

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06157

研究課題名(和文)トランスゴルジネットワーク上で制御される新規なエンドソーム形成機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of endosome formation mechanism regulated at the TGN

研究代表者

長野 真(Nagano, Makoto)

国立感染症研究所・治療薬・ワクチン開発研究センター・主任研究官

研究者番号：50572715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、出芽酵母を用いた先行研究で見出した、トランスゴルジネットワーク(TGN)によるRab5ホモログVps21pの活性化とVps21p局在エンドソーム形成の分子機構の解明に取り組んだ。この結果、3種類のTGN局在性クラスリンアダプター、AP-1複合体、GGAアダプターおよびEpsinホモログが、それぞれ異なる役割でVps21p活性化に関わることを明らかにした(Nagano et al., 2023, JCS)。これらの研究成果は、広く真核生物に保存されているエンドソーム形成・成熟の分子機構の理解のみならず、このオルガネラがかかわる様々な疾患治療法の確立にもつながるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エンドソームは、神経伝達や抗原提示など、多様な役割を担う。病的にも、コロナウイルスなどの病原ウイルスや細菌の侵入経路に位置するため、その感染機構の解明や治療法開発の標的として研究されている。また、細胞-細胞外基質間接着の再編成やエクソソーム分泌を介してがん浸潤・転移に寄与するものである。さらに、siRNAなどを結合したナノ粒子の医療応用が進められているが、このようなナノ粒子がエンドソームに蓄積する性質を有するため、この解決が臨床応用上の課題となっている。本研究の成果は、エンドソームの形成・成熟機構の完全解明につながるもので、学術的にも医療応用上も重要な学術的基盤となるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, I attempted to clarify the molecular mechanism underlying the activation of Rab5 homolog Vps21p at the trans-Golgi network (TGN) and its role in Vps21p-enriched endosome formation in the budding yeast. I revealed that three types of TGN-localized clathrin adaptors; AP-1 complex, GGA adaptors, and Epsin homolog Ent3p/Ent5p; each play distinct roles in the process of Vps21p activation (Nagano et al., 2023, JCS). These findings promote our understanding of the molecular mechanisms regulating endosome formation and maturation, which are well conserved across eukaryotes, leading to establish promising therapeutic strategies for various diseases involving endosome and the related organelles.

研究分野：細胞生物学

キーワード：エンドソーム トランスゴルジネットワーク Rab5 出芽酵母

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エンドソームは、細胞膜から膜小胞を介して取り込まれた生体高分子が一過的に集積するオルガネラで、細胞膜への再輸送とリソソームへの分解輸送の分岐点として働いている (Huotari and Helenius, 2011, EMBO J)。生理的には、神経伝達 (Kaplan *et al.*, 2018, Sci Adv) や抗原提示 (Roche and Furuta, 2015, Nat Rev Immunol) で重要な役割を担う。病的には、病原性ウイルスや細菌がエンドソームから細胞質に侵入するため、その感染機構の解明や治療法開発の標的として研究されている (Gruenberg and Goot, 2006, Nat Rev Mol Cell Biol)。また、細胞-細胞外基質間の接着構造の再編成 (Mendoza *et al.*, 2013, JCS) やエクソソーム分泌 (Hoshino *et al.*, 2013, Cell Rep) を介してがん浸潤・転移を促進する働きも持つ。さらに、近年様々な疾患治療で siRNA などを結合したナノ粒子が利用され始めているが、細胞膜から取り込まれたナノ粒子がエンドソームに蓄積することが臨床応用上の問題となっており、エンドソームを人為的に破壊する手法の開発も進んでいる (Du Rietz *et al.*, 2020, Nat Comm)。このようにエンドソームの性質の理解は、学術的にも医療応用上も重要と考えられてきた。

従来、エンドソームは細胞膜からエンドサイトーシスされた膜小胞が融合して形成されると信じられてきたが、本課題の先行研究において、出芽酵母をモデルとした解析を実施し、エンドサイトーシス経路の阻害がエンドソーム形成にほとんど影響を示さないことを明らかとした (Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。さらにエンドソーム形成には、トランスゴルジネットワーク (TGN) の働きが必須であり、TGN-エンドソーム輸送経路上で低分子量 GTPase Rab5 が活性化されることも見出していた (Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。

2. 研究の目的

本研究では、出芽酵母を用いた先行研究で見出した、TGN が制御する新規な Rab5 活性化と ES 形成・成熟の分子機構の解明を目的とした。出芽酵母は単細胞生物であるが、ヒトと共通した様々な細胞機能を制御する分子基盤を有しており、古くから真核生物に共通した現象の発見や分子機構の解明に貢献してきた。細胞膜でのエンドサイトーシスやエンドソームの形成・成熟においても、哺乳動物と共通した分子機構が保存されている (Goldstein and Drubin, 2003, Annu Rev Cell Dev Biol, Scott *et al.*, 2014, Semin Cell Dev Biol)。従来、初期エンドソームはエンドサイトーシス小胞の融合で形成されると信じられてきたが、近年の研究から出芽酵母では、TGN からエンドソームが形成される機構が示唆されている (Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol, Day *et al.*, 2018, Dev Cell)。そこで本研究では、出芽酵母をモデルとしてエンドソーム形成の分子機構を詳細に研究することで、真核生物に共通した新たなエンドソーム形成機構の解明につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

先行研究において、エンドソーム形成にはまず、Rab5 ホモログの活性化因子 Vps9p の TGN 局在化と、これに続く Vps9p 小胞の形成が重要で、前者を制御する因子として低分子量 GTPase Arf1p、後者に重要な因子として TGN 局在性クラスリンアダプター Ent3p/Ent5p を同定していた (Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。そこで本研究では、(I) Vps9p の TGN 局在化に重要な新規分子と、(II) Ent3p/Ent5p 以外の TGN 局在性クラスリンアダプターの関与について解析した。

本研究では Rab5 の活性化レベルの定量が必要であったが、一般的に低分子量 GTPase の活性化レベルの定量に用いられる手法は、活性化型に結合するプローブを用いたプルダウン法や FRET 法で、これらの手法は定量性や簡便性の点で改良の余地が残されていた。そこで本研究では、最初に、Rab5 の活性化レベルを簡便かつ効率的に定量できる新たな手法の構築に取り組んだ。具体的な手法は以下の通りである。(1) 出芽酵母の内在性 Vps21p (Rab5 ホモログ) のコード領域に、GFP と ALFA タグのコード配列を挿入し、出芽酵母の実験株 BY4741 およびこれを元株とした様々な変異株で、内在的に GFP-ALFA-Vps21p を発現させる。(2) これらの株から細胞抽出液を調製し、GST 標識 ALFA nanobody を用いて GFP-ALFA-Vps21p をプルダウンする。(3) 同プルダウン産物を二分割し、一方に活性型 Rab5 に特異的に結合するプローブを加え、他方に GFP に結合するプローブを加えて、それぞれの結合量を定量する。この手法は、活性化型/総量比を野生型と変異株間で比較することで、より正確に活性化レベルの変動を定量できる系として構築した。活性型 Vps21p 結合性のプローブは、ヒト Rabenosyn5 N-terminal fragment (hRbNT) を用い、GFP 結合プローブは GFP nanobody (GNB) を用いた。両プローブは、6 x His タグおよび Nano luciferase (Nluc) を融合して大腸菌で発現させ、Ni-NTA アガロースで精製して使用し、結合量は Nluc 活性で定量した。

Vps9p の TGN 局在化に重要な新規分子の探索は、所属する研究グループで同定されていたエンドサイトーシス関連因子 (Yamamoto *et al.*, 2018, JCS) のロックアウト株ライブラリーの中から、TGN に局在する分子を抽出し、これらの変異株に GFP-Vps21p を発現させ、蛍光顕微鏡を用いてライブセルイメージング手法を用いてその局在を解析した。続いて局在異常が認められた株に GFP-Vps9p を発現させ、同様に局在を解析した。

さらに、Rab5 活性化とエンドソーム形成における TGN 局在性のクラスリンアダプターの役割の解析では、GFP-Vps21p, GFP-Vps9p の局在と Vps21p の活性化レベルの定量により行った。において、TGN 局在性の 3 種類のクラスリンアダプターと、その制御因子として報告されていたホスファチジルイノシトール(PI)-4 キナーゼ Pik1p および Rab11 ホモログの役割を解析した。

4. 研究成果

(1) 活性化型 Vps21p の定量手法の構築

本研究で構築した活性化型 Vps21p の定量手法の概要を図 1-A に示す(3. 研究の方法にも記載。Nagano *et al.*, 2023, JCS から引用)。Vps21p の活性化因子をコードする *VPS9* と *MUK1* の二重欠損株を用いて、定量系の評価を行った。この結果、GFP-ALFA-Vps21p は野生株(WT)、*VPS9*/*MUK1* 二重欠損株(*vps9Δmuk1Δ*) いずれでも、GNB プローブで同程度検出され、一方で活性化型特異的プローブ NLuc-hRbNT では野生型のみ検出された(図 1-B, C)。従って、本実験系は活性化型 Vps21p を定量的に検出できることが示された。これを用いてさらに、Vps21p 活性化における TGN 局在性のクラスリンアダプター Ent3p, Ent5p および AP-1 複合体の寄与を定量解析した(図 1-D, E, 後述)。

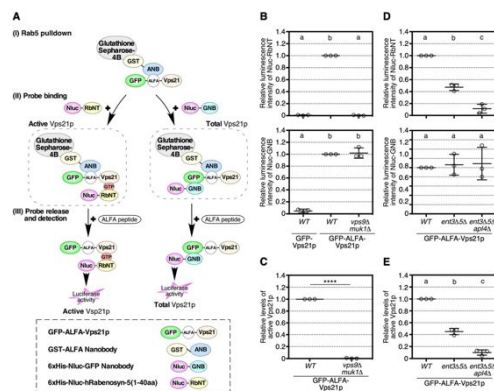


図1. 活性化型Vps21pの定量解析系の構築

(2) TGN は初期選別区画(early/sorting compartment)として機能する

TGN は Vps21p 活性化と Vps21p 局在エンドソーム形成を制御する重要なコンパートメントであるが、細胞膜からリソソームに至るエンドサイトーシス輸送経路上における、TGN と初期エンドソームの位置情報は十分に得られていなかった。本研究では、ライブセルイメージング手法を用いて、細胞膜からエンドサイトーシスされた積荷分子が、エンドソームではなく、ゴルジ体/TGN に送られることを示し、さらに TGN が細胞膜方向への分泌輸送経路とエンドソーム方向へのエンド-リソソーム輸送経路の選別区画として機能することを明らかにした(Toshima *et al.*, 2023, eLife)。

(3) Sys1p は Vps21p 局在エンドソーム形成に寄与する

先行研究で、低分子量 GTPase Arf1p が Vps9p を TGN にリクルートすることで、Vps21p 活性化に寄与することを明らかにしていた(Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。しかしながら、*VPS9* 欠損株では 80%近くの細胞で Vps21p が液胞近傍に集積する誤局在を示すのに対して、*ARF1* 欠損株では同様の局在異常が 10%程度の細胞でしか認められず、さらに Vps21p の活性化レベルも完全には抑制されていないことから、他の制御因子の存在が予想された。そこで本研究では、所属する研究グループで過去に実施されたエンドサイトーシス輸送の関連因子に着目し、Arf1p と同様に TGN に局在する因子を抽出し、*ARF1* と二重欠損を作製して解析した。この結果、*ARF1 SYS1* 二重欠損株において、Vps21p 誤局在を示す最奥の割合が 35%程度への上昇が認められた(図 2)。従って Sys1p は、Arf1p と異なる機構で Vps21p 活性化に寄与すると考えられる。Sys1p は、TGN において低分子量 GTPase Arf1p の活性化制御に寄与することから、これを介した Vps21p 活性化機構の存在が示唆された。

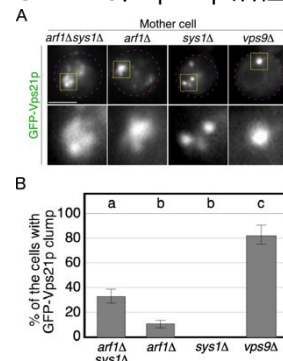


図2. Vps21pエンドソーム形成に関わる因子のスクリーニング

(4) TGN 局在性のクラスリンアダプター AP-1 複合体、GGA アダプターおよび Epsin ホモログは Vps21p 活性化とエンドソーム形成において異なる役割を持つ

出芽酵母では、AP-1 複合体、GGA ホモログおよび Epsin ホモログという三種類のクラスリンアダプターが TGN に局在することが知られている。近年の研究から、AP-1 複合体は TGN からゴルジ体方向への逆向性輸送を制御し、GGA ホモログは TGN からエンドソーム方向の輸送を制御することが明らかにされていた(Casler *et al.*, 2020, eLife, Casler *et al.*, 2019, JCB)。一方、Epsin ホモログ Ent3p および Ent5p は、それぞれ GGA および AP-1 のアクセサリ分子として働くこととされていた(Daboussi *et al.*, 2012, NCB)。しかしながら先行研究において私たちは、Vps21p の活性化には Ent3p と Ent5p が重要な役割を担っており、AP-1 および GGA の欠損は Vps21p 活性化とエンドソーム形成に顕著な影響を与えないことを明らかにしていた(Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。

そこで本研究では、これらの TGN 局在性のクラスリンアダプターについて、様々な組み合わせで多重欠損株を作製し、Vps21p 活性化と Vps21p 局在エンドソームの形成状態について解析した。この結果、*ENT3 ENT5 APL4* 欠損株(*APL4* は AP-1 複合体のサブユニット)において、Vps21p 活性化レベルが野生型の 10%程度にまで低下した(図 1-D,E)。この三重変異株では、*VPS9* 欠損株とよく似た Vps21p の凝集構造が観察され(図 3-A,B)、加えて、微細な Vps21p 局在エンドソームも増加しており、エンドソーム形成の過程に異常が生じていることが示唆された(図 3-C,D)。こ

のような凝集構造には、エンドソーム局在性の Hse1p も局在しており、エンドソームに由来するコンパートメントであると考えられた(図 3-E,F)。さらに、Hse1p や Vps8p は Vps21p と同様に、*ENT3 ENT5 APL4* 三重欠損株において、未成熟な微細なエンドソーム状の局在も認められた(図 3-H-J)。従って、Ent3p、Ent5p および AP-1 は、機能的に一部重複してエンドソームの形成・成熟を制御することが明らかとなった。これらの3者の役割は同等ではなく、*ENT3/ENT5* 欠損条件下でのみ、*APL4* 欠損の影響が観察されることから、Ent3p/Ent5p が主要な役割を担っており、AP-1 複合体は、Ent3p/Ent5p の役割を一部代償するような役割を持つことが示唆された。さらに本研究では、GGA アダプターの役割も解析し、これが Ent3p をリクルートする働きを持っていることから、Ent3p の上流因子として Vps21p 活性化に関わることを明らかにした(Nagano *et al.*, 2023, JCS)。

(5) Rab11 ホモログと PI4 キナーゼ Pik1p は TGN 局在性クラスリンアダプターの的上流因子として Vps21p 活性化とエンドソーム形成を制御する

本研究では、Ent3p、Ent5p および AP-1 複合体の上流因子の解析も行った。先行研究においてすでに、Rab11 ホモログが Ent3p および Ent5p の TGN 局在化に重要であることを報告していた(Nagano *et al.*, 2019, Commun Biol)。本研究ではさらに、PI4 キナーゼ Pik1p と GGA の役割も解析し、図 4A に示すように、Rab11、Pik1p および GGA が、Ent3p、Ent5p および AP-1 複合体の TGN 局在をどの程度制御しているかを定量的に明らかにした。これら3種類の上流因子は、一部機能的に重複しており、図 4B に示すように、3種類全ての機能阻害(*pik1-1:PIK1* 温度感受性変異型、*ypt31ts:ypt32Δ YPT31* 温度感受性変異型、*gga1Δ2Δ:GGA* 欠損型)によって、Vps21p の活性化レベルが10%まで低下した。この結果は、図 1E で示した、*ent3Δ5Δ apl4Δ*でも Vps21p の活性化レベルが10%まで低下したことと一致する。以上のように本研究では、Vps21p 活性化とエンドソーム形成を制御する、TGN におけるクラスリンアダプターネットワークを明らかにした(Nagano *et al.*, 2023, JCS)。

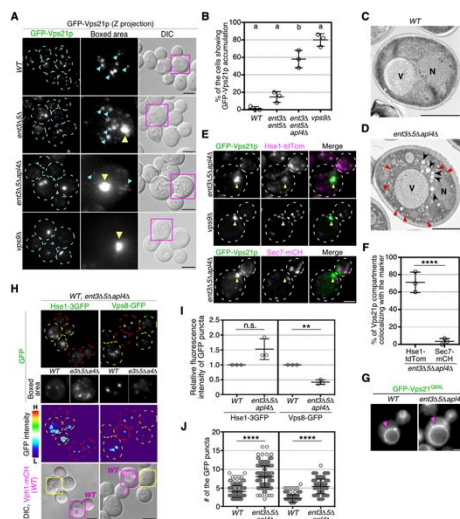


図3. EpsinホモログおよびAP-1はエンドソーム形成・成熟を制御する

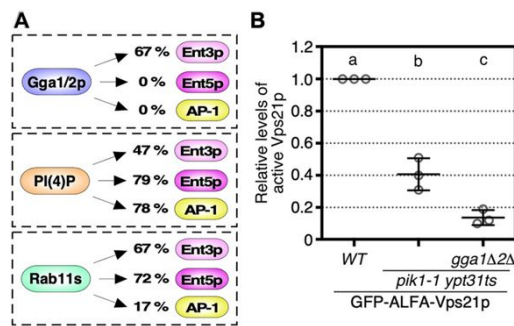


図4. Ent3p/Ent5pおよびAP-1複合体の上流因子の解析

(6) TGN 依存性の Vps21p 局在エンドソーム形成は熱ストレス誘導性エンドサイトーシスにおいても重要である

Rab5 は出芽酵母からヒトに至る真核生物内でよく保存されているが、その役割は出芽酵母と高等真核生物で異なっている。すなわち、多くの真核細胞では細胞膜からの積荷内在化(=エンドサイトーシス)の過程に Rab5 が関与するが、出芽酵母では、エンドサイトーシスに Rab5 ホモログが関与しない。しかしながら我々は、熱ストレス応答性のエンドサイトーシスにおいては、Vps21p が細胞膜近傍で積荷の内在化に寄与することを見出した(Nagano *et al.*, under revision)。熱ストレスは細胞膜タンパク質を変性させ、これにより細胞毒性が生じるため、細胞はエンドサイトーシスによってこれを除去しようとする(Zhao *et al.*, 2013, eLife)。Vps21p は熱ストレス時に細胞膜での積荷のエンドサイトーシスと、エンドソーム成熟という2段階で重要な役割を持つことを見出している(Nagano *et al.*, under revision)。本研究では、Vps21p の活性化に重要な Arf1p や Ent3p/Ent5p を欠損した細胞で、熱ストレス時の Vps21p 局在エンドソームの動態を解析した。この結果、これらの欠損変異株では、熱ストレス誘導性のエンドソーム成熟が阻害されていた(Nagano *et al.*, under revision)。従って TGN は、生理的条件下でのエンドソーム形成・成熟のみならず、高温というストレス環境下でのエンドソーム動態にも重要な役割を担うことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 4件）

1. 著者名 Nagano Makoto, Aoshima Kaito, Shimamura Hiroki, Siekhaus Daria Elisabeth, Toshima Junko Y., Toshima Jiro	4. 巻 136
2. 論文標題 Distinct role of TGN-resident clathrin adaptors for Vps21p activation in the TGN?endosome trafficking pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	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） 10.1242/jcs.261448	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 Toshima Junko Y, Tsukahara Ayana, Nagano Makoto, Tojima Takuro, Siekhaus Daria E, Nakano Akihiko, Toshima Jiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The yeast endocytic early/sorting compartment exists as an independent sub-compartment within the trans-Golgi network	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.84850	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 Nagano Makoto, Aoshima Kaito, Shimamura Hiroki, Siekhaus Daria Elisabeth, Toshima Junko Y., Toshima Jiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinct role of TGN-resident clathrin adaptors for Rab5 activation in the TGN-endosome trafficking pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 biRxiv	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） 10.1101/2023.03.27.534325	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 -
1. 著者名 Nagano Makoto, Aoshima Kaito, Shimamura Hiroki, Siekhaus Daria Elisabeth, Toshima Junko Y., Toshima Jiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinct role of TGN-resident clathrin adaptors for Rab5 activation in the TGN-endosome trafficking pathway	5. 発行年 2023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） 10.1101/2023.03.27.534325	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 -

〔学会発表〕 計52件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 島村 洋輝, 大森 唯史, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 N結合型糖鎖修飾酵素によるポストゴルジ輸送制御機構の解明
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 江川 友季子, 小出 万柚, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 出芽酵母を用いたヒトケモカイン受容体CCR2Bの活性化およびエンドサイトーシスの解析
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 近藤 聡香, 額賀 滉矢, 島村 洋輝, 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と分泌経路による膜小胞輸送の関連性の解析
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 錦織 礼実, 宮野 慶子, 島村 洋輝, 吉田 奈央, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 酵母Eps15ホモログPan1pによるエンドサイトーシス中後期過程の制御機構
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 土田 渚紗, 額賀 滉矢, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるエンドサイトーシスの初期/選別区画形成の分子機構の解明
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 錦織 礼実, 宮野 慶子, 吉田 奈央, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 酵母Eps15ホモログPan1pとEpsinホモログEnt1p/2pによるアクチンを介したクラスリン被覆小胞の輸送機構
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島村洋輝, 長野真, 仲田瑛亮, 額賀滉矢, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 N結合型糖鎖修飾酵素による酵母Rab5ホモログVps21p活性化機構の解明
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 奈菜子, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 アンカーアウェイ法を用いたCOPI/COPII小胞輸送の阻害によるエンドサイトーシスへの影響の解析
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土田 渚紗, 額賀 滉矢, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるエンドサイトーシスの初期/選別区画の形成機構の解明
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 聡香, 額賀 滉矢, 島村 洋輝, 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の変異による分泌経路へ与える影響の解析
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江川 友季子, 小出 万柚, 島村 洋輝, 長野 真, 十島 純子, 十島 二郎
2. 発表標題 ヒトケモカインCCL2の発現精製と出芽酵母を用いた活性測定法の開発
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 十島二郎、 長野真、 戸島拓郎、 中野明彦、 十島純子
2. 発表標題 エンドサイトーシス経路における初期TGN区画による積荷選別とRab5局在区画の形成機構
3. 学会等名 第75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 工藤伽那子、 新貝創、 石川百花、 長野真、 十島純子、 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるRhoファミリータンパク質によるアクチンケーブルの形成機構の解明
3. 学会等名 第75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗原里璃子、 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PI4キナーゼPik1p, Frq1p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75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 落合憧由美、 伊藤卓馬、 中山怜美、 島村洋輝、 長野真、 十島純子、 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母ホスファチジルセリンフリッパーゼによるリサイクリング経路の制御機構の解析
3. 学会等名 第75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋渚、 長野真、 島村洋輝、 十島二郎、 十島純子
2. 発表標題 ポストゴルジ輸送による出芽酵母Rab5ホモログVps21pの活性化機構の解明
3. 学会等名 第75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島村洋輝、長野真、額賀滉矢、仲田瑛亮、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 ポストゴルジ輸送を介した酵母Rab5ホモログVps21p活性化機構の解明
3. 学会等名 第75回 日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出芽酵母Rab5 GTPaseは熱ストレス誘導性の変性膜タンパク質除去に必要である
2. 発表標題 長野真、十島純子、十島二郎
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋夏槻、山田啓史、野崎龍、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45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小出万柚、石坂真琴、三浦悠一郎、江川友季子、秋庭涼、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45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村洋輝、大森唯史、長野真、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 ポストゴルジ輸送を介した酵母Rab5ホモログVps21p活性化機構の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出芽酵母における細胞周期依存的なリサイクリング輸送の制御機構
2. 発表標題 長野真、十島純子、十島二郎
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022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 エンドサイトーシスとリサイクリング機構を介したエンドサイトーシスと分泌制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮野慶子、燕昌司万里子、吉田奈央、長野真、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母Eps15ホモログPan1pはエンドサイトーシスの中後期過程の主要制御因子である
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野真、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 Rab11ホモログYpt31p/32pによる分泌、リサイクリングおよび分解輸送の制御機構
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 十島二郎、燕昌司万里子、宮野慶子、吉田奈央、長野真、十島純子
2. 発表標題 Eps15ホモログPan1pはエンドサイトーシスの中後期過程の主要制御因子である
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 十島純子、塚原彩奈、長野真、戸島拓郎、中野明彦、十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母エンドサイトーシス経路の初期/選別区画はトランスゴルジ網内の独立した区画として存在する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土田清紗、菅原千聖、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-リサイクリング経路における酵母GGA-likeタンパク質Gga2pのドメイン機能の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮野慶子、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哺乳類Eps15ホモログPan1pによるアクチンケーブル依存的なクラスリン被覆小胞の輸送機構の解明
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 錦織礼実、宮野慶子、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アクチン核化促進因子によるアクチン制御機構の解明
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第55回研究報告会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野真、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母における細胞周期依存的な分泌とリサイクリング輸送の調節機構
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江川友季子、小出万柚、三浦悠一郎、長野真、十島純子、十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母を用いたヒトケモカイン受容体のシグナル検出系の開発
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土田渚紗、菅原千聖、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で働くARF1結合タンパク質Gga2pのドメイン解析
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 錦織礼実、宮野慶子、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哺乳類Eps15ホモログPan1pによるアクチン依存的なクラスリン被覆小胞の輸送機構の解明
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022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 細胞生物学会大会
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 Ypt31p/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研究報告会
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研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 国広 真弓、長岡 稜夏、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研究報告会
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54回 酵母遺伝学フォーラム研究報告会
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 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 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 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 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 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 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 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 分子生物学会年会
4. 発表年 2021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 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 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、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 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 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、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 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 分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, Jiro Toshima	4. 発行年 2023年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 15
3. 書名 Plasma Membrane Shaping 1st Edition (Editor: Shiro Suetsugu) 「Part 2-14: Membrane shaping for clathrin-coated pits and endocytosis」	

〔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
---------	---------