

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：94404

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04002

研究課題名(和文)小胞体における活性酸素除去に関わる新たな分子機構の解明

研究課題名(英文) Novel mechanism of the removal of reactive oxygen species in the ER

研究代表者

永田 和宏 (Nagata, Kazuhiro)

株式会社生命誌研究館・その他部局等・館長・顧問

研究者番号：50127114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、ERdj5が酸化酵素Ero1からの電子を奪い、自身の還元力(電子)として利用する新しい電子伝達経路を明らかにした。さらに、Ero1から電子を奪うことで、小胞体内腔の過酸化水素生産量を減らすことを明らかにした。また、還元酵素ERp18は、通常、二量体として存在し、還元酵素として働くが、亜鉛イオンの結合に依存してオリゴマーを形成するとカタラーゼ様の活性を持つことを明らかにした。そしてERdj5およびERp18が協働する過酸化水素除去機構が、小胞体の新たなレドックス恒常性維持に重要な役割を果たす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

小胞体における新生ポリペプチドの生成と共役して不可避的に起こると考えられてきたH2O2産生が、全く新しい2つのステップで除去あるいは抑制されることが明らかになり、これまでまったく誰も考えなかった小胞体ストレス除去機構として、新規性、独創性、独自性のどの観点から学術的意義の高い成果を創出することができた。また、社会的意義に関しても、これまで注目されてこなかった小胞体から産生される過酸化水素除去機構が、細胞老化、個体老化または小胞体ストレスに起因する様々な疾患に影響を与える可能性がわかり、関連する疾患の治療法開発の足掛かりになるのではないかと期待される。

研究成果の概要(英文)： Here, we have clarified a new electron transfer pathway in which ERdj5 receives the electrons from the oxidase Ero1 and utilizes them for reductase activity. Furthermore, we found that the deprivation of electrons from Ero1 reduces the amount of hydrogen peroxide produced in the ER lumen. In addition, the reductase ERp18 usually exists as a dimer and functions as a reductase, but it has been shown that when it forms oligomers depending on the binding of zinc ions, it has catalase-like activity. Finally, we showed that the hydrogen peroxide scavenging mechanisms of ERdj5 and ERp18 play an essential role in maintaining redox homeostasis in the ER.

研究分野：細胞生物学

キーワード：小胞体 過酸化水素 レドックス

1. 研究開始当初の背景

小胞体は分泌タンパク質、膜タンパク質の合成の場であり、細胞内で合成される全タンパク質の、実に 1/3 は小胞体において作られている。小胞体に挿入された新生ポリペプチド鎖は、小胞体の中で、フォールディングされて高次構造を形成するが、この時、システイン残基同士が酸化されジスルフィド結合を形成して、タンパク質の高次構造を安定化する。これは酸化的フォールディングと呼ばれる。酸化的フォールディングは、機能性のタンパク質を作るためには必須のプロセスであるが、ここで厄介な副産物が産生される。一対のジスルフィド結合形成に伴って 2 個の電子が放出され、それが結果的に過酸化水素 H_2O_2 を産生するのである。 H_2O_2 は強い毒性を持ち、小胞体内に生成されると、小胞体ストレスを引き起こす。この分子の除去は小胞体の、そして細胞の恒常性を維持するために、そして細胞の生存のために必須である。新生ポリペプチドが翻訳と共役しつつトランスロコンを通して小胞体内に挿入されると、直ちに N 型糖鎖付加と、ジスルフィド結合形成が起こる。どちらもタンパク質の高次構造形成に必要なが、特にジスルフィド結合は高次構造を形成したポリペプチドの間の共有結合として、その安定化には必須である。システインの酸化は、PDI (protein disulfide isomerase) によって触媒されるが、システインの酸化に伴って放出される電子は、PDI を経由して、Ero1 (ER oxidase 1) に受け渡される。電子は Ero1 分子内の 2 つのシステインペアを経由したのち、FAD (flavin adenine dinucleotide) に受け渡され、さらにそれから分子状酸素に受け渡され、これによって過酸化水素 H_2O_2 が産生される。これは現在広く受け入れられている電子伝達の経路であるが、これからわかるように、新生ポリペプチドの産生に伴って、その副産物である H_2O_2 が小胞体内に生成することは不可避のイベントであるとみなされてきた。この H_2O_2 を除去するために、小胞体には PRX4 などの酵素が用意され、その除去の役割を担っている。

我々は、小胞体における初めての還元酵素 ERdj5 を発見した (*Science* 2008)。ERdj5 は変性タンパク質のジスルフィド結合を還元・開裂して小胞体関連分解を誘導すること (*Mol. Cell* 2011)、さらに還元活性によって小胞体膜に存在するカルシウムポンプ SERCA2b を活性化し、小胞体内のカルシウムイオン濃度依存的にサイトゾルからのカルシウムの取り込みを活性化すること (*PNAS* 2016) などを報告してきた。

2. 研究の目的

小胞体におけるタンパク質合成の過程でジスルフィド結合が形成されるが、これに伴って 2 個の電子が放出され、それが結果的に過酸化水素 H_2O_2 を産生することになる。

我々は小胞体における初めての還元酵素 ERdj5 を発見したが、ERdj5 にどのように還元活性に必要な電子が供給されるかは不明であった。ERdj5 が Ero1 を介して、新生ポリペプチド鎖から電子を奪い、自身の還元力にする場合、 H_2O_2 産生に必要な電子は ERdj5 によって利用され、 H_2O_2 産生は抑えられる。さらに、新規の還元酵素 ERp18 を見出した。ERdj5 および ERp18 という 2 つの還元酵素が共働することによって、 H_2O_2 の発生を二重に抑えていると考えられる。これら小胞体における酸化ストレス除去システムの分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

1. ERdj5 が Ero1 から電子を hijack することによる H_2O_2 産生抑制機構の解析

1-1. ERdj5 還元とリンクした小胞体内 H_2O_2 量減少の確認: ERdj5 が Ero1 の Cys85/Cys391 システインペアから電子を奪って、自身が還元される。この時、Ero1 から FAD を介して、分子状酸素に渡される電子は少なくなっているはずであり、従って産生される H_2O_2 の量も減少しているはずである。実際にそのような現象が細胞内で起こっているのかを調べるため、小胞体内に H_2O_2 の量を特異的に測定できるセンサータンパク質 ER hyper (H_2O_2 による酸化に伴って GFP の蛍光が変化する) を導入する。Ero1 に結合できない ERdj5 変異体、Ero1 から電子を受け取れない変異体などを、また ERdj5 自体をノックダウンする方法によって、Ero1 から ERdj5 が電子を受け取ることによって、 H_2O_2 産生がどのように変化するかを調べ、申請者らの仮説を裏付ける実験的証拠を得る。また ERp18 (後述) をノックダウンし、ERdj5 だけで、どの程度 H_2O_2 の減少が引き起こされるのか、上流でのブロックの程度を算定する。

1-2. Ero1-ERdj5 複合体の構造学的アプローチ: ERdj5 がどのような構造的基盤の上に Ero1 から電子を受け取ることができるのか、NMR により解析する。特に ERdj5 の還元

活性を担う2つの活性部位が、実際に Ero1 の Cys85/Cys391 に近接して結合し、電子を受け取れるのかどうかを検討する。本課題については、東京大学大学院薬学研究科の竹内恒教授との共同研究を進めることにより、研究の進展をはかりたいと考える。

1-3. ERdj5 による H₂O₂ 産生抑制の生理学的重要性の検討： ERdj5 が Ero1 から電子を奪い、H₂O₂ 産生を減弱させることが確認でき次第、その生理的意味についての実験を行う。H₂O₂ 産生の減少に伴い、小胞体ストレスが減弱するはずであり、小胞体ストレスのマーカー遺伝子 XBP1 のスプライシングや小胞体分子シャペロンの誘導などを調べることによって、小胞体ストレス軽減の有無を確認する。ERdj5 の還元状態と H₂O₂ 産生の逆相関関係などについても知見を蓄積し、このまったく新しい経路が、H₂O₂ 産生の抑制を通じて、小胞体恒常性の維持にどのように寄与しているかを明らかにする。

2. ERdj5 の下流因子 ERp18 による H₂O₂ 消去の分子機構の解析

2-1. レダクターゼからカタラーゼへの分子スイッチの変換機構： 我々は、新たに ERp18 を同定した。ERp18 はサイトゾルにおけるもっとも代表的な還元酵素チオレドキシンの小胞体ホモログと考えられるが、その機能に関する研究はほとんど進んでいない。ERp18 は、オリゴマーを形成し、H₂O₂ 除去活性を有するが、どのような分子機構によって ERp18 がオリゴマー形成をするのか、どのような大きさのオリゴマーを作るのか、などについて主として生化学的に分子機構を解析する。このオリゴマー形成に亜鉛イオンが関与するという予備的なデータを得ているので、この点についても考察する。また ERdj5 が本当に ERp18 に電子を渡し、還元しているのかについて、より直接的な証拠を得るべく、精製タンパク質を用いた *in vitro* での還元活性とレドックスポテンシャルの算定を行う。

2-2. H₂O₂ 消去における、ERp18 と他の小胞体ペルオキシダーゼとの寄与度の検討： ERp18 が小胞体内 H₂O₂ 消去に関わっていることは、これまでのデータからほぼ確かだと考えているが、小胞体には他のカタラーゼ様活性をもったペルオキシダーゼが存在している。PRX4 がその代表である。PRX4 はこれまで多くの研究がなされてきた小胞体ペルオキシダーゼで、申請者らの研究室においても報告をしてきたが (*J. Biol. Chem.* 2013) PRX4 と ERp18 がどのように役割分担をし、どの程度の貢献をしているのかを、それぞれの過剰発現、ノックダウン実験などによって明らかにし、小胞体における H₂O₂ 消去作用の総合的理解につなげる。

4. 研究成果

還元酵素 ERdj5 への電子伝達機構の解明と生理学的意義の解明：

これまで全く明らかになっていなかった小胞体還元酵素 ERdj5 の電子ドナーの探索を進めた。我々は、ERdj5 が酸化酵素 Ero1 から電子を奪い、本来酸化環境下にある小胞体に還元力(電子)を供給する新しい経路を明らかにした(図1)。リボソームで合成された新生鎖が小胞体へ挿入され、酸化フォールディングを受ける際に、その酸化に関わる PDI に電子が渡され、それを酸化酵素 Ero1α に受け渡す。電子は Ero1α 内で、Cys94-99 ペアから cys85-391 に移動し、還元酵素 ERdj5 に受け渡されることを明らかにした(図2)。また、ERdj5 との結合に誘起される Ero1 の構造変化も NMR 解析により、見出した。このとき、分子状酸素に電子が受け渡され、H₂O₂ 産生を行なうはずの電子が ERdj5 によってハイジャックされれば、H₂O₂ 産生は減弱させるはずである。実際に、H₂O₂ センサーを用いて H₂O₂ 産生を調べたところ、確かに減少が確認できた。一方、細胞内で ERdj5 をノックダウンすると、H₂O₂ 産生量は増加した(図3 赤線 (siRNA/ERdj5))。小胞体ストレスのマーカー遺伝子 XBP1 のスプライシングや小胞体分子シャペロンの誘導などを調べることによって、小胞体ストレス軽減の有無を確認した。ERdj5 をノックダウンした細胞では、酸化ストレス依存的な小胞体ストレス

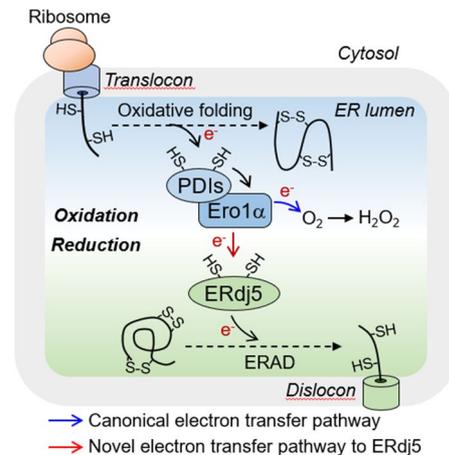


図1. Ero1α を介した新生鎖から ERdj5 への電子伝達経路

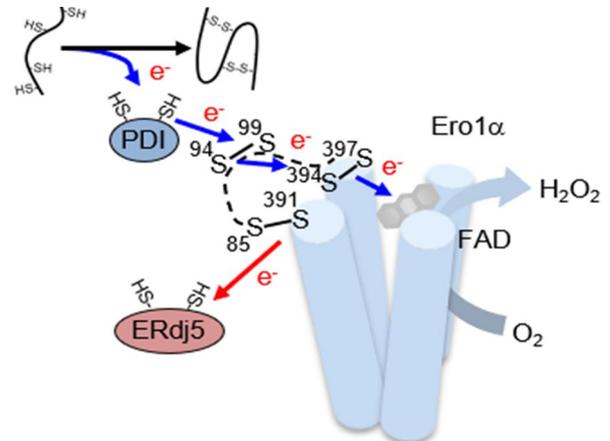


図2. Ero1α 分子内の電子伝達経路

が亢進することが明らかにした。ERdj5 への新しい電子伝達経路が Ero1 の従来の電子伝達経路からどれだけの電子を奪うのか調べるため、溶存酸素系を用いて ERdj5 が Ero1 の酸素消費に与える影響を観察した。ERdj5 は Ero1 から電子を奪うことにより、酸素消費を有意に低下させていた。さらに、Ero1 による電子供給が ERdj5 の機能に必要なかどうかを検証するため、Ero1 の過剰発現または欠損した細胞を用い、ERdj5 依存的な小胞体関連分解への影響をパルスチェイス実験により観察した。結果、Ero1 欠損細胞では、ERdj5 への電子伝達が滞り、ERdj5 依存的な小胞体関連分解促進効果がキャンセルされた。これらの結果は、我々が明らかにした Ero1 を介した新生鎖からの電子伝達が、ERdj5 の活性に必要なことを示すものである (Uegaki et al. *Cell Rep.* in press)。

酸化還元活性からカタラーゼへの分子スイッチの変換機構：新たに同定した ERp18 はサイトゾルにおけるもっとも代表的な還元酵素チオレドキシンの小胞体ホモログと考えられるが、その機能に関する研究はほとんど進んでいなかった。我々は、ERp18 が通常は二量体として存在しているが、二量体の時には還元活性を持つこと、そしてそれが、亜鉛イオンの結合に依存してオリゴマーを形成するとカタラーゼ様の活性を持つことで明らかにした (図 4, C. Tsutsumi et al., *submitted*)。細胞内で ERp18 が亜鉛イオン依存的に、 H_2O_2 除去活性を持つことが示唆されたので、ERp18 のリコンビナントタンパク質を精製し、亜鉛結合型 ERp18 の活性測定を行った。結果、精製した ERp18 は亜鉛イオンとの結合依存的に、4 量体を形成し、カタラーゼ様活性を有することが分かった (図 5)。また小胞体の過酸化水素濃度を測定することが出来る ERHyper によって検出される H_2O_2 の量を減少させることを明らかにした。 H_2O_2 産生の減少に伴い、小胞体ストレスが減弱するはずであり、そのことも小胞体ストレスのマーカー遺伝子 XBP1 のスプライシングや小胞体分子シャペロンの誘導などを調べることによって、確認することができた。また、小胞体の亜鉛イオンの動態については不明な点が多いのが現状である。小胞体膜上に存在する ZIP7 亜鉛イオントランスポーターに着目し、阻害剤を用いて、ERp18 の活性を測定した。ZIP7 阻害によって、小胞体の亜鉛イオン濃度が高くなると ERp18 のカタラーゼ様活性は上昇することが示唆される予備的な結果が得られている。また、ERp18 依存的な H_2O_2 除去機構の個体レベルでの重要性を調べるために、線虫で ERp18 をノックダウンし、酸化ストレスレベルや寿命に影響があるかを調べた。ERp18 のノックダウンした線虫では、小胞体からの H_2O_2 の漏洩によって酸化ストレスが亢進し、線虫の個体寿命が短くなることがわかった。新たに見つかった ERp18 の亜鉛イオン依存的な過酸化水素除去機構は、小胞体の新たなレドックス恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかになった。

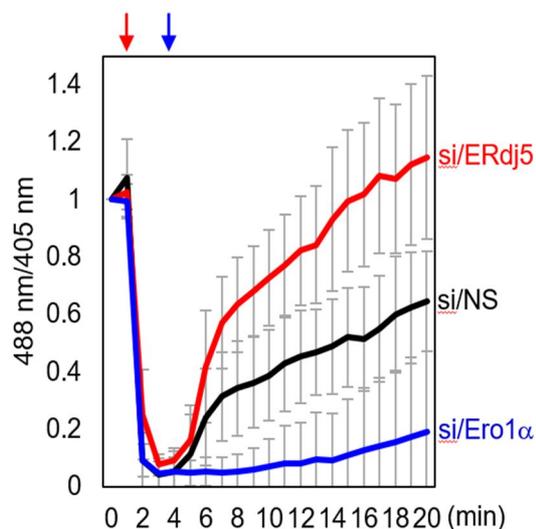


図 3. ERdj5 は過酸化水素の産生を抑制する赤矢印で DTT (還元剤) 処理を行い、過酸化水素を除去した。その後、青矢印で DTT を除去し、小胞体での過酸化水素量 (488nm/405nm) を観察した。ERdj5 ノックダウン細胞 (si/ERdj5、赤線) では、コントロール細胞 (si/NS、黒線) に比べて過酸化水素の産生量が亢進した。

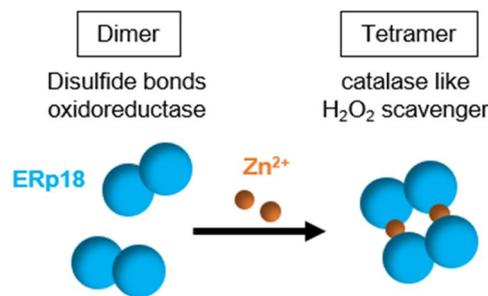


図 4. ERp18 の亜鉛イオン依存的な 4 量体形成はカタラーゼ様の活性を有する。

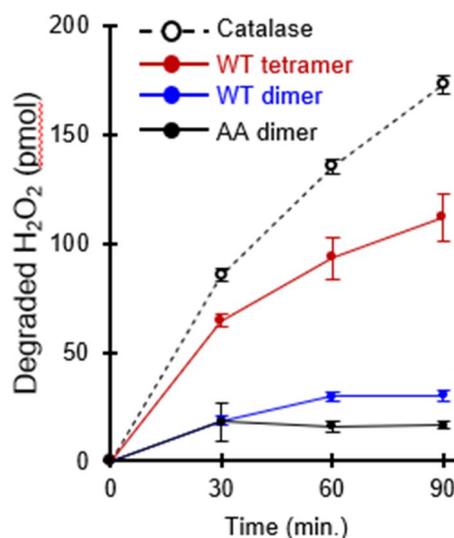


図 5. ERp18 四量体は過酸化水素除去活性を持つ ERp18 四量体 (赤線) は、ERp18 二量体 (青線) と比べて、強い過酸化水素分解活性を示した。

サイトゾルからの新しい電子供給経路の探索：新生鎖から PDI, Ero1 を介して ERdj5 に電子が受け渡され、小胞体に還元力がもたらされるという新しい経路を発見したが、この過程で、それ以外にも電子を導入する機構が存在する可能性を示唆するデータを得ることができた。すなわちサイトゾルで合成された小分子還元化合物 GSH を、小胞体膜を介して取り込む機構である。この GSH の取り込みには、我々が新しく輸送体候補因子が関与することが明らかになった。このことは、小胞体のレドックス環境がどのように構築されるのかを明らかにする重要な発見である（未発表）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Shohei Fujii , Ryo Ushiodaa and Kazuhiro Nagata	4. 巻 in press
2. 論文標題 Redox states in the endoplasmic reticulum directly regulate the activity of calcium channel, inositol 1,4,5-trisphosphate receptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	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) なし	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 Hiroki Tanemura , Kenji Masuda , Takeshi Okumura , Eri Takagi , Daisuke Kajihara , Hirofumi Kakihara , Koichi Nonaka , Ryo Ushioda	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a stable antibody production system utilizing an Hspa5 promoter in CHO cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11342-1	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 Riyuji Yamashita , Shohei Fujii , Ryo Ushioda , Kazuhiro Nagata	4. 巻 11
2. 論文標題 Ca2+ imbalance caused by ERdj5 deletion affects mitochondrial fragmentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99980-9	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 Ito S, Nagata K.	4. 巻 294(6)
2. 論文標題 Roles of the endoplasmic reticulum-resident, collagen-specific molecular chaperone Hsp47 in vertebrate cells and human disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 2133-2141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.TM118.002812	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 M. Sugihara, D. Morito, S. Ainuki, Y. Hirano, K. Ogino, A. Kitamura, H. Hirata & K. Nagata	4. 巻 218(3)
2. 論文標題 The AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin cytoplasmic lipid droplets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Cell. Biol.	6. 最初と最後の頁 949-960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201712120	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 S. Ito, M. Saito, M. Yoshida, K. Takeuchi, T. Doi & K. Nagata	4. 巻 294(44)
2. 論文標題 A BRET-based assay reveals collagen-Hsp47 interaction dynamics in the endoplasmic reticulum and small-molecule inhibition of this interaction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 15962-15972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010567	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 D. Sepulveda, D. Rojas-Rivera, DA. Rodriguez, J. Groenendyk, A. Kohler, C. Lebeaupin, S. Ito, H. Urra, A. Carreras-Sureda, Y. Hazari, M. Vasseur-Cognet, MMU. Ali, E. Chevet, G. Campos, P. Godoy, T. Vaisar, B. Bailly-Maitre, K. Nagata, M. Michalak, J. Sierralta, C. Hetz.	4. 巻 69
2. 論文標題 Interactome Screening Identifies the ER Luminal Chaperone Hsp47 as a Regulator of the Unfolded Protein Response Transducer IRE1 .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell.	6. 最初と最後の頁 238-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2017.12.028	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 A. Kitamura, Y. Ishida, H. Kubota, CG. Pack, T. Homma, S. Ito, K. Araki, M. Kinjo, K. Nagata	4. 巻 497
2. 論文標題 Detection of substrate binding of a collagen-specific molecular chaperone HSP47 in solution using fluorescence correlation spectroscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 279-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.069	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 S. Hirayama, M. Sugihara, D. Morito, S. Iemura, T. Natsume, K. Nagata	4. 巻 115(18)
2. 論文標題 Nuclear export of ubiquitinated proteins via the UBIN-POST system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 E4199-7208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1711017115	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 -

[学会発表] 計17件(うち招待講演 10件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 和田 匠太, 永田 和宏, 潮田 亮
2. 発表標題 レドックス制御を介した小胞体ストレスセンサー制御機構の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堤 智香, 田原 諒佑, 坂本 龍太, 渡邊 弘樹, 永田 和宏, 潮田 亮
2. 発表標題 小胞体レドックス環境を構築するグルタチオン輸送機構の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 潮田 亮
2. 発表標題 小胞体における新たなタンパク質品質管理プラットフォームの形成
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 潮田 亮
2. 発表標題 レドックス制御を介した小胞体恒常性維持機構
3. 学会等名 第15回小胞体ストレス研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Zinc-dependent functional switching of ERp18, a novel ER thioredoxin
3. 学会等名 FASEB Meeting “ The Protein Folding in the Cell Conference ”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 潮田 亮
2. 発表標題 ストレス応答としての小胞体レドックスシフト
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堤智香 ， 田原諒佑 ， 永田和宏 ， 潮田亮
2. 発表標題 小胞体レドックス環境を構築するグルタチオン供給機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 潮田亮 , 上垣日育 , 山下龍志 , 永田和宏
2. 発表標題 ストレス応答としての小胞体レドックスシフトと恒常性維持
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田 匠太 , 潮田 亮 , 永田 和宏
2. 発表標題 新たな小胞体ストレスセンサー-ATF6制御機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Ushioda
2. 発表標題 Redox signal for maintenance of ER homeostasis
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堤 智香 , 潮田 亮 , 永田 和宏
2. 発表標題 小胞体レドックス環境を構築するグルタチオン輸送機構の解明
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Protein folding and misfolding in the Endoplasmic Reticulum
3. 学会等名 EMBO workshop “Protein quality control: From mechanisms to disease” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Ushioda, Kaiku Uegaki and Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Maintenance of ER homeostasis through disulfide reductase
3. 学会等名 Gordon Research Conference"2019 Stress Proteins in Growth, Development and Disease" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Role of ER J protein for the maintenance of ER homeostasis
3. 学会等名 International workshop of CSSI (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Redox-mediated regulation of ER homeostasis
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Meeting “Protein Homeostasis in Health and Disease” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 ERdj5 as a master regulator of the ER homeostasis: crosstalk of Ca2+ and redox homeostasis
3. 学会等名 FASEB Meeting "Protein Research Conferences" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro Nagata
2. 発表標題 Nascent polypeptide as a source of reductive power in the ER
3. 学会等名 International Symposium "Proteins:from the Cradle to the Grave" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

特になし

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	潮田 亮 (Ushioda Ryo) (30553367)	京都産業大学・生命科学部・准教授 (34304)	

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
---------	---------