

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07348

研究課題名(和文)オルガネラ膜接触によるゴルジ体機能調節

研究課題名(英文)Organelle contact site-mediated control of Golgi functions

研究代表者

若菜 裕一 (Wakana, Yuichi)

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：90635187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは以前、小胞体-ゴルジ体接触部位におけるコレステロールとセラミドの輸送が、ゴルジ体からのCARTS輸送小胞の形成及びタンパク質分泌に重要であることを報告した。今回私たちは、小胞体コレステロールセンサータンパク質であるSCAPが膜接触部位を介し、小胞体コレステロールレベル依存的にCARTS形成を促進することを見出した。また、膜接触部位可視化細胞を用いた解析から、CARTSが膜接触部位に近接した領域で形成されることが明らかとなり、ゴルジ体におけるCARTS形成の位置やタイミングの決定に膜接触部位が重要である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCAPは、コレステロール欠乏時に膜結合型転写因子であるSREBPを活性化し、コレステロールの生合成・取り込みを促進することが広く知られている。本研究成果は、十分量のコレステロールの存在下におけるSCAPの新たな機能を示すものである。コレステロールは、膜構造の流動性を司ることで、その機能発現に重要な役割を果たす脂質であるが、今回、タンパク質分泌を司るシグナル分子としての新たな側面を持つ可能性が示唆された。本研究成果は今後、タンパク質分泌異常が引き起こす様々な疾患の治療薬開発の糸口となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that transport of cholesterol and ceramide at endoplasmic reticulum (ER)-Golgi contact sites is important for biogenesis of the transport carriers called CARTS at the Golgi complex and protein secretion. Here, we report that the ER cholesterol sensor protein SCAP promotes the biogenesis of CARTS via ER-Golgi contact sites in a cholesterol-dependent manner. Also, an analysis with a cell line where ER-Golgi contact sites are visualized demonstrated that CARTS are formed at the sites immediately adjacent to the contact sites, suggesting the possibility that ER-Golgi contacts sites are important for determining the position and timing of CARTS biogenesis at the Golgi complex.

研究分野：小胞輸送

キーワード：ゴルジ体 小胞体 タンパク質分泌 オルガネラ膜接触部位 コレステロール

1. 研究開始当初の背景

細胞質全体に広がる小胞体は、細胞膜やミトコンドリア、エンドソーム、ゴルジ体などほぼすべてのオルガネラとの間に、わずか 10~30 nm を隔てて膜を並置させた膜接触部位と呼ばれる構造を形成している。膜接触部位には多くのタイプが存在し、その一部は、脂質輸送・代謝や Ca^{2+} 輸送に働くと共に、オルガネラダイナミクスの制御にも深く関与することが明らかになっている。本研究では、他の膜接触部位に比べ不明な点が多い小胞体とトランスゴルジネットワーク (TGN) の膜接触部位 (以降、小胞体-ゴルジ体接触部位) の機能解析を行った。

小胞輸送経路の分岐点である TGN は、タンパク質選別の場として機能し、小胞体で合成されゴルジ体へと輸送された積み荷タンパク質をそれぞれの最終目的地 (頂端部および側底部細胞膜、エンドソーム/リソソーム、分泌顆粒等) へと振り分ける働きを持つ。したがって、TGN において適切な積み荷を搭載した輸送小胞を形成することは、タンパク質分泌だけでなく、細胞極性やオルガネラの恒常性を維持する上でも必要不可欠となっている。私たちは以前、セミインタクト細胞を用いた *in vitro* 実験系で TGN からの輸送小胞形成を再構築し、構成性分泌を仲介する新規輸送小胞として CARTS (carriers of the TGN to the cell surface) を単離・同定した (Wakana *et al.*, EMBO J, 2012)。クラスリン小胞や COPI、COPII 小胞のような特定の被覆構造を持たない CARTS の形成には、コレステロールとスフィンゴミエリン (ゴルジ体でセラミドから合成される) に富む脂質ナノドメインの形成とそれを足場とした機能分子のリクルートが重要であると考えられたが、これら脂質の供給経路や輸送制御機構などの分子メカニズムの実体は、ほとんどわかっていなかった。私たちはこれまでに、オルガネラ膜接触を介した小胞体からゴルジ体へのコレステロールとセラミドの輸送が、CARTS 形成に必要なことを報告している (Wakana *et al.*, Mol Biol Cell, 2015)。

2. 研究の目的

本研究では、小胞体-ゴルジ体接触部位を介した CARTS 輸送小胞形成メカニズムの解明を目的として、以下の三点に重点的に取り組んだ。

(1) 小胞体-ゴルジ体接触部位が、 Ca^{2+} 依存性積み荷選別に果たす役割の解析

TGN における Ca^{2+} 依存性積み荷選別には、TGN 内腔に存在する Ca^{2+} 結合タンパク質 Cab45 が働き、その制御には Ca^{2+} ポンプ SPCA1 が関与する (von Blume *et al.*, Dev Cell, 2011; von Blume *et al.*, J Cell Biol, 2012)。細胞内の主要な Ca^{2+} 貯蔵庫である小胞体は、膜接触を介してミトコンドリアへ Ca^{2+} を供給するだけでなく、細胞膜やエンドソーム/リソソームとの間でも Ca^{2+} をやりとりすると考えられているが、ゴルジ体にも Ca^{2+} を供給するかどうかはわかっていない (Burgoyne *et al.*, Biochim Biophys Acta, 2015; Phillips and Voeltz, Nature Rev Mol Cell Biol, 2016)。本研究では、小胞体-ゴルジ体接触部位が、 Ca^{2+} 輸送を介して CARTS に搭載する積み荷の選別を制御するかどうかを検証した。

(2) 小胞体-ゴルジ体接触部位における SCAP の生理的役割の解析

私たちは、小胞体膜に局在する sterol regulatory element-binding protein (SREBP) cleavage-activating protein (SCAP) が、小胞体-ゴルジ体接触部位において、Sac1 脂質ホスファターゼと結合すること、また、SCAP がこの結合を介し、VAMP-associated protein (VAP) 及び oxysterol-binding protein (OSBP) からなるコレステロール/ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 (PI4P) 交換輸送複合体と相互作用することを見出した。小胞体膜のコレステロールセンサーである SCAP は、コレステロール欠乏時に膜結合型転写因子である SREBP を小胞体からゴルジ体へと輸送/活性化し、コレステロール生合成・取り込みに関わる遺伝子の転写を促進することが以前より広く知られていたが、十分量のコレステロールが存在する時、SREBP を小胞体に留めるより他に別の役割を持っているかどうかはわかっていなかった (Brown *et al.*, Annu Rev Biochem, 2017)。本研究では、小胞体-ゴルジ体接触部位における SCAP の機能解析を行った。

(3) プロテオミックマッピングによる小胞体-ゴルジ体接触部位新規構成タンパク質の探索

小胞体-細胞膜、-ミトコンドリア、-エンドソーム接触部位に関する先行研究から、多様な分子によって形成・制御される膜接触部位の存在と、その多岐にわたる機能が明らかになった (Prinz, J Cell Biol, 2014; Phillips and Voeltz, Nature Rev Mol Cell Biol, 2016)。一方、小胞体-ゴルジ体接触部位については、脂質輸送以外の機能はよくわかっていなかった。本研究では、新規機能の発見を目的として、プロテオミックマッピングを利用した新規構成タンパク質の探索を行った。

3. 研究の方法

(1) 小胞体-ゴルジ体接触部位が、Ca²⁺依存性積み荷選別に果たす役割の解析

小胞体-ゴルジ体接触部位が、TGN への Ca²⁺輸送を介し、Ca²⁺依存性積み荷選別に関与するかどうかを明らかにするため、膜接触部位の破綻が TGN-Ca²⁺レベルに及ぼす影響を調べた。具体的には、小胞体-ゴルジ体接触部位に局在する脂質輸送複合体の構成因子、VAP 及び OSBP、ceramide transfer protein (CERT)を HeLa 細胞で発現抑制し、TGN への Ca²⁺の流入量を fluorescence resonance energy transfer (FRET) を利用した TGN 特異的 Ca²⁺センサー、Go-D1cpv (Lissandron *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 2010) を用いて調べた。また、CARTS 積み荷分泌タンパク質の一つである pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor (PAUF) に着目し、CARTS への選択的取り込みに Cab45 及び SPCA1 が関与するかどうか、さらに、PAUF のどの領域が選別シグナルとして機能するかを調べた。

(2) 小胞体-ゴルジ体接触部位における SCAP の生理的役割の解析

小胞体-ゴルジ体接触部位では、小胞体膜タンパク質である VAP と Sac1 が、ゴルジ体膜上の脂質輸送タンパク質 OSBP と複合体を形成し、小胞体膜コレステロールとゴルジ体 PI4P の交換輸送を行なっている (Mesmin *et al.*, Cell, 2013; Wakana *et al.*, Mol Biol Cell, 2015)。このプロセスにおいて Sac1 は、小胞体に輸送された PI4P を加水分解し、脂質輸送の駆動力を生み出すと考えられている (Antonny *et al.*, Annu Rev Biochem, 2018)。SCAP は Sac1 を介して VAP-OSBP と相互作用することから、Sac1 の PI4P ホスファターゼ活性を調節し、コレステロール/PI4P 交換輸送を介した CARTS 形成制御に働くのではないかと考えられた。本研究では、SCAP の発現抑制が、ゴルジ体の PI4P レベルと CARTS 形成に及ぼす影響を調べた。また、SCAP が小胞体-ゴルジ体接触部位においても、コレステロールセンサーとして機能するかどうかを調べるため、コレステロール非感受性 SCAP 変異体を用い解析を行った。

(3) プロテオミックマッピングによる小胞体-ゴルジ体接触部位新規構成タンパク質の探索

目的タンパク質と ascorbate peroxidase (APEX) のキメラタンパク質を利用したプロテオミックマッピングでは、まず生細胞において APEX 周辺タンパク質 (半径 20 nm 以内) にビオチン標識を行い、細胞破碎液からストレプトアビジンビーズを用いてタンパク質を精製した後、同定する (Rhee *et al.*, Science, 2013)。本研究では、VAP のアイソフォームの一つである VAP-A に APEX2 と GFP を融合させた。VAP-A は様々な小胞体接触部位に共通して存在する分子であるが、OSBP 共発現下で 25-ヒドロキシコレステロール処理を行うと、小胞体-ゴルジ体接触部位に特異的に集積することが知られている。そこで、この条件下で VAP と結合できない OSBP 変異体をネガティブコントロールとして実験を行った。野生型 OSBP の共発現によりビオチン標識が亢進したタンパク質を質量分析で同定し、発現抑制等に基づく機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 小胞体-ゴルジ体接触部位が、Ca²⁺依存性積み荷選別に果たす役割の解析

① Go-D1cpv を用いた TGN 内腔 Ca²⁺レベルの測定

Go-D1cpv は、N 末端側に TGN ターゲティング配列、CFP-YFP 間にカルモジュリンドメイン-ミオシン軽鎖フラグメント (M13) 連結構造を有する。TGN 内腔 Ca²⁺と結びついたカルモジュリンは、M13 と結合し CFP と YFP を近接させるため、fluorescence resonance energy transfer (FRET) が誘導される。Go-D1cpv 安定発現 HeLa 細胞を Ca²⁺イオノフォア (ionomycin) 及びキレート剤 (EGTA) で処理し、細胞内 Ca²⁺枯渇後の培地中 Ca²⁺の TGN への流入を調べたところ、TGN-Ca²⁺レベルの上昇を検知することができた。次に、小胞体-ゴルジ体接触部位が TGN-Ca²⁺ホメオスタシスの維持に及ぼす影響を調べるため、VAP 発現抑制の効果を調べたが、コントロールとの有意な差は認められなかった。この実験系の大きな問題点は、Ca²⁺を枯渇させてからの取り込みという形でしか FRET を検出することができないことである。したがって、本研究の目的とした実験を行うのに、感度が十分でなかった可能性が考えられた。

② PAUF の CARTS への選択的取り込みには、レクチンドメインが重要である

膵がん細胞の増殖を促す可溶性分泌タンパク質である PAUF は、CARTS に高度に濃縮された積み荷タンパク質の一つであるが、その選別がどのようになされるのかはこれまでわかっていない。PAUF もまた、Cab45 と SPCA1 による Ca²⁺依存性積み荷選別を受けるのかどうかを調べるため、これらタンパク質をそれぞれ発現抑制し、PAUF 分泌に及ぼす影響を調べた。その結果、SPCA1 の発現抑制では、若干の分泌抑制効果が認められたものの、Cab45 については顕著な影響が認められず、PAUF の選別機構は、Cab45/SPCA1 依存性のものとは異なることが示唆された。PAUF は、zymogen granule protein 16 (ZG16p) と呼ばれるレクチンのパラログであり、興味深いことに、ZG16p はチモーゲン顆粒膜直下のプロテオグリカンと相互作用することにより選択的に分泌顆粒に取り込まれる可能性が以前の論文で報告されていた (Kleene *et al.*, Eur J of Cell Biol, 1999)。PAUF は、構成性分泌経路で輸送される点において ZG16p とは大きく異なるが、CARTS 内腔のプロテオグリカンとの結合が選別に重要である可能性が考えられた。そこで PAUF のレクチンドメインに変異を導入したところ、CARTS を示す細胞質のドットへの分布が顕著に減少し、

分泌量は野生型の約 30%まで低下した (図 1)。これらの結果から、PAUF の CARTS への選択的取り込みには、このタンパク質のレクチンドメインが重要であることが示唆された。

構成性分泌経路の輸送小胞は、その多くが被覆構造を持たないと考えられ、積み荷選別の仕組みは大きな謎である (von Blume and Hausser, FEBS Lett, 2019)。これらの輸送小胞において、被覆構造の代わりに積み荷タンパク質及び積み荷受容体を集合させる役割を担うのは、コレステロールとスフィンゴミエリンに富む脂質ナノドメインである。実際に、最近発表された論文において、このような脂質ナノドメインに局在する膜貫通型プロテオグリカン、Syndecan-1 が TGN 内腔のリポタンパク質リパーゼ (LPL) の積み荷受容体として機能することが明らかになった (Sundberg *et al.*, Dev Cell, 2019)。興味深いことに、LPL の選別には、LPL と Syndecan-1 のへパラン硫酸糖鎖の結合が関与している。しかし、LPL が細胞膜への輸送後も Syndecan-1 との結合を維持して細胞膜に留まるのに対し、PAUF は細胞外に分泌されるため、異なる積み荷受容体が関与している可能性が高い。私たちは今後、本研究成果を新規積み荷受容体の発見につなげたいと考えている。

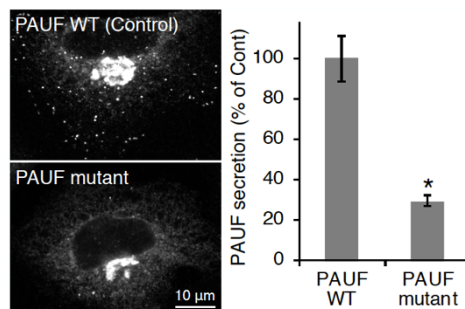


図 1. PAUF野生型及び変異体の局在と分泌量
野生型 (WT) で多く見られる細胞質のドットがCARTS。PAUF分泌量: Means \pm s.e.m. (n = 3 experiments, *P < 0.03, two-tailed Student's t-test)

(2) 小胞体-ゴルジ体接触部位における SCAP の生理的役割の解析

① SCAP の発現抑制は、PI4P のゴルジ体への蓄積を引き起こす

SCAP の発現抑制が TGN の PI4P レベルに及ぼす影響を調べるため、まずレンチウイルスを利用して SCAP 安定発現抑制 HeLa 細胞 (shSCAP 細胞) を作製した。通常の培養条件下 (十分量のコレステロールが細胞に存在) において、SCAP の発現抑制は、SREBP 下流のコレステロール生合成・取り込みに関わるタンパク質の発現や細胞内総コレステロール量にほとんど影響を与えなかった。HeLa 細胞親株 (コントロール) 及び shSCAP 細胞に対し、抗 PI4P 抗体を用いて免疫蛍光染色を行った結果、shSCAP 細胞では PI4P の蛍光シグナルがコントロールに比べ増強され、特にゴルジ体を含む核近傍領域に PI4P の蓄積が認められた (図 2)。この結果から、SCAP は、小胞体-ゴルジ体接触部位における小胞体コレステロールとゴルジ体 PI4P の交換輸送に必要であることが示唆された。

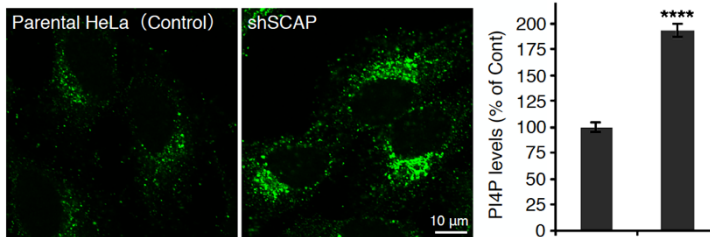


図 2. SCAP発現抑制によるゴルジ体PI4Pの蓄積
PI4P量: Means \pm s.e.m. (n = 139 cells per conditions, ****P < 0.0001, unpaired two-tailed Student's t-test)

② SCAP の発現抑制は、TGN からの CARTS 形成を阻害する

以前の研究から、小胞体-ゴルジ体接触部位の脂質輸送複合体の機能阻害は、TGN からの CARTS 形成を阻害することが明らかとなった。今回、私たちは Reverse Dimerization System を利用した誘導型の CARTS 形成実験系を新たに構築し、SCAP 発現抑制の影響を調べた。その結果、shSCAP 細胞では CARTS 形成量がコントロールの 38%まで低下していることがわかった (図 3)。

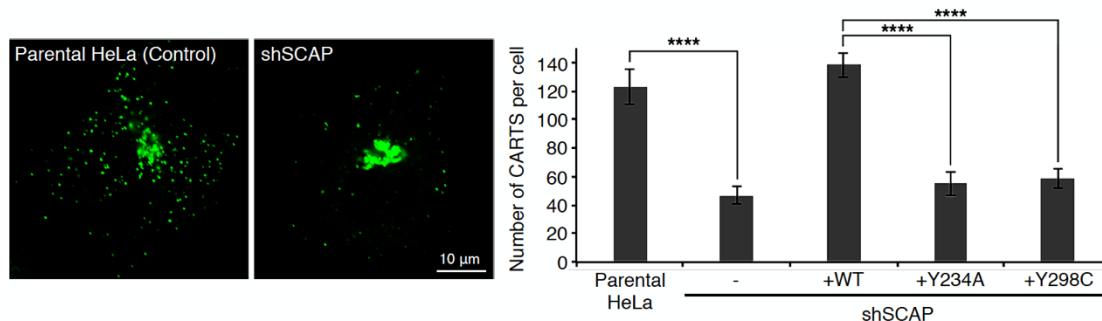


図 3. SCAP発現抑制によるCARTS形成阻害とコレステロール非感受性SCAP変異体を用いた解析
HeLa細胞親株で多く見られる細胞質のドットがCARTS。CARTS形成量: Means \pm s.e.m. (n = 20 cells per conditions, ****P < 0.0001, one-way ANOVA multiple comparison test)

③ SCAP は、小胞体コレステロールレベル依存的に CARTS 形成を促進する

SCAP による CARTS 形成制御にコレステロールとの結合が関与しているかどうかを調べるため、二種類のコレステロール非感受性 SCAP 変異体、Y234A と Y298C (それぞれ 234 番目のチロシンをアラニンに、298 番目のチロシンをシステインに置換) (Brown *et al.*, Annu Rev Biochem, 2017) に着目した。shSCAP 細胞に野生型 SCAP を安定的に発現させた細胞では、HeLa 細胞親株 (コントロール) と同程度まで CARTS 形成量の回復が認められたが、Y234A と Y298C 発現細胞で

は、そのような効果は認められなかった (図 3、右)。これらの結果から、SCAP は小胞体コレステロールレベルに依存して CARTS 形成を促進することが示唆された。また、野生型 SCAP 発現細胞では PI4P の蓄積が緩和されたのに対し、Y234A と Y298C 発現細胞では依然として PI4P の顕著な蓄積が認められたことから、CARTS 形成阻害は、小胞体コレステロールとゴルジ体 PI4P の交換輸送阻害に起因することが強く示唆された。

これらの結果は、十分量のコレステロールの存在下における SCAP の新たな機能を示している。コレステロールは、膜構造の流動性を司ることで、その機能発現に重要な役割を果たす脂質であるが、本研究成果は、タンパク質分泌を司るシグナル分子としての、コレステロールの新たな側面の解明につながるのではないかと私たちは考えている。

④ CARTS は、小胞体-ゴルジ体接触部位に近接した領域で形成される

小胞体膜接触は、ミトコンドリアやエンドソームの膜切断位置の決定に重要であることが明らかになっている (Phillips and Voeltz, Nat Rev Mol Cell Biol, 2016)。TGN においても、輸送小胞の形成が繰り返し起こるホットスポットの存在が以前から報告されていたが、その位置や輸送小胞形成のタイミングを何が決定しているのかは、これまで明らかになっていない。ゴルジ体は、小胞体膜の密度が非常に高い中心体付近に位置し、通常の蛍光顕微鏡観察では膜接触部位の観察は非常に困難であるが、今回私たちは、Bimolecular Fluorescence Complementation (BiFC) 法 (Weber-Boyvart *et al.*, Cell Mol Life Sci, 2015) を利用し、VAP/OSBP 複合体が局在する小胞体-ゴルジ体接触部位の可視化細胞を作製した。この細胞において、MycHis タグを付加した PAUF をマーカーとして CARTS を観察したところ、CARTS 形成領域が膜接触部位に非常に近接していることがわかった (図 4、右下段、矢頭)。

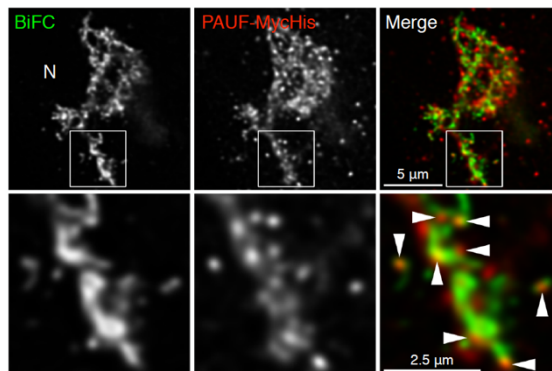


図 4. 小胞体-ゴルジ体接触部位と CARTS 形成領域の近接
下段は拡大図。矢頭は、VAP-A/OSBP 複合体を表す BiFC シグナル (緑) と CARTS 形成領域 (赤) の近接箇所を示す。N: 細胞核。

(3) プロテオミクマッピングによる小胞体-ゴルジ体接触部位新規構成タンパク質の探索

① ATP6V0A2 の同定

プロテオミクマッピングの結果、OSBP や Sac1 の他に、ゴルジ体に局在する複数の OSBP-related protein (ORP) が同定された。また、トランスフェリン受容体やマンノース 6 リン酸受容体、TGN46 等に加えて、V 型 H⁺-ATPase の $\alpha 2$ サブユニットである ATP6V0A2 が同定された。V 型 H⁺-ATPase は、酸性オルガネラであるゴルジ体内腔の pH ホメオスタシスの維持に重要であり、ゴルジ体の酸性化阻害は、ゴルジ体層板間のタンパク質輸送阻害や糖鎖修飾不全につながることを報告されている (前田, 蛋白質 核酸 酵素, 2009)。また、ATP6V0A2 遺伝子の変異は、皮膚弛緩症 II 型を引き起こすことが報告されており、これはゴルジ体における糖鎖修飾不全とトロポエラスチン (TE) の凝集に起因すると考えられている (Huchtagowder *et al.*, Hum Mol Genet, 2009)。

② 小胞体-ゴルジ体接触部位と TGN 内腔 pH の関連性

TGN 内腔 pH を測定するため、まず TGN ターゲティング配列を付加した ratiometric pHluorin (pH 感受性改変 GFP) 安定発現 HeLa 細胞を作製した。405、473 nm 励起時の蛍光強度の比率に基づき TGN 内腔 pH を算出した結果、以前の報告とほぼ一致する 6.3 という数値が得られた。また、V-ATPase 阻害剤である bafilomycin-A1 処理により、pH の上昇が確認されたことから、TGN-pH のホメオスタシスの維持における V-ATPase の関与が裏付けられた。次に、小胞体-ゴルジ体膜接触との関連を調べるため、VAP の発現抑制を行なったところ、わずかではあるが pH の上昇が認められた。同様の結果は、小胞体-ゴルジ体接触部位の VAP 結合パートナーである CERT と OSBP の二重発現抑制でも得られた。

③ TGN からのタンパク質輸送における ATP6V0A2 発現抑制の影響

ATP6V0A2 の変異は、ゴルジ体からの TE 輸送を阻害すると考えられていたため、Reverse Dimerization System を用いて TE 同調輸送実験系を構築した。レンチウイルスを利用して ATP6V0A2 安定発現抑制 HeLa 細胞を作製した上で、この細胞における TE 輸送を HeLa 細胞親株 (コントロール) と比較したが、両者の間に顕著な差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Arasaki Kohei, Mikami Yumi, Shames Stephanie R., Inoue Hiroki, Wakana Yuichi, Tagaya Mitsuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Legionella effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） doi: 10.1038/ncomms15406	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 Miyagawa Takuya, Hasegawa Kana, Aoki Yoko, Watanabe Takuya, Otagiri Yuka, Arasaki Kohei, Wakana Yuichi, Asano Kenichi, Tanaka Masato, Yamaguchi Hideki, Tagaya Mitsuo, Inoue Hiroki	4. 巻 218
2. 論文標題 MT1-MMP recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for efficient MT1-MMP transport to the plasma membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 3355 ~ 3371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1083/jcb.201808149	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 Wakana Yuichi, Hayashi Kaito, Nemoto Takumi, Watanabe Chiaki, Taoka Masato, Campelo Felix, Kumata Hidetoshi, Umemura Tomonari, Inoue Hiroki, Arasaki Kohei, Tagaya Mitsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 The ER cholesterol sensor SCAP promotes CARTS biogenesis at ER-Golgi contact sites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	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） https://doi.org/10.1101/679936	査読の有無 無
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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuichi Wakana, Mutsumi Tateishi, Rei Okuma, Chiaki Watanabe, Masato Taoka, Mitsuo Tagaya
2. 発表標題 Proteomic mapping of ER-Golgi contact sites identifies the V-ATPase subunit ATP6VOA2 as a potential regulator of cargo processing during CARTS biogenesis
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若菜裕一、根本拓海、林開人、田岡万悟、多賀谷光男
2. 発表標題 小胞体膜コレステロールセンサーSCAPによる小胞体-ゴルジ体膜接触を介したCARTS輸送小胞形成の制御
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Felix Campelo, Yuichi Wakana, Josse van Galen, Gabriele Turacchio, Seetharaman Parashuraman, Michael M. Kozlov, Mitsuo Tagaya, Maria F. Garcia-Parajo, Vivek Malhotra
2. 発表標題 Lipid homeostasis controls the shape, function and organization of the Golgi membranes
3. 学会等名 The 2018 Golgi meeting: Membrane trafficking in cell organization and homeostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若菜裕一、渡邊千明、多賀谷光男
2. 発表標題 SCAPは小胞体-ゴルジ体接触部位を介し、コレステロール依存的にCARTS形成を促進する
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Nemoto, Yuichi Wakana, Kaito Hayashi, Mitsuo Tagaya
2. 発表標題 The endoplasmic reticulum (ER) cholesterol sensor SCAP interacts with VAPA-OSBP-Sac1 complex at ER-Golgi contact sites
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuichi Wakana、Felix Campelo、Mitsuo Tagaya
2. 発表標題 The ER cholesterol sensor SCAP promotes the biogenesis of the TGN-derived transport carriers CARTS at ER-Golgi contact sites
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若菜裕一、Felix Campelo、多賀谷光男
2. 発表標題 小胞体膜のコレステロールセンサーであるSCAPは、小胞体-ゴルジ体接触部位においてTGNからのCARTS輸送小胞の形成を促進する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	田岡 万悟 (Masato Taoka) (60271160)	東京都立大学・理学部 化学科・准教授 (22604)	
研究協力者	カンペロ フェリックス (Campelo Felix)		