

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06571

研究課題名(和文) エンドサイトーシスによるGタンパク質共役型受容体の分解・リサイクル機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of degradation and recycling of G protein-coupled receptors by endocytosis

研究代表者

十島 二郎 (Toshima, Jiro)

東京理科大学・先進工学部生命システム工学科・教授

研究者番号：00333831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Gタンパク質共役型受容体(GPCR)はヒト細胞に最も多く存在する受容体であり、様々な生理現象に関わっている。GPCRはリガンドの結合により活性化されると、エンドサイトーシスとよばれる細胞機能によって細胞内に取り込まれ、不活性化された後、分解もしくは再利用される。本研究では、GPCRのエンドサイトーシス機構に異常のある出芽酵母変異体を用いて、活性化したGPCRが分解、もしくは再利用される分子機構について調べた。この結果、GPCRのPan1タンパク質による細胞内への取り込み機構、GPCRの分解と再利用を行う選別区画の同定、おそび選別区画から分解経路へのRab5依存的な輸送機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの細胞には800種を超えるGタンパク質共役型受容体(GPCR)が存在しており、これらの受容体は様々な生理現象に深く関わっている。また、GPCRシグナルの異常はがんをはじめとする多くの疾患を引き起こすことが知られており、このためGPCRは創薬の重要な標的分子であり、実際、市販薬の約4割はGPCRに作用するものである。本研究では、これまで知られていなかったGPCRの不活性化機構を明らかにすることに成功しており、本研究成果は新しいGPCR作用薬の開発の基礎となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：G protein-coupled receptors (GPCRs) are the most abundant receptors in human cells and are involved in many physiological phenomena. After being activated by ligand binding, GPCRs are internalized by a cellular function called endocytosis, inactivated, and then degraded or recycled. In this study, we investigated the molecular mechanism by which activated GPCRs are degraded or recycled, using a budding yeast mutants that have defect in the endocytosis of GPCRs, and succeeded to reveal a mechanism for GPCR internalization by the Pan1 protein, and identify the sorting compartment where GPCRs are degraded and recycled. We also revealed a mechanism for Rab5-dependent transport of GPCRs from the sorting compartment to the degradation pathway.

研究分野：細胞生物学

キーワード：GPCR エンドサイトーシス エンドソーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

細胞膜上の受容体はリガンドの結合により活性化されると、エンドサイトーシスにより細胞内へと取り込まれることにより不活性化され、リソソームで分解、もしくはリサイクル経路により細胞膜へ運ばれ再利用される。このエンドサイトーシスによる受容体の分解・リサイクリング機構は、出芽酵母から哺乳類細胞に至る全ての真核細胞で広く保存されており、様々な細胞外シグナルの活性制御において重要な役割を果たしている。ヒトゲノムに 800 種類以上存在する G タンパク質共役受容体 (GPCR) も、他の受容体と同様にエンドサイトーシスにより不活性化されるが、その基本的な分子機構には不明な点が多い。GPCR は様々な生理現象に関わっており、その異常はがんをはじめとする多くの疾患を引き起こすこと知られている。また、GPCR は創薬の主要な標的分子であり、既存の医薬品の約 40% は GPCR に作用する薬剤である。このため、GPCR シグナルの活性制御機構を明らかにすることは、基礎生命科学の分野のみならず、臨床応用の面からも重要な研究課題である。

2. 研究の目的

本研究はエンドサイトーシスによる GPCR の分解・リサイクリング機構を明らかにし、GPCR の基本的な活性調節機構を明らかにすることを目的とする。特に活性化した GPCR の初期/選別エンドソーム（区画）への輸送、およびその区画における分解、リサイクリングの選別機構を明らかにする。私達は以前の研究において、出芽酵母変異体ライブラリーの網羅的スクリーニングを行い、GPCR のエンドサイトーシス機構に異常のある変異体を多数単離することに成功した。本研究ではこれらの出芽酵母変異体について、その表現型を解析すると共に、責任遺伝子のコードするタンパク質の機能を明らかにすることにより、GPCR のエンドサイトーシスの諸過程を制御する分子機構を解明することを目的とする。本研究により、GPCR 活性調節の基本原則を解明し、その成果を新しい GPCR 作用薬開発の基盤とすることを旨とする。

3. 研究の方法

(1) GPCR がクラスリン小胞を介して細胞内に取り込まれる分子機構の解析

これまでの研究において、GPCR のエンドサイトーシスに異常の見られる変異体が複数単離されている。その中で哺乳類 Eps15 の酵母ホモログである Pan1p の変異体は、細胞膜から細胞内への取り込みに重篤な異常がみられることから、クラスリン小胞への取り込み、もしくはその細胞内への輸送過程に異常があると考えられた。Pan1p はその構造内の C 末端領域にアクチンへの結合部位を有しており、また N 末端側領域では複数のクラスリン被覆タンパク質と結合することにより高次エンドサイトーシス複合体を形成することが報告されており、このためエンドサイトーシスにおいて重要な働きをすると考えられている。本研究では、Pan1 を本来の局在部位ではないミトコンドリアに強制的に局在化させた際の GPCR のクラスリン小胞への取り込みに与える影響、および Pan1 をペルオキシソームに局在化させた際に、ペルオキシソームにおいて Pan1 依存的に起こるエンドサイトーシス過程について調べた。

(2) GPCR のクラスリン小胞から初期エンドソームへの輸送機構の解明

以前の研究において、エンドサイトーシス小胞の初期/選別エンドソーム間への輸送には、アクチン細胞骨格が重要なはたらきをしており、またクラスリン小胞とアクチンの結合には Pan1p が関与していることが明らかにされていた。本研究では、Pan1p の C 末端側アクチン結合部位を欠失した変異体を作成し、アクチンを介したクラスリン小胞のエンドソームへの輸送へ

の影響を調べた。また、エンドサイトーシス異常を示す変異体として単離された Sla2, Ent5 などのアクチン結合ドメインを有するクラスリン被覆タンパク質について、それらのアクチン結合部位を欠失した変異体を作成し、Pan1 との二重、三重変異体の影響について解析した。

(3) GPCR の初期/選別エンドソームでの分解、リサイクリング経路への選別機構の解析

蛍光標識した GPCR の細胞内輸送のリアルタイム解析により、細胞内にエンドサイトーシスされた GPCR はトランスゴルジ網 (TGN) を介して細胞膜へリサイクルされることが示唆されていた。しかしながら、出芽酵母の選別区画については、その正確な場所が不明であった。本研究ではエンドサイトーシス小胞の Q-SNARE である Tlg2 を蛍光標識することにより、その正確な細胞内位置を解析した。また、出芽酵母変異体を用いて蛍光 GPCR と Tlg2-GFP の局在をリアルタイムで解析することにより、GPCR の分解/選別機構を解析した。

(4) GPCR のエンドソーム間輸送における Rab GTP アーゼの機能解析

GPCR の初期-後期エンドソーム間輸送に異常を生じる変異体として、Rab GTP アーゼの遺伝子を同定していた。この中で Rab5 の変異体では、GPCR がエンドソーム区画に蓄積していた。しかしながら、Rab5 がいつどこで活性化し、機能するかについての詳細は明らかにされていなかった。予備的な実験において、ゴルジ体からの生合成経路のエンドソームへの融合が Rab5 の活性化には必要であることを見出しており、このため Rab5 特異的 GEF タンパク質などの上流因子が生合成経路において、どのような機能するかについて解析を行った。また、スクリーニングで得られた GPCR の初期-後期エンドソーム間輸送に異常を示す変異体の責任遺伝子について、Rab5 との物理的、遺伝学的相互作用について解析し、Rab5 を中心とする GPCR の初期-後期エンドソーム輸送の制御機構を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 出芽酵母 Eps15 様タンパク質 Pan1 による GPCR のクラスリン小胞への取り込み

GPCR の細胞内への取り込み機構について、特に哺乳類 Eps15 のホモログ Pan1 に着目して解析を行った。Pan1 による GPCR のエンドサイトーシス機構を明らかにするため、ラパマイシン誘導ヘテロ二量体化法を用いて Pan1 を異所的にミトコンドリアへ局在化させ、GPCR のエンドサイトーシスに与える影響について解析した。この結果、Pan1 をミトコンドリアへ局在化 (アンカーアウェイ) させた細胞において、複数のエンドサイトーシスタンパクのクラスリン小胞形成部位へのリクルートが低下し、これにより GPCR のクラスリン小胞への取り込みが著しく低下することが分かった。また Pan1 をペルオキシソームに局在化させることにより、ペルオキシソーム膜において、クラスリン小胞の形成過程が進行することが分かった。興味深いことに、Pan のペルオキシソームへの局在は、様々なエンドサイトーシスの中後期制御因子 (Ent1/2, Sla1, Sla2 など) をペルオキシソームへとリクルートするほか、クラスリン小胞形成に必要なアクチン重合を引き起こすことが分かった。これらの結果より、Pan1 はエンドサイトーシスの中後期段階のマスター制御因子であること、さらに GPCR の細胞内取り込みにおいて中心的な役割を果たしていることが明らかとなった (図 1)。

(2) Pan1 による GPCR のクラスリン小胞から初期エンドソームへの輸送

Pan1 の C 末端アクチン結合部位を欠失することにより、クラスリン小胞のアクチンケーブルへの結合が一部抑制されることを明らかにした。さらに、Pan1 に加え、哺乳類 Epsin の酵母ホモ

ログである Ent1/2 のアクチン結合部位を欠く三重変異体では GPCR のエンドソームへの輸送がほぼ完全に抑制されることが分かった (Yoshida et al., JBC, 2021)。

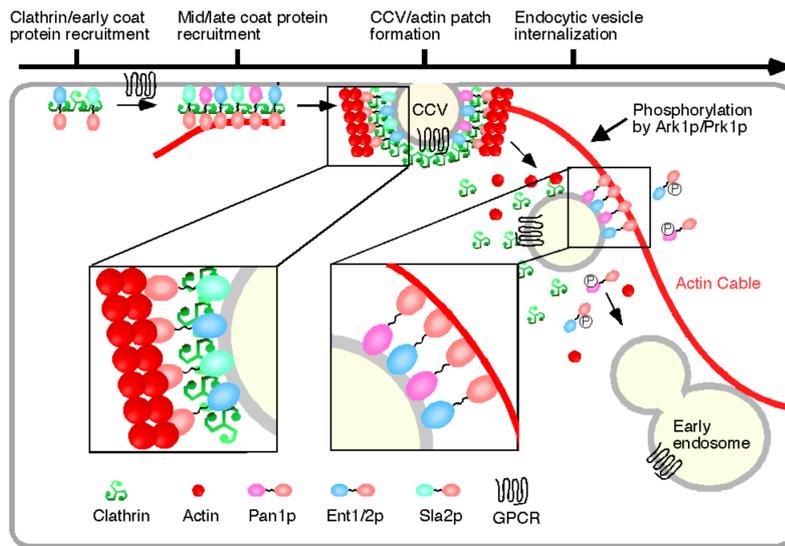


図 1. Pan1 による GPCR のクラスリン小胞を介したエンドソームへの輸送機構

(3) 出芽酵母における GPCR の初期/選別区画の発見

蛍光標識した GPCR とエンドサイトーシス小胞の Q-SNARE である Tlg2 を用いて、細胞内に取り込まれた GPCR を分解、リサイクリングする初期/選別区画の同定を試みた。これまでの研究において、出芽酵母はこの選別区画がどこに存在するは不明であった。蛍光 GPCR を用いて、細胞内に取り込まれた GPCR が最初にどこの細胞内区画に輸送されるかについて調べた。この結果、トランスゴルジ網の特定領域に輸送されることを見出した。興味深いことに、クラスリン小胞を Abp1-mCherry、選別区画を GFP-Tlg2 で標識し、これらの胴体をリアルタイム観察したところ、クラスリン小胞が直接 GFP-Tlg2 で標識された区画へと輸送されることが分かった (図 2)。

また、この現象はクラスリン小胞を細胞内に取り込めない変異体 (*arp3-D11A* 変異体) においても見られることから、クラスリン小胞とエンドサイトーシス小胞はお互いに能動的に接近し融合していることが示唆された。次に、この選別区画について詳細に調べた結果、この区画はトランスゴルジ網に隣接しているものの、区画としては独立していることが分かった。さらに、蛍光 GPCR の局在について詳しく調べたところ、この選別区画に取り込まれた GPCR の一部はその後、エンドソームを経てリソソームへと輸送され、分解されることが分かった。選別区画からリソソームへの輸送について調べた結果、ゴルジ体局在性のクラスリンアダプター GGA によって制御されていることが分かった。以上の結果より、GPCR の膜から選別区画、さらに選別区画からリソソームへの新規分解経路を明らかにした。

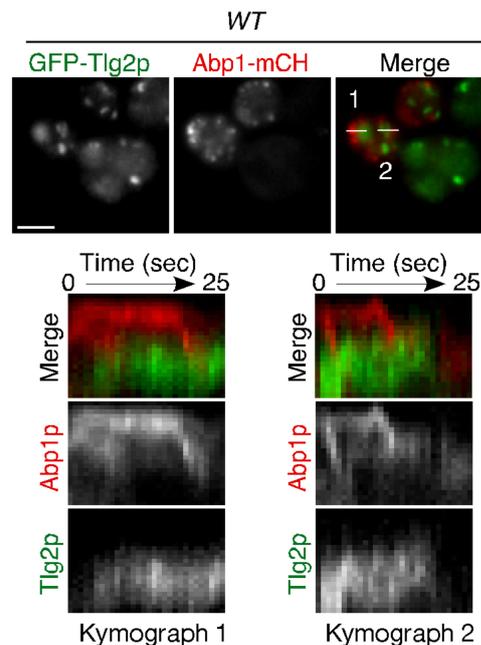


図 2. エンドサイトーシス小胞の初期/選別エンドソーム区画との融合

(3) GPCRの選別区画からリソソームへの Rab5 を介した輸送機構

蛍光 GPCR がエンドサイトーシスからリソソームに輸送される過程を詳細に解析した。このエンドソーム間輸送には低分子量Gタンパク質である Rab5 が重要な役割を果たしていることが明らかにされているが、Rab5 活性の上流制御機構は不明であった。従来、Rab5 の活性はエンドサイトーシス経路からの小胞輸送によって Rab5 GEF である Vps9 によって制御されていると考えられていた (図 3、点線)。しかしながら、本研究において私達はトランスゴルジ網(TGN)からの小胞輸送経路による活性化がより重要であることを明らかにした (図 3、黒太矢印)。TGN からの輸送において Rab5 の活性化に重要な因子を探索した結果、クラスリンアダプターである GGA/Ent3/Ent5 を介した輸送 (GGA 小胞輸送) を抑制することにより Rab5 の活性が著しく低下することが分かった。また、Vps9 のゴルジ体ヘリクルートする因子としてクラスリン被覆制御因子である Arf GTP アーゼを同定した。これらの結果より、Rab5 の活性は選別区画にリクルートされた Vps9 が GGA 小胞によりエンドソームへと輸送することにより制御されていることが明らかとなった (図 3)。これらの結果に加えて、Rab5 の上流因子として Rab 11 も Arf と協調して働いていることが分かった。以上の結果は、GPCR のエンドソームからリソソームへの輸送が TGN からの複数の因子により協調して制御されていることを示唆している (Nagano et al., Comm Bio, 2019)。

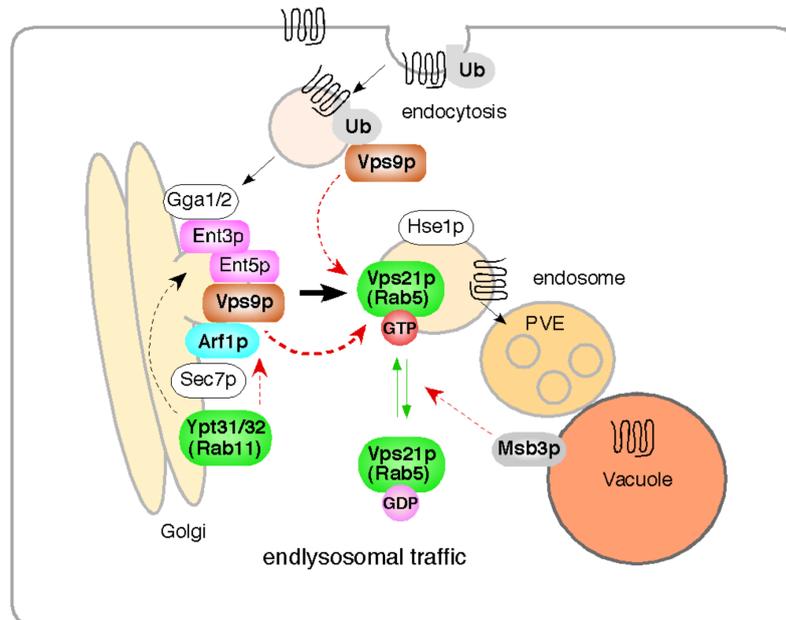


図 3. Rab5 による GPCR のエンドソームからリソソームへの輸送機構

参考文献

1. Nao Yoshida, Ippo Ogura, Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima: Cooperative regulation of endocytic vesicle transport by yeast Eps15-like protein Pan1 and epsin. *J. Biol. Chem.*, 297 (5): 1-10, (2021). doi: 10.1016/j.jbc.2021.101254.
2. Makoto Nagano, Junko Toshima, Daria Elisabeth Siekhaus, and Jiro Toshima*: Rab5-mediated endosome formation is regulated at the *trans*-Golgi network. *Comm. Biol.*, 2: 419, (2019). doi: 10.1038/s42003-019-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ishii Ryoga, Fukui Ayu, Sakihama Yuri, Kitsukawa Shoko, Futami Ayami, Mochizuki Takahiro, Nagano Makoto, Toshima Jiro, Abe Fumiyo	4. 巻 1864
2. 論文標題 Substrate-induced differential degradation and partitioning of the two tryptophan permeases Tat1 and Tat2 into eisosomes in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes	6. 最初と最後の頁 183858 ~ 183858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2021.183858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Nao, Ogura Ippo, Nagano Makoto, Ando Tadashi, Toshima Junko Y., Toshima Jiro	4. 巻 297
2. 論文標題 Cooperative regulation of endocytic vesicle transport by yeast Eps15-like protein Pan1p and epsins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101254 ~ 101254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Makoto Nagano, Daisuke Hoshino, Jiro Toshima, Motoharu Seiki, Naohiko Koshikawa	4. 巻 111
2. 論文標題 NH2 terminal fragment of ZF21 protein suppresses tumor invasion via inhibiting the interaction of ZF21 with FAK	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4393 ~ 4404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14665	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 Takahiro Hamoya, Gen Fujii, Yosuke Iizumi, Takumi Narita, Masami Komiya, Yui Matsuzawa, Kohei Miki, Tadashi Kondo, Shinji Kishimoto, Kenji Watanabe, Keiji Wakabayashi, Toshiyuki Sakai, Jiro Toshima, Michihiro Mutoh	4. 巻 42
2. 論文標題 Artesunate Inhibits Intestinal Tumorigenesis through Inhibiting Wnt Signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 148-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa084	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 Shimamura, Makoto Nagano, Keita Nakajima, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 14
2. 論文標題 Rab5-independent activation and function of yeast Rab7-like protein, Ypt7p, in the AP-3 pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pon.0210223	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 Michiko Abe, Mayu Saito, Ayana Tsukahara, Shuka Shiokawa, Kazuma Ueno, Hiroki Shimamura, Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 294
2. 論文標題 Functional complementation reveals that 9 of the 13 human V-ATPase subunits can functionally substitute for their yeast orthologs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 8273-8285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makoto Nagano, Junko Toshima, Daria Elisabeth Siekhaus, and Jiro Toshima	4. 巻 2
2. 論文標題 Rab5-mediated endosome formation is regulated at the trans-Golgi network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Comm. Biol.	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0670-5	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54件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞膜ストレス誘導性のエンドサイトーシス輸送における出芽酵母Rab5 GTPaseの役割の解析
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 国広真弓, 長岡稜夏, 小倉一萌, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 アクチン結合タンパク質Abp1pによるエンドサイトーシスにおけるクラスリン被覆小胞の脱被覆機構の解析
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 加々美瑠衣, 諏訪園真大, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 クラスリン仲介型エンドサイトーシスにおけるPI(4)Pホスファターゼの必要性
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 山田啓史, 野崎龍, 嶋夏槻, 照屋貴宏, 鱧屋隆博, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 塩基性両親媒性薬剤のエンドサイトーシス経路に与える影響の解析
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 福田駿介, 佐野智紀, 青嶋海斗, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 Pik1-Frq1 PI4キナーゼ複合体 によるポストゴルジ体輸送経路を介したエンドサイトーシス経路の制御
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 新貝創, 石川百花, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞内小胞輸送におけるRho-Formin経路によるアクチン細胞骨格制御機構の解明
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 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 Rab GTPaseの細胞内活性化レベルを検出する新しい手法の確立
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 宮野慶子, 燕昇司万里子, 吉田奈央, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおける協調的なアクチン重合機構の解析
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 小出万柚, 石坂真琴, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母でのヒトケモカイン受容体CCR2Bの発現とリガンドによる活性化
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 新貝創, 石川百花, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞内小胞輸送におけるRho-Formin経路によるアクチン細胞骨格制御機構の解明
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 嶋夏槻, 山田啓史, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 塩基性両親媒性薬剤のエンドサイトーシス経路に与える影響の解析
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 玉田知之, 佐野智紀, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 小胞体-細胞膜接触部位の欠損がエンドサイトーシス経路に与える影響
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 額賀滉矢, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 新規分泌マーカーを用いたエンドサイトーシス変異体における分泌経路への影響の解析
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 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 Msb3pによるRab GTPase Ytp31p/32pの活性調節機構の解析
3. 学会等名 第54回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 国広真弓, 長岡稜夏, 小倉一萌, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 アクチン結合タンパク質Abp1pによるエンドサイトーシスにおけるアクチン細胞骨格制御機構の解明
3. 学会等名 第54回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加々美瑠衣, 諏訪園真大, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 クラスリン仲介型エンドサイトーシスにおけるPI(4)Pホスファターゼの必要性
3. 学会等名 第54回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新貝創, 石川百花, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞内小胞輸送におけるRho1-Bni1によるアクチン細胞骨格制御の重要性
3. 学会等名 第54回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新貝創, 石川百花, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞内小胞輸送におけるRho-Formin経路によるアクチン細胞骨格制御機構の解明
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Sano, Suguru Wada, Wataru Yamamoto, Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima
2. 発表標題 Requirement of PI(4)P regulation at the ER-PM contact sites in clathrin-mediated endocytosis.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shunsuke Fukuda, Kaito Aoshima, Tomoki Sano, Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima
2. 発表標題 Regulation of PI(4)P level at the Golgi is important for Rab5-mediated endosomal trafficking.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるトランスゴルジネットワーク上でのRab5 GTPase活性化の分子機構
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるゴルジ局在Rab11およびPI4キナーゼを介したRab5局在エンドソーム形成機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森唯史, 島村洋輝, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 ゴルジ体における糖鎖修飾抑制のエンドサイトーシスに与える影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 国広真弓, 長岡稜夏, 小倉一萌, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 アクチン結合タンパク質Abp1pのクラスリン仲介型エンドサイトーシスにおける役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田啓史, 野崎龍, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 塩基性両親媒性薬剤の細胞内小胞輸送経路に与える影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加々美瑠衣, 諏訪園真大, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシス経路におけるPI(4)Pホスファターゼの必要性
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田駿介, 青嶋海斗, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 ゴルジ体P14キナーゼPik1pによるポストゴルジ体輸送経路を介したエンドサイトーシス経路の制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺瞳, 野間悠加, 佐藤匠, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母Rab6ホモログYpt6pのエンドサイトーシスーリサイクリング経路における役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Junko Toshima, Nao Yoshida, Ippo Ogura, Mariko Enshoji, Makoto Nagano, Jiro Toshima
2. 発表標題 Yeast Eps15homologue Pan1p and Epsin homologues Ent1p/Ent2p cooperatively function to transport clathrin-coated vesicle along actin cable.
3. 学会等名 ASCB/EMBO 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長野真, 青嶋海斗, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母のエンドソーム形成におけるPI4キナーゼPik1pとRab GTPase Ypt31/32pの役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小倉一萌, 吉田奈央, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 哺乳類Eps15ホモログPan1pによるアクチン依存的なエンドサイトーシス小胞の輸送制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝又郁実, 櫻村絵里子, 小澤彩夏, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母Rhoファミリータンパク質Cdc42pによるエンドサイトーシスにおけるアクチン細胞骨格の制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 燕昇司万里子, 吉田奈央, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおけるクラスリン小胞のアクチン骨格を介した輸送機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪園真大, 木賀田彩加, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 クラスリン仲介型エンドサイトーシスにおけるPI(4)Pホスファターゼの必要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野智紀, 山本航, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおける小胞体 - 細胞膜接触部位の必要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤卓馬, 中山怜美, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母フリッパーゼの細胞膜受容体のリサイクリングにおける必要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石坂真琴, 秋庭涼, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるヒトケモカイン受容体CCR2Bの発現とリガンドによる活性化
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺みなみ, 松澤みのり, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおけるクラスリン小胞の形成および輸送におけるSrv2-プロフィリン_コフィリンの協調的役割.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川百花, 燕昇司万里子, 長野真, 十島純子, 十島二郎:
2. 発表標題 酵母エンドサイトーシスにおけるRhoエフェクタータンパク質Forminによるアクチン細胞骨格の制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎龍, 草苅健太, 鱧屋隆博, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 塩基性両親媒性薬剤クロルプロマジンの細胞内輸送に与える影響
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 細胞膜品質管理における出芽酵母Rab5ホモログの役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野智紀, 和田卓, 山本航, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 酵母PI4キナーゼStt4pの機能欠損による細胞内小胞輸送への影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤卓馬, 中山怜美, 連川泰平, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母フリッパーゼDrs2pの細胞膜受容体のリサイクリングにおける必要性
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪園真大, 木賀田彩加, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 クラスリン仲介型エンドサイトーシスにおける細胞膜PI(4)P代謝の必要性
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石坂真琴, 秋庭涼, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるヒトケモカイン受容体CCR2Bの発現とリガンドによる活性化
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺みなみ, 松澤みのり, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおけるクラスリン小胞の形成および輸送におけるSrv2-プロフィリン_コフィリンの協調的役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川百花, 燕昇司万里子, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 酵母エンドサイトーシスにおけるRhoエフェクタータンパク質Forminによるアクチン細胞骨格の制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎龍, 草苺健太, 鱧屋隆博, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 塩基性両親媒性薬剤クロルプロマジンの細胞内輸送に与える影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長野真, 青嶋海斗, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 トランスゴルジネットワークが制御するエンドソーム形成の分子機構
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤卓馬, 中山怜美, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母フリッパーゼの細胞膜受容体のリサイクリングにおける必要性
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川百花, 燕昇司万里子, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 酵母エンドサイトーシスにおけるRhoエフェクタータンパク質Forminによるアクチン細胞骨格の制御
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪園真大, 木賀田彩加, 加々美瑠衣, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 受容体エンドサイトーシスにおけるPI(4)Pホスファターゼの必要性
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺みなみ, 松澤みのり, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 エンドサイトーシスにおけるクラスリン小胞の形成および輸送におけるSrv2-プロフィリン_コフィリンの協調的役割
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野智紀, 和田卓, 山本航, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 酵母PIキナーゼStt4pの機能欠損による細胞内小胞輸送への影響
3. 学会等名 第52回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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