

細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読

領域番号：3904

平成29年度～令和3年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
新学術領域研究（研究領域提案型）
研究成果報告書

令和5年8月

領域代表者 清水 重臣
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

はしがき

新学術領域研究「オルガネラ・ゾーン」を終えて

領域代表 清水重臣

オルガネラ・ゾーンは、「オルガネラの局所に形成される機能領域」として本領域が定義した造語です。研究領域が発足した平成29年度の時点では、オルガネラ間のクロストークに関する研究は行われはじめていましたが、研究の広がりには限られたものでした。本領域では、これを具体的なオルガネラの場合や空間の問題としてとりあげ、さらにはオルガネラ内部に存在するゾーンも対象とすることで、広がりや深みを持った研究対象となりました。領域の成果としては、オルガネラ間の近接膜を構成するタンパク質の同定に成功したほか、小胞体やゴルジ体内部のゾーンの存在を証明し、さらにはゾーン形成の生物学的意義を明らかにすることができました。これらの知見は、細胞生物学の教科書に記載されているオルガネラの記述を大きく転換するものであると自負しております。

本領域では、最先端のイメージング技術やノンバイアス・スクリーニング系を班員全員に提供することにより、領域全体の研究データの質や量が向上し、高いレベルの研究成果が得られたものと考えております。また、班員同士が、実験データや実験試料、実験機器を共有したことによって、お互いが信頼し合う良い雰囲気の中で研究が進捗したことは、何よりも喜ばしいことでした。

後半に入ってから、コロナ禍の影響で、対面での打ち合わせや会議、研究発表、意見交換が難しくなりましたが、Zoom等を用いて、オンラインで打ち合わせる機会を多く設けるなど、領域の一体的な運営に工夫が必要でした。この間、計画班、総括班の先生方を中心に、公募班、アドバイザーの先生方、学術調査官の先生方など、多くの先生方のご尽力で大きな成果を得て、領域を終えることができるのは大変ありがたく思っております。最後に、ご支援いただいた先生方に、熱く感謝を申し上げたいと思います。

本当にありがとうございました。

研究組織

計画研究

領域代表者 清水 重臣（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

（総括班）

研究代表者 清水 重臣（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

研究分担者 花田 賢太郎（国立感染症研究所・品質保証・管理部・主任研究官）

研究分担者 新井 洋由（東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員）

研究分担者 原田 彰宏（大阪大学・医学系研究科・教授）

研究分担者 黒川 量雄（国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・専任研究員）

研究分担者 後藤 聡（立教大学・理学部・教授）

研究分担者 齊藤 達哉（大阪大学・薬学研究科・教授）

研究分担者 森 和俊（京都大学・理学研究科・教授）

研究分担者 加藤 薫（国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員）

研究分担者 中野 明彦（国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・副センター長）

研究分担者 今泉 和則（広島大学・医系科学研究科・教授）

（計画班）

A01-1班（課題番号 17H06414）

研究課題名 ミトコンドリア、ゴルジ体に関連する応答ゾーン、連携ゾーン解析

研究代表者 清水 重臣（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

研究分担者 田村 康（山形大学・理学部・教授）

研究分担者 細谷 孝充（東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授）

研究分担者 吉田 秀郎（兵庫県立大学・理学研究科・教授）

研究分担者 矢木 宏和（名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師）

A01-2班（課題番号 17H06415）

研究課題名 生体防御応答を制御する新規オルガネラ・ゾーンの同定

研究代表者 齊藤 達哉（大阪大学・薬学研究科・教授）

研究分担者 森田 英嗣（弘前大学・農学生命科学部・准教授）

研究分担者 印東 厚（徳島大学・先端酵素学研究所(次世代)・助教)

A01-3班（課題番号 17H06416）

研究課題名 DNA品質管理を担う核-小胞体連携ゾーンの解析

研究代表者 今泉 和則（広島大学・医系科学研究科・教授）

研究分担者 金子 雅幸（長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授）

A01-4班（課題番号 17H06417）

研究課題名 小胞体膜連携ゾーンを介した脂質輸送

研究代表者 花田 賢太郎（国立感染症研究所・品質保証・管理部・主任研究官）

研究分担者 加藤 薫（国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任
研究員）

研究分担者 下嶋 美恵（東京工業大学・生命理工学院・准教授）

A01-5班（課題番号 17H06418）

研究課題名 膜脂質を基軸としたオルガネラ連携ゾーンの解明

研究代表者 新井 洋由（東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員）

研究分担者 河野 望（東京大学・大学院薬学系研究科・准教授）

研究分担者 向井 康治朗（東北大学・生命科学研究科・助教）

A02-1班（課題番号 17H06419）

研究課題名 小胞体品質管理に関わる選別輸送ゾーンの解明

研究代表者 森 和俊（京都大学・理学研究科・教授）

研究分担者 尾野 雅哉（国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・研究
員）

研究分担者 西頭 英起（宮崎大学・医学部・教授）

研究分担者 片桐 豊雅（徳島大学・先端酵素学研究所・教授）

研究分担者 名黒 功（東京大学・大学院薬学系研究科・准教授）

研究分担者 蜷川 暁（神戸大学・バイオシグナル総合研究センター・助教）

A02-2班（課題番号 17H06420）

研究課題名 ER exit siteでの GPIアンカー蛋白質選別輸送ゾーンの解析

研究代表者 中野 明彦 (国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・副センター長)

研究分担者 黒川 量雄 (国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・専任研究員)

A02-3班 (課題番号 17H06421)

研究課題名 糖鎖およびリン酸修飾の基盤となる選別輸送ゾーンの分子機構と生理機能の解析

研究代表者 後藤 聡 (立教大学・理学部・教授)

研究分担者 石川 裕之 (千葉大学・大学院理学研究院・准教授)

研究分担者 金川 基 (愛媛大学・医学系研究科・教授)

A02-4班 (課題番号 17H06422)

研究課題名 上皮細胞の極性輸送における細胞小器官内選別輸送ゾーンの有無とその意義

研究代表者 原田 彰宏 (大阪大学・医学系研究科・教授)

研究分担者 木下 タロウ (大阪大学・微生物病研究所・寄附研究部門教授)

研究分担者 西野 美都子 (大阪大学, ・産業科学研究所・准教授)

(公募研究第1期)

A01-1 (課題番号 18H04850)

研究課題名 エンドゾームとミトコンドリアの連携ゾーンの解析

研究代表者 大場 雄介 (北海道大学・医学研究院・教授)

A01-2 (課題番号 18H04852)

研究課題名 自己分解を統制する葉緑体応答ゾーンとその破綻が生む葉緑体-核連携ゾーンの実体解明

研究代表者 泉 正範 (国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員)

A01-3 (課題番号 18H04853)

研究課題名 オルガネラ間の連携を介したオートファゴソーム形成機構の解析

研究代表者 鈴木 邦律 (東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授)

A01-4 (課題番号 18H04854)

研究課題名 オルガネラの形態を人工的に操作する技術の開発とその応用

研究代表者 宮本 崇史 (筑波大学・医学医療系・助教)

A01-5 (課題番号 18H04856)

研究課題名 核酸認識TLRによるエンドソーム・ライソソームの応答ゾーンの解明

研究代表者 齋藤 伸一郎 (東京大学・医科学研究所・准教授)

A01-6 (課題番号 18H04858)

研究課題名 ミトコンドリア分解ゾーンの形成機構と分解基質の解明

研究代表者 神吉 智丈 (新潟大学・医歯学系・教授)

A01-7 (課題番号 18H04859)

研究課題名 小胞体-細胞膜接触ゾーンの形成機構と脂質制御を介した生理機能の解明

研究代表者 中津 史 (新潟大学・医歯学系・准教授)

A01-8 (課題番号 18H04860)

研究課題名 小胞体・ミトコンドリア連関に着目した運動神経変性機序の解明

研究代表者 山中 宏二 (名古屋大学・環境医学研究所・教授)

A01-9 (課題番号 18H04861)

研究課題名 小胞体—ミトコンドリア連携ゾーンにおけるII型膜タンパク質CKAP4の
機能解析

研究代表者 菊池 章 (大阪大学・医学系研究科・教授)

A01-10 (課題番号 18H04863)

研究課題名 ミトコンドリアにおける自然免疫応答ゾーンの解析

研究代表者 小柴 琢己 (福岡大学・理学部・教授)

A01-11 (課題番号 18H04865)

研究課題名 人工リンカータンパク質を利用した小胞体-ミトコンドリア繫留分子の
同定と機能解析

研究代表者 山本 真寿 (熊本大学・大学院生命科学研究部・助教)

A01-12 (課題番号 18H04869)

研究課題名 MITOLによるMAM形成の制御機構と生理機能

研究代表者 柳 茂 (東京薬科大学・生命科学部・教授)

A01-13 (課題番号 18H04870)

研究課題名 核輸送因子局在化ゾーンによる細胞核内外オルガネラ連携

研究代表者 垣内 徳子 (日本大学・文理学部・准教授)

A01-14 (課題番号 18H04871)

研究課題名 レドックスゾーンで切り拓く小胞体恒常性維持機構

研究代表者 垣内 徳子 (日本大学・文理学部・准教授)

A02-1 (課題番号 18H04851)

研究課題名 キネシン-1カーゴのオルガネラゾーン選択的な形成と輸送分子機構の解明

研究代表者 鈴木 利治 (北海道大学・薬学研究院・特任教授)

A02-2 (課題番号 18H04857)

研究課題名 植物TGNにおけるポストゴルジ輸送選別ゾーンの構築機構と動態

研究代表者 植村 知博 (お茶の水女子大学・理系女性教育開発共同機構・准教授)

A02-3 (課題番号 18H04868)

研究課題名 糖鎖修飾によるインテグリンの選別輸送ゾーンの制御とその分子機序の解明

研究代表者 顧 建国 (東北医科薬科大学・薬学部・教授)

A02-4 (課題番号 18H04873)

研究課題名 S-アシル化修飾ゾーンとシナプス機能

研究代表者 深田 正紀 (生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授)

A02-5 (課題番号 18H04874)

研究課題名 オルガネラゾーン形成と成熟の数理モデリング

研究代表者 立川 正志 (京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・准教授)

(公募研究第2期)

(課題番号 20H04895)

研究課題名 エンドソームとミトコンドリアの連携ゾーンによる細胞生理機能制御機構の
解明

研究代表者 大場 雄介 (北海道大学・医学研究院・教授)

(課題番号 20H04896)

研究課題名 内分泌細胞における入出力の会合点・一次線毛-ゴルジ連携ゾーンの機能的
意義の解明

研究代表者 甲賀 大輔 (旭川医科大学・医学部・准教授)

(課題番号 20H04897)

研究課題名 小胞体上の分泌ゾーンERESの局在決定機構

研究代表者 齋藤 康太 (秋田大学・医学系研究科・教授)

(課題番号 20H04898)

研究課題名 小胞体-ミトコンドリア接触によるミトコンドリア内膜構造及び機能の制御

研究代表者 平林 祐介 (東京大学・大学院工学系研究科・准教授)

(課題番号 20H04899)

研究課題名 核膜間交流ゾーンにおける分子基盤と生物学的意義の解明

研究代表者 加藤 哲久 (東京大学・医科学研究所・准教授)

(課題番号 20H04900)

研究課題名 核酸認識TLRによるエンドソーム・ライソソームの応答ゾーンの解明

研究代表者 齋藤 伸一郎 (東京大学・医科学研究所・准教授)

(課題番号 20H04901)

研究課題名 脂質交換輸送ゾーンの形成機構と生理機能の解明

研究代表者 中津 史 (新潟大学・医歯学系・准教授)

(課題番号 20H04903)

研究課題名 数理モデリングを用いた選別輸送ゾーンのメカニズムの理解
研究代表者 立川 正志（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・准教授）

（課題番号 20H04904）

研究課題名 絨毛内と細胞質を隔てるトランジション・ゾーンの構築様式と選択的タンパク質透過機構
研究代表者 中山 和久（京都大学・薬学研究科・教授）

（課題番号 20H04905）

研究課題名 核小体オルガネラゾーンにおけるストレス制御と癌の発症進展機構
研究代表者 鈴木 聡（神戸大学・医学研究科・教授）

（課題番号 20H04907）

研究課題名 膜構造制御によるオルガネラ連携ゾーン形成と神経軸索変性症との関連
研究代表者 白根 道子（名古屋市立大学・医薬学総合研究院・教授）

（課題番号 20H04908）

研究課題名 神経伝達場を提供するミトコンドリアー細胞膜連携ゾーンの機能および形成原理の理解
研究代表者 樽野 陽幸（京都府立医科大学・医学系研究科・教授）

（課題番号 20H04909）

研究課題名 シアリル化による膜受容体の選別輸送ゾーンの特異性とその制御機構の解明
研究代表者 顧 建国（東北医科薬科大学・薬学部・教授）

（課題番号 20H04910）

研究課題名 炎症増幅に機能するミトコンドリアー中心体間の連携ゾーン形成機序の解明
研究代表者 原 英樹（慶應義塾大学・医学部・特任准教授）

（課題番号 20H04911）

研究課題名 MITOLによるMAM形成の制御機構と生理機能
研究代表者 柳 茂（学習院大学・理学部・教授）

(課題番号 20H04912)

研究課題名 Msp1によるオルガネラ間コンタクトを介したタンパク質交通の校正

研究代表者 遠藤 斗志也 (京都産業大学・生命科学部・教授)

(課題番号 20H04914)

研究課題名 ミトコンドリア内における自然免疫応答ゾーンの探索的研究

研究代表者 小柴 琢己 (福岡大学・理学部・教授)

(課題番号 20H04915)

研究課題名 S-アシル化修飾ゾーンによるシナプス機能制御

研究代表者 深田 正紀 (生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授)

(課題番号 20H04916)

研究課題名 葉緑体を基軸とするオルガネラ・ゾーンの形成因子と機能実証

研究代表者 泉 正範 (国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・上級研究員)

交付決定額 (配分額)

	合計	直接経費	間接経費
平成29年度	326,300千円	251,000千円	75,300千円
平成30年度	313,170千円	240,900千円	72,270千円
令和1年度	313,300千円	241,000千円	72,300千円
令和2年度	313,170千円	240,900千円	72,270千円
令和3年度	313,040千円	240,800千円	72,240千円
総計	1,578,980千円	1,214,600千円	364,380千円

研究発表

雑誌論文

- 1, Yamaguchi H, Honda S, Katoh K, (他7名), *Shimizu S. Wipi3 is essential for alternative autophagy and its loss causes neurodegeneration. **Nat. Commun.** 11, 5311, 2020.
- 2, Torii S, Yamaguchi H, Nakanishi A, (他4名), *Shimizu S. Identification of a phosphorylation site on Ulk1 required for genotoxic stress-induced alternative

- autophagy. **Nat. Commun.** 11, 1754, 2020.
- 3, Tamura T, (他7名), Tamura Y, *Hamachi I. Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells. **Nat. Chem. Biol.** 16, pages1361-1367, 2020
 - 4, Yagi H, (他12名), *Kato K. Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor. **Nat. Commun.** 11, 1368, 2020
 - 5, Muraoka N, Nara K, Nakanishi A, (他4名), Shimizu S, *Ieda M. Role of cyclooxygenase-2/prostaglandin E2/prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming. **Nat. Commun.** 10, 374, 2019.
 - 6, Matsumoto S, (他3名), Tamura Y, *Endo T. Msp1 Clears Mistargeted Proteins by Facilitating Their Transfer from Mitochondria to the ER. **Mol. Cell** 76(1) 191-205. e10, 2019
 - 7, Sakaue H, (他3名), Tamura Y, (他8名), *Endo T. Porin Associates with Tom22 to Regulate the Mitochondrial Protein Gate Assembly. **Mol. Cell** 73(5) 1044-1055. e8, 2019
 - 8, Kojima R, (他5名), *Tamura Y. Maintenance of Cardiolipin and Crista Structure Requires Cooperative Functions of Mitochondrial Dynamics and Phospholipid Transport. **Cell Rep.** 26(3) 518-528. e6, 2019
 - 9, Kawano S, Tamura Y, (他9名), Endo T. Structure-function insights into direct lipid transfer between membranes by Mmm1-Mdm12 of ERMES. **JCB.** 217(3) 959-974, 2018
 - 10, Sasaki K, (他9名), *Yoshida H. PGSE Is a Novel Enhancer Regulating the Proteoglycan Pathway of the Mammalian Golgi Stress Response. **Cell Struct. Funct.** 44, 1-19, 2019.
 - 11, *Yoshida S, (他8名), *Hosoya T. A facile preparation of functional cycloalkynes via an azide-to-cycloalkyne switching approach. **Chem. Commun.** 55, 3556-3559, 2019.
 - 12, Iwashita H, (他6名), Shimizu S, *Ueno Y. Fluorescent small molecules for monitoring autophagic flux. **FEBS Lett.** 592, 559-567, 2018.
 - 13, Matsui Y, (他13名), *Saitoh T. Nanaomycin E inhibits NLRP3 inflammasome activation by preventing mitochondrial dysfunction. **Int Immunol.** in press.
 - 14, Ikoma K, (他7名), *Saitoh T. Oridonin suppresses particulate-induced NLRP3-independent IL-1 α release to prevent crystallopathy in the lung. **Int Immunol.** in press.
 - 15, Liu CC, (他10名), Morita E, *Zhou B. Cellular ESCRT components are recruited to regulate the endocytic trafficking and RNA replication compartment assembly during classical swine fever virus infection. **PLoS Pathog.** 18(2):e1010294. 2022.
 - 16, Omori S, (他9名), Saitoh T, (他4名), *Nakayama M. Tim4 recognizes carbon nanotubes and mediates phagocytosis leading to granuloma formation. **Cell Rep.** 9:34(6):108734, 2021.
 - 17, Arakawa M, *Morita E. Flavivirus replication organelle biogenesis in endoplasmic reticulum: comparison with other single-stranded positive-sense RNA viruses. **Int. J. Mol. Sci.** 20, 2336, 2019.
 - 18, DeVorkin L, (他10名), Saitoh T, (他8名), *Lum JJ. Autophagy Regulation of Metabolism Is Required for CD8⁺ T Cell Anti-tumor Immunity. **Cell Rep.** 27, 502-513, 2019.
 - 19, Takahama M, (他7名), *Saitoh T. The RAB2B-GARIL5 Complex Promotes Cytosolic DNA-Induced Innate Immune Responses. **Cell Rep.** 20, 2944-2954, 2017.
 - 20, Kamikawa Y, Saito A, *Imaizumi K. Impact of nuclear envelope stress on physiological and pathological processes in central nervous system. **Neurochemical Research**, 2022.
 - 21, Kamikawa Y, (他2名), Kaneko M, Asada R, Horikoshi Y, Tashiro S, *Imaizumi K. OASIS/CREB3L1 is a factor that responds to nuclear envelope stress. **Cell Death Discovery**, 7: 152, 2021
 - 22, Matsuhisa K, *Imaizumi K. Loss of function of mutant IDS due to

- endoplasmic reticulum-associated degradation: new therapeutic opportunities for mucopolysaccharidosis type II. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 12227, 2021.
- 23, Matsuhisa K, (他7名), *Imaizumi K. Toxic effects of endoplasmic reticulum stress transducer BBF2H7-derived small peptide fragments on neuronal cells. *Brain Res.* 1749: 147139, 2020.
 - 24, Matsuhisa K, (他2名), Kaneko M, (他9名), *Imaizumi K. Production of BBF2H7-derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress-dependent regulated intramembrane proteolysis. *FASEB J.* 34: 865-880, 2020.
 - 25, Maeoka Y, (他8名), *Imaizumi K, *Kaneko M. NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase Rnf183 under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells. *J Biol. Chem.* 294: 101-115, 2019.
 - 26, Osaki Y, (他2名), Kaneko M, (他6名), *Imaizumi K. Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II. *Cell Death Dis.* 9, 808, 2018.
 - 27, Goto A, (他3名), *Hanada K. Compartmentalization of casein kinase 1 γ CSNK1G controls the intracellular trafficking of ceramide. *iScience* 2022, in press.
 - 28, Shimasaki K, (他3名), *Hanada K. Hyperosmotic stress induces phosphorylation of CERT and enhances its tethering throughout the endoplasmic reticulum. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 4025, 2022.
 - 29, Tamura N, (他5名), *Ortigoza-Escobar JD, *Hanada K. Intellectual disability-associated mutations in the ceramide transport protein gene *CERT1* lead to aberrant function and subcellular distribution, *J. Biol. Chem.* 297, article 101338, 2021
 - 30, *Rizzo R, (他21名), Hanada K, (他7名), *Luini A. Golgi maturation-dependent glycoenzyme recycling controls glycosphingolipid biosynthesis and cell growth via GOLPH3. *EMBO J.*, 40, e107238, 2021
 - 31, Yoshitake Y, (他5名), *Shimajima M. RCB-mediated chlorophagy caused by oversupply of nitrogen suppresses phosphate-starvation stress in plants. *Plant Physiol.* 185, 318-330, 2021
 - 32, Ohzono T, Kato K, (他2名), *Eugene M. Terentjev. Internal constraints and arrested relaxation in main-chain nematic elastomers. *Nat. Commun.* 12, 787, 2021
 - 33, Sugiki T, (他6名), *Hanada K, *Takahashi H. Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. *J. Biol. Chem.* 293, 11206-11217, 2018.
 - 34, Moriyama H, (他3名), Kono N, (他13名), Arai H, Sano M. Omega-3 fatty acid epoxides produced by PAF-AH2 in mast cells regulate pulmonary vascular remodeling. *Nat. Commun.* 13, 3013, 2022.
 - 35, Mukai K, (他8名), Arai H, Shum AK, *Taguchi T. Homeostatic regulation of STING by retrograde membrane traffic to the ER. *Nat. Commun.* 12, 61, 2021
 - 36, Tanaka Y, (他13名), Arai H, Romeo S, *Kono N. LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover. *Gut.* 70:180-193, 2021
 - 37, Deng Z, (他2名), Mukai K, (他5名), *Shum AK. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *J. Exp. Med.* 217, e20201045, 2020
 - 38, Tsuji T, (他7名), Arai H, (他2名), *Fujimoto T. Predominant localization of phosphatidylserine at the cytoplasmic leaflet of the ER, and its TMEM16K-dependent redistribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 13368-13373, 2019
 - 39, Nishimura T, (他5名), Arai H, Kono N, *Stefan CJ. Osh Proteins Control Nanoscale Lipid Organization Necessary for PI(4,5)P2 Synthesis. *Mol. Cell* 75, 1043-1057. e8, 2019

- 40, Hansen AL, (他2名), Mukai K, (他20名), Arai H, (他3名), *Holm CK. Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 115, E7768-E7775, 2018
- 41, Shimanaka Y, Kono N, (他10名), *Arai H. Omega-3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that control the magnitude of IgE-mediated mast cell activation. **Nat. Med.** 23, 1287-1297, 2017.
- 42, Matsudaira T, Mukai K, (他11名), *Arai H, Taguchi T. Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells. **Nat. Commun.** 8, 651, 2017.
- 43, Takeuchi Y, (他13名), Ohba Y, (他4名), Fujita Y. Calcium Wave Promotes Cell Extrusion. **Curr. Biol.** 30:670-681, e6, 2020
- 44, Fujioka Y, (他18名), *Ohba Y. A sialylated voltage-dependent Ca²⁺ channel binds hemagglutinin and mediates influenza A virus entry into mammalian cells. **Cell Host. Microbe.** 23, 809-818, 2018.
- 45, Kikuchi Y, (他7名), *Izumi M. Chloroplast autophagy and ubiquitination combine to manage oxidative damage and starvation responses. **Plant Physiol.** 183, 1531-1544, 2020
- 46, Fujioka Y, (他7名), Suzuki K, (他1名), *Noda N. Phase separation organizes the site of autophagosome formation. **Nature** 578, 301-305, 2020.
- 47, Yamasaki A, (他4名), Suzuki K, (他1名), *Noda N. Liquidity is a critical determinant for selective autophagy of protein condensates. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 26, 281-288, 2019.
- 48, Osawa T, (他3名), Suzuki K, (他2名), *Noda N. Atg2 mediates direct lipid transfer between membranes for autophagosome formation. **Mol. Cell** 77, 1163-1175, 2020.
- 49, *Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H. ROCK1 as a new player in the regulation of hepatic lipogenesis. **J Diabetes Investig.** 10, 1165-1167, 2019
- 50, Sato R, (他2名), Saitoh SI, (他12名), *Miyake K. Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. **Nat. Immunol.** 19, 1071-1082, 2018.
- 51, Furukawa K, (他7名), *Kanki T. The PP2A-like Protein Phosphatase Ppg1 and the Far Complex Cooperatively Counteract CK2-Mediated Phosphorylation of Atg32 to Inhibit Mitophagy., **Cell Rep.** 23, 3579-3590, 2018
- 52, Sakai S, (他3名), *Yamanaka K. Novel reporters of mitochondria-associated membranes (MAM), MAMtrackers, demonstrate MAM disruption as a common pathological feature in amyotrophic lateral sclerosis. **FASEB J** 35(7) : e21688, 2021
- 53, Harada T, (他4名) Hayashi-Nishino M, Nagai T, Harada A, *Kikuchi A. Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER-mitochondria contact sites. **J. Cell Sci.** 133: jcs249045, 2020
- 54, Matsumoto S, (他9名), Kikuchi A, GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGFβ signaling. **Nat. Commun.**, 10(1), 3882, 2019.
- 55, Hanada Y, (他4名), Koshiha T, (他2名), Nomura, M. MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial energy metabolism via AMPK signaling for acute antiviral immune response. **Nat. Commun.** 11, 5711, 2020.
- 56, Moriyama M, Koshiha T, Ichinohe T. Influenza A virus M2 protein triggers mitochondrial DNA-mediated antiviral immune responses. **Nat. Commun.** 10, 4624, 2019.
- 57, Yamaguchi T, (他2名), Yamamoto M, (他8名), *Takahashi T. ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma. **Oncogene**, 38, 5412, 2019
- 58, Aoyagi Y, (他7名), Yanagi S, Starczynowski D, Harada H. Mitochondrial Fragmentation Triggers Ineffective Hematopoiesis in Myelodysplastic Syndromes. **Cancer Discov.** 12(1):250, 2021
- 59, Takeda K, (他11名), Yanagi S. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis

- by IRE1 α ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites. **EMBO J.** 38(15), e100999, 2019
- 60, Inoue M, (他5名), Ushioda R, (他4名), *Inaba K. Structural basis of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b regulation via transmembrane helix interplay. **Cell Rep.** 27, 1221-1230 (2019)
 - 61, Kawasaki A, (他8名), *Nakatsu F. PI4P/PS countertransport by ORP10 at ER-endosome membrane contact sites regulates endosome fission. **J. Cell Biol.** 221(1):e202103141, 2022
 - 62, Maeda F, Kato A, (他13名), Maruzuru Y, Koyanagi N, Arii J, Kawaguchi Y. Role of the orphan transporter SLC35E1 in the nuclear egress of herpes simplex virus 1. **J. Virol.** 27:e0030622, 2022
 - 63 neuronal integrity by promoting lipid extraction required for endosome maturation. **Nat. Commun.** 11, 4576, 2020
 - 64, Soyama H, (他13名), Suzuki A. Hippo-TAZ signaling is the master regulator of the onset of triple negative basal-like breast cancers. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 2022, in press
 - 65, Omori H, (他16名), Suzuki A. YAP1 is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma. **Sci Adv.** 18:6(12):eaay3324. 2020
 - 66, Justin K. O' Hare, (他2名), Hirabayashi Y, (他7名), *Losonczy A, Polleux F. Compartment-specific tuning of dendritic feature selectivity by intracellular Ca²⁺ release. **Science**, 375, 6586, 2022
 - 67, Demura K, (他7名), *Taruno A, *Nureki O. Cryo-EM structures of calcium homeostasis modulator channels in diverse oligomeric assemblies. **Sci Adv.** 6:eaba8105, 2020
 - 68, Koga D, (他2名), Watanabe T. Applications of Scanning Electron Microscopy Using Secondary and Backscattered Electron Signals in Neural Structure. **Front Neuroanat.** 15:759804, 2021
 - 69, Zhou Z, (他3名), Nakayama K, Katoh Y. Impaired cooperation between IFT74/BBS22-IFT81 and IFT25-IFT27/BBS19 causes Bardet-Biedl syndrome. **Hum. Mol. Genet.** 31, 1681-1693, 2022
 - 70, Matsumoto S, (他6名), Endo T. GET pathway mediates transfer of mislocalized tail-anchored proteins from mitochondria to the ER. **J. Cell Biol.** in press, 2022
 - 71, Takeda H, (他18名), Wiedemann N, Kikkawa M, Endo T. Mitochondrial sorting and assembly machinery operates by β -barrel switching. **Nature** 590 (7844), 163-169, 2021
 - 72, Tamura T, (他6名), Endo T, Umeda M, Hamachi I. Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells. **Nat Chem Biol.** 16 (12), 1361-1367, 2020
 - 73, George G, Ninagawa S, Yagi H, (他11名), *Mori K. Purified EDEM3 or EDEM1 alone produces determinant oligosaccharide structures from M8B in mammalian glycoprotein ERAD. **eLife.** 10:e70357, 2021
 - 74, Watanabe K, (他5名), Naguro I, *Ichijo H. Cells recognize osmotic stress through liquid-liquid phase separation lubricated with poly(ADP-ribose). **Nat. Commun.** 12, 1353, 2021
 - 75, Nakamura T, (他5名), Naguro I, *Ichijo H. The mitochondrial Ca²⁺ uptake regulator, MICU1 is involved in cold stress-induced ferroptosis. **EMBO Rep.**, e51532, 2021
 - 76, Ninagawa S, (他14名), *Mori K. Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes. **eLife.** 9:e60970, 2020
 - 77, George G, Ninagawa S, Yagi H, (他8名), *Mori K. EDEM2 stably disulfide-bonded to TXNDC11 catalyzes the first mannose trimming step in mammalian glycoprotein ERAD. **eLife.** 9:e53455, 2020
 - 78, Kato H, (他9名), Ono M, (他4名), Shimizu S, (他3名), *Nishitoh H. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. **Life Sci. Alliance** 3:e201900576, 2020
 - 79, Tsuburaya N, (他16名), Naguro I, (他3名), *Ichijo H. A small-molecule

- inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model. **Nat. Commun.** 9, 2668, 2018.
- 80, Daizumoto K, (他4名), Ono M, (他2名), *Katagiri T. A DDX31/mutant-p53/EGFR axis promotes multistep progression of muscle invasive bladder cancer. **Cancer Res.** 78:2233-2247, 2018.
 - 81, Rodriguez-Gallardo S, (他9名), Nakano A, Kurokawa K, Muñiz M, *Funato K. Quality-controlled lipid-based protein sorting into selective ER exit sites. **Cell Rep.** 39:110768, 2022.
 - 82, Hasegawa Y, (他12名), Nakano A, (他3名), *Sato T. TGN/EE SNARE protein SYP61 and ubiquitin ligase ATL31 cooperatively regulate carbon/nitrogen-nutrient responses in Arabidopsis. **Plant Cell** 34:1354-1374, 2022.
 - 83, Shimizu Y, (他9名), Kurokawa K, Uemura T, *Nakano A. Cargo sorting zones in the *trans*-Golgi network visualized by super-resolution confocal live imaging microscopy in plants. **Nat. Commun.** 12:1901, 2021.
 - 84, Rizzo R, Russo D, Kurokawa K, (他24名), Nakano A, (他2名), *Luini A. Golgi maturation-dependent glycoenzyme recycling controls glycosphingolipid biosynthesis and cell growth via GOLPH3. **EMBO J.** 40:e107238, 2021.
 - 85, Kanazawa T, (他8名), Nakano A, *Ueda T. The liverwort oil body is formed by redirection of the secretory pathway. **Nat. Commun.** 11:6152, 2020.
 - 86, Rodriguez-Gallardo S, *Kurokawa K, (他13名), Nakano A, *Muñiz M. Ceramide chain length-dependent protein sorting into selective endoplasmic reticulum exit sites. **Sci. Adv.** 6:eaba8237, 2020.
 - 87, Shimada TL, (他8名), Nakano A, Ueda T, Takano Y, *Hara-Nishimura I. HIGH STEROL ESTER 1 is a key factor in plant sterol homeostasis. **Nat. Plants** 5:1154-1166, 2019.
 - 88, Tojima T, (他2名), Kurokawa K, *Nakano A. Spatiotemporal dissection of the *trans*-Golgi network in budding yeast. **J. Cell Sci.** 132:jcs231159, 2019.
 - 89, *Kurokawa K, (他5名), *Nakano A. Visualization of secretory cargo transport within the Golgi apparatus in living yeast cells. **J. Cell Biol.** 218:1602-1618, 2019.
 - 90, Uemura T, (他8名), *Schulze-Lefert P, Nakano A. A Golgi-released subpopulation of the *trans*-Golgi network mediates protein secretion in Arabidopsis. **Plant Physiol.** 179:519-532, 2019.
 - 91, *Ito E, (他4名), Uemura T, Nakano A, *Ueda T. Integration of two RAB5 groups during endosomal transport in plants. **eLife** 7:e34064, 2018.
 - 92, Tokuoka H, (他10名), *Kanagawa M, *Toda T. CDP-ribitol prodrug treatment ameliorates ISPD-deficient muscular dystrophy mouse model. **Nat. Commun.** 13, 1847, 2022
 - 93, Kawaguchi K, (他3名), *Goto S. Hrd1-dependent degradation of the unassembled PIGK subunit of the GPI transamidase complex. **Cell Struct. Funct.**, 46, 65-71, 2021
 - 94, Morioka S, (他3名), Kanagawa M, (他4名), *Ueyama T. Congenital hearing impairment associated with peripheral cochlear nerve dysmyelination in glycosylation-deficient muscular dystrophy. **PLoS Genet.** 16(5):e1008826, 2020
 - 95, Kuwabara N, (他5名), Kanagawa M, (他4名), *Kato R. Crystal structures of fukutin-related protein (FKRP), a ribitol-phosphate transferase related to muscular dystrophy. **Nat Commun** 11:303, 2020
 - 96, Ujihara Y, Kanagawa M, (他5名), *Katanosaka Y. Elimination of Fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure. **Nat Commun** 10:5754, 2019
 - 97, Orlandi C, (他7名), Kanagawa M, Furukawa T, *Martemyanov KA. Transsynaptic binding of orphan receptor GPR179 to dystroglycan-pikachurin complex is essential for the synaptic organization of photoreceptors. **Cell Rep.** 25, 130-145, 2018.
 - 98, Tsuchiya M, *Hara Y, (他12名), Kanagawa M, (他5名), *Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated

- myotube formation. **Nat. Commun.** 9, 2049, 2018.
- 99, Wang Y, (他9名), *T. Kinoshita T. Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA press**, 2022
 - 100, Kunii M, (他9名), *Harada A. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. **J. Cell Biol.** 220 (1): e201910080, 2021
 - 101, Wang Y, (他7名), *Kinoshita T. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. **Nat. Commun.**, 11:860, 2020
 - 102, Hoechsmann B, (他19名), *Kinoshita T. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. **J. Clin. Invest.** 129(12):5123-5136, 2019
 - 103, Venditti R, (他7名), Harada A., (他3名). The activity of Sac1 across ER-TGN contact sites requires the four-phosphate-adaptor-protein-1. **J. Cell Biol.** 218: 783-797, 2019.
 - 104, Eguchi T, (他6名), Harada A., (他3名). LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 115:E9115-9124, 2018
 - 105, Sobajima T, (他4名), *Harada A. The Rab11-binding protein RELCH/KIAA1468 controls intracellular cholesterol distribution. **J. Cell Biol.** 217, 1777-1796, 2018
 - 106, Hirata T, (他10名), *Kinoshita T. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. **Nat. Commun.** 9, 405, 2018
 - 107, Liu Y-S, (他8名), *Kinoshita T., *Fujita M. N-Glycan dependent protein folding and endoplasmic reticulum retention regulate GPI-anchor processing. **J. Cell Biol.** 217, 585-599, 2017
 - 108, Gotoh N, (他9名), *Suzuki T. *Yamamoto T. Amyloidogenic processing of amyloid b prptein precursor (APP) is enriched in the brain of alcadein a-deficient mice. **J. Biol. Chem.** 295, 9650-9662, 2020
 - 109, Uemura, T., (他10名). A Golgi-released subpopulation of the trans-Golgi network mediates protein secretion in Arabidopsis. **Plant Physiol.**, 179:519-532, 2019.
 - 110, Song W, (他4名), Gu J. O-GlcNAcylation Regulates β 1,4-GlcNAc-branched N-glycan Biosynthesis Via the OGT/SLC35A3/GnT-IV Axis. **FASEB J.**, 36: e22149, 2022
 - 111, Kreye J, (他26名), Fukata M., Prüss H. Encephalitis patient-derived monoclonal GABA_A receptor antibodies cause epileptic seizures. **J. Exp. Med.** 218:e20210012, 2021
 - 112, Chen X, Fukata Y, Fukata M., Nicoll R. MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 118:e2107585118, 2021
 - 113, Fukata Y, (他14名), Fukata M. LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 118:e2022580118, 2021
 - 114, Yoshida T, (他14名), Fukata M., (他9名), Fukai S. Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. **Nat Commun.** 12:1848, 2021
 - 115, Boncompain G, (他7名), Fukata M., Brelot A, Niedergang F, Perez F. Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection. **Sci Adv.** 5:eaax0821, 2019
 - 116, Cao Y, (他4名), Fukata M., Rice P, Dickinson BC. ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5. **Nat. Chem. Biol.** 15:1232-1240, 2019
 - 117, Yamagata A, (他11名), *Fukata M., *Fukai S. Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. **Nat Commun.** 1546, 2018.
 - 118, Hanawa-Suetsugu K, (他6名), Tachikawa M., (他5名), *Suetsugu S.

- Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7. **Nat. Commun.** 10, 4763, 2019
119. Maeda M, Komatsu Y, *Saito K. Mitotic ER exit site disassembly and reassembly are regulated by the phosphorylation status of TANGO1. **Dev. Cell**, 55 (2), 237-250, 2020
120. *Nakano A. The Golgi apparatus and its next-door neighbors. **Frontiers Cell Dev. Biol.** 10:884360, 2022.
121. *Shimizu S. Organelle zones in mitochondria **J. Biochem.** 165, 101-107. 2019
122. transport of cargo proteins from the ER to the Golgi apparatus. **J. Biochem.** 165,109-114, 2019.
123. *Nakano A, von Blume J. Organelle zones. **Mol. Biol. Cell** 30, 731, 2019.
124. *Nishitoh H. Paradigm shift from "Compartment" to "Zone" in the understanding of organelles. **J. Biochem.** 165, 97-99, 2019.

産業財産権

なし

研究成果

本領域では、オルガネラの限局された機能領域を「ゾーン」と命名し、①オルガネラ・ゾーンの概念の妥当性の証明、②選別輸送ゾーンの存在の証明、③応答ゾーンや連携ゾーンの生体での役割の解明などを明らかにすることを目的とし、このために、ゾーンの可視化、構成分子や形成メカニズムの同定、ゾーンの生理機能解明などの解析を行なった。

各研究班が、さまざまな生命現象において、30を超える「オルガネラ・ゾーン」（概ね50 nm～300 nmのサイズの特定の機能部位）がオルガネラ上（内）に存在することを示し、それらが生理学的に重要な機能ドメインを形成していることを証明した。これらの事実は、「オルガネラ・ゾーン」という概念の妥当性を示すものである。また、複数のオルガネラ・ゾーンにおいて、その異常が細胞機能の変調をもたらすこと、それと関連するヒト疾患が存在すること、さらには「オルガネラ・ゾーン」を標的とした創薬の可能性も示され、その生物学的重要性は明白となった。

特に、小胞体やゴルジ体の内部に選別輸送ゾーンが存在する事実を、複数の班員が示したことは、細胞生物学にとって非常に大きな進歩である。即ち、これまでは、700を超える分子がどのように適切に糖鎖修飾等を受けるかは不明であったが、実際には、個々の小胞体／ゴルジ体経路分子が自らの選別輸送ゾーンに入ること、適切な修飾や選別を受けることが明らかになった。かかる事実は、細胞生物学において、パラダイムシフトをもたらすものである。

連携ゾーンに関しては、独自の技術開発により、ゾーン形成のライブイメージング、連携ゾーン構成分子の網羅的解析に成功した。また、この技術を班員間で共有することにより、ミトコンドリアー細胞膜間など、さまざまなオルガネラ間で多様な連

携ゾーンが発見された。これらの連携ゾーンにおいて、新たな細胞機能を見出すことができた。

応答ゾーンに関しては、リサイクリングエンドソーム上のゾーンが、細胞増殖シグナルを制御していること、ゴルジ体膜がタンパク質分解を実行するゾーンに使われるなど、ゾーンの概念を導入することにより、驚くべきオルガネラ機能が次々と発見された。これらの発見は、個々のゾーンの解析として重要な知見をもたらしたとともに、ゾーンという新たな視点からの生物学の必要性を示すことができ、当初の予定を上回る成果であった。

1: 応答ゾーンの解析

(1)オルガネラの局所で機能を発揮する12の応答ゾーンを同定した。(2)このうち、アポトーシス実行ゾーンなど、複数の応答ゾーンの可視化に成功し構造的実体を明らかにした。(3)ゴルジ体自然免疫応答ゾーンなど、複数の応答ゾーンの形成素過程と分子機構を明らかにした。さらに、(4)ゴルジ体ストレス応答ゾーンなどは、その破綻が起源となって神経細胞の生存ができずに、神経変性疾患を発症するため、ゾーン機能が恒常性維持や正常な生命活動に不可欠であることを見出した。加えて、(4)刺激によって複数のゾーンが同時進行的に形成・誘導され、お互いにクロストークして、一つのオルガネラ反応となること、(5)細胞増殖に関わるHippo経路が、リサイクリングエンドソーム上の応答ゾーンで活性化されるなど、予想外の細胞機能が、「応答ゾーン」で実行されることを見出した。

2: 連携ゾーンの解析

split-GFPを用いた実験系を独自に開発し、任意のオルガネラ間連携ゾーンを生きた細胞を用いて、可視化、定量化することに成功した。以前は、固定した細胞を用いた電子顕微鏡解析でしか評価できなかった連携ゾーンを、生きた細胞を用いて、そのダイナミクスまでを解析可能になったことは、オルガネラ・ゾーン研究を大きく前進させるものである。実際に、世界中からこのsplit-GFPのコンストラクトの供与依頼があったことも、この実験手法のインパクトの大きさを示している。またこの実験系をさらに応用し、siRNAライブラリを用いたsplit-GFPのシグナルを指標とした遺伝学的スクリーニングや、split-GFPとsplit-TurboID（ビオチン化酵素）をタンデムに融合したモデルタンパク質を用いた生化学的解析により、連携ゾーンに集積するタンパク質を網羅的に同定することに成功した。これまで連携ゾーンに局在化する因子に関しては、逆遺伝学的な解析が主流であったが、バイアスの少ない網羅的な方法で連携ゾーン因子を同定したことは連携ゾーン研究によって大きな進歩である。特にER-ミトコンドリア間連携ゾーン形成がヒトの神経変性疾患との関連が指摘されており、そのインパクトは大きい。さらに、ERストレス環境ではER-ミト

コンドリア間連携ゾーンが動的に変化することで、これらのオルガネラ間におけるリン脂質輸送を制御し、その結果ERストレス軽減のためのER膜の拡大を引き起こすことも見出した。これらの発見は、連携ゾーンのダイナミクスが細胞ストレス応答に重要であることを示す先駆的なものである。

3: 選別輸送ゾーンの解析

①酵母細胞や哺乳動物細胞の小胞体やゴルジ体においても、複数の選別輸送ゾーンが存在することを証明した。②複数のゾーンに関して、高精度の可視化、構成分子の同定に成功した。③ゾーン構成分子をゾーン外に移動させると、機能が失われることを証明し、ゾーン形成の生物学的重要性を確認することができた。さらに、④積荷蛋白質に付与されたシグナルと膜の相互作用によって、通過するゾーンが決定されること、⑤ゾーンは細胞のおかれた環境によって、ダイナミックにエリアを拡大縮小させること、⑥複数の選別輸送ゾーンを制御できるマスター分子が存在する可能性があることなどを見出した。酵母細胞から哺乳動物細胞に至るまで、選別輸送ゾーンが存在することを実証したことは、小胞体、ゴルジ体をはじめとする細胞内蛋白質輸送の理解にパラダイムシフトをもたらす大きな発見である。

まとめ:

最も大きな学術的成果は、「オルガネラ・ゾーン」という概念の確立である。オルガネラ解析のスタンダードが、オルガネラそのものの動態解析から、オルガネラ・ゾーンの解析に一段階深めることができた。このような新たな視座を提示することで、独創性の高い学術領域を創成することができた。また、選別輸送ゾーンの存在を証明したことは、従来の小胞体、ゴルジ体の構造や機能を定義し直すもので、革新的な知見であった。

今後、本領域の成果は、生命科学の幅広い分野（基礎生物学から疾患研究に至るまで）に波及し、我が国の学術水準を飛躍的に向上させるものと確信する。さらに本領域の成果は、創薬研究にも多大な影響を与え、将来的には医学研究への大きな貢献が期待できる。例えば、ミトコンドリア⇄小胞体連携を制御できる化合物は、神経変性疾患などに応用できる可能性が考えられる。このように、「オルガネラ・ゾーンの生物学」は、学術的にも社会的にも大きな波及効果が期待できる。