

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02922

研究課題名(和文)糖脂質リモデリングによる蛋白質のソーティング機構

研究課題名(英文)Mechanisms of protein sorting by glycolipid remodeling

研究代表者

船戸 耕一 (Funato, Kouichi)

広島大学・統合生命科学研究科(生)・准教授

研究者番号：30379854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：モデル生物である酵母において、小胞体で生合成された glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型タンパク質はスフィンゴ脂質依存的にゴルジ体へ輸送されること、またGPI糖脂質の修飾(リモデリング)が効率的な輸送に関与していることが知られている。しかし、GPIアンカー型タンパク質の選別におけるそれらの役割や生物学的意義については不明である。本研究では、セラミドリモデリングがGPIアンカー型タンパク質の小胞体における選別に重要な役割を果たしていること、さらにオルガネラの形成維持に深く関わってい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

分泌タンパク質や細胞内に局在するタンパク質の輸送は様々な疾患と結びついており、その機構の解明は極めて重要である。GPIアンカー型タンパク質は真核生物に広く存在しており、他のタンパク質と同様に、コートタンパク質複合体II(COPII)小胞に詰め込まれて、小胞体からゴルジ体を経由して細胞表層へ運ばれる。出芽酵母では、GPIアンカー型タンパク質は他の膜タンパク質と異なったCOPII小胞に選別されることが分かっているが、その選別の分子機構は不明であった。その分子機構の一端を解明した本研究の成果は、GPIアンカー型タンパク質が関与する疾患の原因解明や治療法の開発に貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：In yeast used extensively as a model organism, newly synthesized glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins in the endoplasmic reticulum (ER) have been shown to be transported to the Golgi apparatus in a sphingolipid-dependent manner. In addition, modification (remodeling) of the GPI lipid and glycan moieties is required for the efficient ER-to-Golgi transport of GPI-anchored proteins. However, the role of remodeling in the sorting of GPI-anchored proteins and its biological significance remain largely unknown. Here, we found that ceramide remodeling plays an important role in the sorting of GPI-anchored proteins in the ER and is involved in the formation and maintenance of organelles.

研究分野：応用分子細胞生物学

キーワード：GPIアンカー型タンパク質 ソーティング 糖脂質 リモデリング 酵母

1. 研究開始当初の背景

GPI アンカーは、ホスファチジルイノシトールやイノシトールリン酸セラミドといった脂質にグルコサミン、マンノース、エタノールアミンリン酸(EtNP)が結合した糖脂質の一種である。アルカリホスファタゼやプリオンなど多くのタンパク質が GPI アンカーを介して細胞膜に繋ぎ止められており、生体防御や細胞内へのシグナル伝達において重要な役割を果たす。また、植物や酵母においては、GPI アンカー型タンパク質は細胞壁の主要な構成成分であり、細胞壁の構築に必須の役割を担う。

GPI アンカーのタンパク質への付加は小胞体内腔で行われるが、GPI アンカー型タンパク質がその後どのように輸送されるのかは、最近まで不明であった。動物細胞においては、GPI アンカー型タンパク質はゴルジ体でラフトと呼ばれる脂質ドメインに濃縮され、細胞表面へ選別輸送されると考えられている。一方、酵母においては、Manuel Muñiz らが 2001 年に、GPI アンカー型タンパク質が非 GPI アンカー型タンパク質を運ぶ輸送小胞とは異なる COPII 小胞に濃縮されることを見出しており(Cell, 2001)、GPI アンカー型タンパク質は小胞体で選別されると考えられている。動物細胞と酵母間で GPI アンカー型タンパク質の選別の場所がなぜこのように異なるのかは不明であるが、GPI アンカーの糖脂質の修飾(リモデリング)の場所が選別の場所を決定しているというモデルが提唱されている(Muñiz and Riezman, J. Lipid Res., 2016)。

我々は、GPI アンカー型タンパク質の輸送機構を解明するために、出芽酵母を用いてこれまで解析を行ってきたが、その過程で GPI アンカー型タンパク質の輸送にスフィンゴ脂質とカーゴレセプター Emp24 が必要であることを明らかにしてきた(Mol. Biol. Cell, 2008; Mol. Biol. Cell, 2011; Curr. Biol., 2015)。また、小胞体でおこる GPI アンカー型タンパク質の脂質部分の修飾反応、すなわちリモデリングに参与する酵素の欠損株で GPI アンカー型タンパク質の ERES (ER exit site; COPII 被覆蛋白質集積部位) への集積が起こらなくなることを発見し、リモデリングが GPI アンカー型タンパク質の選別に寄与している可能性を見出した(Mol. Biol. Cell, 2011)。さらに我々は、GPI 糖脂質の 2 番目のマンノースに結合している EtNP を除去する遺伝子 *TEDI* を同定し、この遺伝子産物による GPI グリカンのトリミング(グリカンリモデリング)が GPI アンカー型タンパク質と Emp24 との結合および輸送に必要であることを発見した(Curr. Biol., 2015)。この Ted1 による EtNP の除去の必要性は、グリカンリモデリングの欠損による輸送の遅延が 2 番目のマンノースへの EtNP の付加酵素をコードする遺伝子 *GPI7* の破壊によって回復した結果からも支持される。では、結合している EtNP をわざわざ除去するグリカンリモデリングの生物学的役割は、いったい何であろうか。*GPI7* 遺伝子の破壊株では GPI アンカー型タンパク質の脂質部分のジアシルグリセロールをセラミドへ変換するセラミドリモデリング反応が異常になっていることから、我々は、グリカンリモデリングがセラミドリモデリングの後でおこるという可能性を考えた。言い換えると、EtNP の付加とその除去の役割は、GPI アンカー型タンパク質をジアシルグリセロール型からセラミド型に正しく変換させ、変換したもののみをセラミドに富む脂質ドメインへ集積させること、つまり GPI の糖脂質領域は GPI アンカー型タンパク質を特異的なドメインへ正しく集積・選別輸送させるための品質管理として重要な役割を果たしている可能性があるかと推察した。

2. 研究の目的

【1. 研究開始当初の背景】で述べたように、EtNP を付加する遺伝子 *GPI7* の破壊株ではセラミドリモデリングが異常であることから、我々は、< Gpi7 による 2 番目のマンノースへの EtNP の付加 > < Cwh43 によるセラミドリモデリング > < Ted1 による EtNP の除去(グリカンリモデリング) > < GPI アンカー型タンパク質の脂質ドメインへの集積 > といった一連のプロセスが GPI アンカー型タンパク質の選別に関与していると推察した。本研究では、酵母の分子遺伝学的手法を用いて、この仮説を検証することを目的とした。また、GPI リモデリングの生理的意義を探索するために、リモデリングに参与する遺伝子の破壊株のオルガネラの形態と数を蛍光顕微鏡により観察、野生株と比較分析した。

3. 研究の方法

1) GPI アンカー型タンパク質の輸送の解析

輸送が阻害されることにより小胞体内に蓄積する未成熟の GPI アンカー型タンパク質 Gas1 を検出するウエスタンブロッティング法と、細胞に発現させた蛍光タンパク質 GFP を融合させた Gas1-GFP を蛍光顕微鏡により可視化する方法で解析を行った。

2) GPI アンカー型タンパク質の糖鎖構造の解析

免疫沈降法により Gas1-GFP を細胞から精製、PI-PLC と PNGase F 処理により脂質と N-型糖鎖部分を除去、プロテアーゼによりペプチドに消化後、グリカン部分の構造を質量分析により

解析した。

3) オルガネラの形態と数の定量解析

各オルガネラに局在する蛍光タンパク質を融合させたマーカータンパク質を細胞に発現、あるいはオルガネラに局在する蛍光物質を細胞外から加え、オルガネラの形態と数を蛍光顕微鏡により解析した。

4. 研究成果

Gpi7 による 2 つ目のマンノースへの EtNP の付加、Cwh43 によるセラミドリモデリングと Ted1 によるグリカンリモデリングの上位下位関係を調べるため、それらの遺伝子を破壊した二重変異株を構築し、GPI アンカー型タンパク質 Gas1 の輸送を解析した。また同時に、変異株から精製した Gas1-GFP の GPI の糖鎖構造も質量分析により解析した。その結果、セラミドリモデリングが EtNP の付加の下位、グリカンリモデリングの上位に位置していることが分かった。また、*cwh43Δ* 株での Gas1 の輸送遅延は Gpi7 の欠失により抑圧されたことから、Gpi7 の機能不全によって 2 つ目のマンノースに EtNP が付加されない場合には、セラミドリモデリングを介さない別経路によって Gas1 が輸送されることが示唆された。次に、我々は、このバイパス経路にセラミドの富む脂質ドメインが必要であるかどうか調べた。スフィンゴ脂質合成の初期ステップを阻害する薬剤ミリオシンで処理した細胞や初期ステップに関与する遺伝子の変異株 *lcb1-100* で観察される Gas1 の輸送の遅延が Gpi7 の欠失によって抑圧されたことから、バイパス経路にはセラミドに富む脂質ドメインは必要でないことが示唆された。さらに、GPI アンカーの合成に関与する遺伝子 *ARV1*、積荷受容体 Emp24 をコードする *EMP24* 遺伝子、脂質リモデリングに関与する遺伝子 (*BST1*, *GUP1*) と *GPI7* との二重変異株を作製し、同様の解析により、バイパス経路にはそれら全ての遺伝子が必要であることが分かった。このことから、セラミドリモデリングを必要としないバイパス経路には、積荷受容体 p24 複合体が必要であることに加え、Gup1 までのリモデリング反応、つまり GPI アンカー型タンパク質の脂質部分が飽和超長鎖脂肪酸から成るジアシルグリセロール型で構成されていることが重要であることが示された。以上の結果から、野生株では、GPI アンカー型タンパク質の GPI アンカーをセラミド型に正しく変換させ、変換したもののみを小胞体から正しく送り出すために、2 つ目のマンノースの EtNP の付加とその除去が品質管理の役割を果たしている一方で、EtNP の付加が起こらない *gpi7Δ* 破壊株では、別経路で小胞体から運び出されることが示唆された。つまり脂質部分にセラミドを持つ GPI アンカー型タンパク質は、2 つ目のマンノースの EtNP の付加によって正しく選別されていると考えられる。

このモデルは、共同研究者である理化学研究所(理研)量子工学研究センター生細胞超解像イメージング研究チームの黒川量雄専任研究員と中野明彦チームリーダーが実施した高感度共焦点顕微鏡システム SCLIM を用いた 3 次元ライブイメージングにより確認された。具体的には、GPI アンカー型タンパク質である Gas1-GFP、非 GPI アンカー型タンパク質で膜貫通ドメインを持つタンパク質 Mid2-iRFP、ERES に局在する Sec13-mCherry を COPII 小胞の被覆タンパク質の遺伝子に変異を持つ温度感受性酵母 *sec31-1* 株に発現させ、積み荷の ERES への局在を同時に可視化できるようにした。37 °C で小胞体からゴルジ体への輸送を一旦止めて小胞体内に Gas1-GFP と Mid2-iRFP の両積荷タンパク質を留めた後、培養する温度を 24 °C に下げて両積荷タンパク質の ERES への局在性を観察した。その結果、Gpi7 が正常に機能している細胞では、積荷タンパク質がそれぞれ異なる ERES に選別されるが、*GPI7* を欠失した株では Gas1-GFP と Mid2-iRFP は同じ ERES に取り込まれることが分かり、Gpi7 に依存した選別機構の存在が確認された。

さらに、オルガネラの構造維持におけるリモデリングの役割を調べるために、リモデリング反応に関与する遺伝子 *BST1*, *PER1*, *GUP1*, *CWH43* の破壊株に各オルガネラに局在する蛍光タンパク質を融合させたマーカータンパク質を発現あるいはオルガネラに特異的に局在する蛍光物質を細胞外から加えて、オルガネラの形態と数を蛍光顕微鏡により解析した。その結果、形態に対しては大きな影響は認められなかったが、オルガネラの数に対しては、野生株と比較してリモデリング破壊株で液胞、ペルオキシソームや脂肪滴の数の有意な増加が認められた一方で、ゴルジ体の数は有意に減少することが明らかとなった。それらのオルガネラの数調節における GPI リモデリングの関与の詳細については今後の検討課題である。

最後に、*CWH43* の遺伝子破壊株が示す表現型と同じ表現型を示す遺伝子破壊株を探索した結果、*CWH43* と類似の機能もしくはその周辺で働く可能性の高い候補遺伝子を 2 種類(*YJR118C* と *YNL181W*) 取得することに成功した。今後は、それらの遺伝子の機能を詳細に調べていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 花岡 和樹, 黒川 量雄, 船戸 耕一	4. 巻 95
2. 論文標題 GPI アンカー型タンパク質の選別輸送の品質管理	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2023.95	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 Rodriguez-Gallardo S, Sabido-Bozo S, Ikeda A, Araki, M, Okazaki K, Nakano M, Aguilera-Romero A, Cortes-Gomez A, Lopez S, Waga M, Nakano A, Kurokawa K, Muniz M, Funato K.	4. 巻 39
2. 論文標題 Quality-controlled ceramide-based GPI-anchored protein sorting into selective ER exit sites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110768	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 Flor-Parra I, Sabido-Bozo S, Ikeda A, Hanaoka K, Aguilera-Romero A, Funato K, Muniz M, Lucena R.	4. 巻 23
2. 論文標題 The Ceramide Synthase Subunit Lac1 Regulates Cell Growth and Size in Fission Yeast.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010303	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 Schlarmann P, Ikeda A, Funato K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Membrane Contact Sites in Yeast: Control Hubs of Sphingolipid Homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Membranes (Basel)	6. 最初と最後の頁 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/membranes11120971	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 Ikeda A, Hanaoka K, Funato K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Protocol for measuring sphingolipid metabolism in budding yeast.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 100412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100412	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 Nakano M, Sabido-Bozo S, Okazaki K, Aguilera-Romero A, Rodriguez-Gallardo S, Cortes-Gomez A, Lopez S, Ikeda A, Funato K, Muniz M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Structural analysis of the GPI glycan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0257435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257435	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 Osuka RF, Hirata T, Nagae M, Nakano M, Shibata H, Okamoto R, Kizuka Y.	4. 巻 298
2. 論文標題 N-acetylglucosaminyltransferase-V requires a specific noncatalytic luminal domain for its activity toward glycoprotein substrates.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 101666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101666	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 Song W, Isaji T, Nakano M, Liang C, Fukuda T, Gu J.	4. 巻 36
2. 論文標題 O-GlcNAcylation regulates 1,4-GlcNAc-branched N-glycan biosynthesis via the OGT/SLC35A3/GnT-IV axis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e22149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101520R	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 Ohkawa Y, Kizuka Y, Takata M, Nakano M, Ito E, Mishra SK, Akatsuka H, Harada Y, Taniguchi N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Peptide Sequence Mapping around Bisecting GlcNAc-Bearing N-Glycans in Mouse Brain.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 8579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168579	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 Saito T, Watanabe A, Nakano M, Matsuo K.	4. 巻 38
2. 論文標題 MALDI-TOF mass spectrometry imaging for N-glycans on FFPE tissue sections of mouse NASH liver through Sialic acid Benzylamidation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoconj. J.	6. 最初と最後の頁 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-021-09984-w	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 Rodriguez-Gallardo Sofia, Kurokawa Kazuo, Sabido-Bozo Susana, Cortes-Gomez Alejandro, Ikeda Atsuko, Zoni Valeria, Aguilera-Romero Auxiliadora, Perez-Linero Ana Maria, Lopez Sergio, Waga Miho, Araki Misako, Nakano Miyako, Riezman Howard, Funato Kouichi, Vanni Stefano, Nakano Akihiko, Muniz Manuel	4. 巻 6
2. 論文標題 Ceramide chain length-dependent protein sorting into selective endoplasmic reticulum exit sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaba8237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aba8237	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 Ikeda Atsuko, Schlarman Philipp, Kurokawa Kazuo, Nakano Akihiko, Riezman Howard, Funato Kouichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Tricalbins Are Required for Non-vesicular Ceramide Transport at ER-Golgi Contacts and Modulate Lipid Droplet Biogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101603 ~ 101603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101603	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 Okai Haruka, Ikema Ryoko, Nakamura Hiroki, Kato Mei, Araki Misako, Mizuno Ayumi, Ikeda Atsuko, Renbaum Paul, Segel Reeval, Funato Kouichi	4. 巻 594
2. 論文標題 Cold sensitive phenotypes of a yeast null mutant of ARV1 support its role as a GPI flippase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2431 ~ 2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13843	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 Segel Reeval, Aran Adi, Gulsuner Suleyman, Nakamura Hiroki, Rosen Tzvia, Walsh Tom, Denda Hiroto, Zeligson Sharon, Eto Katsuki, Beerl Rachel, Okai Haruka, King Mary-Claire, Levy-Lahad Ephrat, Funato Kouichi, Renbaum Paul	4. 巻 21
2. 論文標題 A defect in GPI synthesis as a suggested mechanism for the role of ARV1 in intellectual disability and seizures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 neurogenetics	6. 最初と最後の頁 259 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-020-00615-4	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 該当する

1. 著者名 Hanaoka Keiko, Takahagi Shunsuke, Ishii Kaori, Nakano Miyako, Chinuki Yuko, Tanaka Akio, Yanase Yuhki, Hide Michihiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Type-I-hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to Gadus chalcogrammus roe	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 253 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.09.007	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 Tomida Seita, Takata Misaki, Hirata Tetsuya, Nagae Masamichi, Nakano Miyako, Kizuka Yasuhiko	4. 巻 295
2. 論文標題 The SH3 domain in the fucosyltransferase FUT8 controls FUT8 activity and localization and is essential for core fucosylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7992 ~ 8004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013079	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 Takamiya Rina, Takahashi Motoko, Maeno Toshitaka, Saito Atsushi, Kato Masaki, Shibata Takahiro, Uchida Koji, Ariki Shigeru, Nakano Miyako	4. 巻 1864
2. 論文標題 Acrolein in cigarette smoke attenuates the innate immune responses mediated by surfactant protein D	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129699 ~ 129699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129699	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 Kitano Masato, Kizuka Yasuhiko, Sobajima Tomoaki, Nakano Miyako, Nakajima Kazuki, Misaki Ryo, Itoyama Saki, Harada Yoichiro, Harada Akihiro, Miyoshi Eiji, Taniguchi Naoyuki	4. 巻 296
2. 論文標題 Rab11-mediated post-Golgi transport of the sialyltransferase ST3GAL4 suggests a new mechanism for regulating glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100354 ~ 100354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100354	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 Saito Taiki, Watanabe Akio, Nakano Miyako, Matsuo Kazuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 MALDI-TOF mass spectrometry imaging for N-glycans on FFPE tissue sections of mouse NASH liver through Sialic acid Benzylamidation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	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) 10.1007/s10719-021-09984-w	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 Yabuki Y, Ikeda A, Araki M, Kajiwara K, Mizuta K, Funato K.	4. 巻 212
2. 論文標題 Sphingolipid/Pkh1/2-TORC1/Sch9 Signaling Regulates Ribosome Biogenesis in Tunicamycin-Induced Stress Response in Yeast.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 175, 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/genetics.118.301874.	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 Funato K, Riezman H, Muniz M.	4. 巻 1865
2. 論文標題 Vesicular and non-vesicular lipid export from the ER to the secretory pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.	6. 最初と最後の頁 158453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2019.04.013.	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 該当する

1. 著者名 Hasegawa M, Fujii S, Funato K, Yoshida A, Sambongi Y.	4. 巻 Jan 14
2. 論文標題 Expression of two glutamate decarboxylase genes in Lactobacillus brevis during gamma-aminobutyric acid production with date residue extract.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 1, 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1714422.	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 Nakano M, Mishra SK, Tokoro Y, Sato K, Nakajima K, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Kizuka Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 Bisecting GlcNAc Is a General Suppressor of Terminal Modification of N-glycan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cell Proteomics.	6. 最初と最後の頁 2044, 2057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/mcp.RA119.001534.	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 Chatterjee S, Lee LY, Kawahara R, Abrahams JL, Adamczyk B, Anugraham M, Ashwood C, Sumer-Bayraktar Z, Briggs MT, Chik JHL, Everest-Dass A, Moh ESX, Nakano M, et al.,	4. 巻 19
2. 論文標題 Protein Paucimannosylation Is an Enriched N-Glycosylation Signature of Human Cancers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proteomics.	6. 最初と最後の頁 e1900010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pmic.201900010.	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 De Leoz MLA, Duerwer DL, Fung A, Liu L, Rapp E, Creskey M, Cyr TD, Nakano M, et al.,	4. 巻 19
2. 論文標題 NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell Proteomics.	6. 最初と最後の頁 11, 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/mcp.RA119.001677.	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 -

〔学会発表〕 計54件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 花岡和樹、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 GPI (グリコシルホスファチジルイノシトール) リモデリングに関する新規遺伝子の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第62回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻木桂子、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 遺伝子発現レベルから分析するMCSの機能
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第62回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡和樹、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 セラミドの炭素鎖長が小胞体からのセラミドの選別輸送に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度中四国支部大会 (第63回講演会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻木桂子、關川裕一郎、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 TORC1活性に必要な液胞膜Loドメインの形成における膜接触部位の役割
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡和樹、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 GPI（グリコシルホスファチジルイノシトール）リモデリングに関与する新規遺伝子の同定と機能解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池間諒子、池田敦子、Isabelle Riezman、Howard Riezman、船戸耕一
2. 発表標題 脂質代謝を介したCOP 小胞形成制御機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐野美咲、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 Nitrogen network kinase Nnk1は小胞輸送を介したスフィンゴ脂質合成に関与する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池間諒子、池田敦子、Isabelle Riezman、Howard Riezman、船戸耕一
2. 発表標題 脂質組成に制御される COP II 小胞形成段階の解析
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤内孝樹、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 メチオニン関連遺伝子による COP 小胞輸送制御機構の解明
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤菜、李航慶、楊舒茵、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 COP 小胞輸送のジアシルグリセロール(DAG)による制御機構
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後田梨緒、池田拓真、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 Fmp48 キナーゼが TORC2 シグナリングに關与する可能性の発見
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐野美咲、平松友貴、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 TORC1 関連キナーゼ Nnk1 は小胞輸送を介したスフィンゴ脂質合成に関与する
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木咲、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 スフィンゴ脂質鎖長がオルガネラの形態や量に及ぼす影響
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡和樹、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 GPI (グリコシルホスファチジルイノシトール) リモデリングに関与する新規遺伝子の同定
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻木桂子、Philipp Schlarmann、金井宗良、柴田智子、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 酵母のストレス耐性における膜接触部位の役割に関する研究
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Philipp Schlarmann、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 Investigating the formation and function of a threeorganellar ER-Golgi-Lipid droplet contact site in yeast.
3. 学会等名 第39回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡和樹、池田敦子、船戸 耕一
2. 発表標題 構造依存的なセラミドの選別輸送機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2023 年度（令和 5 年度）[広島] 大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田敦子、Philipp Schlarmann、船戸 耕一
2. 発表標題 セラミド非小胞輸送に関するTricalbinの結合脂質解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2023 年度（令和 5 年度）[広島] 大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中里光希、加藤萌伊、金井宗良、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 転写制御因子によるCOP 小胞輸送の制御機構の解明
3. 学会等名 支部創立20周年記念 日本農芸化学会中四国支部会第59回講演会（例会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsuki Nakazato, Yuga Sono, Atsuko Ikeda, Kouichi Funato
2. 発表標題 Screening for kinase genes regulating COPII vesicle trafficking in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
3. 学会等名 ICY15 meets ICYGB30 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Hanaoka, Kensuke Nishikawa, Sayumi Yamashita, Aya Nakaji, Atsuko Ikeda, Kouichi Funato
2. 発表標題 Membrane contact sites regulate vacuole morphology via sphingolipid metabolism
3. 学会等名 ICY15 meets ICYGB30 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中里光希, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 小胞体での脂質代謝変動の核による感知が小胞輸送を調節する
3. 学会等名 日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部合同大会 (第60回講演会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西井日向子, 荒木美彩子, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 オルガネラの構造におけるGPI脂質リモデリングの役割
3. 学会等名 日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部合同大会 (第60回講演会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻木桂子, 關川裕一郎, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 セラミドの長さが脂質ドメインを介したTORC1の活性に重要である
3. 学会等名 日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部合同大会(第60回講演会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 花岡和樹, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 分裂酵母のセラミド合成酵素Lag1とLac1の機能解析
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後田梨緒, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 TORC2の下流で働く新規キナーゼの探索
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐野美咲, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 Nnk1キナーゼは小胞輸送を介したスフィンゴ脂質の合成に関与する
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西井日向子, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 オルガネラの形態維持におけるGPI脂質リモデリングの役割
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中里光希, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 小胞体での脂質代謝変動の核による感知が小胞輸送を調節する
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤内孝樹, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 メチオニン代謝がCOP 小胞輸送を調節する可能性の発見
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻木桂子, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 液胞膜ドメインの形成におけるスフィンゴ脂質とMCSの役割に関する研究
3. 学会等名 第38回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中里光希, 池田敦子, Isabelle Riezman, Howard Riezman, 船戸耕一
2. 発表標題 リピドーム解析から見えてきた小胞輸送の脂質代謝制御
3. 学会等名 支部創立20周年記念日本農芸化学会中四国支部第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡和樹, 池田敦子, 船戸耕一
2. 発表標題 出芽酵母におけるスフィンゴ脂質による液胞の形態制御機構
3. 学会等名 支部創立20周年記念日本農芸化学会中四国支部第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡 和樹, 池田 敦子, 船戸 耕一
2. 発表標題 分裂酵母におけるセラミド合成酵素Lag1とLac1の機能解析
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 中里 光希, 池田 敦子, 船戸 耕一
2. 発表標題 COP11小胞輸送を制御する遺伝子の探索と機能解析
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 荒木美彩子、關川裕一郎、傳田博人、梶原健太郎、船戸耕一
2. 発表標題 液相ドメインを介した TORC1 の活性制御における GPI lipid remodeling の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度中四国支部大会 第57回講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木美彩子、西井日向子、船戸耕一
2. 発表標題 細胞内での GPI アンカータンパク質の役割に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部大会 第58回講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下紗夕美、西川謙介、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 液相の形態制御におけるMCSの役割
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部大会 第58回講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李 航慶、船戸耕一
2. 発表標題 ホスファチジン酸の代謝は小胞体-ゴルジ体間の双方向輸送を調節する
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部大会 第58回講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中里光希、加藤萌伊、金井宗良、船戸耕一
2. 発表標題 COP 小胞輸送を制御する因子の探索
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池間諒子、岡井遙、中村浩樹、加藤萌伊、荒木美彩子、水野歩実、池田敦子、船戸耕一
2. 発表標題 破壊株が示す低温感受性はArv1のGPIフリッパーゼとしての役割を支持する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船戸耕一
2. 発表標題 セラミドの小胞体からゴルジ体への輸送：膜接触部位の役割
3. 学会等名 第 198 回 酵母細胞研究会例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗野有雅，加藤萌伊，船戸耕一
2. 発表標題 酵母のCOP11小胞輸送と遺伝学的に相互作用するキナーゼ遺伝子の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第54回講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misako Araki, Yukari Yabuki, Atsuko Ikeda, Kentaro Kajiawara, Keiko Mizuta, Kouichi Funato
2. 発表標題 Sphingolipid/Pkh1/2-TORC1/Sch9 signaling regulates ribosome biogenesis in tunicamycin-induced stress response in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
3. 学会等名 14th Yeast Lipid Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misako Araki, Yukari Yabuki, Atsuko Ikeda, Kentaro Kajiawara, Keiko Mizuta, Kouichi Funato
2. 発表標題 Sphingolipid/Pkh1/2-TORC1/Sch9 signaling regulates ribosome biogenesis in tunicamycin-induced stress response in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
3. 学会等名 2019年度統合生命科学研究科・生物生産学部国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤萌伊、中村浩樹、衛藤克樹、辛島健文、Javier Manzano-Lopez、Manuel Muniz、船戸耕一
2. 発表標題 COP11小胞を形成する調節するHenry regulatory circuit
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木美彩子、池田敦子、中の三弥子、Sofia Rodriguez-Gallardo、Susana Sabido-Bozo、Manuel Muniz、船戸耕一
2. 発表標題 糖脂質リモデリングによるGPIアンカータンパク質のソーティング機構
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 謙介、船戸耕一
2. 発表標題 小胞体 - 細胞膜間の膜接触部位はTORC1の上流で液胞の分裂を調節する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木美彩子、池田敦子、Christopher Stefan、船戸耕一
2. 発表標題 GPI アンカー蛋白質の輸送における小胞体ストレス応答の役割
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤萌伊、池田敦子、矢吹友佳理、金井宗良、船戸耕一
2. 発表標題 Henry regulatory circuitによるCOP 小胞輸送の制御機構の解明
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 關川裕一朗、傳田寛人、船戸耕一
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質を介したTORC1の活性制御における脂質ラフトの役割
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中里光希、岡野樹、中園航太、芳形茉美、傳田寛人、衛藤克樹、船戸耕一
2. 発表標題 液胞はスフィンゴ脂質合成を介してTORC1をコントロールする
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡井遙、荒木美彩子、中村浩樹、傳田寛人、衛藤克樹、Reeval Segel、Paul Renbaum、船戸耕一
2. 発表標題 酵母を用いたヒトARV1変異による神経発達障害の発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平松友貴、池田拓真、船戸耕一
2. 発表標題 スフィンゴ脂質合成遺伝子と相互作用するNNK1遺伝子の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第56回講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 三本木至宏 (監修), 中村隼明 (編集), 松崎芽衣 (編集), 坂井陽一 (編集), 妹尾あいら (編集), 平山真 (編集), 藤井創太郎 (編集), 山本祥也 (編集), 若林香織 (編集), 浅岡聡 (執筆), 船戸耕一 (執筆), その他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 恒星社厚生閣	5. 総ページ数 129
3. 書名 つくると食べるをつなぐサイエンス: 最先端の生物生産学図鑑	

1. 著者名 三本木 至宏監修・上田 晃弘・杉野 利久・鈴木 卓弥・富山 毅・船戸 耕一編	4. 発行年 2021年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 256
3. 書名 SDGsに向けた生物生産学部入門	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>脂質がタンパク質の選別輸送を制御～小胞体膜セラミドの長さが鍵～ https://www.hiroshima-u.ac.jp/research/news/62036</p> <p>タンパク質の選別輸送の品質管理～糖脂質（GPIアンカー）のリモデリングによる制御～ https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/70644</p>

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	中の 三弥子 (NAKANO MIYAKO) (40397724)	広島大学・統合生命科学研究科(先)・准教授 (15401)	

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			
スペイン	University of Seville			