

平成21年 5月28日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18370058
 研究課題名（和文）小胞体およびゴルジ装置のカチオンポンプ作動機構とその破綻による病態
 研究課題名（英文）Molecular Mechanism of Endoplasmic and Golgi Cation Pumps and Diseases Caused by Their Defects
 研究代表者
 鈴木 裕（SUZUKI HIROSHI）
 旭川医科大学・医学部・教授
 研究者番号：50183421

研究成果の概要：小胞体 Ca^{2+} ポンプによる Ca^{2+} 輸送の仕組みについての理解を大きく進展させた。皮膚異常角化症（ダリエー病）の原因となる世界51家系の小胞体 Ca^{2+} ポンプ遺伝子異常の夫々が Ca^{2+} ポンプ蛋白にどのような異常を引き起こすかを明らかにした。また皮膚異常角化症（ヘイリー・ヘイリー病）の原因変異となるゴルジ体 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプは皮膚基底層に局在すること、この発現抑制が皮膚表皮細胞の分化（角化）の開始因子であることを発見した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2007年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード： Ca^{2+} ポンプ、小胞体、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプ、ゴルジ体、ダリエー病、ヘイリー・ヘイリー病、能動輸送、

1. 研究開始当初の背景

（1）小胞体 Ca^{2+} ポンプとゴルジ装置 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプは相同性が極めて高い P 型カチオンポンプで、ATP 分解に共役して特異的カチオンをそれぞれのオルガネラ内腔に汲み上げ、これらカチオンの動態制御と細胞機能制御に必須の役割を果たす（図1：反応機構参照）。二種のポンプの遺伝子異常は異なる病態を発症させる。研究開始当初には、蓄積していた Ca^{2+} ポンプの構造機能連関の

研究を進展させエネルギー共役機構理解を進め、さらにそれに基づき遺伝子異常による病態発症機構をポンプ分子レベルから理解することが必須の課題として浮き彫りになっていた。即ち、エネルギー共役解明の本質的課題として、輸送過程でポンプの3つの細胞質ドメイン(A,P,N)はどのような仕組みで大きく動きその集合状態を変化させるか（図2参照）、特にリン酸化中間体（EP）構造異性化（E1P→E2P）でのAドメインの90°

以上にもおおよそ回転と P,N ドメインへの強い結合がどのような仕組みで生じしどのような役割を果たすか、を理解することであった。これに関し我々は、ドメイン間結合により生み出されるエネルギーが Ca^{2+} を内腔に放出する構造変化と、放出ゲート開口を生起させること、このプロセスは逐次的に生起する二つのステップ ($E1\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{P} + 2\text{Ca}^{2+}$) から成ることを研究開始当初までの成果で示唆していた。そこで、細胞質 3 ドメインの動きとドメイン間相互作用に必須な残基および構造領域を同定しそれぞれの機能の具体を解明して、 Ca^{2+} 放出ゲート開口機構 (すなわち Ca^{2+} に対する親和性低下と放出路開口の機序) を解明することが、輸送におけるエネルギー共役を理解するための必須の具体的課題として浮き彫りになっていた。

(2) 我々は、 Ca^{2+} ポンプの結晶構造学的研究に貢献し、上記成果を検証してポンプの構造機能連関の理解をさらに深めるため、transient な中間体 $E1\text{Ca}_2\text{ATP}$ 、 $E1\text{PCa}_2\text{ADP}$ 、および $E2\text{P}$ の安定な構造アナログを開発し三次元結晶化可能な条件を確立して構造解析に供してきた。その結果、これら中間体アナログの原子構造が次々に解かれ、**Nature** (Toyoshima et al. (2004)430,529; (2004)432,361) および **Science** (Nissen et al. (2003)304,1672; (2004)306,2251) の計 4 報に掲載され、我々の上記業績が原子構造の反応中間体モデルとしての妥当性を示す基本情報として繰り返し引用された。しかし、 Ca^{2+} の放出と漏れ出し阻止を担うゲート開口と閉口という輸送における本質のプロセスを理解するための $E1\text{PCa}_2$ 、 $E2\text{PCa}_2$ 、 $E2\text{P}$ の構造アナログ開発あるいは結晶化は成功していない。従ってこれらアナログの開発と安定化条件の特定が急務となっていた。

(3) 小胞体 Ca^{2+} ポンプの遺伝子異常により細胞分化異常 (皮膚角化異常症; ダリエー病)、精神障害、感覚器障害、筋弛緩障害、発癌などが、ゴルジ装置 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプの異常では皮膚細胞の角化異常を伴う接着異常 (ヘイリー・ヘイリー病; 病理学的には明らかにダリエー病とは異なる) が発症する。我々は既に日本人ダリエー病三家系について、変異に依存して異なるタイプの速度論的異常特性がポンプに現れ、異なるタイプの Ca^{2+} 動態異常が細胞質および小胞体内腔に引き起こされることを明らかにし、小胞体内腔の異常な高 Ca^{2+} レベルと本病態にしばしば付随する精神症状との関連を指摘した。この成果により、ダリエー病で報告されている世界の 100 家系以上におおよそ変異の各々についてポンプ異常特性を解析することが、細胞分化異常と付随症状の発症機構を総括的に把握するために必須であることが提示されていた。

(4) ゴルジ装置 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプはヘイリー

ー・ヘイリー病原因遺伝子として特定されたものの、細胞における機能の具体はほとんど理解されていなかった。ゴルジ装置内の Mn^{2+} と Ca^{2+} は、例えば細胞接着・細胞分化シグナル伝達に必須なインテグリンの活性化型高次構造形成や蛋白への糖鎖付加反応に重要であると予想され、従って $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプが必須の機能を果たしているはずである。そこで細胞の機能・分化制御の観点から、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプについて、先ず基礎的知見を集積すべき状況にあった。

2. 研究の目的

(1) **Ca^{2+} 放出のためのリン酸化中間体内腔ゲート開口の機序解明** 細胞質の 3 つのドメインの動きとドメイン間相互作用に関与すると予測した構造領域に変異を導入し、それぞれの変異体についてリン酸化中間体の構造異性化・分解 (EP プロセッシング) と Ca^{2+} 放出、およびその逆反応 (内腔側から輸送部位への Ca^{2+} 結合) を速度論的に解析する。そしてどの構造領域が、 Ca^{2+} 放出過程 ($E1\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{P} + 2\text{Ca}^{2+}$) のどのステップで機能するか、どのステップで実際に Ca^{2+} に対する親和性が低下し放出路が開くかを明らかにし、ゲート開口のためのエネルギー転換機構を理解する。

(2) **リン酸化中間体構造アナログの開発と安定化因子の特定; 原子モデル解明への貢献** 結晶構造解析に資するため、 Ca^{2+} 放出前のリン酸化中間体 ($E1\text{PCa}_2$ 、 $E2\text{PCa}_2$) の構造アナログを開発する。また、 Ca^{2+} 放出直後の $E2\text{P}$ 基底状態アナログとして開発した $E2\text{P} \cdot \text{BeF}_3$ 複合体について、触媒部位と輸送部位の両部位を安定化させる因子を特定して三次元結晶化を可能にする。またこれら中間体アナログの特性を解析し、迅速に遷移してしまうが故にこれまで理解されていない中間体の性質を明らかにする。

(3) **Ca^{2+} ポンプ遺伝子異常によるポンプ機能異常と細胞異常の解明および $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプの発現と機能** ダリエー病世界 51 家系それぞれの Ca^{2+} ポンプ遺伝子変異が、ポンプの発現と機能特性および細胞 Ca^{2+} 動態と細胞機能に与える異常を解明する。これにより、皮膚角化異常および精神症状など家系特異的に付随する病態の発症機序を総括的に理解する。ゴルジ装置 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ポンプについては、先ず細胞分化過程でポンプ蛋白発現がどのように変化するか、そしてその制御機序を解明する。さらに、siRNA による遺伝子サイレンシングにより、細胞の分化と機能における本ポンプの役割を明らかにし、発症機序理解のための基本的知見を得る。

3. 研究の方法

(1) **リン酸化中間体の異性化と Ca^{2+} 放出を**

担う構造因子の機能解析：Aドメイン-Pドメイン相互作用を担うTyr122疎水性相互作用領域、およびAドメイン-第1膜貫通ヘリックス(M1)を連結するリンカーの役割

EPプロセッシング (異性化・分解) および A-Pドメイン間相互作用に必須に関与するとして予測した構造領域Tyr122疎水性クラスターに変異を導入する。またA/M1-linkerにグリシンを挿入してこの長さを長くした変異体を作製する。これらの変異体について、Ca²⁺放出を速度論的に解析しEPプロセッシングの速度論と比較する。また、内腔側から輸送部位へのCa²⁺結合とその親和性を解析する。これらにより、Ca²⁺放出反応として予測した機序 (E1PCa₂→E2PCa₂→E2P+2Ca²⁺) を検証し、Ca²⁺放出のための親和性低下と放出路開口がどの残基の機能によりどのステップで生起するかを明らかにする。そして、これら構造領域が、EPプロセッシングとCa²⁺放出ゲート開口において果たす役割を解明する。

(2) **Ca²⁺結合型および放出型リン酸化中間体 E1PCa₂、E2PCa₂、E2P の構造アナログの開発、構造特性解明、および安定化** Ca²⁺結合型の E1PCa₂と E2PCa₂の構造アナログをリン酸類似体 BeF_xを用いて開発する。なお、Ca²⁺結合定量は⁴⁵Ca²⁺により、E1PあるいはE2Pであるかの構造帰属は細胞質3ドメイン集合状態の解析により行なう。さらにこれらアナログの構造特性を明らかにする。次いで、Ca²⁺非結合型 E2P アナログとして既に開発した E2·BeF_xの結晶化のための安定化因子を検索・特定する。そしてこれらの構造アナログを結晶構造解析に供し、エネルギー転換機構の構造的解明に貢献する。

(3) **小胞体 Ca²⁺ポンプの病態原因変異による機能異常と細胞 Ca²⁺動態異常の解析** ダリエー病で報告された世界 51 家系の変異各々を Ca²⁺ポンプ cDNA に導入し、変異体蛋白を培養細胞で発現させる。そして各変異がどのような内容のポンプ異常 (特に速度論的異常特性) を与え、どのような内容の Ca²⁺動態異常を細胞質と小胞体内腔に引き起こし細胞機能を破綻させるかを理解する。これにより、家系に依存したポンプ機能・細胞 Ca²⁺動態の異常特性と病態特性との関連を総括的に把握し、患者個々の病態特性をポンプ分子レベルから理解する。

(4) **ゴルジ装置 Ca²⁺/Mn²⁺ポンプの細胞分化における発現変動と役割および発現制御の解析** 本計画では基本的知見として、細胞分化における Ca²⁺/Mn²⁺ポンプの発現変動とその意義を明らかにする。皮膚組織切片および培養角化細胞について免疫染色、Western blotting、in-situ hybridization 等による蛋白と mRNA の発現解析を行なう。また、外因性分化刺激や siRNA による遺伝子サイレ

ンシング、Ca²⁺および Mn²⁺それぞれに対して特異性の高いイオノフォアやキレート剤の影響を解析し、細胞分化における本ポンプの機能、および本ポンプによって設定されるゴルジ装置内の Ca²⁺と Mn²⁺レベルの意義を理解する。

4. 研究成果

(1) **リン酸化中間体の異性化と Ca²⁺放出を担う構造因子の同定と機能解析**

①Aドメイン-Pドメイン相互作用を担う残基領域:Tyr122領域 EPプロセッシング (異性化・分解) および A-Pドメイン間相互作用に必須に関与するとして予測した構造領域 Tyr122 疎水性クラスター (図 2 参照) は E2P 状態で、Ile179/Leu180/Lie232 (A-domain), Val705/Val726 (P-domain), Tyr122/Leu119 (M2) の 7 残基から形成される。そこでこれら 7 残基それぞれを Ala あるいは Ser で置換し、疎水性クラスター形成を阻害した変異体を作製した。そしてこれらについて、EPプロセッシングと Ca²⁺放出の速度論的解析を実施した。その結果、Tyr122 疎水性クラスターの形成は、E2PCa₂の輸送部位における Ca²⁺親和性を著明に下げ、同時に内腔側の放出ゲートを開くことにより E2PCa₂から内腔への Ca²⁺放出に必須の機能を果たすことが明らかとなった。この変化は A、Pドメインおよび M2 上部の強い相互作用が、輸送部位を形成する M4,M5,M6,M8 の配向性を大きく変化させることによるものであり、これによりエネルギー転換機序の本質を示した。

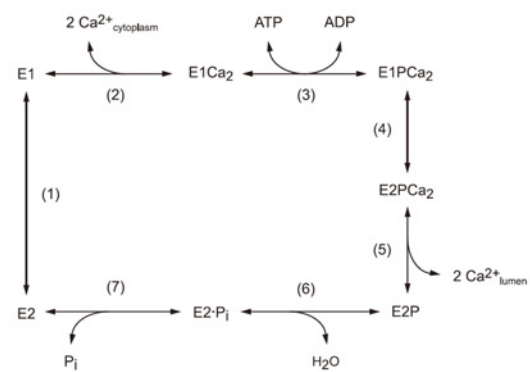


図 1 : Ca²⁺ポンプによる Ca²⁺輸送サイクル
E1, E2;非リン酸化型酵素
E1P, E2P;リン酸化型酵素

②Aドメイン-第1膜貫通ヘリックス(M1)を連結するリンカーの役割

AドメインとM1を連結するA/M1-linkerの複数の位置のそれぞれに1個あるいはそれ以上のグリシンを挿入し、このリンカーの長さを長くした。そしてこれらの変異体について速度論的解析とCa²⁺結合を測定した。その結果、2個以上のグリシンを挿入してアミノ酸残基 2

個分このリンカーを長くすると、 Ca^{2+} -ATPase活性が完全に阻害されること、 $E1\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{PCa}_2$ は顕著に促進されるが形成された $E2\text{PCa}_2$ は顕著に安定化され Ca^{2+} 放出が完全にブロックされることが明らかとなった。実際、 $E2\text{PCa}_2$ の 2 個の Ca^{2+} は輸送部位に閉塞されたままであった。この結果から次の構造機序が明らかとなった：「このリンカーの長さが適切に短い野生型では、 $E2\text{PCa}_2$ 形成に伴いこのリンカーが引っ張られた状態となり strain を生じること、この strain は A ドメインを引き下げ、A ドメインとその下に位置している P ドメインを大きく傾かせること、これとともに M2, M4/M5 を大きく傾かせて輸送部位にゆがみを生じさせ、 Ca^{2+} 脱閉塞と内腔への放出を生起させる。」なお、 $E2\text{PCa}_2$ の存在はこれまで予測されていただけであったが、本研究により始めてこの中間状態が確認され、同時に A/M1-linker の strain により生じる Ca^{2+} の放出の為の構造変化の実態が理解され、 Ca^{2+} 輸送機構の理解が大きく進んだ。

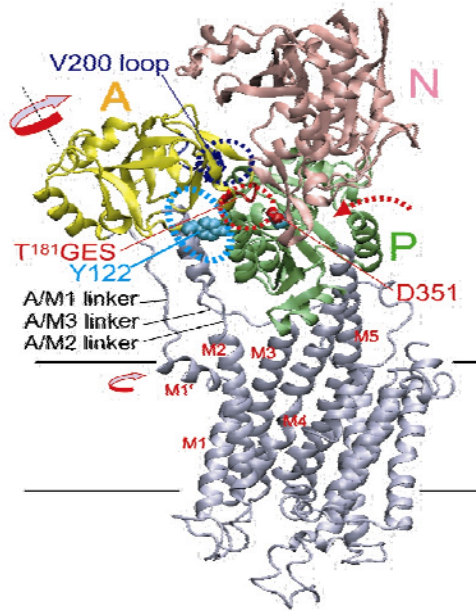


図 2 : $E2\text{P}$ モデル構造

- P : リン酸化ドメイン
- N : ヌクレオチド結合ドメイン
- A : アクチュエータードメイン
- M1-M10 : 膜貫通ヘリックス
- M4/M5/M6/M8 は Ca^{2+} 輸送部位を形成

(2) Ca^{2+} 結合型および放出型リン酸化中間体 $E1\text{PCa}_2$, $E2\text{PCa}_2$, $E2\text{P}$ の構造アナログの開発、構造特性、安定化 $E1\text{PCa}_2$ 構造アナログ、および $E2\text{PCa}_2$ 構造アナログをベリリウムフッ素化合物の利用により開発することに成功した。そしてこれらの構造特性、即ち細胞質 3 ドメインの集合状態、触媒部位の特性、および輸送部位の構造状態を Ca^{2+}

結合や分光学的測定により明らかにした。その結果、どのように逐次的に構造変化が分子の各部位に生起するかが明らかとなり、 $E1\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{PCa}_2 \rightarrow E2\text{P}+2\text{Ca}^{2+}$ のプロセスの理解が大きく進んだ。さらに現在、結晶化のために必要な安定化条件を検索中である。これにより原子レベルの中間体構造情報が得られると期待される。また、 $E2\text{P}$ 構造アナログとして既に開発した複合体 $E2 \cdot \text{BeF}_3^-$ がきわめて安定に存在する条件を見出し、その結果結晶化と三次元原子配置構造が相次いで Toyoshima らおよび Nissen らによって説かれ *ProNAS* ((2006)104,19831) および *Nature* ((2006) 450,1036) に発表され、 Ca^{2+} 輸送構造機構の理解が大きく進んだ。

(3) 小胞体 Ca^{2+} ポンプの病態原因変異による機能異常と細胞 Ca^{2+} 動態異常の解析

これまで報告されたダリエー病の原因変異（置換変異）のほとんど全て、即ち世界 51 家系ダリエー病の 51 種の変異（図 3 参照）を Ca^{2+} ポンプ遺伝子に導入し、変異体について、培養動物細胞における発現、および発現した変異体の機能解析を行なった。その結果、下記の結果を得た。即ち、15 の変異体蛋白はほとんど発現せず、品質管理システムにより迅速に分解されていた。野生型に近い発現量を示した他の 36 変異体のうち、29 変異体ではその ATPase 活性がほぼ完全に阻害されていた。高い ATPase 活性を示した 7 変異体のうち 4 変異体では Ca^{2+} 輸送活性がほぼ完全に消失しており、ATP 分解と Ca^{2+} 輸送が脱共役していた。興味深いことに残りの 3 つの変異体は、一見正常な Ca^{2+} 輸送活性と蛋白発現を保持していた。これらの 3 変異体は偶然ではあるが、我々が日本で始めて行なったダリエー病家系の遺伝子解析で見出された 3 家系のものであった。詳細な速度論的解析の結果、これらの 3 変異体は、 Ca^{2+} 輸送における 1) Ca^{2+} 親和性の 2-3 倍程度の僅かの低下、2) 20-30% 程度の僅かの速度低下、3) 高濃度 Ca^{2+} による阻害に対する感受性低下、のいずれかのあるいは複合的な異常を保持していた。1) は細胞質 Ca^{2+} の設定レベルが僅かに高くなることを意味し、2) は Ca^{2+} シグナルへの対応速度が僅かではあるが不十分であることを意味する。3) の変異体は小胞体内腔に輸送蓄積された Ca^{2+} によるポンプのフィードバック阻害に対して感受性が低く、従って内腔 Ca^{2+} レベルを異常に高く設定してしまうことを意味する。このように 51 家系変異の解析の結果、異なる内容と程度の Ca^{2+} 動態異常が病態を引き起こすであろうことが分かった。組織はきわめて微妙な Ca^{2+} 動態のチューニングを必要としている。さらに我々は上記 3) の異常、すなわち小胞体内腔の異常な高レベルの Ca^{2+} の設定とこの変異を有するダリエー病家系の特異的付随症状である重篤な精

神症状との関連を指摘できた。また、Ca-ATPaseのこの異常や脱共役型異常はATPを浪費して細胞のエネルギー充足率を低下させると予想され、この細胞状態と発症との関連も重要な課題である。今後、動物モデルを用いた解析により、我々が明らかにした分子レベルの異常と病態との関連をさらに検討し進めていくことが重要である。

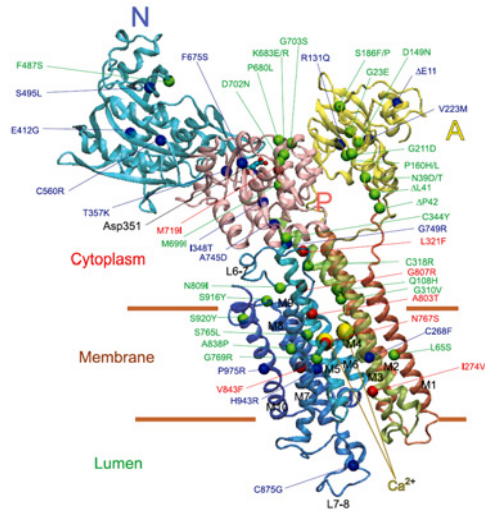


図3：本研究で解析した世界51家系ダリエー病の51種の変異（構造はE1Ca₂）

(4) ゴルジ装置 Ca²⁺/Mn²⁺ポンプの細胞分化における発現変動と役割および発現制御の解析 ヒト健常皮膚表皮切片の組織観察の結果、Ca²⁺/Mn²⁺ポンプは皮膚組織基底層には強く発現しているが基底層上層では激減しているという、予備実験から予測された驚くべき事実が確認された。そこで、培養角化細胞における本ポンプの発現を解析した結果、外因性分化刺激により細胞分化（角化）を誘導しても本ポンプの発現は抑制されないこと、一方、本ポンプ発現を、siRNAによる遺伝子サイレンシングを用いて抑制したところ、細胞分化が開始された。従って、本ポンプの発現ダウンレギュレーションが細胞分化開始シグナルカスケードの鍵となる因子として機能することが明らかとなった。他方、Ca²⁺およびMn²⁺それぞれに対して特異性の高いイオノフォアやキレート剤の影響を解析したところ、Mn²⁺特異性イオノフォアにより細胞分化が引き起こされた。従って、Ca²⁺/Mn²⁺ポンプ発現ダウンレギュレーションによるゴルジ装置内のMn²⁺濃度低下が、細胞分化の開始因子として機能することが明らかとなった。この発見により、ゴルジ装置内Mn²⁺は、特に細胞接着や細胞内シグナル伝達にきわめて重要な役割を担うインテグリンの構造形成と機能発現を制御している、というきわめて重要な機能が示唆された。本研究では、Ca²⁺/Mn²⁺ポンプ発現をその上流から支配する因子、すなわち細胞分化開始

の制御因子を確定することができなかったため、今後の重要な課題としたい。またさらに培養細胞や動物モデルを用いてCa²⁺/Mn²⁺ポンプを介する細胞分化シグナルカスケードの実態の解明を進めることが必須である。

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5件）

- ① Kazuo Yamasaki, Guoli Wang, Takashi Daiho, Stefania Danko, and Hiroshi Suzuki; Roles of Tyr¹²²-hydrophobic Cluster and K⁺ Binding in Ca²⁺-releasing Process of ADP-insensitive Phosphoenzyme of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(43), 29144-29155, 2008. 査読有
- ② Takashi Daiho, Kazuo Yamasaki, Stefania Danko, and Hiroshi Suzuki; Critical Role of Glu⁴⁰-Ser⁴⁸ Loop Linking Actuator Domain and First Transmembrane Helix of Ca²⁺-ATPase in Ca²⁺ Deocclusion and Release from ADP-insensitive Phosphoenzyme. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(47), 34429-34447, 2007. 査読有
- ③ Yuki Miyauchi, Takashi Daiho, Kazuo Yamasaki, Hidetoshi Takahashi, Akemi Ishida-Yamamoto, Stefania Danko, Hiroshi Suzuki, and Hajime Iizuka; Comprehensive Analysis of Expression and Function of 51 Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase Mutants Associated with Darier Disease. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(32), 22882-22895, 2006. 査読有
- ④ Masaki Yoshida, Kazuo Yamasaki, Takashi Daiho, Hajime Iizuka, and Hiroshi Suzuki; ATP2C1 is specifically localized in the basal layer of normal epidermis and its depletion triggers keratinocyte differentiation. *Journal of Dermatological Science*, 43(1), 21-33, 2006. 査読有
- ⑤ Hiroshi Suzuki; Molecular Mechanism of Ca-ATPase and Diseases Caused by Its120-126 Defects. (*膜*) *Membrane*, 31(3), 120-126, 2006. 査読無（招請総説）

〔学会発表〕（計20件）

- ① 鈴木裕. Ca²⁺ポンプの分子作動機構：部位特異的変異およびリン酸化中間体アナログの開発と構造解析による理解（招待講演）。日本薬学会第129年会、2009年3

月 27 日、京都

- ② 大保貴嗣。筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の Ca^{2+} 結合型-リン酸化中間体アナログの安定性に及ぼすヌクレオチドの効果。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、2008 年 12 月 10 日神戸
- ③ 山崎和生。筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の E2PCa₂ における Tyr¹²²-Hydrophobic cluster の果たす役割について。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、2008 年 12 月 10 日神戸
- ④ 鈴木裕。Ca²⁺ポンプの輸送機構 — 部位特異的変異およびリン酸化中間体アナログの開発と構造解析による理解。日本生体エネルギー研究会 第 34 回討論会、2008 年 11 月 7 日、東京 (招請講演)
- ⑤ Hiroshi Suzuki. Roles of the A domain and its linkers of sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ pump for processing the phosphorylated intermediates and Ca²⁺ release. 12th International ATPase Conference. 2008 年 8 月 6 日、デンマーク・オーフス (招待講演)
- ⑥ Takashi Daiho. Critical Role of Glu⁴⁰-Ser⁴⁸ Loop Linking Actuator Domain and First Transmembrane Helix of Ca²⁺-ATPase in Ca²⁺ Deocclusion and Release from ADP-insensitive Phosphoenzyme. 12th International ATPase Conference. 2008 年 8 月 6 日、デンマーク・オーフス
- ⑦ Kazuo Yamasaki. Roles of Tyr¹²²-Hydrophobic cluster and K⁺ binding in Ca²⁺-releasing Process of ADP-insensitive Phosphoenzyme of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. 12th International ATPase Conference、2008 年 8 月 6 日、デンマーク・オーフス
- ⑧ 大保貴嗣。筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の変異体による Ca^{2+} を閉塞した ADP 非感受性リン酸化中間体のアナログの形成。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、2007 年 12 月 14 日横浜
- ⑨ 山崎和生。筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の Ca^{2+} 放出過程における Tyr¹²²-Hydrophobic cluster と K⁺ との関連。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、2007 年 12 月 14 日、横浜
- ⑩ Hiroshi Suzuki. Molecular mechanism of Ca²⁺-ATPase and Darier disease caused by its defects. 国際会議 “Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases” 特別講演 2006 年 6 月 16 日京都
- ⑪ Takashi Daiho. Critical Role of the A-domain/M1 Linker of Ca²⁺-ATPase in Ca²⁺ Release into Lumen from

ADP-insensitive Phosphoenzyme with Occluded Ca²⁺. Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases (20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress) (2006 年 6 月 16, 19 日) 京都

- ⑫ Kazuo Yamasaki. Critical Role of Tyr¹²² in Ca²⁺-release from ADP-insensitive Phosphoenzyme of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases (20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress) (2006 年 6 月 16, 19 日) 京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

本研究グループのホームページ

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/biochem2/>

主催国際会議：**Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases (カチオン輸送ATPase：分子機構と制御、そしてゲノム異常と病態)**：平成 18 年 6 月 16-18 日、京都にて主催した。当該研究分野の著名な研究者の殆ど全てと多くの若手研究者が集い高いレベルの発表と議論が展開され、今後の本分野発展の礎となった。ホームページ：<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/biochem2/cationpumps2006kyoto/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 裕 (SUZUKI HIROSHI)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号：50183421

(2) 研究分担者

大保 貴嗣 (DAIHO TAKASHI)
旭川医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90207267
山崎 和生 (YAMASAKI KAZUO)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号：60241428