

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の分子基盤
研究機関・ 部局・職名	東北大学・多元物質科学研究所・教授
氏名	稲葉 謙次

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	123,000,000	123,000,000	0	123,000,000	123,000,000	0	0
間接経費	36,900,000	36,900,000	0	36,900,000	36,900,000	0	0
合計	159,900,000	159,900,000	0	159,900,000	159,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,500,000	10,440,519	14,615,352	22,639,873	49,195,744
旅費	0	474,450	2,277,470	1,875,890	4,627,810
謝金・人件費等	0	17,524,416	31,437,110	18,004,662	66,966,188
その他	0	399,707	411,008	1,399,543	2,210,258
直接経費計	1,500,000	28,839,092	48,740,940	43,919,968	123,000,000
間接経費計	450,000	8,651,728	14,622,281	13,175,991	36,900,000
合計	1,950,000	37,490,820	63,363,221	57,095,959	159,900,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
REVCO超低温槽	ULT-1386-5型	1	1,417,185	1,417,185	2011/3/23	東北大学(納入時・九州大学)
日立機械製 微量高速遠心機	himac CF-15RXII	1	820,000	820,000	2012/2/15	東北大学(納入時・九州大学)
株式会社トミ精工製 微量高速冷却遠心機	MX-307	1	980,000	980,000	2012/2/17	東北大学(納入時・九州大学)
GLサイエンス 高速液体クロマトグラフィー	HPLC system GL-7400	1	3,500,000	3,500,000	2012/8/6	東北大学(納入時・九州大学)
パナソニックヘルスケア CO2インキュベーター	MCO-5ACUV-PJ	1	567,000	567,000	2013/12/5	東北大学
パナソニックヘルスケア クリーンベンチ	MCV-91BNS-PJ	1	609,000	609,000	2013/12/5	東北大学

5. 研究成果の概要

本NEXT研究において、高等生物細胞の小胞体品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の作用機序を構造生化学的研究により解明し、それら因子間のネットワークと生理的機能の解明を目指した細胞生物学およびプロテオミクス的研究の礎を築いた。小胞体内のジスルフィド結合形成システムは抗体、インスリン、血液凝固因子などの産生に深く関与しており、本研究成果はそれら重要タンパク質の細胞内合成機構に重要な知見を与えるものである。将来的には、本研究成果は基礎細胞生物学のみならず神経変性疾患、免疫不全、糖尿病などの種々の疾病の原因解明にも関連し、医学の発展に寄与するものと期待している。

課題番号

LS091

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の分子基盤
	Molecular basis of protein disulfide bond formation/cleavage factors involved in protein quality control
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東北大学・多元物質科学研究所・教授
	Tohoku University, Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Professor
氏名 (下段英語表記)	稲葉 謙次
	Kenji Inaba

#### 研究成果の概要

(和文): 本研究課題において、高等生物細胞の小胞体品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の作用機序を構造生化学的研究により明らかにし、それら因子間のネットワークと生理的機能解明のための細胞生物学的およびプロテオミクス的研究の礎を築いた。小胞体内のジスルフィド結合形成システムは抗体、インスリン、血液凝固因子などの産生に深く関与しており、本研究成果はそれら重要タンパク質の細胞内生合成機構に重要な知見を与えるものである。本研究成果は基礎細胞生物学のみならず神経変性疾患、免疫不全、糖尿病などの種々の疾病の原因解明にもつながり、将来的には医学の発展に寄与し得るものである。

(英文): In this project, we elucidated structural and mechanistic bases of the protein disulfide bond formation and cleavage systems involved in protein quality control in the endoplasmic reticulum. We also developed the methodologies for identifying novel redox networks underlying these systems and characterizing their physiological roles. Since the disulfide bond formation is closely involved in biosynthesis of immunoglobulin, insulin, blood coagulation factors and so on, our research is of both cell biological and

medical importance. Insights gained in this work will reveal molecular mechanisms of the protein and redox homeostasis in cells and shed light on neurodegenerative diseases, immunodeficiency and diabetes caused by the disruption of the cellular homeostasis.

1. 執行金額 159,900,000 円  
(うち、直接経費 123,000,000 円、間接経費 36,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年 3月31日

### 3. 研究目的

二つのシステイン間で形成されるジスルフィド結合は、タンパク質の高次構造形成ならびに機能発現制御において重要な役割を担う。細胞の中には、ジスルフィド結合を効率よく導入し、タンパク質の高次構造形成を促すシステムが存在する一方で、誤ったジスルフィド結合の形成により誘起されたミスフォールドタンパク質を速やかに分解除去するシステムも存在する。これらシステムが正常に機能することにより、細胞内のタンパク質の品質が管理され、また細胞の恒常性が維持される。

全タンパク質の 30%以上も占める分泌タンパク質の合成の場である小胞体には、ジスルフィド結合形成において中心的役割を担う Protein Disulfide Isomerase (PDI)ファミリーに属するタンパク質が 20 種類以上も存在するが、それら因子の具体的な機能とその作用機序はほとんど解明されていない。またこれら因子は、細胞内におけるレドックス恒常性維持にも深く関与すると考えられているが、具体的にこれら因子を介した電子伝達経路の記述はほとんどなされていないのが現状である。そこで本研究課題では、以下の二つを主要研究課題として、研究を遂行する。

- (1) 高等生物細胞の小胞体品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の作用機序の解明を目指した構造生化学的研究
- (2) ジスルフィド結合形成・開裂因子間の新規ネットワークとその機能的役割の解明を目指した細胞生物学およびプロテオミクス的研究

### 4. 研究計画・方法

(1)において、X線結晶構造解析と生化学的解析を主たる手段とし、以下の4つを中心に取り組む。

- ① 小胞体における主たるジスルフィド結合形成経路 Ero1 $\alpha$ -PDIの構造基盤の確立
- ② 哺乳動物細胞の小胞体で新たに見つかった PDI 酸化酵素 Prx4 を起点としたジスルフィド結合導入経路の構造基盤と機能的役割の解明

## 様式21

- ③ 小胞体内で生じたミスフォールドタンパク質の分解を促進するジスルフィド還元酵素 ERdj5 の構造と分子基盤の確立
- ④ PDI ファミリータンパク質の一つ ERp44 による新たなタンパク質品質管理機構の作用機序の解明

(2)において、小胞体におけるタンパク質品質管理に深く寄与する酸化還元ネットワークを網羅的に解析し、新規のジスルフィド結合形成開裂経路の同定と機能解析を行う。具体的には、以下の2つを行う。

- ⑤ 各ジスルフィド結合形成開裂因子を特異的に認識する抗体を用いて免疫沈降し、会合体として共沈降するパートナータンパク質を網羅的に同定する。
- ⑥ ノックアウトした細胞のライブラリーを作成し、分泌産生量あるいはレドックス状態に変化が見られたタンパク質について、マス解析により同定を行う。

### 5. 研究成果・波及効果

上記の①～⑥の研究計画に関する成果を、以下に記す。

① ヒト細胞において主たるタンパク質ジスルフィド結合形成経路として働くと考えられる Ero1 $\alpha$ -PDI 酸化経路について、その反応サイクル機構を構造生化学的に解明し、2011年に *J. Biol. Chem.* 誌に発表した (Masui et al., *J. Biol. Chem.*, 2011)。この成果と2010年に我々が報告したヒト Ero1 $\alpha$ の X 線結晶構造解析の結果 (Inaba\* et al., *EMBO J*, 2010) を合わせ、Ero1 $\alpha$ -PDI 酸化経路の構造基盤が確立された。

② Ero1 に代わる PDI family 酸化酵素として新たに発見された酸化酵素 Peroxiredoxin4 (Prx4)についても構造生化学的研究を進め、i) Prx4 全長の十量体構造を 3.3 Å 分解能で決定、ii) Prx4 による ERp46 および P5 に対する特異的酸化機構の構造基盤を解明、iii) 酸化的フォールディングにおける PDI family 間の機能分担および協同的作用機序を解明し、*Scientific Report* 誌に発表した (Sato et al., *Sci. Rep.* 2013)。

これに加え、X 線小角散乱法により、Prx4 の特異的パートナータンパク質として同定された ERp46 が他の PDI ファミリータンパク質にはみられない新規な「開いた V 字構造」をとっていることを明らかにした。系統的な機能解析により、Prx4-ERp46 経路は酸化的フォールディング初期におけるジスルフィド結合導入のステップを促進するのに対し、Ero1-PDI 経路は酸化的フォールディング後期における中間状態から天然状態へのフォールディング後期のステップを促進することも突き止めるに至った。以上、新規 PDI ファミリータンパク質 ERp46 の構造と機能を明らかにし、*Structure* 誌に発表した (Kojima, R. et al., *Structure*, 22, 431-443, 2014)。

③ 小胞体で生じたミスフォールド蛋白質のジスルフィド結合を還元し小胞体関連分解を促進するシステムにおいて中心的役割を担う ERdj5 について構造生化学的および細胞生物学的研究を進め、i) ERdj5 全長の高分解能結晶構造を決定、ii) ERdj5 の C 末端側

クラスターが EDEM1 と結合し、基質の主たる還元活性部位であることを解明、iii) 小胞体関連分解基質がカルネキシン, EDEM1, ERdj5, BiP へと流れる一連の作用機序を細胞レベルで解明し、2011 年に *Molecular Cell* 誌に発表した (Hagiwara et al., *Mol. Cell*, 2011)。本研究成果は同雑誌の表紙を飾り、また本研究の内容は日経、産経、京都、日刊工業、科学の各新聞の記事で取り上げられた。

④ 小胞体-ゴルジ体間に存在する pH 勾配に依存した新たなタンパク質品質管理機構に関する研究も展開した。小胞体内在性 Ero1 $\alpha$ は、KDEL 配列をもつ PDI ファミリータンパク質の 1 つ ERp44 とゴルジ体において結合することにより小胞体へ逆行輸送され、細胞内に滞留することが過去に報告された。そこで本研究では、ERp44 による Ero1 $\alpha$ 逆行輸送の分子機構を解明することを目指した。小胞体-ゴルジ体間に存在する pH 勾配に着目し、系統的な構造生化学実験を行った結果、pH 依存的な ERp44 の C-tail の開閉が ERp44-Ero1 $\alpha$ 間の親和性を制御することを明らかにした。細胞を用いた実験結果と併せ、ERp44 を介した新たなタンパク質品質管理機構を提唱するに至り、イタリア San Raffaele Scientific Institute の Roberto Sitia 教授のグループと共同で、*Molecular Cell* 誌に論文を発表した (Vavassori et al., *Mol. Cell*, 50, 783-792, 2013)。

⑤ 小胞体に張り巡らされたシステインを介した酸化還元経路の網羅的解明を目指し、複数の研究プロジェクトを遂行した。その中で、上記の PDI ファミリーの酵素の一つ ERdj5 について、その基質の網羅的同定を試みた。トリクロロ酢酸と N-エチルマレイミドを利用することによってマウス個体の組織中で生成される ERdj5 を含む複合体を安定化し、ERdj5 に対する抗体で免疫沈降することにより、それら複合体を単離した。これら単離物を質量分析法によって解析した結果、ERdj5 の基質タンパク質あるいはパートナータンパク質を多数同定することに成功した。本研究において、PDI ファミリー酵素の生理的条件下での結合タンパク質を網羅的に同定する方法を開発し、*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 誌に発表した (Kadokura et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 440, 245-250, 2013)。

⑥ 各 PDI ファミリータンパク質の下流に位置する基質タンパク質の網羅的に同定する目的で、遺伝子ノックアウトとプロテオミクス解析を組み合わせた網羅的解析を遂行した。具体的には、相同組換えに基づくターゲットインテグレーションを高頻度(1/10 ~ 1/100)に起こすため遺伝子ノックアウトが比較的容易とされるニワトリ B リンパ球細胞 DT40 を用いて、Ero1 $\alpha$ , Ero1 $\beta$ , Prx4, ERp46, P5, ERdj5 の 6 種類のシングルノックアウト細胞を作製し、さらに Prx4/P5, Prx4/ERp46, P5/ERp46 の 3 種のダブルノックダウン細胞についても作製に成功した。これら 9 種類のノックアウト細胞を用い、SILAC (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture)法によるプロテオミクス解析を開始した段階である。この方法では、野生型細胞とノックアウト細胞中で合成されたタンパク質を質量の異なるアミノ酸で標識することにより、数千ものタンパク質の大規模な定量が可能になる。すでに、これらノックアウト細胞を一定時間培養する間に分泌されたタンパク質を二次元電気泳動により調べたところ、細胞によって幾種かのタンパク質の分泌量

## 様式21

に有意な差があることを確認している。まさに今、これらノックアウト細胞を用いて SILAC 法による網羅的解析が本格的に始動できる状況となった。

以上、当初の研究計画で挙げた(1) および(2) について概ね順調に研究成果をあげ、複数の国際一流雑誌に論文を掲載するに至った。本研究課題は細胞におけるタンパク質品質管理機構に関する重要な基礎的知見を与えるのみならず、細胞恒常性維持機構の破綻が引き起こす疾患とも密接に関連するものであり、将来的に医学の発展に寄与し得るものと期待される。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 22 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 14 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kojima, R.<sup>†</sup>, Okumura, M.<sup>†</sup>, Masui, S., Kanemura, S., Inoue, M., Saiki, M., Yamaguchi, H., Hikima, T., Suzuki, M., Akiyama, S. and <b>Inaba, K.*</b> (<sup>†</sup><i>These authors contributed equally to this work.</i>) “Radically different thioredoxin domain arrangement of ERp46, an efficient disulfide-bond introducer of the mammalian PDI family” <i>Structure</i>, 22, 431-443 (2014)</li> <li>2. Sato, Y.<sup>†</sup>, Kojima, R.<sup>†</sup>, Okumura, M.<sup>†</sup>, Hagiwara, M.<sup>†</sup>, Masui, S., Maegawa, K., Saiki, M., Horibe, T., Suzuki, M. and <b>Inaba, K.*</b> (<sup>†</sup><i>These authors contributed equally to this work.</i>) “Synergistic cooperation of PDI family member proteins in peroxiredoxin 4-driven oxidative protein folding” <i>Scientific Reports</i> 3, 2456 DOI: 10.1038 (2013)</li> <li>3. Walden, P. M., Halili, M. A., Archbold, J. K., Lindahl, F., Fairlie, D. P., <b>Inaba, K.*</b> and Martin, J. L.* (*co-corresponding authors) “The <math>\alpha</math>-proteobacteria <i>Wolbachia pipientis</i> protein disulfide machinery has a regulatory mechanism absent in <math>\gamma</math>-proteobacteria.” <i>PLoS One</i> 8 (11), e81440. Doi:10.1371 (2013)</li> <li>4. Vavassori, S.<sup>†</sup>, Cortini, M.<sup>†</sup>, Masui, S.<sup>†</sup>, Sannino, S.<sup>†</sup>, Anelli, T., Caserta, I. R., Fagioli, C., Fornili, A., Mossuto, M. F., Degano, M., <b>Inaba, K.</b> and Sitia, R.* (<sup>†</sup><i>These authors contributed equally to this work.</i>) “A pH-Regulated Quality Control Cycle for Surveillance of Secretory Protein Assembly.” <i>Mol. Cell</i> 50, 783-792 (2013)</li> <li>5. Kadokura, H.*, Saito, M., Tsuru, A., Hosoda, A., Iwawaki, T., <b>Inaba, K.</b>, Kohno, K.* (*co-corresponding authors) Identification of the redox partners of ERdj5/JPDI, a PDI family member, from an animal tissue.” <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 440, 245-250 (2013)</li> <li>6. Kojima, R.<sup>†</sup>, Okumura, M.<sup>†</sup>, and <b>Inaba, K.*</b> (<sup>†</sup><i>These authors contributed equally to this work.</i>) “Structural basis of disulfide bond formation in the bacterial periplasm and ER.” <i>Encyclopedia of Life Science</i>, DOI: 10.1002 (2013)</li> <li>7. Sato, Y. and <b>Inaba, K.*</b> “Disulfide bond formation network in the three biological kingdoms, bacteria, fungi and mammals.” <i>FEBS J.</i> 279, 2262-2271 (2012)</li> <li>8. Araki, K. and <b>Inaba, K.*</b> “Structure, mechanism and evolution of Ero1 family enzymes” <i>Antioxid. Redox Signal.</i> 16 (8), 763-771 (2012)</li> <li>9. 佐藤 吉美、稲葉 謙次「哺乳動物細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成システム」生化学 Vol.84 No.9 p767-772 (2012) ★同号の表紙を飾る</li> <li>10. Masui, S., Vavassori, S., Fagioli, C., Sitia, R. and <b>Inaba, K.*</b> “Molecular bases of cyclic and specific disulfide interchange between human Ero1<math>\alpha</math> and PDI.” <i>J. Biol. Chem.</i> 286 (18), 16261-16271 (2011)</li> <li>11. Hagiwara, M., Maegawa, K., Suzuki, M., Ushioda, R., Araki, K., Matsumoto, Y., Hoseki, J., Nagata, K.* and <b>Inaba, K.*</b> “Structural basis of an ERAD pathway mediated by the ER-resident disulfide reductase ERdj5.” <i>Mol. Cell</i> 41 (4), 432-444 (2011)</li> <li>12. Ishitani, S., <b>Inaba, K.</b>, Matsumoto, K. and Ishitani, T. “Homo-dimerization of Nemo-like kinase is essential for activation and nuclear localization.” <i>Mol. Biol. Cell</i> (2011) 22 (2), 266-277</li> <li>13. <b>Inaba, K.</b> “Crystal structure of Ero1<math>\alpha</math>, a flavoenzyme responsible for protein disulfide generation in human cells.” <i>Spring 8 Research Frontier 2010</i> p24-25 (2011)</li> <li>14. Hagiwara, M., Maegawa, K., Suzuki, M., Nagata, K. and <b>Inaba, K.</b> “Structural basis of an ERAD pathway mediated by the ER-resident disulfide reductase ERdj5.” <i>PF Activity Report 2010</i> p54-55 (2011)</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>15. Appenzeller-Herzog, C., <b>Inaba, K.</b>, Delaunay-Moisan, A. “Cell biology of cysteine-based molecular switches.” <i>Int. J. Cell Biol.</i> 2014, 157038-039 (2014)</li> <li>16. Okumura, M.*, Hashimoto, S., Nawata, M., Yutani, K., Hikima, T., Hamada, D., Hidaka, Y., Ito, L., Shiba, K., Hosokawa, K., Inoue, T., Maekawa, S., Imaoka, S.,</li> </ol>
----------------	--

	<p><b>Inaba, K.</b>, and Yamaguchi, H. “Bisphenol A induces a conformational change in protein disulfide isomerase” <i>Peptide Science</i>, 331-332 (2013)</p> <p>17. 増井 翔史、Roberto Sitia、<b>稲葉 謙次</b>「分泌タンパク質の成熟化を監視する pH に依存的な新たなタンパク質管理機構の発見」ライフサイエンス新着論文レビュー2013 URL: <a href="http://first.lifesciencedb.jp/archives/7229">http://first.lifesciencedb.jp/archives/7229</a> (2013)</p> <p>18. 前川 憲一、<b>稲葉 謙次</b> 「小胞体品質管理に関わるジスルフィド結合還元酵素 ERdj5 の構造と機能」化学と生物 Vol. 50 p484-487 (2012)</p> <p>19. <b>稲葉 謙次</b>「小胞体内在性ジスルフィド結合還元酵素 ERdj5 によって促進される小胞体関連分解経路の構造的基盤」SPring8 利用者情報 Vol. 16, p76-80 (2011)</p> <p>20. <b>稲葉 謙次</b>「小胞体品質管理を支えるジスルフィド結合形成・開裂因子の構造基盤」生体機能関連化学ニュースレター Vol. 25, p3-6 (2011)</p> <p>21. 萩原 誠智、永田 和宏、<b>稲葉 謙次</b>「小胞体に内在するジスルフィド還元酵素 ERdj5 により促進される小胞体関連分解経路の構造的な基盤」ライフサイエンス新着論文レビュー2011 URL: <a href="http://first.lifesciencedb.jp/archives/2403">http://first.lifesciencedb.jp/archives/2403</a> (2011)</p> <p>(未計掲載) 計 1 件</p> <p>22. 奥村 正樹、<b>稲葉 謙次</b>「哺乳動物細胞の小胞体におけるジスルフィド結合形成ネットワークの構造基盤」実験医学増刊 (羊土社) 印刷中</p>
<p>会議発表 計 40 件</p>	<p>専門家向け 計 36 件 (国際学会)</p> <p>1. <b>Inaba, K.</b> “Structural and mechanistic basis of protein disulfide bond formation network in mammalian cells” (<i>invited</i>) 17<sup>th</sup> Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International, Kyoto (2014, 3/23-26)</p> <p>2. Okumura, M., Kojima, R., Masui, S., Hikima, T., Yamaguchi, H., Suzuki, M., Akiyama, S., <b>Inaba, K.</b> Structural basis of the newly identified disulfide-introducing pathway composed of Prx4 and ERp46. NIH-Tohoku university-JSPS Symposium, Sendai, (2013, 5/9-11)</p> <p>3. Masui, S., Vavassori, S., Cortini, M., Sitia, R. and <b>Inaba, K.</b> “ER retention of Ero1<math>\alpha</math> is regulated by the pH-dependent C-terminal tail movement of ERp44” NIH-Tohoku university-JSPS Symposium, Sendai, (2013, 5/9-11)</p> <p>4. Kojima, R., Sato, Y., Okumura, M., Hagiwara, M., Masui, S., Maegawa, K., Suzuki, M. and <b>Inaba, K.</b> “Structural basis for selective disulfide transfer from Prx4 to PDI family proteins.” Post-GCOE Symposium &amp; Retreat in Singapore with NUS &amp; TLLon Cell-fate Decision: Function and Dysfunction in Homeostasis, Singapore, (2013, 3/4-5)</p> <p>5. Maegawa, K., Hagiwara, M., Suzuki, M., Nagata K. and <b>Inaba, K.</b> “Structural basis of an ERAD pathway mediated by the ER-resident protein disulfide reductase ERdj5.” The 21st Hot Spring Harbor Symposium jointly with 9th Global COE International Symposium, Fukuoka, Japan. (2012, 1/21)</p> <p>6. <b>Inaba, K.</b> “Structural and mechanistic basis of protein disulfide bond formation in human cells.” The 10th G-COE international symposium on Stem Cells and Regenerative Medicine, Singapore. (2011, 12/22-23)</p> <p>7. Masui, S., Vavassori, S., Cortini, M., Sitia, R. and <b>Inaba, K.</b> “ER retention of Ero1<math>\alpha</math> is regulated by the pH-dependent C-terminal tail movement of ERp44” The 10th G-COE international symposium and 7th young investigators forum, Singapore. (2011, 12/22-23)</p> <p>8. <b>Inaba, K.</b> “Structural and mechanistic basis of regulated and specific protein disulfide bond formation in human cells.” Quality control: Folding and degradation of prerotins in the ER, Ascona, Switzerland. (2011, 9/11-16)</p> <p>9. <b>Inaba, K.</b> “Structure and mechanism of the protein disulfide bond formation systems in human cells.” ESF-EMBO symposium on glutathione and related thiols in living cells, Barcelona, Spain. (2011, 9/4-9)</p> <p>10. <b>Inaba, K.</b> “Crystal structures of Ero1 and ERdj5 reveal the mechanisms of ER quality</p>



	<p>control in mammalian cells.” The 6<sup>th</sup> international symposium of institute network, Tokyo, Japan. (2011, 6/9-10)</p> <p>11. Suzuki, M., Hagiwara, M., Maegawa, K., Hoseki, J., Nagata, K. and <b>Inaba, K.</b> “Crystal structure of ER-resident protein disulfide reductase ERdj5.” Meeting of the American Crystallographic Association, Buffalo, U.S.A. (2011, 5/28-6/2)</p> <p>12. <b>Inaba, K.</b> “Crystal structures of Ero1 and ERdj5 reveal the mechanisms of ER quality control in mammalian cells.” The 7th G-COE international symposium on Stem Cells and Regenerative Medicine, Singapore, (2011, 2/10-14)</p> <p>(国内学会)</p> <p>13. <b>稲葉 謙次</b> 「小胞体におけるタンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成ネットワークの分子基盤」(招待講演) 第36回日本分子生物学会年会ワークショップ「ER-Post ER における膜プロテオスタシスネットワーク研究の最新線」、神戸 (2013, 12/3-6)</p> <p>14. 奥村 正樹、小島 理恵子、増井 翔史、鈴木 守、秋山 修志、<b>稲葉 謙次</b> “A radically different thioredoxin domain arrangement explains the efficient catalysis of disulfide-bond introduction by the PDI family member, ERp46” 第36回日本分子生物学会年会、神戸 (2013, 12/3-6)</p> <p>15. <b>稲葉 謙次</b> 「細胞のタンパク質品質管理の仕組み」第13回多元物質科学研究所研究発表会、仙台 (2013, 12/6)</p> <p>16. <b>稲葉 謙次</b> 「小胞体におけるタンパク質品質管理機構の分子構造基盤」第660回九州大学生体防御医学研究所セミナー、福岡 (2013, 12/18)</p> <p>17. <b>稲葉 謙次</b> 「細胞におけるタンパク質品質管理システムの構造基盤」(招待講演) 平成25年度日本生物物理学会東北支部会、仙台 (2013, 12/13)</p> <p>18. <b>稲葉 謙次</b> 「哺乳動物細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成ネットワークの分子基盤」(特別講演) 鳥取大学応用生物工学科セミナー、鳥取 (2013, 11/15)</p> <p>19. <b>稲葉 謙次</b> 「哺乳動物細胞におけるジスルフィド結合形成ネットワークの分子基盤」(招待講演) 平成25年度日本薬学会東北支部会 第12回生物化学若手研究者セミナー「酸化ストレス応答機構—研究の新展開」、仙台 (2013, 9/7)</p> <p>20. <b>稲葉 謙次</b>、佐藤 吉美、小島 理恵子、奥村 正樹、萩原 誠智「哺乳動物細胞におけるジスルフィド結合形成システムの構造と作用機序」第65回日本細胞生物学会年会 シンポジウム「プロテオスタシス:細胞内タンパク質の恒常性」(シンポジウム企画)、名古屋 (2013, 6/19-21)</p> <p>21. 奥村 正樹、小島 理恵子、増井 翔史、引間 孝明、山口 宏、鈴木 守、秋山 修志、<b>稲葉 謙次</b> 「PDI酸化酵素 Prx4 と PDIファミリータンパク質 ERp46による新たなジスルフィド結合導入経路の構造基盤」第13回日本蛋白質科学会年会、鳥取 (2013, 6/12-14)</p> <p>22. <b>稲葉 謙次</b> 「哺乳動物細胞におけるジスルフィド結合形成ネットワークの構造と機能」第13回日本蛋白質科学会年会 公募型シンポジウム、鳥取 (2013, 6/12-14)</p> <p>23. <b>稲葉 謙次</b> 「細胞が備えるジスルフィド結合形成ネットワークの構造と分子機構」平成24年度ナノマクロ物質・デバイス・システム創製アライアンス成果報告会、札幌 (2013, 4/23)</p> <p>24. 増井 翔史, Stefano Vavassori, Margherita Cortini, Roberto Sitia, <b>稲葉 謙次</b> 「小胞体-ゴルジ体間の pH 勾配に依存した ERp44 による pH 依存的 Ero1<math>\alpha</math> リテンション機構の解明」第12回蛋白質科学会年会 名古屋(2012, 6/20-22)</p> <p>25. 佐藤 吉美、<b>稲葉 謙次</b> 「高等動物細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成ネットワークの分子基盤」(招待講演) 第12回日本蛋白質科学会年会 名古屋国際会議場 (2012, 6/20-22)</p> <p>26. <b>稲葉 謙次</b> 「タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂システ</p>
--	---

	<p>ムの分子基盤」東北大学多元研セミナー、仙台 (2012, 7/10)</p> <p>27. <u>稲葉 謙次</u>「タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂システム」京都大学ウイルス研セミナー、京都 (2012, 9/14)</p> <p>28. 増井翔史, Stefano Vavassori, Margherita Cortini, Roberto Sitia, <u>稲葉 謙次</u>「小胞体-ゴルジ体間の pH 勾配に依存した ERp44 による小胞体内リテンション機構の解明」(口頭&amp;ポスター)第 85 回日本生化学会大会 福岡 (2012, 12/14-16)</p> <p>29. 佐藤 吉美、小島 理恵子、増井 翔史、前川 憲一、鈴木 守、<u>稲葉 謙次</u>「高等動物細胞における新たなジスルフィド結合形成経路- Prx4 と PDI ファミリータンパク質の巧みな関係プレー」(口頭&amp;ポスター) 第 85 回日本生化学会大会 福岡 (2012, 12/14-16)</p> <p>30. <u>稲葉 謙次</u>「哺乳動物細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成システム」北大薬学部セミナー、札幌 (2012, 2/21)</p> <p>31. 増井 翔史、<u>稲葉 謙次</u>「ヒト細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成システム Ero1-PDI の分子基盤」日本生物物理学会九州支部例会 2011、飯塚 (2011, 12/4)</p> <p>32. <u>稲葉 謙次</u>「タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂因子の構造的基盤」岡崎統合バイオサイエンスセミナー、岡崎 (2011, 6/4)</p> <p>33. 萩原 誠智、前川 憲一、鈴木 守、實関 淳、新木 和孝、潮田 亮、永田 和宏、<u>稲葉 謙次</u> (2011/6-27-29)「糖たんぱく質 ERAD における ERdj5 の役割」第 63 回日本細胞生物学会年会、札幌 (2011, 6/27-29)</p> <p>34. 増井 翔史、飯田 裕果、鈴木 守、Stefano Vavassori, Roberto Sitia、<u>稲葉 謙次</u>「ヒト細胞におけるタンパク質ジスルフィド結合形成システム Ero1-PDI の分子基盤」 第 11 回日本蛋白質科学会年会、大阪 (2011, 6/7-9)</p> <p>35. <u>稲葉 謙次</u>「蛋白質ジスルフィド結合の形成および開裂に関わる細胞レドックスシステムの構造的基盤」大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪、(2011, 3/9-10)</p> <p>36. 増井 翔史、鈴木 守、飯田 裕果、Stefano Vavassori, Roberto Sitia、<u>稲葉 謙次</u>「ヒト細胞中における蛋白質ジスルフィド結合形成システム Ero1-PDI の分子基盤」大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪 (2011, 3/9-10)</p> <p>一般向け 計 4 件</p> <p>37. <u>稲葉 謙次</u>「SSP 時代を振り返って」九州大学テニユアトラック制シンポジウム、福岡 (2012, 5/23)</p> <p>38. <u>稲葉 謙次</u>「タンパク質品質管理を支えるジスルフィド結合形成ネットワーク」山形大学テニユアトラック制シンポジウム、福岡 (2012, 11/2)</p> <p>39. <u>稲葉 謙次</u>「細胞のタンパク質品質管理の仕組み」九州大学若手研究者交流セミナー、福岡 (2012, 11/21)</p> <p>40. <u>稲葉 謙次</u>「PI になる前、なった後：勝負は続く」北大若手研究者交流会、札幌 (2012, 2/22)</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>

様式21

Webページ (URL)	生体分子構造研究分野 稲葉研 <a href="http://www.tagen.tohoku.ac.jp/modules/laboratory/index.php?laboid=87">http://www.tagen.tohoku.ac.jp/modules/laboratory/index.php?laboid=87</a>
国民との科学・技術対話の実施状況	平成26年2月28日、3月1日に東京で開かれた「最先端研究開発プログラム(FIRST)・シンポジウム」に参加し、本研究課題の成果と波及効果について、国民や他分野の研究者に向けポスター発表を行った。またその配布冊子においても、自身の研究について分かり易く解説した。(両日で327人来場)  平成24年11月21日に、九州大学高等研究院の主催により最先端・次世代研究開発支援プログラム採択者を演者とした若手研究者交流セミナーが開催され、そこで学内外の若手研究者を招いて、研究発表・議論を行った。(約100人来場)  平成24年2月28日に、九州大学高等研究院の主催により最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会が開催され、そこで他大学や企業からも研究者を招いて、ポスターによる研究発表を行った。(約200人来場)
新聞・一般雑誌等掲載 計5件	1. 日経新聞朝刊34面(2011年2月19日)「タンパク質不良品処理の仕組み解明」 2. 京都新聞朝刊25面(2011年2月19日)「不良品タンパク質排除酵素の働き解明」 3. 日刊工業新聞17面(2011年2月21日)「不良たんぱく質分解酵素 構造分子機構を解明」 4. 産経新聞朝刊24面(2011年2月24日)「不良品タンパク質解体 酵素の仕組み解明」 5. 科学新聞2面(2011年3月25日)「細胞内の不良品タンパク質排除 酵素の構造・機能判明」
その他	

7. その他特記事項

平成25年4月1日付けで東北大学多元物質科学研究所生体分子構造研究分野の教授に着任した。

平成24年2月 第8回日本学術振興会賞を受賞した。

研究題目：タンパク質の品質管理に関わるジスルフィド結合形成・開裂システムの解明