

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23229001

研究課題名(和文) 新奇Gサイクルの起動制御と新たな存在様式・作動原理の統合的解析

研究課題名(英文) Analysis of the regulation and mode of action of atypical G-protein cycles

研究代表者

堅田 利明 (KATADA, TOSHIAKI)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：10088859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 173,700,000円

研究成果の概要(和文)：G蛋白質は、GDP/GTP結合型のコンホメーション転換(Gサイクル)により、細胞の様々なシグナル伝達系で分子スイッチとしての役割を果たしている。本基盤研究(S)では、これまでに解析が進んだ刺激依存的活性化型とは異なる、特異な生化学的特性や構造を有する新奇のG蛋白質群を対象に、それらの存在様式・作動原理を細胞レベルから個体レベルに至るまで広範な階層で解析した。これらの新奇G蛋白質群のGサイクルは、リソソームの形成・成熟やエンドサイトーシス・エキソサイトーシスといった細胞内小胞輸送経路で機能していることを新たに見出し、G蛋白質が果たす生理的役割の拡大に貢献した。

研究成果の概要(英文)：G proteins, which cycle between the two different GTP- and GDP-bound conformations (G cycles), play important roles as a "molecular switch" in many intracellular signaling pathways. In the Grant-in-Aid for Scientific Research (S), we investigated how the G cycles of atypical G proteins are regulated dependent on their modes of actions in intracellular vesicle transport system and found that the novel G proteins containing unique biochemical properties and/or structures are involved in the regulation of endosome dynamics, such as lysosome biogenesis, endocytosis, and exocytosis.

研究分野：生物系薬学、機能生物化学

キーワード：タンパク質 遺伝子 シグナル伝達 Gタンパク質 小胞輸送 栄養センシング

## 1. 研究開始当初の背景

広範な細胞のシグナル伝達経路で、G蛋白質は分子スイッチとして機能しており、GDP結合型からGTP結合型へのコンホメーション転換（Gサイクル）によってシグナルを伝達するという基本的な概念が確立して久しい。G蛋白質は、蛋白質合成過程を制御する翻訳因子群、受容体刺激のシグナルを伝達するヘテロ三量体、遺伝子発現を介して細胞の増殖・分化を制御するRasや細胞の運動や輸送・分泌に介在するRho、Rab、Arfなどの低分子量G蛋白質等に分類され、多彩な細胞機能の発現において重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。これまでに、G蛋白質の活性調節系として、低分子量G蛋白質を活性型へ転換するGTP-GDP交換因子（GEF）と不活性型に転換するGTPase活性化因子（GAP）が同定され、三量体G蛋白質においては、共役する受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）が活性化因子として機能し、GAP様因子群としてRegulator of G protein Signaling（RGS）が同定されている。

しかし、細胞の分化・増殖に関わると考えられたRasサブファミリーに属するG蛋白質が、RhoあるいはRab様機能である細胞接着や小胞輸送系にも介在することが見出され、さらに申請者らは、既存のG蛋白質ファミリーがもつ生化学的性状や構造とは異なる新奇のG蛋白質を多数同定し、G蛋白質の活性調節機構と機能はさらに広がりを見せている。また、G蛋白質とその制御因子の遺伝子変異に起因する疾病も、引き続き多く見出されている。

以上のような背景と申請者らによる最近の研究進展から、病態の解明に向けて、また、創薬研究とも密接に関わる細胞の機能制御部位をより精密に同定するために、「新奇Gサイクルの始動制御と新たな存在様式・作動原理」を様々な視点から統合的に解析することが重要かつ必須と考え、本研究課題を基盤研究(S)として申請するに至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、申請者らの研究領域と実績を踏まえて、これまでに解析の進んだ既知のタイプとは異なるG蛋白質群、すなわち、1) 従来の刺激依存性GDP-GTP交換によるコンホメーション転換型とは異なるGTP結合待機型G蛋白質（申請者らが先に同定した、Arf/Ar1とRasファミリーに属するAr18とDi-Rasなど）、2) 既知の低分子量Gドメインに加えて別の機能領域も有するユニークな構造のマルチ・ドメイン型G蛋白質（同じく、Arf/Ar1ファミリーに属するAr113b、栄養感知からmTORへのシグナル伝

達に介在するヘテロ二量体のG蛋白質Ragなどを研究対象に選定した。

Arf/Ar1ファミリーのAr18はリソソーム特異的局在を示す初めてのG蛋白質である。線虫Ar18欠失変異体は、リソソームが小型化するという形態異常を示し（MBC 2010, Neuron 2010）、Ar18がリソソーム形成に必須の役割を果たすことを先に見出した。このAr18は初期状態でGTP結合型であり、リソソーム病への関与も期待される。また、RasファミリーのDi-Rasは生後の神経組織で特異的に発現してくるユニークなG蛋白質で、同様にGTP結合型で存在する（JBC 2002）。さらに、GTP結合型を好むDi-Rasが細胞質においてsmgGDSと会合状態にあり、低分子量G蛋白質が異なる分子とヘテロ二量体を形成するという新しい存在様式を見出した。

他方、繊維性疾患Joubert症候群の原因遺伝子と同定され、Arf相同領域に加えてcoiled-coilとProに富む領域を有するAr113b（JCB 2010, BBRC 2008）は、繊維毛に局限して存在し、繊維毛内物質輸送の制御に介在することが期待されている。さらに、C末端側coiled-coil領域を介してヘテロ二量体化するRagは、アミノ酸栄養感知からmTORへのシグナル伝達に介在し、後期エンドソーム・リソソームに局在化する。

これらGTP結合型のコンホメーションを好むG蛋白質とマルチ・ドメイン型G蛋白質の生化学的特性・制御機構を、分子・細胞レベルから個体レベルに至るまで種々の階層で解析し、新奇Gサイクルの作動原理と生理的役割の解明を目指した。本研究の進展から、一次構造に基づくこれまでのG蛋白質の分類を超えて、新たな視点でのG蛋白質ファミリーの再編が可能となり、Gサイクルが果たす生理的役割の拡大と病態の解明、さらにはGサイクルの制御技術の開発による創薬展開に向けて、大きな貢献が期待できる。

## 3. 研究の方法

本研究では、新奇Gサイクルの時空的起動制御と新たな存在様式・作動原理の解明に向けて、精製蛋白質標品を用いた生化学的解析、遺伝子導入やノックダウンによる細胞レベルでの分子生物学・細胞生物学的解析、さらにモデル生物（線虫・マウス）の遺伝子破壊による個体レベルでの分子遺伝学的解析等により統合的に諸種の階層で研究を進めた。特に、研究手法の特色としては、Gサイクルの存在様式、G蛋白質相互作用因子群の探索・同定に向けて、組織・細胞内でのインタクトな存在状態が反映されるよう、生体試料からの精製・生化学的バイオアッセイ法を進め、さらに個体レベ

ルでの解析では、Gファミリーメンバーの数が比較的少ない線虫の遺伝学的スクリーニングを進めた。

本研究目的を達成するために、生化学(研究代表者: 堅田)、細胞生物学(連携研究者: 紺谷)、分子生物学(連携研究者: 梶保、齋藤)、分子遺伝学(連携研究者: 福山)といった異なる手法をもつ同じ研究室所属の教員5名を組織し、研究協力者として研究室に属した博士・修士課程大学院生十数名が参画した。したがって、連絡調整等を含めて緊密な協力・連携体制にあり、広範かつ統合的な実験系の遂行が可能となった。蛋白質精製、分子・細胞レベルでの解析は、主に堅田、梶保、齋藤が担当した。また、マウスに加えて、各G蛋白質ファミリーを構成するメンバーの数が比較的少ない線虫をモデル生物とした個体レベルでの解析は、紺谷、福山が担当し、これに、線虫を用いた繊毛・神経機能の解析には、既に共同研究の実績をもつ海外研究者のBlacque OE (Univ. College Dublin)とShen K (Stanford University)が研究協力者として加わった。

#### 4. 研究成果

##### (1) リソソーム局在性のArfファミリーG蛋白質Arf18について

リソソームは、細胞が外来から取り込んだ物質や、細胞自身の物質の分解を担う酸性オルガネラである。リソソームによる物質分解は、多数の分解酵素に富むリソソームと、分解すべき物質を含む膜オルガネラ(後期エンドソーム、ファゴソーム、オートファゴソーム)とが融合することで達成されるが、その制御メカニズムの詳細は不明であった。研究代表者らはこれまでに、主にリソソームに局在する低分子量G蛋白質ARL8に焦点を当て、ARL8がリソソームと後期エンドソーム、ファゴソームとの融合に介在することを見出してきた。本研究では、リソソームの融合過程におけるARL8の機能的役割を解析する目的で、線虫を用いた解析を進めた。まずRNAiスクリーニングにより、線虫ARL8欠損変異体の表現模写となるものを探索したところ、HOPS複合体の構成因子であるVPS41やVPS39の機能抑制が、ARL8欠損変異体と同様の表現型(生殖腺におけるアポトーシス含有ファゴソームの蓄積)を呈することを見出した。また、蛋白質間相互作用の解析から、GTP結合型(活性化型)のARL8が、GDP結合型よりも強くVPS41と結合し、VPS41がARL8のエフェクターである可能性が考えられた。さらに、VPS41やVPS39の欠損変異体は、体腔部に存在するマクロファージ様細胞においても、ARL8欠損変異体と同様の表現型(エンドソーム・リソソームの断片化)を示すことを見出し、ARL8とHOPS複合体

が協調してリソソームの融合過程を制御する可能性が示唆された(発表論文 #12)。これらの知見は、未だ詳細が不明なリソソームの融合制御の理解に重要な手がかりを提供する研究成果と考えられる。

さらに、哺乳動物個体におけるARL8の生理的役割を明らかにする目的から、ARL8ノックアウトマウスを作出し、その表現型を解析した。ヒトやマウスではARL8は非常に相同性の高いARL8aとARL8bが存在するが、ARL8a、ARL8bのいずれのホモノックアウトマウスも大部分が胎生致死となり、胚発生におけるARL8ファミリーの重要性を見出した。さらにARL8bノックアウトマウス(ARL8B/KO)については詳細な表現型解析を進め、ARL8b/KOの胚はコントロール胚に比べて体長が小さく、卵黄嚢内胚葉において多数のLAMP1陽性小胞が散見された。さらにそれらのLAMP1陽性小胞には母体由来タンパク質(アルブミンやIgG)が蓄積していた。卵黄嚢内胚葉は、エンドサイトーシスにより母体由来の物質を取り込み、リソソームで分解して、それらの分解産物を胎仔に提供することで胚に栄養供給を行っていると考えられている。従って、ARL8b/KOの卵黄嚢内胚葉ではリソソーム分解に異常が生じ、胎仔への栄養供給が不全となって、体長縮小などの胚発生異常が起こる可能性が考えられた。これらの研究成果は、哺乳動物個体においてARL8の生理的役割を初めて示した点で意義深い。

##### (2) 神経組織に特異的に発現するRasファミリーG蛋白質Di-Rasについて

神経組織に特異的に発現するDi-Ras2(発表論文 #18)は、典型的なRasファミリーとは全く異なった活性制御を受ける可能性を見出した。Di-Ras2は通常のRasファミリーとは異なり、細胞膜画分に加えて細胞質中にも大量に存在した。その生化学的性状を解析する目的で、成体ラット脳細胞質中から各種のカラムクロマトグラフィーによりDi-Ras2を精製した。その結果、Di-Ras2と共精製される蛋白質として、SmgGDSを同定した。さらに精製リコンビナント蛋白質を用いた解析から、両者の直接的な結合が確認され、脳細胞質中においてDi-Ras2とSmgGDSが複合体を形成していることが示唆された。これまでの研究から、SmgGDSは低分子量G蛋白質RhoAのグアニンヌクレオチド交換反応を促進する活性を有し、RhoAの活性化因子の一つと考えられていた。しかし、これとは対照的に、SmgGDSとの結合によってDi-Ras2のグアニンヌクレオチド結合能が低下することが、精製リコンビナント蛋白質を用いた解析により明らかとなった。従って、Di-Ras2は細胞質中でSmgGDSと結合してグアニンヌクレオチド低親和性の状態で存在し、何らかの制御機構によってSmgGDSが解離することで、グアニンヌクレオチド結合能

が回復し、GTPを結合した活性化型で細胞膜において機能するモデルが考えられた（発表論文 #6）。これらの知見は、これまで考えられてきた一般的なRasファミリーのGサイクル様式を再考する上で意義深い研究成果と考える。

また、共同研究から（発表論文 #13, 5）、メラノーマで同定されたRac1の遺伝子変異がRac1蛋白質のグアニンヌクレオチド交換反応を促進し、細胞内の活性化型Rac1量を増加させることでメラノーマ発症に繋がることを見出した。この遺伝子変異に伴う活性化型Rac1の性質は、Rasでよく見られるG12V型変異によるGTP加水分解の抑制とは全く異なり、本研究で解析対象としたGTP結合待機型の様相を呈する新奇低分子量G蛋白質とも考えられる。この研究成果は、変異型Rac1の活性化を特異的に阻害する化合物がメラノーマ治療に向けた新たな創薬標的となる可能性を提示しており、予備的な実験ながら低分子化合物ライブラリーを用いた解析を進め、いくつかの候補化合物を見出した。

### (3) 栄養状態の感知に介在するヘテロ二量体型G蛋白質Ragについて

線虫のRagをコードする *raga-1* および *ragc-1* 両遺伝子の欠失変異体を用いた解析から、Ragは食餌中の必須アミノ酸に応答した神経前駆細胞の活性化に介在することを見出した。さらに、インスリン経路で機能する *pten* や *foxo* と *raga-1* および *ragc-1* が遺伝学的相互作用を示すことから、哺乳動物と同様に線虫のRagもインスリン経路とmTORを介して相互作用する可能性が示唆された（発表論文 #17）。そこで、GTP結合型 RAGA-1 の過剰発現がアミノ酸非存在下でも神経前駆細胞を活性化し得る点に着目し、同様の表現型を示す変異体をスクリーニングしたところ、これまでに数遺伝子を同定することができた。その中の一つである miR-235 は、哺乳動物のマイクロRNA miR-92 オルソログであり、神経前駆細胞の活性化を負に制御することを見出した（発表論文 #11）。さらに、miR-235 の発現は飢餓時に亢進し、摂食によりインスリン経路依存的に抑制されることを解明した。

また、上に述べたGTP結合型 RAGA-1 の過剰発現と同様の表現型を示す変異体を単離できる順遺伝学スクリーニングシステムを確立した（発表論文 #7）。近年、ロイシンやアルギニンの各センサータンパク質が同定され、それらがRagのGサイクルに寄与することで複数のアミノ酸がRagの活性調節に関わるモデルが提唱された。そこで、個々のアミノ酸センサーとRagのGサイクルとを結び共役機構を明らかにする目的から、メチオニンやロイシン、フェニルアラニンといった、個々のアミノ酸が欠乏した

培地で神経前駆細胞を活性化する変異体単離のスクリーニング系を構築した。既に複数の変異体を単離しており、Ragが介在する新規共役機構の実体解明が期待される。

### (4) 小胞体からのコラーゲン分泌に関わるArfファミリーG蛋白質Sar1について

生化学・細胞生物学的手法を用いて、小胞体の分泌小胞出芽部位（ERES）に特異的に存在する複合体を解析し、その構成成分が、コラーゲンの分泌を特異的に担う積荷受容体複合体（cTAGE5/TANGO1L/Sec12）と一般的な分泌に参与する複合体（cTAGE5/TANGO1S/Sec12）から形成されることを見出した（発表論文 #3）。さらに、これらの複合体はSec16と共に足場タンパク質として機能し、ERESの形成を促していることを明らかにした（発表論文 #1）。一方、低分子量G蛋白質Sar1はArfファミリーに属し、小胞体からゴルジ体に向けた細胞内小胞輸送系において機能することがよく知られている。本複合体群はSar1の活性化因子であるSec12を内包しており、本複合体によるSec12のERESへの局在化がSar1の活性化を介して、特にコラーゲンの分泌に重要であることを明らかにした（発表論文 #4, 8）。以上の結果から、コラーゲンに代表される巨大な分子の分泌には、低分子量G蛋白質Sar1のERESにおける局所的な効率的活性化が必要であるという「Gサイクルの新しい作用様式」の存在が提起できた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計25件中、20件記載）

（研究代表者及び連携研究者には下線）

以下に掲載した英文論文は、すべて査読あり。

1. Maeda M, Katada T, Saito K, TANGO1 recruits Sec16 to coordinately organize ER exit sites for efficient secretion. *J. Cell Biol.* [doi: 10.1083/jcb.201703084]
2. Nozaki S, Katoh Y, Terada M, Michisaka S, Funabashi T, Takahashi S, Kontani K, Nakayama K. Regulation of ciliary retrograde protein trafficking by the Joubert syndrome proteins ARL13B and INPP5E. *J. Cell Sci.* **130** (3): 563–576 (2017) [doi: 10.1242/jcs.197004]
3. Maeda M, Saito K, Katada T. Distinct isoform-specific complexes of TANGO1 cooperatively facilitate collagen secretion from the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell* **27** (17): 2688–2696 (2016) [doi: 10.1091/mbc.E16-03-0196]
4. Tanabe T, Maeda M, Saito K, Katada T. Dual function of cTAGE5 in collagen export from the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell* **27** (13): 2008–2013 (2016) [doi: 10.1091/mbc.E16-03-0180]
5. Nagata Y, Kontani K, Enami T, Kataoka K, Ishii R, Totoki Y, Kataoka TR, Hirata M, Aoki K, Nakano K, Kitanaka A,

- Sakata-Yanagimoto M, Egami S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Suzuki H, Kon A, Yoshida K, Sato Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Miyano S, Nureki O, Shibata T, Haga H, Shimoda K, Katada T, Chiba S, Watanabe T, Ogawa S. Variegated RHOA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* **127** (5): 596–604 (2016) [doi: 10.1182/blood-2015-06-644948]
6. Ogita Y, Egami S, Ebihara A, Ueda N, Katada T, Kontani K. Di-Ras2 Protein Forms a Complex with SmgGDS Protein in Brain Cytosol in Order to Be in a Low Affinity State for Guanine Nucleotides. *J. Biol. Chem.* **290** (33): 20245–20256 (2015) [doi: 10.1074/jbc.M115.637769]
  7. Fukuyama M, Kontani K, Katada T, Rougvié AE. The *C. elegans* Hypodermis Couples Progenitor Cell Quiescence to the Dietary State. *Curr. Biol.* **25** (9): 1241–1248 (2015) [doi: 10.1016/j.cub.2015.03.016]
  8. Saito K, Yamashiro K, Shimazu N, Tanabe T, Kontani K, Katada T. Concentration of Sec12 at ER exit sites via interaction with cTAGE5 is required for collagen export. *J. Cell Biol.* **206** (6): 751–762 (2014) [doi: 10.1083/jcb.201312062]
  9. Cevik S, Sanders AA, Van Wijk E, Boldt K, Clarke L, van Reeuwijk J, Hori Y, Horn N, Hetterschijt L, Wdowicz A, Mullins A, Kida K, Kaplan OI, van Beersum SE, Man Wu K, Letteboer SJ, Mans DA, Katada T, Kontani K, Ueffing M, Roepman R, Kremer H, Blacque OE. Active transport and diffusion barriers restrict Joubert Syndrome-associated ARL13B/ARL-13 to an Inv-like ciliary membrane subdomain. *PLoS Genet.* **9** (12): e1003977 (2013) [doi: 10.1371/journal.pgen.1003977]
  10. Su S, Phua SC, Derose R, Chiba S, Narita K, Kalugin PN, Katada T, Kontani K, Takeda S, Inoue T. Genetically encoded calcium indicator illuminates calcium dynamics in primary cilia. *Nat. Methods* **10** (11): 1105–1107 (2013) [doi: 10.1038/nmeth.2647]
  11. Kasuga H, Fukuyama M, Kitazawa A, Kontani K, Katada T. The microRNA miR-235 couples blast-cell quiescence to the nutritional state. *Nature* **497** (7450): 503–506 (2013) [doi: 10.1038/nature12117]
  12. Sasaki A, Nakae I, Nagasawa M, Hashimoto K, Abe F, Saito K, Fukuyama M, Gengyo-Ando K, Mitani S, Katada T, Kontani K. Arl8/ARL-8 functions in apoptotic cell removal by mediating phagolysosome formation in *C. elegans*. *Mol Biol. Cell* **24** (10): 1584–1592 (2013) [doi: 10.1091/mbc.E12-08-0628]
  13. Kawazu M, Ueno T, Kontani K, Ogita Y, Ando M, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Takeuchi K, Miki Y, Yamaguchi H, Yasuda T, Naoe T, Yamashita Y, Katada T, Choi YL, Mano H. Transforming mutations of RAC guanosine triphosphatases in human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** (8): 3029–3034 (2013) [doi: 10.1073/pnas.1216141110]
  14. Takasuga S, Horie Y, Sasaki J, Sun-Wada GH, Kawamura N, Iizuka R, Mizuno K, Eguchi S, Kofuji S, Kimura H, Yamazaki M, Horie C, Odanaga E, Sato Y, Chida S, Kontani K, Harada A, Katada T, Suzuki A, Wada Y, Ohnishi H, Sasaki T. Critical roles of type III phosphatidylinositol phosphate kinase in murine embryonic visceral endoderm and adult intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** (5): 1726–1731 (2013) [doi: 10.1073/pnas.1213212110]
  15. Osawa M, Hosoda N, Nakanishi T, Uchida N, Kimura T, Imai S, Machiyama A, Katada T, Hoshino S, Shimada I. Biological role of the two overlapping poly(A)-binding protein interacting motifs 2 (PAM2) of eukaryotic releasing factor eRF3 in mRNA decay. *RNA* **18** (11): 1957–1967 (2012) [doi: 10.1261/rna.035311.112]
  16. Hara-Yokoyama M, Kukimoto-Niino M, Terasawa K, Harumiya S, Podyma-Inoue KA, Hino N, Sakamoto K, Itoh S, Hashii N, Hiruta Y, Kawasaki N, Mishima-Tsumagari C, Kaitsu Y, Matsumoto T, Wakiyama M, Shirouzu M, Kasama T, Takayanagi H, Utsunomiya-Tate N, Takatsu K, Katada T, Hirabayashi Y, Yokoyama S, Yanagishita M. Tetrameric interaction of the ectoenzyme CD38 on the cell surface enables its catalytic and raft-association activities. *Structure* **20** (9): 1585–1595 (2012) [doi: 10.1016/j.str.2012.06.017]
  17. Fukuyama M, Sakuma K, Park R, Kasuga H, Nagaya R, Atsumi Y, Shimomura Y, Takahashi S, Kajihō H, Rougvié A, Kontani K, Katada T. *C. elegans* AMPKs promote survival and arrest germline development during nutrient stress. *Bio. Open* **1** (1): 929–936 (2012) [doi: 10.1242/bio.2012836]
  18. Tada M, Gengyo-Ando K, Kobayashi T, Fukuyama M, Mitani S, Kontani K, Katada T. The neuronally expressed Ras-family GTPase Di-Ras modulates synaptic activity in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Cells* **17** (9): 778–789 (2012) [doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01627.x]
  20. Saito K, Yamashiro K, Ichikawa Y, Erlmann P, Kontani K, Malhotra V, Katada T. cTAGE5 mediates collagen secretion through interaction with TANGO1 at endoplasmic reticulum exit sites. *Mol. Biol. Cell* **22** (13): 2301–2308 (2011) [doi: 10.1091/mbc.E11-02-0143]
- [学会発表] (計 112 件中、7 件記載)
1. Kontani K, Oka M, Hashimoto K, Yamaguchi Y, Ohata S, Saito S, Miura M, Miyake K, Katada T. Arl8b is required in the visceral yolk sac endoderm for lysosomal degradation of maternal proteins during mouse early embryogenesis. [FASEB SRC on GTPases in Trafficking, Autophagy and Disease. 2016 年 9 月 19 日 West Palm Beach, Florida (USA)]
  2. Fukuyama M, Kume M, Kontani K, Katada T. Hedgehog and PTCHD genes couple

reactivation of quiescent neural progenitors to the dietary environment. [20th International C. elegans Meeting. 2015年6月27日 Los Angeles (USA)]

3. Saito K. Mechanisms of collagen secretion from the endoplasmic reticulum [第31回国際生物学賞シンポジウム・招待講演、2015年12月4日、京都国際会館(京都府・京都市)]
4. 齋藤 康太、前田 深春、篠原 健太郎、堅田 利明. 生理的および肝線維化時におけるコラーゲン分泌機構の解析 [BMB2015、2015年12月3日、神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)]
5. 福山 征光. 線虫における神経前駆細胞の栄養応答を司る組織間ネットワーク. [BMB2015 ワークショップ、発表年月日:2015年12月3日、神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)]
6. Kontani K., Sasaki A., Hashimoto K., Gengyo-Ando K., Mitani S., Katada T. ARL8 mediates phagolysosome formation for apoptotic cell clearance in C. elegans. [FASEB Summer Research Conferences: ARF and Rab family G Proteins; 2013年7月31日, Snowmass (USA)]
7. 紺谷 圏二、荻田 佳孝、堅田 利明. アティピカルRasファミリーGタンパク質D1-Rasの機能解析 [第85回日本生化学会大会シンポジウム; 2012年12月16日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)]

[図書・総説等] (計9件中、4件記載)

1. 福山 征光. 食餌による神経前駆細胞の静止期制御機構. 公団ブレインサイエンス振興財団、廣川信隆編 ブレインサイエンスレビュー2017、クパプロ(2017).
2. Saito, K., Katada, T. Mechanisms for exporting large-sized cargoes from the endoplasmic reticulum. *Cell. Mol. Life Sci.* **72** (19), 3709-3720 (2015) [doi: 10.1007/s00018-015-1952-9]
3. 紺谷 圏二: Arf-like GTPase による膜オルガネラ動態の制御; 生化学 **86** (1): 98-102 (2014)
4. Katada T. The inhibitory G protein Gi identified as pertussis toxin-catalyzed ADP-ribosylation. *Biol. Pharm. Bull.* **35** (12): 2103-2111 (2012)

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~seiri>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

堅田 利明 (KATADA Toshiaki)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 10088859

### (2) 連携研究者

紺谷 圏二 (KONTANI Kenji)  
明治薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 30302615

梶保 博昭 (KAJIHO Hiroaki)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号: 70401221

(2011~2012年度)

福山 征光 (FUKUYAMA Masamitsu)  
東京大学・大学院薬学系研究科・講師  
研究者番号: 20422389

齋藤 康太 (SAITO Kota)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号: 60549632