

平成 22 年 6 月 14 日現在

研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19370044  
 研究課題名(和文) 成熟過程における分泌系カーゴタンパク質のゲーティング・パーミッション機構の研究  
 研究課題名(英文) Studies on gating and permission mechanisms for maturation of secretory cargo proteins  
 研究代表者  
 和田 郁夫 (WADA IKUO)  
 公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：40182969

## 研究成果の概要(和文)：

なぜほ乳類の細胞ではきわめて高い効率で高品位な分泌が可能となるかを知るために、輸送されるカーゴタンパク質の成熟過程での動態を一分子レベルで計測するシステムを作成した。解析の結果、分子の成熟化を行う小胞体内腔ではカーゴの糖鎖をグリッブとして細胞質のアクチン骨格を利用した強い拡散抑制を行うことなどを見いだした。この拡散抑制は高温ストレス下で顕著となり低温ではほとんど観測されないことから、分子成熟化の基盤をなすと考えられる。

## 研究成果の概要(英文)：

To understand why mammalian cells are capable of producing secreted proteins of high quality in a highly coordinated manner, we have developed a system to examine single molecular dynamics of cargo proteins in the endoplasmic reticulum. Series of analyses have indicated that lumen of the ER are equipped with a machinery that restricts simple diffusion of cargo proteins through a grip of N-linked oligosaccharides using actin cytoskeleton. Since this regulation becomes most prominent at higher temperature, we propose that this constitutes a basic machinery for cargo maturation.

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2008年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：構造生物化学

キーワード：細胞小器官、ダイナミクス、一分子トラッキング、糖鎖

## 1. 研究開始当初の背景

真核細胞は細胞外環境の恒常性と外界への迅速な応答機能を維持するために、大量の蛋白を連続的に分泌する。カーゴとなる蛋白は酸化的な外界で機能する必要があるため、翻訳と同時に還元的な細胞質から小胞体内腔に隔離され、生理活性を持つ安定な構造を形

成してCOPIIコートで覆われたマイクロドメイン(遷移領域、ER exit site)に運ばれ、ゴルジ体に向けて輸送される。小胞体は、細胞全体に張り巡らされた直径10-100nm程度の管腔体とされ、単一の連続した内部空間を作る。カーゴタンパク質は小胞体における成熟化過程によって正しい立体構造の形成を

ほぼ完了すると考えられている。もし正しい成熟化を完了できなかった場合には、unfoldできるものはSec61等のチャンネル蛋白を介して細胞質側に戻されてプロテアソームによって分解されることが知られている。分泌機能に關与する小胞体の主な分子はほぼ同定されたと考えられている。膜輸送に關与する分子群も続々と明らかにされる中、なぜカーゴ分子の成熟化がゴルジ体以降への効率よい輸送につながり破綻も少ないのか、というカーゴ自身の運命を決めるための内腔での分子機構は、未だに明らかでない(もともと、成熟化に關与する分子群は巨大な複合体を形成して、カーゴはその中を通過することで効率よくfoldして遷移領域に運ばれ、未成熟なカーゴはtrapされるという考えも出ていたが(JCB(1997) 136,555等)、このような単純な見方は現在では否定されている)。

## 2. 研究の目的

ある分子の關与を調べるには過剰発現による影響解析がよく用いられるが、内腔容積は細胞容積に比べて大変小さい(<1%)のために、細胞質分子の場合と比べて内腔分子の過剰発現の影響は極端に現れると予想される。また拡散制御因子の解析も界面活性剤を使って可溶化する方法では限界がある。

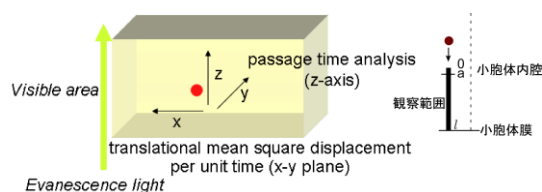
どの程度の発現で非生理的な状態になるかを(極微小空間での蛍光強度の揺らぎから分子拡散を測る)蛍光相関分光法(FCS)の特性を利用して調べた結果では(JBC(2004)279,21533)、1fL内に~100個以上の分子(モデルとして膜蛋白 tyrosinase)が発現した場合には分子の自由度は急速に低下した。これは通常の実験で用いられる発現レベルに相当し、この場合、小胞体は発現した分子で飽和している事を意味する。

FCSは大変高感度で時間分解能も高い手法であるが、空間分解能は極めて悪いために位置に關する情報は乏しい。そこで我々は、カーゴタンパク質の1分子を直接観察して解析する可能性を考えた。全反射顕微鏡を用いて細胞膜表面の1分子観察は行われているが、小胞体は細胞膜に結合しているので、直下の構造体内にある分子は可視化ができるはずである。本申請ではこの一分子の可視化の手法などを用いて、分泌タンパクの成熟過程で大量に形成される不安定な未成熟分子の特に動きの制御を介した gating と permission 機構の解明を目的とした。

## 3. 研究の方法

溶液状態ではエバネッセント光は全反射面から指数関数的に減衰するので200nmも届かないが、細胞内の光が散乱する状態ではその数倍の範囲を照らすことが知られている。そこで小胞体内腔にN型糖鎖が2個付加され

た最小の蛍光蛋白を発現して全反射顕微鏡で観察したところ、数十ミリ秒程度の寿命を持つ輝点が観察された。これらは一段階ブリーチングを示すので、1分子であると考えられる。この輝点の並進二乗拡散を時間に対してプロットすると直線となり、傾きから拡散速度を調べるとこの可溶性糖蛋白も膜蛋白とほとんど同じ速さでブラウン運動をしている事が示された。これはFCSの解析結果と一致する。これらの輝点は15秒間の連続像を投射すると典型的な小胞体の像を示すので、小胞体内の分子であることは確認された。しかし細胞膜表面蛋白とは異なり観測される時間(生存時間)が極めて短い。これはエバネッセント光で細胞深部を照射しているために分子がz軸方向に動いて全反射面から上方に抜けるためであると考えられる。



そこで、細胞深部でのエバネッセント光による観察のために、上図のように1分子ダイナミクスをx-y平面での並進二乗拡散に加えて、z軸における生存時間解析により1分子ダイナミクスを解析する単純なモデルを考案した。分子の全反射面からの消失は通常的全反射顕微鏡では無視できるが、より深部の場合には貴重な情報となる。z軸の動きを一次元でのブラウン運動と見なし、分子が上方より入ってきて最下部で100%跳ね返ると仮定すると、照射される空間の長さを1、観察可能になる位置をaとした場合には生存時間tの分布関数P(t)は、以下の式に従う。

なおこの式は拡散係数が1の場合だが、tを

$$P(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t^3}} \sum_{n=-\infty}^{\infty} \left[ (2n+1-a) \exp\left\{-\frac{(2n+a)^2}{2t}\right\} + (2n+1-a) \exp\left\{-\frac{(2n+1-a)^2}{2t}\right\} \right] dt$$

見かけの生存時間tAと比例計数dAの積に置き換えて実測値でフィッティングさせると、dAは拡散係数と比例するので、生存時間を規定する分子の相対的な拡散係数を求める。この後に用いた他の方法に関しては、下記に記した。

## 4. 研究成果

(1)分子ダイナミクスへの新たなアプローチ

①分泌系初期過程における一分子動態

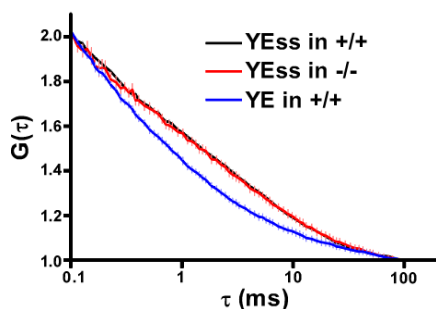
前節に記した初到達時間解析での生存時間分布から拡散係数を求めるには照射空間の長さlが必要なので、単純並進拡散タンパクとしてカルネキシンからレクチン活性を欠損させたY163F変異体の拡散係数をFCSで求め、これが初到達時間解析で求まるdAであると仮定して、長さlは $0.100 \pm 0.007 \mu$

m となり、これを用いて小胞体内腔でのタンパクへの動きの制御を一分子追跡 (single particle tracking, SPT) により求めた。なお、平均二乗変異と時間の関係を見る限りでは、15ms/frame の時間分解能では比例関係にあり、異常性は特に観測されなかった。

この方法で深い場所での生存時間の短い軌跡を用いても拡散係数を求めることが可能なことが示され、モデルタンパクとして EFYP を用いた場合、アスパラギン結合糖鎖が 2 個以上ある場合には、分子サイズから予想されるよりも異常に遅い動きをとることが示された。この糖鎖付加されたタンパクの遅い動きは高浸透圧下で顕著に低下し、また、ATP 欠乏状態でも著しく低下した。

興味深いことに、この糖鎖に依存する遅い成分は、LatrunculinB 処理で消失し、Nocodazole 処理では変化がないことから、アクチン骨格の形成と関連すると考えられる。なお、糖鎖が 2 個以上結合していない場合には、単純拡散によると思われる顕著な拡散の抑制は観測されてない。

これらのデータは小胞体内腔での分子のダイナミクスを制御する因子が存在することを意味するので、小胞体に存在するレクチン分子について調べたところ、唯一、VIPL の発現抑制が糖鎖依存的な遅い拡散をある程度減らすことが示された。もっとも量の多いレクチンであるカルネキシンやカルレティキュリンの場合は、遺伝子欠損マウスからの MEF を用いて調べても、野生型と同じ程度の糖鎖依存的な拡散の強い抑制が観測された。下図では、FCS で見た場合のカルネキシン欠損細胞(-/-)と発現する細胞(+/-)の糖鎖が付加された蛍光タンパク (YEss) の相関関数を示す。比較のために、糖鎖を持たないタンパク YE の曲線も示した。



この結果は、小胞体内腔でのカーゴタンパクの一分子ダイナミクスの最初の報告となった(3)。しかし、なぜ糖鎖がポリペプチド鎖本体の動態に大きな影響を及ぼすのか、明らかではない。この論文では、C 末と、external loop に糖鎖付加部位を作成した蛍光タンパクを用いたが、C 末に、10 アミノ酸程度の距離を置いて糖鎖付加部位を設けて

も、全く同様の結果が得られており、分子全体の立体構造の異常ではなく糖鎖本体の生物学的特性として、このような性質を分子に与えていると考えられる。なお、VIPL の発現抑制による糖タンパク質拡散への影響は有意ではあるが、少なくともこれで糖鎖の結合を説明するようなレベルではなく、また、VIPL の過剰発現は糖鎖を持つタンパクの内腔ダイナミクスに影響をほとんど与えないので、この分子が主要な受容体として機能している可能性は低いように思える。

この糖鎖に特異的なダイナミクスの生理的な意味は明らかでない。分泌系カーゴタンパク質は糖鎖のプロセッシングと関連して、小胞体膜の逆透過によるプロテアソームへの提示につながる異常分子の処理機構が存在することが知られているが、その受容体とされる分子の発現抑制も、これらのダイナミクスに影響を与えるものではない。そもそもこの現象はフォールディングの状態とは関係が無くアクチン骨格を必要とするため、カーゴ成熟化に必要な内腔環境を形成する構成的なものか、あるいは、仕分けと関連するものなのかもしれない。生理的な意味の解明には因子の同定が必須なことは言うまでもなく、今後の課題である。

少なくとも、このような結果は糖鎖が付加されたタンパク質は内腔においては付加されていないものとは異なる反応の仕方を受けることを示唆する。しかし、この方法では、糖鎖が結合していないタンパクの動きに関して、一分子トラッキングによる正確な計測はできていなかった。これは滞在時間が短いために、十分な長さの軌跡を得ることができないことによる。

そこで、ハード的な改良によって時間と空間の分解能を改善し、30 倍程度まで高めることができた。それでも得られた軌跡は、並進二乗変位プロットを行うには短く、バイアスのかかる解析となる恐れがあった。そこで、このような大量のデータを同時に扱うために、変位の長さの頻度分布を調べる飛距離解析を行った。これは、時間 t において原点から距離 r だけ移動した点の確率  $p(r, t)$  は、フィックの第二法則

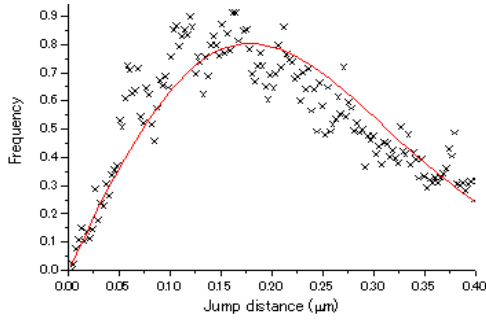
$$d(p(r, t))/dt = Dd^2(p(r, t))/dr^2$$

の直接の解である

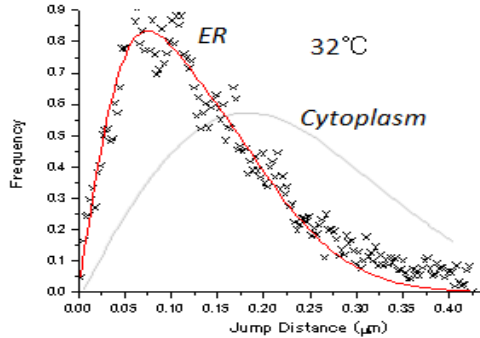
$$p(r, t) = (r/2Dt) \exp(-r^2/4Dt)$$

となることを利用するもので、飛距離の分布から拡散係数を robust に予測することができる。この計測系により、細胞質における蛍光タンパクの拡散係数を求めると、下記のような分布からのフィットによって、 $16 \pm 0.4 \mu\text{m}^2/\text{s}$  となり FCS の値とよく一致した。





これが小胞体内腔に隔離されると、下記のような分布となり、空間的制約が明確に現れることがわかる。



この場合には2成分として、速い  $9.2 \mu\text{m}^2/\text{s}$  の成分が72%、遅い  $2.1 \mu\text{m}^2/\text{s}$  の成分が残りの成分からなることがわかる。このような手法によって、糖鎖の有無に伴う内腔拡散の特性を調べたところ、アスパラギン結合糖鎖が2個結合した場合には、膜を一回貫通する膜タンパク質の飛距離分布とほとんど区別がつかない動態を示すことが明らかになった。さらにこの研究の過程で、糖鎖による動態の差が現れるのは生理的溫度かそれ以上であることを見だし、この現象がカーゴの品質管理と関連することが示唆された。

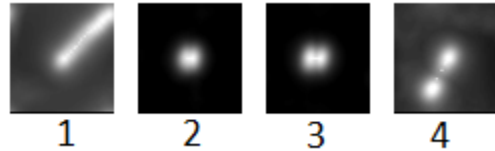
このようなカーゴタンパクの細胞内小器官での存在状態は機能制御と密接に関連すると予想されるが、通常の顕微鏡観測では知ることが困難であり、このような一分子レベルでの解析が必要となる。ゴルジ体は細胞内のより深い位置にあるために、このような全反射照明を用いることが困難である。そこで蛍光相関分光法(FCS)を用いて、ADAM19によるneuregulin1の膜貫通部分の切断に伴う膜から解離の過程を計測し、これがゴルジ体で起きることを示した(1)。

## ②細胞内小器官動態への画像相関法の応用

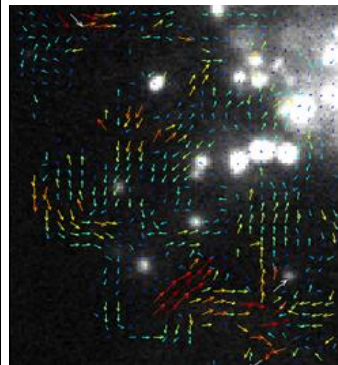
細胞生物学では多くの場合において、動きの定量的解析が必要とされる場合が出てくる。そこで細胞内小器官動態を画像相関関数によって解析する可能性を検討した。たとえば、COS細胞におけるリソソーム顆粒の動画において、各ピクセルの時間( $\tau$ )と空間( $\xi, \eta$ )方向への変化を相関関数

$$G(\xi, \eta, \tau) = \frac{\langle \delta i(x + \xi, y + \eta, t + \tau) \delta i(x, y, t) \rangle}{\langle i \rangle^2}$$

を用いて表すと、拡散する場合には相関関数は(0, 0,  $\tau$ )において最も高い値を取る、つまり原点を頂点とする円錐形となる。これに対して、動きに方向性がある場合には移動する方向に最大値の点が移動する。リソソームは微小管に結合したときには方向性のある動きを持つが、外れた場合には拡散様の動きをするので、一つのリソソームにフォーカス



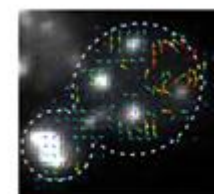
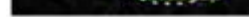
して、ある時間範囲での空間相関関数の時間方向への変化の投影図を求めると、たとえば図のようになる。1は右の方向に動いており、2は拡散している状態、3は少し横に動くとき、4は左下に



一瞬動く場合である。この相関係数が最も高い点の移動をベクトルとして表し、速さをレインボー表示したものが左図であり、このように顆粒の動きを一枚の図により定量的

に表現することができる。

このような手法を用いて、酵母におけるゴルジ体の娘細胞への輸送を開口度の高いレンズを用いて撮影すると、その輸送を定量的に記録することができる。



rabGTPaseであるYpt11を欠損した酵母ではその下の画像のようになり、ゴルジ体の協調した動きが失われていることが計測できた(5)。この時空間方向の相関関数を用いる手法はきわ

めて有効であり、たとえば創傷からの回復過程に伴う繊維芽細胞自体の遊走を定量的に表現できることを示した(6)。

## (2) 輸送制御に関する研究

### ①アシストされる輸送について

恒常的に分泌されるタンパク質とは異なり、輸送過程に何らかのタンパク質によるアシストを必要とする場合があることは、以前から知られている。ハエにおいて、TGF $\alpha$ の細胞

膜への発現・分泌には、膜を3回貫通する140アミノ酸程度のタンパク質 Cornichon (CNIH) で、このホモログである Erv14 が欠損すると酵母では正常な孢子形成が起こらないことが知られている。当研究室の中西らは、これが特にプロスポアメンブレンの形成時に起きる異常であることを示している (Nakanishi et al (2007) J Cell Sci 120:908)。しかし、その機構に関しては全く明らかでなく、高等動物での役割も知られていない。

CNIHの基質として TGF $\alpha$  を蛍光標識した融合タンパクを安定発現させた HeLa 細胞を用いた。HeLa 細胞における CNIH の発現抑制は TGF $\alpha$  の細胞膜への発現に必要とされることが示された。そこで、CNIH の役割を知るために、CNIH の細胞内動態を調べたところ、CNIH は定常状態では主にゴルジ体に観察されるが、詳細な観測によると、小胞体に沿って2~3 $\mu$ m の速度で移動する顆粒や管構造に含まれることが示された。これらは定常状態で見ると、ERGIC (ER-Golgi 中間体) 様ではあるが、動態はきわめて特異的であり、現在、その解析を進めている。

CNIH と TGF $\alpha$  が結合する可能性は架橋実験によって示されているが、この系では再現されなかった。しかし少なくとも TGF $\alpha$  が細胞膜に効率よく運ばれるのに必要なドメイン解析を Erv14 と CNIH において行い、その膜貫通領域を含むC末側の領域が必要なことを明らかにした。CNIH/Erv14 の必須ドメインについて、CNIH で必要とされる細胞質側のループは同定したが、両ホモログにおいて保存されている領域は現在さらに同定中である。

② ER-SNARE によるファゴソーム形成過程の制御について

ファゴサイトーシスの際に必要なとされる膜の供給源として、小胞体に関与することに関しては激しい論争があるが、先に我々は小胞体 SNARE である Syntaxin18 が促進的に関与することを示した (MBC (2006) 17:3964)。SNARE は膜融合に直接関与する因子であり、複雑な制御が必要とされると予想されるが、Q-SNARE とは異なり、R-SNARE である Sec22b はファゴサイトーシスを強く抑制することを見いだした。下図は、マクロファージ J774 への蛍光標識した zymosan の取り込みの様子 (左から zymosan との incubation が 5、15、30、45 分)。Sec22b 融合タンパクを発現することで強い抑制がかかることが明確に示されている。

さらなる機能解析によって、ファゴサイトーシスのシグナルを受けて、Sec22b は立体構造を変化させて Syntaxin18/D12 複合体を含む Q-SNARE の fusion competency を調整していることを示唆した (7)。

(3) 展望

小胞体内腔では立体構造を正しく形成していない分子が高濃度に存在する。その環境でなぜ分泌タンパク質の成熟化がきわめて効率よく進行するかを理解することは、様々な「フォールディング病」や老化に伴う分泌機能低下・異常の理解や、タンパク質製剤などの大量産生において必要である。我々はこのために、カーゴの単純拡散がどのようにして調整されるかを知るアプローチを行ってきた。今回明らかにした糖鎖を持つ場合には特に高温ではほとんど膜タンパクとして振るまい、それにはアクチン骨格が関与するという知見は、その基礎をなすと考えられる。そもそも、細胞内での単純拡散の基盤自体、熱運動ではないという可能性も示唆されており (JCB (2008) 183:583)、特に分泌のようなくつもの膜系が関わる複雑なプロセスを理解するためには、輸送されるカーゴ一つ一つの動きの詳細な解析が必要とされる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- 1) Sec22b Is a Negative Regulator of Phagocytosis in Macrophages. Hatsuzawa K, Hashimoto H, Hashimoto H, Arai S, Tamura T, Higa-Nishiyama A, Wada I. Mol Biol Cell, 20(20):4435-4443 (2009) 査読有
- 2) Involvement of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in migration and contraction of cultured rat tendon fibroblasts. Sakamoto K, Owada Y, Shikama Y, Wada I, Waguri S, Iwamoto T, Kimura J. J Physiol 587(22):5345-5359, (2009) 査読有
- 3) The Rab GTPase Ypt11 functions in bud-directed transport of the Golgi by linking Myo2 to the coatamer subunit Ret2. Arai S, Noda Y, Kainuma S, Wada I, Yoda K. Current Biology, 18(13):987-991 (2008) 査読有
- 4) Human XTP3-B forms an ER quality-control scaffold with the Hrd1-Sel1 ubiquitin ligase complex and BiP. Hosokawa N, Wada I, Nagasawa K, Moriyama T, Okawa K, Nagata K. J Biol Chem, 283(30):20914-20924 (2008) 査読有
- 5) Regulated motion of glycoproteins revealed by direct visualization of a single cargo in the endoplasmic reticulum. Nagaya H, Tamura T, Higa-Nishiyama A, Ohashi T, Takeuchi M, Hashimoto H, Hatsuzawa K, Kinjo M, Okada T, Wada I. J Cell Biol, 180(1):129-143 (2008) 査読有
- 6) Meltrin beta/ADAM19 Mediates Ectodomain Shedding of Neuregulin beta1

in the Golgi Apparatus: Fluorescence Correlation Spectroscopic Observation of the Dynamics of Ectodomain Shedding in Living Cells. Yokozeki T, Wakatsuki S, Hatsuzawa K, Black RA, Wada I, Sehara-Fujisawa A. *Genes to Cells*, 12(3): 329-343 (2007) 査読有

7) Carboxyl-Terminal Disulfide Bond of Acid Sphingomyelinase Is Critical for Its Secretion and Enzymatic Function. Lee C-Yin, Tamura T, Rabah N, Lee D-Y, Ruel I, Hafiane A, Iatan I, Nyholt D, Laporte F, Lazure C, Wada I, Krimbou L, Genest J. *Biochemistry*, 46(51): 14969-14978 (2007) 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

1) Probing the environment of the endoplasmic reticulum lumen by analyzing jump distance of a cargo protein. Arai S, Higashi T, Tanaka G, Wada I. 4th Cell Stress Society International (CSSI) Congress on Stress Responses in Biology and Medicine (Sapporo). 2009/10/08

2) DCP1 の P-body への局在にはその C 末端領域が必要である. 東恒仁、和田郁夫. 第 22 回日本動物細胞工学会大会 (筑波)、2009/07/25

3) SNAP-23 はマクロファージのファゴソーム成熟過程に機能する. 櫻井千恵、初沢清隆、和田郁夫. 第 61 回日本細胞生物学会大会 (名古屋)、2009/06/02

4) Role of Dcp1 in the formation of P-bodies. Higashi T, Wada I. Biophysical Society 53rd Annual Meeting. 2009/03/04

5) 小胞体内における 1 分子ダイナミクス解析. 和田郁夫. 第 9 回日本蛋白質科学会年会 (熊本)、2009/05/20

6) 出芽酵母におけるゴルジ体インヘリタンスの分子機構. 荒井 斉祐 野田 陽一 和田郁夫 依田 幸司. 第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (神戸)、2008/12/12

7) J774 Macrophages Overexpressing LRG-47, an IFN- $\gamma$ -inducible p47 GTPase, Are Deficient in Phagocytosis. 初沢清隆、櫻井千恵、橋本裕美、和田郁夫. 第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会(神戸)、2008/12/12

8) Regulated motion of cargo proteins in the endoplasmic reticulum as revealed by single molecule techniques. Higashi Y, Nagaya H, Tanaka G, Abe M, Wada I. Joint Meeting of the Biophysical Society 52nd Annual Meeting & 16th International Biophysics Congress (Long Beach, CA). 2008/02/06

9) 新規レクチンによる小胞体タンパク質品

質管理機構. 細川 暢子 和田郁夫 長澤 孝治 森山 達哉 大川 克也 永田 和宏. 第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会(神戸)、2008/12/09

10) P-body 形成における DCP1 の役割. 東恒仁、和田郁夫. 第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会(神戸)、2008/12/12

11) Regulated dynamics of cargo proteins in the endoplasmic reticulum as revealed by single molecule techniques. Wada I. 10th Workshop on FCS and Related Methods. Sapporo. 2007/10/08

12) p24 works in the process of cargo packaging. 橋本仁志、和田郁夫、Nilsson T. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (横浜)、2007/12/12

13) Sec22b, an ER-localized SNARE protein, is a negative regulator of the ER-mediated phagocytosis. 初沢清隆、橋本裕美、和田郁夫. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (横浜)、2007/12/12

14) 小胞体内におけるカーゴ蛋白質 1 分子ダイナミクスの解析. 東恒仁、中西秀樹、大橋功一、和田郁夫. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (横浜)、2007/12/12.

15) 小胞体由来 Russell body 様構造体の形成機構: 変異型アンチトロンピンを用いた解析. 木村耕士、上田由美子、和田郁夫、今中恒雄.

第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (横浜)、2007/12/13.

〔図書〕(計 1 件)

「生細胞蛍光イメージング—阪大・北大 顕微鏡コースブック」 木村宏・和田郁夫、pp. 85-100, pp.177-187)、共立出版、2007

6. 研究組織

(1)研究代表者

和田 郁夫(WADA IKUO)、福島県立医科大学・医学部・教授 研究者番号: 40182969

(2)研究分担者

初沢 清隆(KIYOTAKA HATSUZAWA)、福島県立医科大学・医学部・准教授 研究者番号: 20256655

橋本 仁志(HASHIMOTO HITOSHI)、福島県立医科大学・医学部・助教、研究者番号: 50372826

(3)連携研究者

中西 英樹(NAKANISHI HIDEKI)、福島県立医科大学・医学部・助教、研究者番号: 30457783

東 恒仁(HIGASHI TSUNEHITO)、福島県立医科大学・医学部・助教、研究者番号: 90453018