elisa, Zhang Yi Wen, Teng Mona, Haniszewski Marta, Miah Noha, Phanse Sadhna, Minic Zoran, Lee Sukyeong, Caballero Julio Diaz, Babu Mohan, Tsai Francis T. F., Saio Tomohide, Houry Walid A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Functional cooperativity between the trigger factor chaperone and the ClpXP proteolytic complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20553-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 該当する

1. 著者名 Inoue Rintaro, Oda Takashi, Nakagawa Hiroshi, Tominaga Taiki, Saio Tomohide, Kawakita Yukinobu, Shimizu Masahiro, Okuda Aya, Morishima Ken, Sato Nobuhiro, Urade Reiko, Sato Mamoru, Sugiyama Masaaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Dynamics of proteins with different molecular structures under solution condition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78311-4	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 Hirayama Chihiro, Machida Kodai, Noi Kentaro, Murakawa Tadayoshi, Okumura Masaki, Ogura Teru, Imataka Hiroaki, Inaba Kenji	4. 巻 24
2. 論文標題 Distinct roles and actions of protein disulfide isomerase family enzymes in catalysis of nascent-chain disulfide bond formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102296	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 Okada Shunsuke, Matsusaki Motonori, Okumura Masaki, Muraoka Takahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Conjugate of Thiol and Guanidyl Units with Oligoethylene Glycol Linkage for Manipulation of Oxidative Protein Folding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26040879	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 Ninagawa Satoshi, Tada Seiichiro, Okumura Masaki, Inoguchi Kenta, Kinoshita Misaki, Kanemura Shingo, Imami Koshi, Umezawa Hajime, Ishikawa Tokiro, Mackin Robert B, Torii Seiji, Ishihama Yasushi, Inaba Kenji, Anazawa Takayuki, Nagamine Takahiko, Mori Kazutoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 49-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.60970	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 該当する

1. 著者名 Okumura Masaki, Noi Kentaro, Inaba Kenji	4. 巻 66
2. 論文標題 Visualization of structural dynamics of protein disulfide isomerase enzymes in catalysis of oxidative folding and reductive unfolding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.2020.10.004	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 Kanemura Shingo、Matsusaki Motonori、Inaba Kenji、Okumura Masaki	4. 巻 21
2. 論文標題 PDI Family Members as Guides for Client Folding and Assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249351	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 Kawagoe Soichiro、Kumashiro Munehiro、Mabuchi Takuya、Kumeta Hiroyuki、Ishimori Koichiro、Saio Tomohide	4. 巻 61
2. 論文標題 Heat-Induced Conformational Transition Mechanism of Heat Shock Factor 1 Investigated by Tryptophan Probe	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2897 ~ 2908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.2c00492	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 Muraoka Takahiro、Saio Tomohide、Okumura Masaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Biophysical elucidation of neural network and chemical regeneration of neural tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v19.0024	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計67件 (うち招待講演 36件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Large-scale conformational distribution of a multi-domain protein enzyme investigated by NMR and EPR
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 太田 帆香, 川越 聡一郎, 松崎 元紀, 久米田 博之, 石森 浩一郎, 齋尾 智英
2. 発表標題 新規光応答性シャペロンの創製とそれを利用した液-液相分離の制御
3. 学会等名 2021年度 生物物理学会 北海道支部-東北支部合同例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 タンパク質液滴の形成・制御・破綻の分子メカニズム
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Mechanistic insight into chaperone-mediated protein homeostasis
3. 学会等名 The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences & KEY FORUM 2021 International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Honoka Kawamukai, Koichiro Ishimori, Tomohide Saio
2. 発表標題 ALS-associated factor PRn inhibit the function of KapB2
3. 学会等名 The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences & KEY FORUM 2021 International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 多量体形成を介したシャペロンの機能制御
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川越聡一郎、松崎元紀、石森浩一郎、齋尾智英
2. 発表標題 ストレス応答を制御する転写因子Heat shock factor1の酸化還元依存的な相転移
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Structural and kinetic insights into a molecular chaperone for protein folding, translocation, and degradation
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 NMR investigation of molecular chaperones manipulating protein folding
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎元紀、横山武司、次田篤史、金村進吾、田尻道子、明石知子、齋尾智英、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 小胞体ストレスセンサーの会合状態分布を介した応答制御機構の研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村 正樹
2. 発表標題 PDI familyの動的な会合による小胞体内タンパク質品質管理の理解
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金村進吾、谷川雄哉、伊藤大、林雨曦、松崎元紀、黒木喜美子、山口宏、前仲勝実、李映昊、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> によるERp57-CNX複合体の構造機能調節メカニズムの解明
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新納翔悟、金村進吾、山口宏、日高雄二、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリー酵素による前駆体タンパク質の酸化的フォールディング触媒機構の解明
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川蘭、金村進吾、山口宏、李映昊、奥村正樹
2. 発表標題 インスリン分解酵素による基質分解メカニズムの解明
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関凧沙、金村進吾、荒井堅太、山口宏、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 プロインスリンのフォールディング中間体の理解
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田莉奈、金村進吾、黒井邦巧、松崎元紀、齋尾智英、山口宏、伊藤大、李映昊、中林孝和、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 酸化還元制御によるヒトガレクチン1の構造機能調節の理解
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 細胞における遅延制御反応場の 形成機構と機能発現の探求
3. 学会等名 学術変革B「遅延制御超分子化学」 キックオフシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 速度論の観点から理解するシャペロンによるフォールディング制御メカニズム
3. 学会等名 学術変革B「遅延制御超分子化学」 キックオフシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 シャペロンによる分子集合制御
3. 学会等名 第5回LLPS研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内で液滴を形成する因子の生理学的機能の理解
3. 学会等名 第5回LLPS研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内局在酵素・シャペロン による相分離の性質、機能、構造、そして生理学的意義の解明
3. 学会等名 東北大学 第9回「有機・生命・計測科学研究交流セミナー」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金村進吾, 奥村正樹, 稲葉謙次
2. 発表標題 Elucidating the in vivo oxidative folding mechanism
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田莉奈, 金村進吾, 黒井邦巧, 松崎元紀, 山口宏, 中林孝和, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 Structural basis for redox-regulated galectin1 function
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川蘭, 金村進吾, 山口宏, Lee Young-Ho, 奥村正樹
2. 発表標題 Elucidating the degradation mechanism of substrates by IDE
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関凧沙, 金村進吾, 荒井堅太, 山口宏, Lee Young-Ho, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 Understanding the folding pathways of proinsulin
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川雄哉, 金村進吾, 伊藤大, Lin Yuxi, 松崎元紀, 山口宏, 黒木喜美子, 前仲勝実, Lee Young-Ho, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 Impact of Ca <sup>2+</sup> on the function interplay between ERp57 and Calnexin
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内酸化的フォールディングの触媒システムの理解
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会 年会 分子夾雑ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 プロテインジスルフィドイソメラーゼ群による基質触媒機構の解明
3. 学会等名 天野財団第22回酵素応用シンポジウム研究奨励賞受賞講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎元紀, 金村進吾, 田尻道子, 明石知子, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 ミスフォールドタンパク質およびジスルフィド結合依存的なIRE1の会合状態制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎元紀, 横山武司, 次田篤史, 金村進吾, 田尻道子, 明石知子, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 分子間ジスルフィド結合による 小胞体ストレスセンサーIRE1の会合状態制御
3. 学会等名 東北大学 第6回「若手研究者アンサンブルワークショップ」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 On and off between molecular chaperones and clients: Appropriate distance and timing for protein folding
3. 学会等名 21st Hokudai-RIES International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Mechanistic insights into a molecular chaperone in protein folding and degradation
3. 学会等名 2021 virtual Cold Spring Harbor Asia Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内ジスルフィド結合触媒ネットワークとインスリンフォールディングの品質管理
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 シャペロンにおけるキネティクス - 活性相関
3. 学会等名 第 22 回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 分子から理解する相分離制御と破綻
3. 学会等名 第 74 回 日本細胞生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Structural and kinetic views of regulators for protein folding and assembly
3. 学会等名 International Symposium: Protein Folding, Aggregation, Misfolding Disease, and Disease Crosstalk (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 相分離制御と制御破綻の分子メカニズム
3. 学会等名 2022 年度 日本分光学会NMR分光部会 集中講義 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 シャペロンから解き明かすタンパク質フォールディングと集合の分子メカニズム
3. 学会等名 第18回Organelle zone seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Structural insight into regulation and dysregulation of protein assembly and folding
3. 学会等名 The 1st IMEG Meeting of The Research Center for High Depth Omics (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 NMR investigation of the regulators in protein folding and assembly
3. 学会等名 ZOOMinar on Molecular Bases of Proteinopathies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomohide Saio
2. 発表標題 Conformational distribution of a multi-domain protein enzyme investigated by paramagnetic NMR and ESR
3. 学会等名 3rd India-Japan NMR WORK SHOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 常磁性プローブを用いたマルチドメインタンパク質の構造解析
3. 学会等名 蛋白研セミナー 基礎から学ぶ最新NMR解析法 第6回ワークショップ 統合型構造生物学研究 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋尾 智英
2. 発表標題 ランタノイドタグを用いた蛋白質の動的構造解析
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 基質触媒におけるPDI酵素群の動的会合体形成の理解
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 各生物学的階層におけるタンパク質品質管理の理解
3. 学会等名 神戸学院大学セミナー 知の創造セミナー 4回目 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関凧沙、金村進吾、荒井堅太、山口宏、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーによるプロインスリンの酸化的フォールディング中間体の触媒機序の理解
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金村進吾、黒井邦巧、岡田莉奈、松崎元紀、山口宏、伊藤大、李映昊、稲葉謙次、齋尾智英、中林孝和、奥村正樹
2. 発表標題 酸化還元依存的なヒトガレクチン1の構造機能制御機構の解明
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉持円来、金村進吾、古川蘭、山口宏、荒井堅太、李映昊、奥村正樹
2. 発表標題 インスリン分解酵素による基質認識メカニズムの理解
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木琴乃、金村進吾、松崎元紀、渡部マイ、齋尾智英、李映昊、中林孝和、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 小胞体局在酵素の酸化還元依存的相分離制御の理解
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーのシャペロン機能の理解：プロテオスタスと神経変性疾患
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金村進吾、黒井邦巧、岡田莉奈、松崎元紀、山口宏、伊藤大、李映昊、稲葉謙次、齋尾智英、中林孝和、奥村正樹
2. 発表標題 ヒトガレクチン1の酸化還元依存的な機能制御における分子構造基盤
3. 学会等名 第95回 日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関凧沙、金村進吾、荒井堅太、山口宏、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 プロインスリンの酸化的フォールディングにおける過渡的フォールディング中間体の生化学的評価
3. 学会等名 第95回 日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内における酸化的フォールディング触媒ネットワークの理解
3. 学会等名 第95回 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉持円来、金村進吾、古川蘭、山口宏、荒井堅太、李映昊、奥村正樹
2. 発表標題 Elucidating the Peptide Degradation Mechanism by Insulin Degrading Enzyme
3. 学会等名 59回 ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーメンバーPDIA6の新規構造と機能
3. 学会等名 第15回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎元紀、横山武司、次田篤史、金村進吾、田尻道子、明石知子、野井健太郎、齋尾智英、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 IRE1による定量的小胞体ストレスセンシングの分子機構
3. 学会等名 第15回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎元紀、横山武司、次田篤史、金村進吾、田尻道子、明石知子、齋尾智英、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 IRE1の会合状態変化によるストレスレベル感知機構の研究
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 各階層における酸化的フォールディング触媒システムの理解
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金村進吾、黒井邦巧、岡田莉奈、松崎元紀、山口宏、伊藤大、李映昊、稲葉謙次、齋尾智英、中林孝和、奥村正樹
2. 発表標題 酸化型ガレクチン1の分子構造基盤
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉持円来、金村進吾、古川蘭、山口宏、荒井堅太、李映昊、奥村正樹
2. 発表標題 インスリン分解酵素による基質インスリンの分解機構の理解
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木琴乃、金村進吾、松崎元紀、渡部マイ、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 レドックス依存的相分離制御の理解
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okumura, M.
2. 発表標題 Understanding the mechanism by which Protein Disulfide Isomerase (PDI) family guide proper oxidative folding
3. 学会等名 Zoominar "Amyloid Symposium" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okumura, M.
2. 発表標題 Protein Disulfide Isomerase family; their molecular actions and functions
3. 学会等名 Redox Week in Sendai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okumura, M.
2. 発表標題 Structural insights into the protein control system mechanism by PDI family, the endoplasmic reticulum-resident chaperone/enzyme.
3. 学会等名 Protein Folding, Aggregation, Misfolding Disease, and Disease Crosstalk (3rd International Symposium on Kinetics-Driven Supramolecular Chemistry) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okumura, M.
2. 発表標題 Structural insights into the oxidoreductases engaged in the extracellular or intracellular redox pathways. "
3. 学会等名 Protein Folding, Aggregation, Misfolding Disease, and Disease Crosstalk (3rd International Symposium on Kinetics-Driven Supramolecular Chemistry) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Okumura, M., Kanemura, S., Matsusaki, M., and Inaba, K.
2. 発表標題 Elucidating the ER protein quality control system by protein disulfide isomerase family, the ER resident enzyme/chaperones.
3. 学会等名 CMCB2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okumura, M.
2. 発表標題 Understanding the proteostasis network in the endoplasmic reticulum.
3. 学会等名 Korea-Japan Joint Workshop on Biofunctional Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金村進吾、松崎元紀、前仲勝実、稲葉謙次、奥村正樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 小胞体におけるMHCの品質管理、臨床免疫・アレルギー科74 (5)	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 タンパク質のフォールディング剤	発明者 奥村 正樹、村岡 貴博、岡田 隼輔、稲葉謙次、松崎 元紀	権利者 東北大学、東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-033583	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 液滴及びその製造方法	発明者 奥村 正樹、松崎 元紀、金村 進吾、齋尾智英、稲葉 謙次	権利者 東北大学、徳島大学、学校法人関西学院
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/21437	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室ホームページ  
<https://saio-lab.jp>  
 Researchmap-齋尾 智英  
<https://researchmap.jp/tsaio>  
 徳島大学 先端酵素学研究所 分野紹介  
<https://www.iams.tokushima-u.ac.jp/lab/saio/>  
 徳島大学藤井節郎記念医科学センター分子生命科学研究室ホームページ  
<https://www.fujii.tokushima-u.ac.jp/mls/>  
 東北大学学際科学フロンティア研究所 新領域創成研究部ホームページ  
<http://www.fris.tohoku.ac.jp/researcher/creative/okumura.html>  
 関西学院大学理学部化学科ホームページ  
[https://www.kwansei.ac.jp/s\\_science/d\\_c/researcher/s\\_kanemura](https://www.kwansei.ac.jp/s_science/d_c/researcher/s_kanemura)  
 東北大学 2021年 プレスリリース・研究成果  
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/04/press20210421-01-p5.html>

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
研究分担者	奥村 正樹  (OKUMURA Masaki)  (50635810)	東北大学・学際科学フロンティア研究所・准教授   (11301)	
研究分担者	金村 進吾  (KANEMURA Shingo)  (50803178)	関西学院大学・理学部・助教   (34504)	

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