

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26291040

研究課題名(和文) 小胞体膜結合性転写因子ATF6の制御機構ならびに脊椎動物進化における意義の解明

研究課題名(英文) Elucidation of regulation mechanism of the endoplasmic reticulum membrane-bound transcription factor ATF6 and its role in the evolution of vertebrates

研究代表者

森 和俊 (Mori, Kazutoshi)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70182194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体膜結合性転写因子ATF6は、小胞体ストレスセンサー兼トランスデューサーという機能を有しているにもかかわらず、半減期約2時間の短命タンパク質であり、恒常的に糖鎖依存的小胞体関連分解に回されている。この分解機構で重要な役割を果たすマンノース刈り込み酵素を解析し、M9→M8はEDEM2が行い、M8→M7はEDEM1/3が行う(EDEM3がメジャーな役割を担う)という、従来の定説を一新する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：The endoplasmic reticulum (ER) membrane-bound transcription factor ATF6 is a protein with a short half-life of 2 h and constitutively subjected to glycan-dependent ER-associated degradation, although it functions as an ER stress sensor and transducer. I analyzed mannose trimming enzymes which are important for this degradation mechanism and discovered that the trimming of M9 to M8 is carried out by EDEM2 and that the trimming of M8 to M7 is carried out by EDEM1/3 (EDEM3 plays a major role). These results have completely renewed the previous model.

研究分野：分子生物学

キーワード：タンパク質品質管理 小胞体 転写因子 分子シャペロン 小胞体関連分解 ゴルジ体 エスコート進化

## 1. 研究開始当初の背景

新規合成された分泌タンパク質や膜タンパク質は小胞体において高次構造を形成し、正しい立体構造を獲得したタンパク質のみが最終目的地へと輸送される。しかしながら、小胞体ストレスと総称される種々の条件下では、小胞体における分泌・膜タンパク質の高次構造形成過程に異常が生じ、細胞機能が著しく阻害される。このとき全ての真核細胞は速やかに小胞体ストレス応答を活性化して対処する。まず翻訳を全般的に抑制して小胞体の負荷を軽減させ、さらに小胞体内分子シャペロン（以後小胞体シャペロンと略す）や小胞体関連分解を構成する因子を転写誘導して、小胞体内に存在するタンパク質品質管理機構の恒常性を維持する（Mori, Cell, 2000）。小胞体ストレスに適切に対処できないと、糖尿病・肥満などの代謝異常症・炎症・感染症・パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患・炎症性腸炎・動脈硬化などを発症し、また逆に癌細胞は小胞体ストレス応答を悪用して増殖を続けることが明らかにされてきた。

代表者を筆頭に、これまでに世界中で小胞体ストレス応答の分子機構が精力的に解析され、哺乳動物においては主要なシグナル伝達経路が、IRE1、PERK、ATF6 の 3 経路として同定されている。この基本経路が今後さらに増える可能性は低いと考えられる。本研究では、これらのうち、代表者が初めて単離同定した ATF6 (Haze et al, MBC, 1999 ; MBC における最多引用文献の一つ) に焦点を当てて解析を行う。なぜなら、ATF6 が以下の様にユニークなキャラクターを持ち、かつ高等動物では小胞体シャペロンの転写誘導という最も重要な役割を担うからである。

IRE1 は酵母からヒトまで保存されているが、PERK と ATF6 は酵母には存在せず、多細胞生物に存在する。哺乳動物では IRE1 は  $\alpha$  (ユビキタスに発現) と  $\beta$  (消化管にのみ発現) の 2 つアイソフォームを持ち、ATF6 も  $\alpha$  と  $\beta$  (ともにユビキタスに発現、 $\alpha$  の方が高い転写活性化能を有す) のアイソフォームを持つ。IRE1  $\beta$  ノックアウトマウスは正常飼育下では表現型を示さず、IRE1  $\alpha$  ノックアウトマウスは E10.5 で胚性致死となる。PERK ノックアウトマウスの半数は生まれてやがて糖尿病を発症する。代表者は、ATF6  $\alpha$  と ATF6  $\beta$  の単独ノックアウトマウスは表現型を示さないが、それらのダブルノックアウトマウスは E.8.5 以前に致死となることを見いだした (Yamamoto et al., Dev. Cell, 2007)。すなわち、ATF6 の欠損が最も深刻な影響をマウスに与えるのである。

IRE1 と ATF6 は転写誘導によって、PERK

は翻訳抑制によって小胞体機能の恒常性を維持する。酵母からヒトまで保存されている転写誘導の標的遺伝子は小胞体シャペロンである。興味深いことに、酵母や無脊椎動物 [線虫、ショウジョウバエ、およびホヤ (ホヤの代表者の結果は未発表)] では、IRE1 が小胞体シャペロンの転写誘導を担っているが、マウスでは ATF6 が行っていることを代表者は明らかにした (Yoshida et al., Dev. Cell, 2003; Yamamoto et al., Dev. Cell, 2007)。

ATF6  $\alpha$ ・ $\beta$  のダブルノックアウトマウスが非常に早期に致死となるためその原因を究明することができなかった。そこで代表者は卵生であるメダカに着目して解析を行い、メダカでもマウスと同様に、ATF6  $\alpha$  と ATF6  $\beta$  の単独ノックアウトでは表現型が現れないが、ダブルノックアウトは胚性致死をもたらすことを見だし、致死の原因が脊索の発達不全であることを明らかにした。大量の細胞外マトリックスタンパク質を合成分泌する脊索が、これらの品質管理のために ATF6 を介した小胞体シャペロンの増量を要求するのである。さらに、脊索で生理的に発生する小胞体ストレスの原因タンパク質を 8 型カラーゲンとして初めて同定した (Ishikawa et al., MBC, 2013)。

## 2. 研究の目的

(1) 背骨の発達と共になぜ小胞体シャペロンの主たる制御因子が IRE1 から ATF6 にスイッチしたのか解明することができれば、脊椎動物の進化を考える上で極めて重要な知見が得られる。

(2) ATF6 は、小胞体ストレスセンサー兼トランスデューサーという機能を有しているにもかかわらず、HeLa 細胞において半減期約 2 時間の短命分子であることを見出していた (Haze et al., MBC, 1999)。これは ATF6 が、小胞体内の構造異常タンパク質をプロテアソームで処分する小胞体関連分解に恒常的に回されるからであり、代表者は最近、ニワトリ DT40 細胞を用いた遺伝子破壊法によって、ATF6 が膜タンパク質でありながら SEL1L (E3 である HRD1 のパートナータンパク質) 依存的に分解されることを見いだした (Horimoto et al., JBC, 2013)。これを手がかりにすれば、ATF6 がなぜ短命なタンパク質であるのか、その生物学的意義を明らかにすることができる。さらに、通常 SEL1L 依存的に分解されるのは内腔の可溶性タンパク質であり、膜タンパク質ではないとこれまで考えられていた小胞体関連分解における常識を覆したように、ATF6 の解析はこの分解機構のメカニズムについて全く新しい知見をもたらすことができる。

(3) ATF6は小胞体ストレスを感知するとゴルジ装置へ移行して限定分解を受け活性化される。すなわちコレステロール制御に関わる転写因子 SREBP と同様の制御を受けるのだが、細胞内コレステロールの減少に応じて SREBP を小胞体からゴルジ装置へとエスコートする SCAP に相当する ATF6 のエスコート分子が未だに同定されていない。この重要な分子を同定するために、従来とは視点を変え、cargo receptors に着目して解析を行い、ATF6 のゴルジ移行のメカニズムを解明したい。

### 3. 研究の方法

(1) 小胞体シャペロンの制御因子が IRE1 から ATF6 にスイッチした意義の解明

ATF6 は前駆体膜貫通タンパク質として恒常的に発現しており、小胞体ストレスにตอบสนองしてゴルジ装置に移行すれば切断され、生じた活性型の転写因子断片が核へ移行するため、その活性化は迅速である。一方、IRE1 下流の転写因子 XBP1 は、その mRNA が IRE1 依存的なスプライシングを受けた後に成熟型 mRNA が翻訳されて初めて発現するので、PERK による翻訳抑制の解除を待つ必要がある。よって、XBP1 の活性化は ATF6 の活性化よりも時間がかかる。脊椎動物への進化と共に小胞体シャペロンの制御因子が IRE1 から ATF6 に切り替わったことに必然性があれば、転写因子の迅速な活性化が要求されたのであろう。その意義を解明するためには、脊椎動物の中で無脊椎動物の小胞体ストレス応答を再現すればよいことに気がついた。

代表者は既に、メダカと哺乳動物の小胞体ストレス応答が非常によく保存されていること、すなわち IRE1・PERK・ATF6 の3経路が機能していること (Ishikawa et al., CSF, 2011)、ATF6 $\alpha$ ・ $\beta$ ダブルノックアウトメダカがマウスの場合と同様に早期の胚性致死になること、さらにその原因が脊索の発達不全であることを見いだしている (Ishikawa et al., MBC, 2013)。当然ながら、この ATF6 $\alpha$ ・ $\beta$ ダブルノックアウトメダカに ATF6 $\alpha$  もしくは ATF6 $\beta$  (ともにゴルジ装置に存在するプロテアーゼにより活性化される) を戻せば野生型と同様に正常に孵化する。このとき、IRE1 依存的な mRNA スプライシングにより制御されるように細工をした変異体 ATF6 $\alpha$  もしくは ATF6 $\beta$  を戻してやるとどのような表現型を示すか (どこの組織に異常がでるか) 解析すれば解答が得られると考えたのである。

(2) ATF6 が短命タンパク質である意義の解明

ATF6 は短命なタンパク質であり、小胞体関連分解により処分されていると考えられた。高等動物では小胞体関連分解を構成する

因子が多くの場合重複して存在するため、ノックダウンの効果が現れにくい場合がある。代表者は細胞レベルで比較的遺伝子破壊を行いやすいニワトリ DT40 細胞が高等動物の小胞体関連分解の機構解析に有用であることを見いだした。すなわち、哺乳動物細胞のノックダウンで得られた結果と同様に、DT40 細胞で SEL1L (E3 である HRD1 のパートナータンパク質、これには重複なし) をノックアウトすることにより、構造異常可溶性タンパク質の分解に SEL1L が必要であるが、構造異常膜タンパク質の分解には SEL1L は不要であることがわかった (Ninagawa et al., CSF, 2011)。ところが、代表者は最近、ATF6 は膜貫通タンパク質でありながら、その分解に SEL1L を必要とするという全く予想外の結果を得た (Horimoto et al., JBC, 2013)。この SEL1L 依存的分解こそ ATF6 が短命であることの鍵と考えて、細胞を用いた種々の解析を行う。

(3) ATF6 エスコートタンパク質の同定と解析

ATF6 は代表者が 1999 年に限定分解により活性化される小胞体膜結合性転写因子として報告したが、2000 年に Brown & Goldstein により ATF6 も SREBP と同様に、ゴルジ装置に存在するプロテアーゼにより切断されることが示された (Ye et al., Mol. Cell, 2000)。それ以来 10 年以上、SREBP をエスコートする SCAP のように、ATF6 を小胞体ストレス時にゴルジ装置へ運ぶエスコートタンパク質を探索し続けてきたが未だ成功していない。ATF6 をベイトとして用いたプルダウン実験では小胞体局在性分子シャペロンがとれてきた (Sato et al., CSF, 2010)。UC Berkeley の Schekman らは小胞体ストレスにตอบสนองした ATF6 の COPII 小胞輸送を *in vitro* で再構成した (Schindler & Schekman, PNAS, 2009) が、彼らもエスコートタンパク質の同定には至っていない。そこで、全く視点を変え、GPI アンカータンパク質の COPII 輸送小胞への選別に p24 ファミリーの cargo receptors が関与することを示した大阪大・木下研の成果 (Fujita et al., JCB, 2011) に触発され、ATF6 の輸送に cargo receptors が関与している可能性を追求する。

### 4. 研究成果

(1) 小胞体シャペロンの制御因子が IRE1 から ATF6 にスイッチした意義の解明

まず、ATF6 $\alpha$  もしくは ATF6 $\beta$  の転写因子ドメイン (膜貫通領域を削除している活性型) に、XBP1 内のスプライシング部位周辺 (ステム・ループ構造をとり、ループ部分が切断を受ける) を移植し、IRE1 依存的 mRNA スプライシングを受けると発現して転写を活性化するようになる変異型 ATF6 を作成し

たが、期待する大きさのタンパク質は発現しなかった。

そこで、上記変異型 ATF6 を発現させるために、ステムの長さをさまざまに変えて、スプライシング反応への影響を調べて、長さの最適化を行った。

革新的なゲノム編集技術を導入し、ATF6  $\alpha$  もしくは ATF6  $\beta$  の転写因子ドメイン（膜貫通領域を削除している活性型）に、XBPI 内のスプライシング部位周辺を移植し、IRE1 依存的 mRNA スプライシングを受けると発現して転写を活性化するようになる変異型 ATF6 をゲノム上で作製することについて成功した。今後更に解析を進める。

## (2) ATF6 が短命タンパク質である意義の解明

SEL1L 依存性には ATF6 の内腔領域が関与していることを見いだしているので、ATF6  $\alpha$  内の欠失変異体を作製し、SEL1L 依存性を解析した。その結果、アミノ酸 554-602 領域が重要であることが明らかになった。

SEL1L 依存的に小胞体関連分解される基質は、可溶性であるか膜貫通型であるかにかかわらず、Derlin2 もしくは Derlin3、Herp1 もしくは Herp2 を必要するという新しい規則を見出した (T. Sugimoto et al., Cell Streuc. Func., in press, 2017)。

ATF6  $\alpha$  の小胞体関連分解には、N 型糖鎖のマンノーストリミング (M9→M8→M7) が重要である。これまでこの分野では、主として過剰発現に基づいた実験が行われ、M9→M8 は ER mannosidase I が行い、M8→M7 は EDEM1/3 (EDEM1 がメジャーな役割を担う) が行うと考えられてきた。EDEM2 はマンノシダーゼ活性を持たないと考えられていた。

そこで、これらのトリミング酵素 (マンノシダーゼ) について、相同性組換え効率为例外的に極めて高いニワトリ DT40 細胞と TALEN 法によってゲノム編集を行ったヒト HCT116 細胞を使って逆遺伝学解析したところ、M9→M8 は EDEM2 が行い、M8→M7 は EDEM1/3 が行う (EDEM3 がメジャーな役割を担う) という、上述したこれまでの結果とは全く異なる結果が得られ、分野に大きな影響を与えた。

次に、これらのマンノシダーゼを全て欠く EDEM1/2/3 トリプルノックアウト (EDEM-TKO) 細胞を作製して解析したところ、予想通り、ATF6 の分解はほぼ完全に止まった。ところが、小胞体関連分解の解析において最も頻繁に使用されているモデル基質 Null Hong Kong variant of  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor (NHK) の場合、初期のタイムコースでは分解の遅延が見られるものの、最終的には分解された。

EDEM-TKO 細胞における ATF6 と NHK の挙動の違いは、構造異常の度合いの差を反映しているのではないかと仮説を立て、ATF6 に構造異常を導入したり、野生型とシビアな

構造異常にした mCD- $\delta$ -ATM および hEMC1 の挙動を観察したところ、シビアな構造異常タンパク質の場合、共通して、初期の分解遅延は見られるものの、最終的には分解されることが明らかになった。このシビアな構造異常タンパク質の強制分解は糖鎖非依存経路によって行われると結論した。

興味深いことに、糖鎖非依存経路は出芽酵母には存在しない。進化の過程で、遺伝子 (エキソン) がイントロンによって分断され、一次転写産物がスプライシングを受けて成熟型 mRNA が生じるようになった。このスプライシングの過程に誤りが生じてシビアに構造異常となったタンパク質が産生される可能性が高等動物ではあり、これを速やかに排除するために、糖鎖非依存経路が確立され、さらにこれがシビアな構造異常タンパク質の強制分解に活用されるようになったと考えられる。

このシビアに構造異常となっている NHK 等を強制分解に回すタンパク質 X の候補を見いだした。このタンパク質 X をコードする遺伝子を破壊したヒト HCT116 細胞を作製中である。

## (3) ATF6 エスコートタンパク質の同定と解析

p23・p24・p25・p27・p28-1・p28-2・VIPL・Surf4 という 8 種類の cargo receptors をクロニングして、どの cargo receptor が ATF6 と有意に結合するか、免疫沈降実験等によって調べた結果、p23・p24・p25・p28 が結合した。特に、p25 と p28 の結合は小胞体ストレス依存的であった。ゲノム編集技術を用いて、これらの遺伝子破壊ヒト HCT116 細胞を作製することに成功した。今後更に解析を進める。

## 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 9 件)

① S. Ninagawa and K. Mori, Trypsin sensitivity assay to study the folding status of proteins. Bio-protocol, 6, e1953, 2016. 査読有

② S. Ninagawa and K. Mori, PNGase sensitivity assay to study the folding status of proteins. Bio-protocol, 6, e1952, 2016. 査読有

③ H. M. Ta, T. M. Le, H. Ishii, M. Takarada-Iemata, T. Hattori, K. Hashida, Y. Yamamoto, K. Mori, R. Takahashi, Y. Kitao, and O. Hori, *Atf6a* deficiency suppresses microglial activation and ameliorates pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Neurochem., 139, 1124-1137, 2016. DOI: [10.1111/jnc.13714](https://doi.org/10.1111/jnc.13714) 査読有

④ D. Kezuka, M. Takarada-Iemata, T. Hattori, K. Mori, R. Takahashi, Y. Kitao, and O. Hori, Deletion of *Atf6 $\alpha$*  enhances kainate-induced neuronal death in mice. *Neurochem. Int.*, 92, 67-74, 2016.

DOI: [10.1016/j.neuint.2015.12.009](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.12.009) 査読有

⑤ W. Lu, D. Hagiwara, Y. Morishita, M. Tochiya, Y. Azuma, H. Suga, M. Goto, R. Banno, Y. Sugimura, S. Oyadomari, K. Mori, and H. Arima. Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and *ATF6 $\alpha$* -knockout mice. *Neurosci Lett.*, 612, 199-203, 2016.

DOI: [10.1016/j.neulet.2015.12.031](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.031) 査読有

⑥ S. Ninagawa, T. Okada, Y. Sumitomo, S. Horimoto, T. Sugimoto, T. Ishikawa, S. Takeda, T. Yamamoto, T. Suzuki, Y. Kamiya, K. Kato and K. Mori, Forcible Destruction of Severely Misfolded Mammalian Glycoproteins by the Non-glycoprotein ERAD Pathway. *J. Cell Biol.*, 211, 775-784, 2015.

DOI: [10.1083/jcb.201504109](https://doi.org/10.1083/jcb.201504109) 査読有

⑦ A. Yoshikawa, T. Kamide, K. Hashida, H. M. Ta, Y. Inahata, M. Takarada-Iemata, T. Hattori, K. Mori, R. Takahashi, T. Matsuyama, Y. Hayashi, Y. Kitao and O. Hori, Deletion of *Atf6 $\alpha$*  impairs astroglial activation and enhances neuronal death following brain ischemia in mice. *J. Neurochem.*, 132, 342-353 2015.

DOI: [10.1111/jnc.12981](https://doi.org/10.1111/jnc.12981) 査読有

⑧ Y. Azuma, D. Hagiwara, W. Lu, Y. Morishita, H. Suga, M. Goto, R. Banno, Y. Sugimura, S. Oyadomari, K. Mori, A. Shiota, N. Asai, M. Takahashi, Y. Oiso and H. Arima, Activating transcription factor 6 $\alpha$  is required for the vasopressin neuron system to maintain water balance under dehydration in male mice. *Endocrinol.*, 155, 4905-4914, 2014.

DOI: [10.1210/en.2014-1522](https://doi.org/10.1210/en.2014-1522) 査読有

⑨ S. Ninagawa, T. Okada, Y. Sumitomo, Y. Kamiya, K. Kato, S. Horimoto, T. Ishikawa, S. Takeda, T. Sakuma, T. Yamamoto and K. Mori, EDEM2 initiates mammalian glycoprotein ERAD by catalyzing the first mannose trimming step. *J. Cell Biol.*, 206, 347-356, 2014.

DOI: [10.1083/jcb.201404075](https://doi.org/10.1083/jcb.201404075) 査読有

[学会発表] (計 18 件)

① 森 和俊、Dynamics of Function and Regulation of the Endoplasmic Reticulum、第 90 回日本薬理学会年会、平成 29 年 3 月 16 日、長崎ブリックホール (長崎県長崎市)

② 森 和俊、小胞体の機能と制御のダイナミクス、第 69 回日本細菌学会関西支部総会・学術講演会、平成 28 年 11 月 19 日、大阪市大杉本キャンパス田中記念館 (大阪府大阪市)

③ 森 和俊、小胞体の機能と制御のダイナミクス、第 11 回小胞体ストレス研究会、平成 28 年 10 月 10 日、岐阜大学サテライトキャンパス (岐阜県岐阜市)

④ 森 和俊、小胞体内分解執行局域の解析、第 89 回日本生化学会大会、平成 28 年 9 月 27 日、仙台国際センター (宮城県仙台市)

⑤ 森 和俊、Analysis of UPR sensors: toward an understanding of physiological and pathological ER stress、Nobel Forum “Unfolded proteins: from basic to bedside”、平成 28 年 9 月 6 日、Stockholm (Sweden)

⑥ 森 和俊、小胞体の機能と制御のダイナミクス、第 70 回日本栄養・食糧学会大会、平成 28 年 5 月 14 日、武庫川女子大学 (兵庫県西宮市)

⑦ 森 和俊、Protein quality control by the unfolded protein response、2<sup>nd</sup> Mini-symposium on Cell Biology、平成 28 年 5 月 11 日、Pune (India)

⑧ 森 和俊、小胞体の機能と制御のダイナミクス、第 89 回日本内分泌学会学術総会、平成 28 年 4 月 22 日、京都国際会議場 (京都府京都市)

⑨ 森 和俊、Protein quality control by the unfolded protein response: Development from yeast、9<sup>th</sup> International Conference on Yeast Biology、平成 27 年 12 月 11 日、Kolkata (India)

⑩ 森 和俊、小胞体ストレス応答によるタンパク質品質管理、第 10 回臨床ストレス応答学会大会、平成 27 年 11 月 6 日、東京農工大 (東京都府中市)

⑪ 森 和俊、Protein quality control by the unfolded protein response、VIIth International Congress on Stress Response in Biology and Medicine: Stress and Health、平成 27 年 9 月 16 日、Huangshan (China)

⑫ 森 和俊、Protein quality control by the unfolded protein response、12<sup>th</sup> International Symposium on the Maillard Reaction 2015、平成 27 年 9 月 1 日、東京大学 (東京都文京区)

⑬ 森 和俊、小胞体ストレス応答によるタンパク質品質管理、第24回日本 Cell Death 学会学術集会、平成27年7月12日、大阪大学会館（大阪府豊中市）

⑭ 森 和俊、Roles of ER stress sensors in early embryonic development of medaka fish、FASEB Summer Research Conference "From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease"、平成27年6月16日、Vermont (USA)

⑮ 森 和俊、小胞体ストレス応答によるタンパク質品質管理、第62回日本生化学会近畿支部例会、平成27年5月16日、立命館大学草津キャンパス（滋賀県草津市）

⑯ 森 和俊、メダカ初期発生過程における小胞体ストレスセンサーの役割、第37回日本分子生物学会年会、平成26年11月26日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

⑰ 森 和俊、EDEM2 initiates mammalian glycoprotein ERAD by catalyzing the first mannose trimming step、第87回日本生化学会大会、平成26年10月17日、京都国際会議場（京都府京都市）

⑱ 森 和俊、Regulation of ATF6 and its implications for cancer biology、AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2014、平成26年4月5日、San Diego (USA)

〔図書〕（計1件）

講談社ブルーバックス「細胞の中の分子生物学」、2016、森 和俊、244ページ

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

EDEM1/2/3 ノックアウト細胞の解析結果を JCB report にて発表  
[http://www.upr.biophys.kyoto-u.ac.jp/blog/edem1\\_2\\_3\\_jcb\\_report](http://www.upr.biophys.kyoto-u.ac.jp/blog/edem1_2_3_jcb_report)

EDEM1/2/3 トリプルノックアウト細胞の解析結果を JCB report にて発表  
[http://www.upr.biophys.kyoto-u.ac.jp/blog/edem123\\_triple\\_knockout\\_jcb\\_report](http://www.upr.biophys.kyoto-u.ac.jp/blog/edem123_triple_knockout_jcb_report)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 和俊 (MORI, Kazutoshi)  
京都大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：70182194

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

- 岡田 徹也 (OKADA, Tetsuya) 京都大学大学院理学研究科・助教  
研究者番号：70378529
- 石川 時郎 (ISHIKAWA, Tokiro) 京都大学大学院理学研究科・助教  
研究者番号：70632545

(4) 研究協力者

- 武田 俊一 (TAKEDA, Shunichi) 京都大学大学院医学研究科・教授
- 山本 卓 (YAMAMOTO, Takashi) 広島大学大学院理学研究科・教授
- 加藤 晃一 (KATO, Koichi) 岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授
- 蜷川 暁 (NINAGAWA, Satoshi) 京都大学大学院理学研究科・博士研究員