

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04758

研究課題名(和文) 初期分泌経路における亜鉛恒常性維持とタンパク質恒常性維持の相関と分子構造基盤

研究課題名(英文) Molecular and structural basis of zinc homeostasis and protein homeostasis in the early secretory pathway

研究代表者

稲葉 謙次 (Inaba, Kenji)

東北大学・多元物質科学研究所・教授

研究者番号：10423039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：ゴルジ体における亜鉛恒常性維持機構とタンパク質恒常性維持機構の相関について、分子構造レベルおよび細胞レベルの研究により理解が大きく深まった。具体的には、ゴルジ体中存在する亜鉛輸送体ZnT7、ZnT5/6、ZnT4のゴルジ体の亜鉛濃度制御における役割が明らかとなり、また初期分泌経路に存在する分子シャペロンERp44による亜鉛依存的な未成熟タンパク質の品質管理機構の詳細を解明した。さらにcis-Golgi槽においてERp44に亜鉛を供給する亜鉛輸送体がZnT7であることを突き止めるとともに、ZnT7の五つの中間状態についてクライオ電顕構造を解き、ZnT7による亜鉛輸送機構の全容を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞におけるタンパク質品質管理機構は我々の生命活動において必須である。我々の研究により、亜鉛イオンが細胞小器官である小胞体やゴルジ体における正常なタンパク質の生合成や異常タンパク質の分泌抑制に必須であることを明らかにした。これにより、亜鉛イオンの新たな生理機構の発見にもつながった。このシステムの破綻が細胞ストレス、ひいては種々の疾患や成長遅延につながるということが報告されており、本研究成果は、基礎細胞生物学のみならず医学的にも意義深いものである。

研究成果の概要(英文)：Our understanding of the close correlation between zinc homeostasis and proteostasis in the Golgi apparatus (GA) has greatly advanced at the molecular and cellular levels. Our systematic studies revealed distinct roles of Golgi-resident zinc transporters, ZnT7, ZnT5/6 and ZnT4, for the Zn concentration regulation in the GA. We also elucidated detailed mechanisms of zinc-dependent protein quality control mediated by ERp44, a molecular chaperone responsible for the surveillance of immature proteins in the early secretory pathway. We also determined cryo-EM structures of ZnT7, a primary zinc donor to ERp44 at the cis-Golgi, in five intermediate states and thereby elucidated molecular mechanisms of ZnT7-mediated zinc transport.

研究分野：構造生命科学

キーワード：タンパク質品質管理 クライオ電子顕微鏡 亜鉛 膜トランスポーター 分子シャペロン

## 1. 研究開始当初の背景

この20年以上の間に小胞体におけるタンパク質品質管理に関する研究は大きく発展した一方で、ゴルジ体をも含む広範囲のタンパク質恒常性維持機構に関する研究は現在もお開拓途上である。我々は2019年に、亜鉛イオンに依存した小胞体—ゴルジ体を舞台とした全く新しいタンパク質品質管理機構を発見し、報告した。このシステムの中心を担うのは、小胞体とゴルジ体の間を行来させる分子シャペロン ERp44 である。ゴルジ体には複数の亜鉛輸送体が存在することが知られていたものの、これら亜鉛輸送体を介してゴルジ体の亜鉛濃度がどのように制御されているかについては不明であった。また ERp44 がゴルジ体においてどのように亜鉛を獲得し、分泌タンパク質の分泌制御を行うのかのメカニズムについてもほとんど理解されていなかった。ヒト由来亜鉛輸送体の構造情報もほとんどなく、サイトゾルからゴルジ体への亜鉛輸送の分子機構も未解明であった。

## 2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究では、構造生化学、細胞生物学、ケミカルバイオロジー、プロテオミクスの技術を駆使することにより、小胞体およびゴルジ体を舞台とした亜鉛に依存した新しいタンパク質品質管理システムの分子機構と生理機能を究明することを主目的とした。具体的には、ヒト細胞のゴルジ体における亜鉛輸送体を介した亜鉛濃度制御機構を分子構造レベルおよび細胞レベルで解明すると共に、亜鉛依存的分子シャペロン ERp44 によるタンパク質の分泌制御のメカニズムを解明する。さらにゴルジ体に存在する亜鉛輸送体の亜鉛輸送機構を、クライオ電子顕微鏡による構造解析及び構造情報に基づく生化学解析により解明する。

## 3. 研究の方法

水上進教授（東北大学）と共同で開発した亜鉛特異的蛍光プローブ ZnDA-1H を用いて、ゴルジ体に存在する亜鉛輸送体 ZnT4, ZnT5/6, ZnT7 をそれぞれノックダウンした条件下で、cis-Golgi, medial-Golgi, trans-Golgi の亜鉛濃度を定量解析する。さらに同条件下で、ERp44 によって分泌制御されることが知られる Ero1 $\alpha$  や ERAP1 の細胞外分泌量を定量し、亜鉛恒常性維持と ERp44 を介したタンパク質恒常性維持機構の相関を解明する。加えて、RUSH システムを用いて、各亜鉛輸送体ノックダウン条件下で ERp44 の小胞体からゴルジ体への輸送に与える影響を系統的に解析し、ゴルジ体の亜鉛と膜輸送の関心に関する重要な知見を得る。さらに、亜鉛輸送体 ZnT7 について、クライオ電子顕微鏡に高分解能構造解析を行い、ZnT7 によるサイトゾルからゴルジ体への亜鉛輸送機能の詳細を解明する。

## 4. 研究成果

### ゴルジ体の亜鉛恒常性維持と ERp44 の機能制御機構の解明

ERp44 は小胞体—ゴルジ体を往来するシャペロンタンパク質であり、構造未成熟タンパク質や小胞体タンパク質をゴルジ体で捕獲し小胞体に逆輸送する機能をもつ。我々は、ERp44 はゴルジ体において亜鉛イオン(Zn<sup>2+</sup>)と結合することで、C 末端テール領域が開いてクライアントタンパク質を捕まえ、KDEL 受容体によって小胞体へ逆行輸送されることを発見した。しかしながら、ゴルジ体内の Zn<sup>2+</sup>濃度がどのように制御されているかは不明であった。そこで新規 Zn<sup>2+</sup>濃度測定プローブ ZnDA-1H を用いて、ゴルジ体各層板の Zn<sup>2+</sup>濃度を測定することに成功した。さらに、ゴルジ体に局在する亜鉛輸送体 ZnT ファミリーメンバーをそれぞれノックダウンした条件下で亜鉛イオンの定量イメージングを行い、各ゴルジ体層板の Zn<sup>2+</sup>濃度が異なる ZnT メンバーによって制御されることを見出した。また、RUSH システムを用いて ERp44 を小胞体からゴルジ体へ同調輸送させたところ、ERp44 のゴルジ体への移行が各 ZnT メンバーのノックダウンによって異なるキネティクスを示すことを見出した。他のデータと合わせ、ERp44 はゴルジ体上流領域で亜鉛輸送体 ZnT7 を介して Zn<sup>2+</sup>を獲得し、その動態と機能が調節されることを解明した。これらの成果を、2023年5月に *Nature Communications* 誌に報告した (Ref.1)。

### ゴルジ体亜鉛輸送体 ZnT7 のクライオ電顕構造と亜鉛輸送メカニズム

必須微量元素である亜鉛の細胞内濃度は、細胞外や細胞内小器官からサイトゾルに Zn<sup>2+</sup>を取り込む ZIP ファミリー(SLC39)、およびサイトゾルから Zn<sup>2+</sup>を放出する ZnT ファミリー(SLC30)の双方の働きによって、厳密に維持されている。ゴルジ体上流に局在する ZnT7 は、サイトゾルからゴルジ体に Zn<sup>2+</sup>を輸送し、ERp44 に Zn<sup>2+</sup>を受け渡す役割を担う。これまでの亜鉛輸送体の構造機能解析は細菌由来のものが中心に行われており、ヒト由来 ZnT ファミリーの構造および亜鉛輸送の分子機構は不明であった。そこで我々は、ヒト由来 ZnT7 のクライオ電子顕微鏡単粒子解析に取り組んだ。最初に ZnT7 単独での構造解析を試みたが、単体では分子量が小さいため分解能が向上せず、構造決定に至らなかった。そこで、ZnT7 と特異的に結合する Fab フラグメントとの複合体の状態でクライオ電顕単粒子解析を行うことにより、ZnT7 の構造を 2.2 Å 分解能

で決定することに成功した。さらに  $Zn^{2+}$  結合型の ZnT7 についても、その構造を 2.7Å 分解能で決定し、膜貫通ヘリックス中に位置する HDHD モチーフを介した亜鉛結合の様式を明らかにした。さらに興味深いことに、ZnT7 に特徴的な長いヒスチジンループが膜貫通領域に存在する空洞に組み込まれ、 $Zn^{2+}$  の配位に直接関わっていることを明らかにした。この構造情報から、ヒスチジンループを介して  $Zn^{2+}$  が HDHD モチーフにリクルートされるという新たな亜鉛輸送モデルを提唱した。以上の成果を、2023 年 8 月に *Nature Communications* 誌に報告した (Ref. 2).

#### References:

1. Amagai, Y., Yamada, M., Kowada, T., Watanabe, T., Du, Y., Liu, R., Naramoto, S., Watanabe, S., Kyojuka, J., Aneli, T., Temio, T., Sitia, R., Mizukami, S. and Inaba, K.\* “Zinc homeostasis governed by Golgi-resident ZnT family members regulates ERp44-mediated proteostasis at the ER-Golgi interface; *Nature Communications* 14, 2683 (2023)
2. Han, B.B., Watanabe, S., Nomura, N., Liu, K., Uemura, T., Inoue, M., Tsutsumi, A., Fujita, H., Kinoshita, K., Kato, Y., Iwata, S., Kikkawa, M. and Inaba, K.\* “Cryo-EM structures of human zinc transporter ZnT7 reveal the mechanism of  $Zn^{2+}$  uptake into the Golgi apparatus; *Nature Communications* 14, 4770 (2023)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Amagai Yuta, Yamada Momo, Kowada Toshiyuki, Watanabe Tomomi, Du Yuyin, Liu Rong, Naramoto Satoshi, Watanabe Satoshi, Kyojuka Junko, Anelli Tiziana, Tempio Tiziana, Sitia Roberto, Mizukami Shin, Inaba Kenji	4. 巻 14
2. 論文標題 Author Correction: Zinc homeostasis governed by Golgi-resident ZnT family members regulates ERp44-mediated proteostasis at the ER-Golgi interface	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-39273-z	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 Matsunaga Tetsuro, Sano Hirohito 他29名	4. 巻 14
2. 論文標題 Supersulphides provide airway protection in viral and chronic lung diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40182-4	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 Bui Han Ba, Watanabe Satoshi, Nomura Norimichi, Liu Kehong, Uemura Tomoko, Inoue Michio, Tsutsumi Akihisa, Fujita Hiroyuki, Kinoshita Kengo, Kato Yukinari, Iwata So, Kikkawa Masahide, Inaba Kenji	4. 巻 14
2. 論文標題 Cryo-EM structures of human zinc transporter ZnT7 reveal the mechanism of Zn <sup>2+</sup> uptake into the Golgi apparatus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40521-5	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 -

1. 著者名 Uegaki Kaiku, Tokunaga Yuji, Inoue Michio, Takashima Seiji, Inaba Kenji, Takeuchi Koh, Ushioda Ryo, Nagata Kazuhiro	4. 巻 42
2. 論文標題 The oxidative folding of nascent polypeptides provides electrons for reductive reactions in the ER	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112742	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 Cai Xiaohan, Ito Shogo, Noi Kentaro, Inoue Michio, Ushioda Ryo, Kato Yukinari, Nagata Kazuhiro, Inaba Kenji	4. 巻 299
2. 論文標題 Mechanistic characterization of disulfide bond reduction of an ERAD substrate mediated by cooperation between ERdj5 and BiP	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.105274	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 Arai Kenta, Okumura Masaki, Lee Young-Ho, Katayama Hidekazu, Mizutani Kenji, Lin Yuxi, Park Sam-Yong, Sawada Kaichiro, Toyoda Masao, Hojo Hironobu, Inaba Kenji, Iwaoka Michio	4. 巻 6
2. 論文標題 Diselenide-bond replacement of the external disulfide bond of insulin increases its oligomerization leading to sustained activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-023-01056-4	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 Bui Han Ba, Inaba Kenji	4. 巻 25
2. 論文標題 Structures, Mechanisms, and Physiological Functions of Zinc Transporters in Different Biological Kingdoms	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25053045	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 Watanabe Satoshi, Kise Yoshiaki, Yonezawa Kento, Inoue Mariko, Shimizu Nobutaka, Nureki Osamu, Inaba Kenji	4. 巻 15
2. 論文標題 Structure of full-length ERGIC-53 in complex with MCFD2 for cargo transport	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-024-46747-1	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 稲葉 謙次	4. 巻 72
2. 論文標題 クライオ電子顕微鏡が観たカルシウムポンプの分子描像	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 高分子	6. 最初と最後の頁 376-378
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 井澤俊明, 稲葉謙次, 齊藤知恵子, 山本林, 関根清薫, 倉永英里奈, 野村高志, 田中元雅	4. 巻 58
2. 論文標題 新たな顕微技術が明らかにする細胞内分子動態	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 顕微鏡	6. 最初と最後の頁 66-70
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 Liu Rong, Kowada Toshiyuki, Du Yuyin, Amagai Yuta, Matsui Toshitaka, Inaba Kenji, Mizukami Shin	4. 巻 7
2. 論文標題 Organelle-Level Labile Zn <sup>2+</sup> Mapping Based on Targetable Fluorescent Sensors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 748 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.1c02153	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 Zhang Yuxia, Kobayashi Chigusa, Cai Xiaohan, Watanabe Satoshi, Tsutsumi Akihisa, Kikkawa Masahide, Sugita Yuji, Inaba Kenji	4. 巻 41
2. 論文標題 Multiple sub-state structures of SERCA2b reveal conformational overlap at transition steps during the catalytic cycle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111760 ~ 111760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111760	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 Zhang Yuxia, Inaba Kenji	4. 巻 44
2. 論文標題 Structural basis of the conformational and functional regulation of human SERCA2b, the ubiquitous endoplasmic reticulum calcium pump	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2200052 ~ 2200052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202200052	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 Chen Zhenghao, Watanabe Satoshi, Hashida Hironori, Inoue Michio, Daigaku Yasukazu, Kikkawa Masahide, Inaba Kenji	4. 巻 9
2. 論文標題 Cryo-EM structures of human SPCA1a reveal the mechanism of Ca <sup>2+</sup> /Mn <sup>2+</sup> transport into the Golgi apparatus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadd9742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.add9742	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 稲葉 謙次、張 玉霞	4. 巻 40
2. 論文標題 クライオ電子顕微鏡がもたらす新しいタンパク質構造の知見	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 213-220
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 Matsusaki Motonori, Okada Rina, Tanikawa Yuya, Kanemura Shingo, Ito Dai, Lin Yuxi, Watabe Mai, Yamaguchi Hiroshi, Saio Tomohide, Lee Young-Ho, Inaba Kenji, Okumura Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Interplay between P5 and PDI/ERp72 to Drive Protein Folding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1112 ~ 1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology1011112	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 Tanikawa Yuya, Kanemura Shingo, Ito Dai, Lin Yuxi, Matsusaki Motonori, Kuroki Kimiko, Yamaguchi Hiroshi, Maenaka Katsumi, Lee Young-Ho, Inaba Kenji, Okumura Masaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Ca <sup>2+</sup> Regulates ERp57-Calnexin Complex Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2853 ~ 2853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26102853	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 Okumura Masaki, Kanemura Shingo, Matsusaki Motonori, Kinoshita Misaki, Saio Tomohide, Ito Dai, Hirayama Chihiro, Kumeta Hiroyuki, Watabe Mai, Amagai Yuta, Lee Young-Ho, Akiyama Shuji, Inaba Kenji	4. 巻 29
2. 論文標題 A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1370.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2021.03.016	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 該当する

1. 著者名 Hirayama Chihiro, Machida Kodai, Noi Kentaro, Murakawa Tadayoshi, Okumura Masaki, Ogura Teru, Imataka Hiroaki, Inaba Kenji	4. 巻 24
2. 論文標題 Distinct roles and actions of protein disulfide isomerase family enzymes in catalysis of nascent-chain disulfide bond formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102296 ~ 102296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102296	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 Zhang Yuxia, Watanabe Satoshi, Tsutsumi Akihisa, Kadokura Hiroshi, Kikkawa Masahide, Inaba Kenji	4. 巻 40
2. 論文標題 Cryo EM analysis provides new mechanistic insight into ATP binding to Ca <sup>2+</sup> ATPase SERCA2b	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e108482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2021108482	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 該当する

1. 著者名 Okumura Masaki, Noi Kentaro, Inaba Kenji	4. 巻 66
2. 論文標題 Visualization of structural dynamics of protein disulfide isomerase enzymes in catalysis of oxidative folding and reductive unfolding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.2020.10.004	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Han Ba Bui, Satoshi Watanabe, Kenji Inaba
2. 発表標題 Cryo-EM Structures of Human Zinc Transporter ZnT7 Reveal the Mechanism of Zn <sup>2+</sup> Uptake into the Golgi Apparatus.
3. 学会等名 第2回生命金属科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 Mechanisms of calcium homeostasis in the ER and Golgi apparatus revealed by cross-scale microscopic measurements.
3. 学会等名 第23回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenji Inaba
2. 発表標題 Mechanisms of calcium homeostasis in the ER and Golgi apparatus revealed by cross-scale microscopic measurements.
3. 学会等名 The 3rd cross-scale biology international meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天貝 佑太, 稲葉 謙次
2. 発表標題 亜鉛が制御する分泌経路内タンパク質品質管理機構
3. 学会等名 第34回日本微量元素学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 Zinc homeostasis and proteostasis at the ER-Golgi interface.
3. 学会等名 第96回日本生化学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuta Amagai, Kenji Inaba
2. 発表標題 Zinc homeostasis in, he ER is crucial for, proteostasis of, he, early secretory pathway
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Han Ba Bui, Satoshi Watanabe, and Kenji Inaba
2. 発表標題 Cryo-EM Structures of Human Zinc Transporter ZnT7 Reveal the Mechanism of Zn <sup>2+</sup> Uptake into the Golgi Apparatus
3. 学会等名 第61回日本生物物理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Han Ba Bui, Satoshi Watanabe, and Kenji Inaba
2. 発表標題 Cryo-EM Structures of Human Zinc Transporter ZnT7 Reveal the Mechanism of Zn <sup>2+</sup> Uptake into the Golgi Apparatus
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部 聡、木谷美思、三宅杏美子、天貝佑太、稲葉謙次
2. 発表標題 亜鉛依存性シャペロンERp44による基質認識・解離の分子構造基盤
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Cai, X., Ito, S., Noi, K., Inoue, M., Ushioda, R., Kato, Y., Nagata, K. and Inaba, K.
2. 発表標題 Mechanistic characterization of disulfide bond reduction of an ERAD substrate mediated by cooperation between ERdj5 and BiP.
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 和奏、天貝 佑太、竇関 淳、稲葉 謙次
2. 発表標題 小胞体亜鉛の蓄積が与えるレドックス恒常性への影響とその分子機構の解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Inaba, K.
2. 発表標題 Molecular basis of redox-, pH-, and metal ion-dependent protein quality control at the ER-Golgi interface
3. 学会等名 KPPS symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Inaba, K.
2. 発表標題 Molecular basis of redox- and zinc-dependent protein quality control at the ER-Golgi interface
3. 学会等名 Redox week in Sendai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Inaba, K.
2. 発表標題 Molecular basis of zinc-dependent protein quality control at the ER-Golgi interface
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Amagai, Y., Arai, C., Inaba, K.
2. 発表標題 Close linkage between redox and zinc homeostasis in the endoplasmic reticulum
3. 学会等名 Redox week in Sendai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okumura, M. and Inaba, K.
2. 発表標題 Protein Disulfide Isomerase family; their molecular actions and functions
3. 学会等名 Redox week in Sendai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 小胞体とゴルジ体間のコミュニケーションによる新たなタンパク質品質管理機構
3. 学会等名 第95回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天貝 佑太, 新井 千尋, 稲葉 謙次
2. 発表標題 ERp44を介した亜鉛とレドックスホメオスタシスのクロストーク
3. 学会等名 第22回 日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部 聡 木瀬 孔明 米澤 健人 清水 伸隆 濡木 理 稲葉 謙次
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡で明らかになったカーゴ受容体ERGIC-53の柔らかな全長構造
3. 学会等名 第22回蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天貝 佑太、新井 千尋、稲葉 謙次
2. 発表標題 小胞体内の亜鉛恒常性維持はPDIファミリー酵素のレドックス制御に重要である
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 大山 莉央、天貝 佑太、幡野 敦、松本 雅記、稲葉 謙次
2. 発表標題 亜鉛輸送体の機能不全により影響を受ける分泌・膜タンパク質の解析
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 東 晃太、松崎 元紀、渡部 聡、稲葉 謙次
2. 発表標題 PDIファミリータンパク質PDIRの構造機能解析
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 富岡 竜也、陳 正豪、天貝 佑太、渡部 聡、稲葉 謙次
2. 発表標題 小胞体亜鉛輸送体ZIP7の構造解析
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 Inaba, K.
2. 発表標題 Structural and mechanistic basis of protein quality control systems in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus of human cells
3. 学会等名 UST Global mentoring program meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kadokura, H., Dazai, Y., Fukuda, Y., Hirai, N., Nakamura, O., and Inaba, K.
2. 発表標題 Observing the cotranslational disulfide rearrangement in a cell surface multidomain protein, LDL receptor, in the ER of mammalian cells
3. 学会等名 Functional Disulfides in Health & Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 初期分泌経路における亜鉛イオンに依存したタンパク質品質管理機構の分子構造基盤
3. 学会等名 第58回日本生化学会北海道支部会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡単粒子解析がもたらす知見の対比：小胞体カルシウムポンプSERCA2bを例に
3. 学会等名 第一回生命金属科学地方巡業 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉 謙次
2. 発表標題 初期分泌経路における亜鉛イオンに依存したタンパク質品質管理機構の分子構造基盤
3. 学会等名 学術変革領域B「遅延制御超分子化学」 キックオフシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天貝佑太、山田桃、渡邊朝美、小和田俊行、檜本悟史、渡部聡、経塚淳子、Roberto Sitia、水上進、稲葉謙次
2. 発表標題 哺乳動物細胞分泌経路における亜鉛調節とタンパク質品質管理
3. 学会等名 第62回 日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部 聡 三宅杏美子 天貝佑太 稲葉謙次
2. 発表標題 亜鉛に依存したERp44-クライアント複合体の解離機構の解明
3. 学会等名 第21回蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天貝佑太、山田桃、渡邊朝美、小和田俊行、檜本悟史、渡部聡、経塚淳子、Roberto Sitia、水上進、稲葉謙次
2. 発表標題 初期分泌経路における亜鉛濃度制御が小胞体 ゴルジ体シャペロンERp44の機能をコントロールする
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cai, X., Ito, S., Noi, K., Inoue, M., Ushioda, R., Nagata, K., and Inaba, K.
2. 発表標題 Mechanisms of ER-associated degradation pathway mediated by the cooperation of ERdj5 and BiP
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金村進吾, 奥村正樹, 稲葉謙次
2. 発表標題 Elucidating the in vivo oxidative folding mechanism
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門倉 広, 平井直也, 福田 洋, 太宰 結, 稲葉謙次
2. 発表標題 細胞内で翻訳合成途上のLDL受容体にジスルフィド結合が形成される仕組み
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watanabe, S., Kise, Y., Yonezawa, K., Shimizu, N., Nureki, O. and Inaba, K.
2. 発表標題 Correlative structural analysis of a full-length cargo receptor ERGIC-53 in complex with its partner MCFD2
3. 学会等名 第59回生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang, Y., Watanabe, S., Tsutsumi, A., Kadokura, H., Kikkawa, M., and Inaba, K.
2. 発表標題 Cryo-EM analysis provides new mechanistic insight into ATP binding to Ca <sup>2+</sup> -ATPase SERCA2b
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chen, Z., Watanabe, S., Hashida, H., Inoue, M., Tsutsumi, A., Kikkawa, M. and Inaba, K.
2. 発表標題 Cryo-EM structure analysis of Secretory Pathway Calcium/Manganese ATPase 1 (SPCA1)
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arai, C., Amagai, Y., Inaba, K.
2. 発表標題 ZIP7 regulates the physiological function of ERp44
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 渡部 聡、木瀬孔明、米澤健人、清水伸隆、濡木理、稲葉謙次
2. 発表標題 全長カーゴ受容体ERGIC-53と補助因子MCFD2との複合体のクライオ電顕構造
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 Zhang, Y., Watanabe, S., Tsutsumi, A., Kadokura, H., Kikkawa, M., and Inaba, K.
2. 発表標題 Cryo-EM analysis provides new mechanistic insight into ATP binding to Ca <sup>2+</sup> -ATPase SERCA2b
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 Cai, X., Ito, S., Noi, K., Inoue, M., Ushioda, R., Nagata, K., and Inaba, K.
2. 発表標題 Mechanisms of ER-associated degradation pathway mediated by the cooperation of ERdj5 and BiP
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 天貝佑太、稲葉謙次
2. 発表標題 亜鉛輸送体によって制御されるERp44の小胞体 ゴルジ体輸送
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 Bui, B. H., Watanabe, S., Nomura, N., Iwata, S., Tsutsumi, A., Kikkawa, M., and Inaba K.
2. 発表標題 Cryo-EM structures of human zinc transporter ZNT7 reveal the mechanism of Zn <sup>2+</sup> uptake from the cytosol into the Golgi apparatus
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 木谷美思、渡部聡、天貝佑太、稲葉謙次
2. 発表標題 亜鉛結合性シャペロンErp44-基質複合体の形成・解離機構の解明とクライオ電顕構造
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 原田 祐子, 八巻 聡, 平井直也, 中村大祐, 河野憲二, 稲葉謙次, 門倉 広
2. 発表標題 ヒト細胞小胞体関連機能の変化を検出するための鋭敏で簡便なレポーターの開発と機能評価
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 Chen, Z., Watanabe, S., Hashida, H., Inoue, M., Tsutsumi, A., Kikkawa, M., and Inaba, K.
2. 発表標題 Structural analysis of Secretory Pathway Calcium/Manganese ATPase 1 (SPCA1)
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 東晃太、松崎元紀、渡部聡、稲葉謙次
2. 発表標題 PDIファミリータンパク質PDIRの構造機能解析
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡部 聡 稲葉 謙次	4. 発行年 2023年
2. 出版社 NTS	5. 総ページ数 7
3. 書名 クライオ電子顕微鏡ハンドブック	

## 〔出願〕 計0件

## 〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 タンパク質のフォールディング剤	発明者 奥村 正樹、村岡 貴博、岡田 隼輔、稲葉 謙次、松崎 元紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-033583	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

## 〔その他〕

<p>稲葉研究室ホームページ  <a href="http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/inaba/html/index.html">http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/inaba/html/index.html</a>            クライオ電子顕微鏡によりゴルジ体の亜鉛輸送体による亜鉛輸送機構の全容を解明  <a href="https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP661263_Y3A820C2000000/">https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP661263_Y3A820C2000000/</a>            ゴルジ体の亜鉛調節機構を解明  <a href="https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP655311_Y3A510C2000000/">https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP655311_Y3A510C2000000/</a>            血液凝固因子の正常な分泌に必須なカーゴ受容体の全長構造をクライオ電子顕微鏡によって解明  <a href="https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP669939_Z20C24A3000000/">https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP669939_Z20C24A3000000/</a>            ゴルジ体のカルシウムポンプの高分解能構造を決定  <a href="http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/news_press/20230306/">http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/news_press/20230306/</a>            膜ポンプによる膜輸送機構の普遍的概念の提唱  <a href="http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/news_press/20221207/">http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/news_press/20221207/</a>            稲葉研究室ホームページ  <a href="http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/inaba/html/">http://www2.tagen.tohoku.ac.jp/lab/inaba/html/</a>            東北大学生命科学研究科生体分子構造分野  <a href="https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/fields/laboratory.html?id=2524">https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/fields/laboratory.html?id=2524</a></p>
--

## 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		
イタリア	San Raffaele Scientific Institute		