

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22790081

研究課題名(和文) 線虫腸細胞における環境ストレス感知応答機構の分子基盤の解析

研究課題名(英文) Study on the molecular basis of environmental stress sensing and response in *C. elegans* intestinal cells

研究代表者

白石 博久 (SHIRAIISHI, HIROHISA)

岩手医科大学・薬学部・講師

研究者番号：80393156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：成虫初期の線虫 *C. elegans* の腸細胞内には、ABC輸送体 HAF-4/HAF-9 がその形成に必須な機能未知の非酸性顆粒が豊富に存在する。この顆粒は飢餓条件下速やかに消失することから、栄養貯蔵並びに飢餓ストレス応答に関わるオルガネラレベルの機構の存在が示唆された。この顆粒の飢餓応答における動態を光学顕微鏡と透過型電子顕微鏡を用いて解析した結果、オートファジーとは異なり、顆粒構成膜の再編成による速やかな顆粒崩壊が起きている事を見出した。また RNAi を用いた解析により、ペントースリン酸回路で働く酵素遺伝子群の機能抑制が非酸性顆粒を含む特定の腸内顆粒の消失もしくは異常形成を引き起こす事を見出した。

研究成果の概要(英文)：The intestinal cells of the nematode *C. elegans* possess enriched non-acidic granules for whose formation ABC transporters HAF-4 and HAF-9 are required. The abundant granules rapidly disappear upon food deprivation, suggesting the existence of unknown mechanisms on nutritional storage and starvation stress response at the organelle level. Light-microscopic and transmission electron microscopic observation of the starvation response revealed the rapid granular deterioration associated with the granular membrane redistribution, which seems to be independent of autophagic membrane degradation. Furthermore, we found that the gene knockdown of several pentose phosphate pathway-related genes causes the loss or abnormal formation of specific subsets of the intestinal granules including the non-acidic ones.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：線虫 腸細胞 飢餓 ペントースリン酸回路 ABC輸送体 RNAi 電子顕微鏡 薬学

1. 研究開始当初の背景

私が所属研究室では、線虫(*C. elegans*)の腸内顆粒上に局在する ABC(ATP-binding cassette)輸送体 HAF-4、HAF-9 の解析を進めている。これらの輸送体は、哺乳類においてリソソームに局在するペプチド輸送体 TAPL(TAP-Like、ABC 輸送体ファミリーの分類では ABCB9)の線虫ホモログであり、我々はこれまでに、*haf-4*、*haf-9*の遺伝子欠損変異体において、腸内顆粒の形成不全、および成長遅延やバイオリズムの異常といった表現型を発見した(Kawai H. *et al.*, Mol. Biol. Cell, 20. 2979-2990 (2009))。ABC 輸送体が、その輸送活性と関連した生理機能だけではなく、特定の細胞内オルガネラの形成・維持にも必須であることが報告された例は極めて少なく、HAF-4、HAF-9 は、細胞内分子の取り込み・貯蔵・分解に関わると予想されるリソソーム関連 ABC 輸送体として極めて特徴的な輸送体蛋白である。

線虫において HAF-4、HAF-9 が局在する腸内顆粒には、哺乳類のリソソームマーカー蛋白として知られている LAMP (lysosome-associated membrane protein) の線虫ホモログ LMP-1 も局在する(Kawai H. *et al.*, Mol. Biol. Cell, 20. 2979-2990 (2009), Kostich M. *et al.*, J. Cell Sci., 113. 2595-2606 (2000))。しかしながら、この顆粒は酸性区画染色では染まらないことから、非酸性の顆粒という新たな特徴を持つリソソーム様オルガネラであることが明らかとなった(Kawai H. *et al.*, Mol. Biol. Cell, 20. 2979-2990 (2009))。一方、この大型顆粒とは別に存在する自家蛍光陽性の酸性顆粒の形成に必須な遺伝的要因の解析は進んでいるものの(Hermann G.J. *et al.*, Mol. Biol. Cell, 16. 3273-3288 (2005), Schroeder L.K. *et al.*, Mol. Biol. Cell 18. 995-1008 (2007) *etc.*)、酸性顆粒を消失しても致死には至らないことから、線虫の腸細胞においてはリソソーム機能を代替する関連オルガネラが多様に発達していることが予想される。

我々は、HAF-4、HAF-9、および LMP-1 が共同在する腸内顆粒を解析する過程で、この顆粒が飢餓条件下数時間で速やかに消失し、HAF-4 および HAF-9 の遺伝子欠損変異体における表現型と類似することを見出した。餌の豊富な飼育環境下では、非酸性顆粒が過剰な栄養分の貯蔵顆粒として機能しているのではないかと推察される。非酸性顆粒は腸細胞の細胞質領域に最も顕著に観察される大型(直径約 2 μ m 前後)のオルガネラでありながら、エンドサイトーシス経路の終末(terminal lysosome)としての位置付けが予想されていた程度であり、その形成制御や生理機能に直接着目

した研究はなされていなかった。

飢餓条件下における代表的な細胞応答としては、オートファジー(自食作用)がよく知られている。オートファジーでは、二重の脂質二重膜からなる新たな小胞構造オートファゴソームが細胞質内に形成されるが、我々が見出した非酸性顆粒の崩壊が、オートファジー誘導のメカニズムと関連しているかどうかについても興味を持たれた。

以上の知見から私は、線虫の腸細胞において主に存在する大型の非酸性顆粒が、飢餓などの環境ストレス応答に関わっているのではないかとこの着想に至った。

線虫(*C. elegans*)は、約 1,000 個の体細胞から形成され、多細胞動物としては初めてゲノム解析が完了したモデル生物である。約 1,000 個の体細胞から形成される線虫において、その腸は、体容積のかなりを占めるにも関わらず、わずか 20 個の大型の上皮細胞から形成される筒状の器官である。線虫の腸は、消化吸収の器官としての機能だけでなく、物質代謝や毒物の排出といった肝臓に相当する機能や、餌と共に侵入してくる病原体に対する第一の防御ラインとしての役割も有する。従って、多細胞動物が獲得した原初的な環境適応のメカニズムを探る上でよいモデルとなり得るが、そうした視点からの分子機構の解明は遅れている。本研究では、我々が新たに見出した腸細胞内非酸性顆粒の崩壊に関わる分子基盤を分子遺伝学的に解析することにより、環境応答における細胞内オルガネラの積極的な活用に関わる新たな分子メカニズムの発見を期待した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、線虫の腸細胞内に形成される非酸性大型顆粒の崩壊を指標にした、環境ストレスの感知応答機構における新規分子基盤を明らかにすることにある。代表的な環境ストレスの 1 つとして栄養環境(飢餓)に着目し、環境応答に関わる新しい細胞内膜系の動態と、それに関わる分子基盤の解明を目指す。

3. 研究の方法

本研究課題において科学研究費の交付を受けた 4 年間に、(1)線虫の腸内非酸性顆粒の飢餓ストレス応答における動態を明らかにした上で、(2)分子遺伝学的手法(RNAi ライブラリーを用いたスクリーニング)を用いて、腸内顆粒の崩壊に至る環境ストレスの感知応答機構に関わる遺伝子群の同定・解析を試みた。

(1) 飢餓ストレスに対する腸内非酸性顆粒の動態の解明

着目する腸細胞内オルガネラである非酸性顆粒の形態は、光学顕微鏡下、微分干

渉で十分に判別できるほか、蛍光蛋白を融合した HAF-4、HAF-9、および LMP-1 で可視化できる。これらのオルガネラマーカーの挙動を指標に、飢餓条件下における腸内顆粒の経時変化や、栄養状態復帰後の顆粒の回復過程について、共焦点顕微鏡を用いて観察した。

(2) 透過型電子顕微鏡を用いた腸細胞内微細構造の観察

飢餓ストレス条件下における腸細胞内膜系の微細構造について、餌の無い環境で 0、1.5、3、5、21 時間飼育した野生型成虫（1 日目）をそれぞれ固定し、エポキシ樹脂に包埋した。超薄切片（70~100 nm 厚）を電子染色後、透過電子顕微鏡（H-7650）にて観察した。電子顕微鏡を用いた観察は、本学バイオイメージングセンターの協力を得て行った。

(3) 腸細胞内顆粒の崩壊阻害を指標とした、飢餓応答遺伝子の feeding RNAi によるスクリーニング

線虫では、特定の遺伝子配列と同じ配列を持つ二本鎖 RNA を発現する大腸菌を餌として与えるだけで、当該遺伝子産物の産生を抑制（ノックダウン）することができる（feeding RNAi）。まず、腸内顆粒の形成異常を検出する為の RNAi スクリーニング条件の検討を行った。腸内顆粒の形成異常を示すポジティブコントロールとして *haf-4*、*haf-9*、*lmp-1* に対する RNAi を用い、非酸性顆粒の消失が観察される条件（具体的には、feeding RNAi 用大腸菌の濃度や処理時期のタイミング）を設定した。着目する非酸性顆粒の動態は、微分干渉顕微鏡による肉眼観察、非酸性顆粒のマーカータンパク質 HAF-4::GFP を発現する遺伝子導入線虫の蛍光実体顕微鏡観察、および高倍率高解像度のデジタルマイクロスコープを用いて観察した。RNAi 処理後の個体は、餌（大腸菌）を塗布していない寒天培地に移すか、リン酸緩衝液を直接加えて浮遊培養とすることで飢餓条件下に置いた。その上で、feeding RNAi と飢餓ストレス条件下における非酸性顆粒の崩壊系とを組み合わせ、RNAi によって飢餓ストレスの感知・応答ができなくなるような候補遺伝子のスクリーニング系の樹立を試みた。

(4) 腸細胞内顆粒の形成阻害を指標とした RNAi スクリーニング

(3) で設定した腸内顆粒の形成異常を示すポジティブコントロールを用いた feeding RNAi 条件下、約 12,000 の線虫遺伝子を網羅する *C. elegans* RNAi Feeding ライブラリー（Open Biosystems 社）を用いて、飢餓条件下の線虫腸細胞と同様の RNAi 表現型を示す遺伝子をスクリーニングした。得られた候補遺伝子の機能から類推さ

れた関連遺伝子とともに、feeding RNAi によって各種腸内顆粒（GFP 融合 HAF-4 陽性非酸性顆粒、GFP 融合 DHS-3 陽性脂肪滴、GFP 融合 GLO-1 陽性酸性顆粒）の形成・維持に対する影響を解析した。

4. 研究成果

(1) 飢餓ストレスに対する腸内非酸性顆粒の動態

非酸性顆粒の生理的意義を明らかにするために、飢餓ストレスが非酸性顆粒の細胞内動態（形成、崩壊）に及ぼす影響を調べた。その結果、最終齢ステージの幼虫もしくは若い成虫の腸内顆粒は、絶食後数時間で減少すること、また、再給餌によって回復することを見出した。非酸性顆粒が、栄養状態に呼応して可塑的に形成・崩壊するオルガネラである事を示している。次に、非酸性顆粒の形成に必須な HAF-4、HAF-9、LMP-1 と蛍光蛋白質との融合蛋白質を非酸性顆粒のオルガネラマーカーとして用いた共焦点顕微鏡による観察の結果、通常飼育条件下では非酸性顆粒上に局在するこれらのマーカー蛋白質が、絶食後に網目状の局在パターンを示す事を見出した。また、連携研究者による解析の結果、リソソーム様酸性顆粒の形成不全を引き起す遺伝子欠損変異体でも非酸性顆粒の飢餓依存の崩壊が認められた。これらの結果は、異物を内包したオートファゴソームとリソソームの融合による細胞内小器官分解を伴うオートファジーと、我々が着目した非酸性顆粒の崩壊様式とが異なる事を示している。すなわち、非酸性顆粒が膜を含むオルガネラごと消失しているというよりもむしろ、顆粒構成膜の再編成が引き起されている可能性が高い。

(2) 飢餓条件下における腸細胞内微細構造の経時変化の観察

餌の無い環境で成虫 1 日目の個体を飼育し、透過型電子顕微鏡を用いて飢餓条件下の腸細胞内膜構造の変動を経時的に調べた。その結果、細胞の飢餓応答に特徴的なオートファゴソームよりもむしろ、HAF-4/HAF-9 陽性非酸性顆粒の崩壊過程と予想される特徴的な顆粒が顕著に観察された（飢餓 3 時間）。更に、顆粒の多くが消失した後（飢餓 5 時間）、歪な半月状の膜構造体が出現した（飢餓 21 時間）。今後、各種腸内顆粒の欠損や形成異常を引き起す変異体を用いた比較観察や、オルガネラマーカーに対する免疫電子顕微鏡観察等を通して、今回見出されたそれぞれの特徴的な細胞内膜構造の性状を明らかにしていく必要がある。

(3) 非酸性顆粒崩壊阻害を指標とした飢餓

応答遺伝子の RNAi スクリーニングの条件検討

非酸性顆粒の環境応答に関与する遺伝子のスクリーニングに向けて、Feeding RNAi によるスクリーニングの条件を検討した。その結果、*haf-9*、*Imp-1* の RNAi をポジティブコントロールとして、腸内顆粒の崩壊の観察しやすい幼虫後期から成虫初期にかけて、腸内顆粒の形成異常を明瞭に観察できる実験条件を確立した。また、市販の線虫 RNAi ライブラリーには含まれていなかった *haf-4* RNAi 用のコンストラクトを作製した。

約 12,000 クローンに及ぶ Feeding RNAi ライブラリーのスクリーニングサイズに対応する為、腸内顆粒の多寡を簡便かつ迅速に判断できる飼育・観察方法の検討を進めた。まず、腸内非酸性顆粒の有無を、その顆粒膜上に局在する HAF-4::GFP 由来の蛍光強度の変化を指標に蛍光実体顕微鏡下で視認できるかどうか調べた。しかしながら、飢餓による顆粒崩壊前後で蛍光強度の明確な変化は観察されなかった。これは、顆粒が崩壊しても、その結果生じる網目状の細胞内膜構造に GFP の局在が残存しているためと考えられた。

そこで、Feeding RNAi に汎用される 12-well plate での飼育条件のまま、高倍率の明視野像で腸内顆粒を観察できるデジタルマイクロスコープ(キーエンス社)を検討した。複数の規格のレンズを用い、100倍から5000倍の倍率で腸内顆粒の有無の判定を試みた結果、100-1000倍の拡大倍率をカバーするレンズ(VH-Z100R)を用いて500倍で観察することにより、十分な焦点距離(25 mm)を保ちつつ、迅速に腸内顆粒の有無を判定することが可能となった。

次に、96-well マルチウェルプレートに保存された feeding RNAi 用大腸菌ライブラリーを用いて効率的にスクリーニングを進めるにあたり、RNAi 処理後に成虫を飢餓環境に移す操作が律速段階となった。そこで、96-well プレートの同一ウェル内で RNAi から飢餓処理まで一貫して実施可能な系を検討した。しかしながら、一齢幼虫での RNAi 処理開始から成虫1日目での飢餓処理開始までに餌が枯渇しない程度の一齢幼虫(1ウェル5匹程度)を96-well プレートに均等に分注することが技術的に困難であったことから、RNAi と飢餓条件を組み合わせた網羅的なスクリーニング系の構築は保留とした。

(4) 腸内顆粒の形成異常を示す RNAi 表現型のスクリーニング

当初の申請時に想定していた代替案(通常飼育条件下、つまり栄養状態の良い環境における非酸性顆粒の形成を「環境応答」と捉え、顆粒の形成異常を伴う表現型を示す候補遺伝子をスクリーニングする)に基づき RNAi スクリーニングを進めた結果、腸内顆粒形成異常を伴う RNAi 表現型を示す候補遺伝子として、ペントースリン酸回路(Pentose Phosphate

Pathway: PPP) で働く酵素遺伝子 *tkt-1* (transketolase-1) を同定した。PPP は、核酸合成の材料となるペントースの供給や、脂肪酸合成やレドックス制御に関わる NADPH の産生を担う解糖系の分岐経路である。

ペントースリン酸回路で働く複数の酵素遺伝子の RNAi によって、飢餓状態とよく似た顆粒形成異常が引き起こされることを見出した。PPP とその派生経路(核酸合成、脂肪酸合成、レドックス制御)で働く遺伝子のうち、RNAi 用大腸菌の入手可能な14種の遺伝子について解析した結果、PPP で働く4種の遺伝子(*tkt-1*、*gspd-1* 等)の他に、レドックス制御に関わるグルタチオン還元酵素 *gsr-1* の RNAi によって腸内顆粒形成異常が引き起こされることを新たに見出した。*tkt-1*、*gspd-1* の RNAi では、HAF-4/HAF-9 陽性の非酸性顆粒と DHS-3 陽性の脂肪滴に選択的な消失もしくは矮小化が認められた。一方 *gsr-1* RNAi は、GFP 融合 HAF-4 の局在に網目状の特徴的な異常を引き起した。これらの RNAi 表現型の差異は、細胞内エネルギー産生制御における PPP の多機能性を反映していると考えられる。

以上、本研究で得られた結果は、細胞内栄養代謝経路の機能不全や飢餓ストレスに伴うダイナミックな腸細胞内膜構造の変動の存在を示している。今後、非酸性顆粒の内容物の同定の試みと併せて、その形成・維持・崩壊の制御に関わる遺伝的要因の更なる解析と微細構造レベルの形態学的な解析を組み合わせる事で、飢餓ストレスに対する細胞内オルガネラレベルの新たな応答機構の更なる解明に繋がると期待される。

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 2 件)

T. Tanji, K. Nishikori, H. Shiraishi, M. Maeda, A. Ohashi-Kobayashi. Co-operative function and mutual stabilization of the half-type ATP-binding cassette transporters HAF-4 and HAF-9 in *Caenorhabditis elegans* *Biochem. J.* 査読有
Vol. 452 (2013) pp. 467-475.
DOI:10.1042/BJ20130115.

H. Shiraishi, T. Tanji, S. Natori, A. Ohashi-Kobayashi. Tissue and developmental expression of SRAM, an unconventional Rel-family protein. *Arch. Insect. Biochem. Physiol.* Vol. 76 (2011) pp. 22-29.
DOI:10.1002/arch.20400.

[学会発表](計 26 件)

上川原 麻弥、鈴木 成惇、錦織 健児、丹治 貴博、松浦 絵里、小笠原 勝利、

石田 欣二、遠山 稿二郎、白石 博久、大橋 綾子、飢餓および加齢に伴う線虫腸細胞内膜構造の動的変動の観察、日本生化学会東北支部 第 80 回例会・シンポジウム、2014 年 5 月 10 日、秋田

丹治 貴博、錦織 健児、白石 博久、大橋 綾子、線虫腸細胞で見出された新奇オルガネラ“HEBE 顆粒”、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、仙台

高谷 麻衣、立花 繭子、官野 祐季、丹治 貴博、錦織 健児、白石 博久、大橋 綾子、加齢や栄養環境に依存した線虫腸細胞オルガネラのポピュレーション変化、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、仙台

高橋 怜衣、西舘 佳祐、錦織 健児、丹治 貴博、白石 博久、大橋 綾子、線虫腸内に見られる顆粒状オルガネラの形成に関わる遺伝的要因の解析 ~ V-ATPase を構成する遺伝子の関与 ~、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月 20 日、仙台

Syoko Haga, Yusuke Kobayashi, Takahiro Tanji, Kenji Nishikori, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Classification of *Caenorhabditis elegans* intestinal granules using marker proteins. 第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 13 日、横浜

Takahiro Tanji, Kenji Nishikori, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Starvation-induced selective decrease of intestinal organelles in *Caenorhabditis elegans*. 第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 12 日、横浜

Yuki Kanno, Yusuke Kobayashi, Hiroyuki Hayashi, Yuki Ueda, Takahiro Tanji, Kenji Nishikori, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Age-associated replacement of the major *C. elegans* intestinal granules by fat storage organelles during adult stage. 第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 12 日、横浜

Hirohisa Shiraishi, Takato Oikawa, Maya Ishibashi, Mari Tanabe, Yumi Asanuma, Reiko Aoyama, Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Ayako Ohashi-Kobayashi. Genetic requirements of the pentose phosphate pathway for the intestinal granule formation in *C. elegans*. 19th International *C. elegans* Meeting. 2013 年 6 月 28 日、米国カリフォルニア州ロサンゼルス

Kenji Nishikori, Eisuke Kuroda, Takahiro Tanji, Hirohisa

Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. The discovery of intestinal intracellular microbes in the soil nematode collected from the field of the Tohoku district, northeastern Japan. 19th International *C. elegans* Meeting. 2013 年 6 月 28 日、米国カリフォルニア州ロサンゼルス

Maya Ishibashi, Shohei Tashiro, Mari Tanabe, Yumi Asanuma, Takato Oikawa, Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Exploration and analysis of genetic factors involved in the formation of intestinal granules in *C. elegans* via RNAi method. FAOBMB Mini Symposium 2013. 2013 年 4 月 6 日、矢巾

Mio Asanuma, Eisuke Kuroda, Takahiro Tanji, Kenji Nishikori, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Study on nutrient component required for the formation and maintenance of intestinal granules in *C. elegans*. FAOBMB Mini Symposium 2013. 2013 年 4 月 6 日、矢巾

Yusuke Kobayashi, Hiroyuki Hayashi, Yuki Ueda, Yuki Kanno, Syoko Haga, Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Monitoring of age-dependent alteration of *C. elegans* intestinal granules by organelle staining dyes and marker proteins. FAOBMB Mini Symposium 2013. 2013 年 4 月 6 日、矢巾

黒田 英介、丹治 貴博、錦織 健児、浅沼 美音、白石 博久、大橋 綾子、線虫腸細胞に存在する ABC 輸送体 HAF-4・HAF-9 陽性オルガネラの栄養環境に依存した変動、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日、横浜

Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Identification of proteins affected by the deletion for *haf-4* and *haf-9*, the intestinal ABC transporter genes in *Caenorhabditis elegans*. New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences. 2012 年 9 月 27 日、東京

Hirohisa Shiraishi, Kenji Nishikori, Yuki Ueda, Eisuke Kuroda, Hiroyuki Hayashi, Takahiro Tanji, Ayako Ohashi-Kobayashi. Dynamic changes of major large intestinal granules in response to aging and starvation in *Caenorhabditis elegans*. New Frontiers of Metabolism Research in

Biomedical Sciences. 2012 年 9 月 27 日、東京
Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Eisuke Kuroda, Yuki Ueda, Hirohisa Shiraishi, Ayako Ohashi-Kobayashi. Age-dependent alteration of major large intestinal granules in *Caenorhabditis elegans*. Aging, Metabolism, Stress, Pathogenesis, and Small RNAs in *C. elegans* Topic Meeting 2012. 2012 年 7 月 13-14 日、米国ウィスコンシン州マディソン
錦織健児、丹治貴博、白石博久、大橋綾子、Age-associated renewal of intestinal granules in *C. elegans* during adulthood. 成虫期の線虫では加齢に伴った腸内顆粒のリニューアルが起こる、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 15 日、横浜
丹治 貴博、白石 博久、錦織 健児、大橋 綾子、Mutual stabilization of half-type ABC transporters HAF-4 and HAF-9 in *Caenorhabditis elegans*. 第 84 回日本生化学会年会、2011 年 9 月 22 日、京都
Takahiro Tanji, Hirohisa Shiraishi, Kenji Nishikori, Ayako Ohashi-Kobayashi. Genetic and physical interactions between half-type ABC transporters HAF-4 and HAF-9, which are required for the biogenesis of intestinal lysosome-related organelle in *Caenorhabditis elegans*. BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同学会) 平成 22 年 12 月 9 日、神戸
Hirohisa Shiraishi, Kenji Nishikori, Takahiro Tanji, Ayako Ohashi-Kobayashi. Characterization of HAF-2 as a lysosomal ABC transporter in *Caenorhabditis elegans*. 4th East Asia *C. elegans* Meeting、2010 年 7 月 12 日、東京

他 6 件

〔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〕

ホームページ等

http://gaia-sb.iwate-med.ac.jp/pharm/?page_id=42

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 博久 (SHIRAISHI, Hirohisa)
岩手医科大学・薬学部・講師
研究者番号：8 0 3 9 3 1 5 6

(3) 連携研究者

遠山 稿二郎 (TOHYAMA, Koujiro)
岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授
研究者番号：1 0 1 2 9 0 3 3

大橋 綾子 (OHASHI-KOBAYASHI, Ayako)
岩手医科大学・薬学部・教授
研究者番号：9 0 2 7 2 4 8 4

丹治 貴博 (TANJI, Takahiro)
岩手医科大学・薬学部・助教
研究者番号：6 0 4 5 3 3 2 0

錦織 健児 (NISHIKORI, Kenji)
岩手医科大学・薬学部・助教
研究者番号：2 0 5 6 3 8 4 4