

令和 7 年 6 月 1 1 日現在

機関番号：3 2 6 9 2

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：2 1 K 0 6 0 8 7

研究課題名（和文）エンドサイトーシス経路を基軸とした細胞内輸送経路の解明

研究課題名（英文）Intracellular membrane transport pathways based on endocytic pathway

研究代表者

十島 純子（Junko, Toshima）

東京工科大学・医療保健学部・教授

研究者番号：0 0 4 3 1 5 5 2

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）：エンドサイトーシスはクラスリン小胞を介して様々な物質を取込む機構である。以前の研究で研究代表者は、ゴルジ体からの小胞輸送がエンドソームの形成に重要であることを明らかにしたが、細胞内へ取り込まれたエンドサイトーシス小胞（積荷）が輸送されるメカニズムや、その直接の標的オルガネラは不明であった。本研究で研究代表者は、出芽酵母のエンドサイトーシス小胞はまずトランスゴルジ網（TGN）の特定の区画に輸送されること、この区画はTGNにおいて分泌経路の経路とは機能的に独立した初期選別区画として働くことを明らかにした。またTGNからの小胞輸送は低分子量Gタンパク質Rab5の活性化に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エンドサイトーシスは細胞外の物質もしくは細胞膜タンパク質を細胞内へと取り込む機構であり、多くの生命現象に関与している。しかし、細胞内へ取り込まれた小胞がエンドソームなどの選別区画に輸送される機構についてはよく分かっていない。本研究で明らかになったエンドサイトーシスの輸送経路を同定したことや、TGNにおいて異なる輸送経路が区別される分子機構の解明は、新しい細胞内小胞輸送の基本原理の解明につながる。さらに、これらの輸送経路の破綻が原因として引き起こされる様々な疾患の病因解明や、病原菌感染の治療薬開発の基盤となることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Endocytosis is a process by which various substances are internalized via clathrin coated vesicles. In the previous study, the principal investigator of this research project showed that vesicular transport from the Golgi is important for endosome formation, but the mechanism by which endocytic vesicles (cargo) taken up into the cell are transported and their direct target organelle are unknown. In this study, the principal investigator show that endocytic vesicles in budding yeast are first transported to the specific region in the trans-Golgi network (TGN), and that this region is functionally independent of the secretory pathway in the TGN and functions as an early sorting compartment. I also showed that vesicular transport from the TGN is important for the activation of the low molecular weight G protein Rab5.

研究分野：生命科学、分子生物学

キーワード：エンドサトーシス トランスゴルジ網 エンドソーム 膜交通

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

エンドサイトーシスは様々な細胞外の物質を細胞内へと取り込む機構で、栄養物質の摂取、免疫応答機構、病原体の細胞内への感染など多くの生命現象に関与している。受容体仲介型エンドサイトーシス過程では、まず、受容体に結合した積荷分子がクラスリン小胞により細胞内へ取り込まれる。取り込まれた積荷はその後エンドソームを経てリソソームへと輸送されるが、その輸送経路の途中でエンドソームはゴルジ体からの輸送経路(VPS 経路)と融合し、酸性化状態となる。エンドソームでは、リガンドと受容体の解離が起り、受容体は細胞膜へリサイクルされる一方、リガンドおよび一部の受容体はリソソームへ輸送され分解される。これら一連の機構は、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、これら細胞内輸送の異常が様々な病気を引き起こすことも知られている。研究開始当時、クラスリン小胞の形成、細胞内への取り込み過程は解明が進みつつあったが、エンドソームの質的变化(形成、成熟)に伴う細胞内輸送経路の制御については、不明な点が多く残されていた。本研究では、エンドサイトーシス経路におけるエンドソームの形成、成熟を中心とした細胞内輸送経路の全体像を明らかにすることを目指して研究を行った。

### 2. 研究の目的

本研究はエンドサイトーシス経路におけるエンドソームの機能に着目し、エンドソームを中心とした細胞内輸送機構を解明することを目的とした。エンドソームは、受容体シグナルの活性制御、病原体の感染経路、免疫細胞での抗原提示、神経伝達物質の放出/回収ほか、様々な生命現象を司るオルガネラである。そこで、本研究では、エンドサイトーシス経路におけるエンドソームの形成、成熟を中心とした細胞内輸送経路の全体像を明らかにすることを目指した。これらの課題を解明することは、細胞増殖シグナルの制御異常により起こる腫瘍形成や、病原ウイルスの感染などに対する治療薬開発など、病気に対する治療の基盤となることが期待できる。

### 3. 研究の方法

#### (1) クラスリン小胞の初期エンドソームへの融合機構の解明

研究代表者らはこれまで、クラスリン小胞のアクチン細胞骨格を介した初期エンドソームへの輸送は、クラスリン被覆タンパク質の構成タンパク質の一つであるPan1(哺乳類Eps15ホモログ)や、これらによって活性化するアクチン重合制御因子により制御されていることを明らかにした<sup>1,2</sup>。しかしながら、クラスリン小胞が初期エンドソームへと直接輸送されるのか、または別のオルガネラを仲介して輸送されるのかは曖昧であった。さらに、標的オルガネラとクラスリン小胞が相互作用するメカニズムも不明である。以前の研究において、研究代表者は出芽酵母のペプチドフェロモンである $\alpha$ -factorに蛍光分子を付加することにより、受容体仲介型エンドサイトーシスを可視化することができる新しい蛍光マーカーを作製した。また、この蛍光 $\alpha$ -factorを用いて、出芽酵母遺伝子欠損ライブラリー(5155変異体)のスクリーニングを行ない、エンドサイトーシス異常を示す252種類の変異体の単離に成功した。得られた変異体の中には、エンドソームの形成や成熟に遅延の見られる変異体が複数単離されており、この中にはゴルジ体からの小胞輸送に関わる遺伝子が含まれていた。このことは、クラスリン小胞とエンドソーム間の融合には、ゴルジ体から輸送されてくる分子が必要である可能性を示唆する。そこで本研究では、ゴルジ体からの輸送経路を遮断した際の蛍光 $\alpha$ -factorの輸送や、クラスリン小胞-エンドソーム間の融合に与える影響について調べた。

#### (2) ゴルジ体由来小胞とエンドソームの融合機構

研究代表者らはこれまでの研究で、初期エンドソーム間の融合およびエンドソーム成熟に関わるRab5の遺伝子欠損細胞で蛍光 $\alpha$ -factorがゴルジ由来の小胞に蓄積することを明らかにした<sup>3</sup>。この結果は、ゴルジ体由来の小胞とエンドソームの融合がエンドサイトーシスの初期段階で起こっていることを示している。さらに最近の研究において、申請者らはRab5の活性化因子であるVps9pがゴルジ体に局在することを明らかにした<sup>4</sup>。前述の通り、スクリーニングにより得られた変異体にはゴルジ体から輸送小胞の形成に関わる遺伝子が多く含まれていることから、ゴルジ体で形成された輸送小胞自体が、エンドソームの起源である可能性も考えられる。このため、スクリーニングで単離されたゴルジ体局在タンパク質について、クラスリン小胞により細胞内に取り込まれた直後の蛍光 $\alpha$ -factorとの時空間的局在の変化を、落射型顕微鏡および全反射照明顕微鏡(TIRF)を用いて解析する。また、これらの遺伝子を欠損させた際、トランスゴルジ網(TGN)局在タンパク質と蛍光 $\alpha$ -factorの関係が変化するかを調べる。

#### (3) エンドソームにおける積荷の分解とリサイクリングの選別機構

スクリーニングで得られた変異体について、蛍光 $\alpha$ -factorの細胞膜への結合量が減少しているものが単離されており、これらの中にはSte2受容体のリサイクル異常が原因のものも含まれている。そこで、細胞膜脂質成分であるホスファチジルセリン(PS)の合成酵素やフリッパーゼ、ゴルジ体に局在する

SNARE、低分子量 G タンパク質 Rab6 などコードする遺伝子の変異体において、Ste2 受容体の局在にどのような影響を与えるかを調べる。さらに、リサイクルされる積荷に Halo タグを付加することにより、細胞膜からのリサイクルを経時的に調べ、エンドサイトーシスの積荷の分解とリサイクリング経路の選別がどのように起きるかについて明らかにする。

#### 4. 研究成果

##### (1) クラスリン小胞の初期選別区画への輸送

クラスリン小胞の直接の標的区画を明らかにするために、ゴルジ体からエンドソームへの輸送に関わる遺伝子欠損体を用いて、蛍光  $\alpha$ -factor の輸送を調べた。ゴルジ体由来の小胞形成には、クラスリンアダプタータンパク質が必要であることが知られている。そこで、クラスリンアダプタータンパク質複合体 1(AP-1), Epsin3/5 (酵母 Ent3/5), GGAs (Golgi-localized,  $\gamma$ -ear-containing, ARF-binding family of proteins) などの単独または多重欠損体を作成し、蛍光  $\alpha$ -factor の輸送を調べた。その結果、GGAs 欠損体では取り込みの早いタイミングで、蛍光  $\alpha$ -factor がトランスゴルジ網 (TGN) 近傍に集積し、その後 Rab5 が局在するエンドソームへと輸送されることを見出した。興味深いことに、集積した蛍光  $\alpha$ -factor は Tlg2/Tlg1 (TGN 局在 Q-SNARE) とは共局在したが、Sec7 (ARF の GEF) とは隣接して局在し、完全な共局在を示さないことが分かった。この結果は、TGN 内で輸送経路に応じた分画が存在することを示唆する。そこで、超解像ライブイメージングシステム (SCLIM) を用いて野生型の TGN 構造を解析したところ (理化学研究所 中野明彦先生・戸島拓郎先生との共同研究)、Sec7p と Tlg1/2p が TGN 内で異なる区画を形成することが明らかとなった。さらに、蛍光  $\alpha$ -factor は Tlg1/2 区画側に局在すること、エンドサイトーシス経路のリサイクルマーカーである Snc1 (R-SNARE) も、Tlg1/2 が局在する区画に局在することを明らかにした。これらの結果から、クラスリン小胞の直接の標的は Tlg1/2 が局在する TGN 内の一區画であり、ここがエンドサイトーシス経路の初期選別区画であることが分かった<sup>5</sup>。

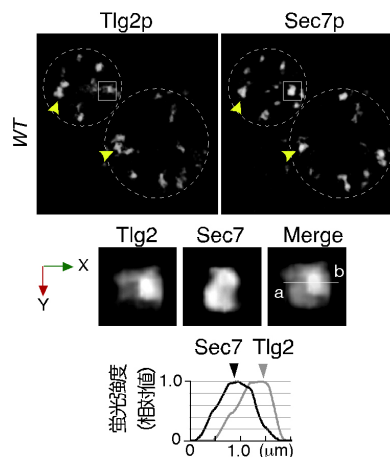


図1 TGN内のTlg2p区画とSec7区画

##### (2) ゴルジ体由来小胞とエンドソームの融合機構

これまでの研究で、ゴルジ体に局在するクラスリンアダプタータンパク質 Ent3/5 の二重欠損体では、エンドソームへの輸送の阻害に加え、Vps21p (酵母 Rab5) によるエンドソーム間融合やその後の成熟が阻害されるという結果が得られている。本研究で Ent3/5、AP-1 の三重欠損体ではこの影響は更に大きくなることを見出した。この結果は Ent3/5 だけでなく AP-1 を介した小胞輸送も、Rab5 の活性化に必要であることを示唆する。GGAs の欠損体は、Vps9p の局在や Rab5 (酵母 Vps21p) の活性化に顕著な影響は与えなかったが、Ent3/5 や AP-1 の TGN へのリクルートへの局在化に影響を及ぼすことが分かった。また、TGN に局在する Rab11 (Ypt31/32) や PI4 キナーゼである Pik1 は、GGAs と協調的に Ent3/5 や AP-1 の TGN へのリクルートを制御していることを明らかにした<sup>6</sup>。

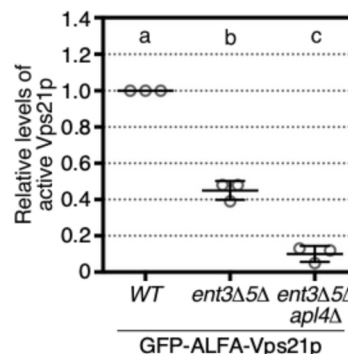


図2 クラスリンアダプター欠損細胞のVps21活性

##### (3) エンドソームにおける積荷の分解とリサイクリングの選別機構

スクリーニングで得られた変異体の中で、蛍光  $\alpha$ -factor の細胞膜への結合量が減少していた変異体について、リサイクル経路を介した細胞膜への輸送への影響を調べた。この中で、PS合成酵素である CHO1 遺伝子を欠損すると (*cho1*Δ)、細胞内のフォスファチジルセリン (PS) 局在は著しく低下し、蛍光  $\alpha$ -factor の取り込みが顕著に抑制された。*cho1*Δ はエンドサイトーシスの小胞形成過程はほとんど影響を受けなかったが、TGN から細胞膜へのタンパク質の輸送に欠陥があり、細胞表面タンパク質の局在が著しく阻害されていた。これらの結果から、CHO1 遺伝子欠損体で見られたエンドサイトーシスの異常は  $\alpha$ -factor の受容体である Ste2 の細胞膜局在の低下が原因であることが示唆された<sup>7</sup>。エンドサイトーシス経路からのリサイクル経路は、分泌経路と一部重複した経路を介して、TGN から細胞膜へと輸送されている。しかし、この2つの経路がどのように区別されているかは不明である。そこで、細胞膜から TGN 内の初期選別区画を経て細胞膜へとリサイクルされる R-SNARE、Snc1p に Halo タグを付加し、リサイクル経路のみを標識できるマーカーの作成を行った。今後はこのリサイクルマーカーを用いて解析を行う。

#### <引用文献>

1. Jiro Toshima, Junko Y. Toshima, Adam, C. Martin, and David G. Drubin: Phosphoregulation of

- Arp2/3-dependent actin assembly during receptor-mediated endocytosis. *Nature Cell Biol.*, 7: 246-254, (2005).
2. Junko Y. Toshima, Eri Furuya, Chisa Kanno, Yuta Sakamoto, Masashi Ebihara, Makoto Nagano, Daria Elisabeth Siekhaus, and Jiro Toshima: Yeast Eps15-like endocytic protein Pan1p regulates the interaction between endocytic vesicles, endosomes and the actin cytoskeleton. *eLife*, 5: e10276.doi:10.7554/eLife.10276, (2016).
  3. Junko Y. Toshima, Show Nishinoaki, Yoshifumi Sato, Wataru Yamamoto, Daiki Furukawa, Daria Elisabeth Siekhaus, Akira Sawaguchi, and Jiro Toshima: Bifurcation of the endocytic pathway into Rab5 dependent and independent transport to the vacuole. *Nature Comm.*, 5:3498.doi:10.1038/ncomms4498, (2014).
  4. Makoto Nagano, Junko Y.Toshima, Daria Elisabeth Siekhaus, and Jiro Toshima: Rab5-mediated endosome formation is regulated at the *trans*-Golgi network. *Comm. Biol.*, 2: 419. doi: 10.1038/s42003-019-0670-5.(2019)
  5. Junko Y. Toshima, Ayana Tsukahara, Makoto Nagano, Takuro Tojima, Daria E. Siekhaus, Akihiko Nakano, and Jiro Toshima: The yeast endocytic early/sorting compartment exists as a functionally independent sub-compartment within the *trans*-Golgi network. *eLife*, (2023). 12:e84850, doi: 10.7554/eLife.84850.
  6. Makoto Nagano, Kaito Aoshima, Hiroki Shimamura, Daria Elisabeth Siekhaus, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima: Distinct role of TGN-resident clathrin adaptors for Rab5 activation in the TGN–endosome trafficking pathway. *J. Cell Sci.*, (2023). 136:jcs261448, doi: 10.1242/jcs.261448
  7. Ryutaro Kasikuma, Makoto Nagano, Hiroyuki Shimamura, Kouya Nukaga, Ikumi Katsumata, Junko Y. Toshima, Jiro Toshima: Role of phosphatidylserine in the localization of cell surface membrane protein. *Cell Struct. Funct.*, 48 (1): 19-30, (2023). doi: 10.1247/csf.22068

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 12
2. 論文標題 Transport mechanism between the endocytic, recycling, and Biosynthetic pathways via endosomes and the trans-Golgi network	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Front. Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2024.1464337	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 Makoto Nagano, Hiroki Shimamura, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 300(8)
2. 論文標題 Requirement of Rab5 GTPase during heat stress-induced endocytosis in yeast.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2024.107553	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 Makoto Nagano, Kaito Aoshima, Hiroki Shimamura, Daria Elisabeth Siekhaus, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 136
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 J. Cell Sci	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 Junko Y. Toshima, Ayana Tsukahara, Makoto Nagano, Takuro Tojima, Daria E. Siekhaus, Akihiko Nakano, and Jiro Toshima	4. 巻 12
2. 論文標題 The yeast endocytic early/sorting compartment exists as a functionally 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 Ryutaro Kasikuma, Makoto Nagano, Hiroyuki Shimamura, Kouya Nukaga, Ikumi Katsumata, Junko Y. Toshima, Jiro Toshima	4. 巻 48
2. 論文標題 Role of phosphatidylserine in the localization of cell surface membrane protein.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct	6. 最初と最後の頁 19-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22068	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 Ryutaro Kasikuma, Makoto Nagano, Hiroyuki Shimamura, Kouya Nukaga, Ikumi Katsumata, Junko Y. Toshima, Jiro Toshima	4. 巻 48
2. 論文標題 Role of phosphatidylserine in the localization of cell surface membrane protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 19-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22068	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 Mariko Enshoji, Yoshiko Miyano, Nao Yoshida, Makoto Nagano, Minami Watanabe, Mayumi Kunihiro, Daria E. Siekhaus, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4. 巻 10
2. 論文標題 Pan1p, yeast Eps15, serves as a master regulator of the late stages of the endocytic pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202112138	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 Nao Yoshida, Ippo Ogura, Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima:	4. 巻 297 (5)
2. 論文標題 Cooperative regulation of endocytic vesicle transport by yeast Eps15-like protein Pan1 and epsin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 1-10
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計68件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Junko Y.Toshima, Minoru Matsuzawa, Makoto Nagano and Jiro Toshima
2. 発表標題 Regulation of actin-mediated endocytosis by yeast Pfy1p.
3. 学会等名 Cell Bio 2024 (ASCB and EMBO annual meeting) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 辻優香, 宮野慶子, 小久保里紗, 三石祥, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 ラパマイシン誘導ヘテロ二量化法を用いたクラスリン被覆の初期形成機構の解析
3. 学会等名 第47回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2024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 COPI/II被覆小胞を介する輸送の阻害によるエンドサイトーシス経路への影響の解析
3. 学会等名 第47回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 工藤伽那子, 新貝創, 長野真, 十島純子, 十島二郎
2. 発表標題 出芽酵母におけるアクチンケーブルを介した細胞極性の形成機構の解明
3. 学会等名 第47回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2024年

1．発表者名 島村洋輝，額賀滉矢，近藤聡香，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 酵母RUSHシステムを用いた新規合成タンパク質の分泌経路の解析
3．学会等名 第47回日本分子生物学会年会
4．発表年 2024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 COPI/COPII被覆小胞を介する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97回日本生化学会大会
4．発表年 2024年

1．発表者名 十島純子，土田渚紗，島村洋輝，長野真，戸島拓郎，中野明彦，十島二郎
2．発表標題 出芽酵母のトランスゴルジ網におけるエンドサイトーシスの初期/選別区画の機能
3．学会等名 第97回日本生化学会大会
4．発表年 2024年

1．発表者名 島村洋輝，額賀滉矢，近藤聡香，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 酵母RUSHシステムを用いた新規合成タンパク質の分泌経路の解析
3．学会等名 第97回日本生化学会大会
4．発表年 2024年



1．発表者名 工藤伽那子，新貝創，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 出芽酵母におけるアクチンケーブルを介した細胞極性の形成機構の解明
3．学会等名 第97回日本生化学会大会
4．発表年 2024年

1．発表者名 辻優香，宮野慶子，小久保里紗，三石祥，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 ラバマイシン誘導ヘテロ二量化法を用いたクラスリン被覆形成機構の解析
3．学会等名 第97回日本生化学会大会
4．発表年 2024年

1．発表者名 島村洋輝，額賀滉矢，近藤聡香，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 酵母RUSHシステムを用いた新規合成タンパク質の分泌経路の解析
3．学会等名 第57回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2024年

1．発表者名 辻優香，宮野慶子，小久保里紗，三石祥，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 ラバマイシン誘導ヘテロ二量化法を用いたクラスリン被覆形成機構の解析
3．学会等名 第57回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2024年

1．発表者名 十島純子，土田渚紗，島村洋輝，戸島拓郎，中野明彦，十島二郎
2．発表標題 出芽酵母のトランスゴルジ網におけるエンドサイトーシスの初期/選別区画の機能
3．学会等名 第57回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2024年

1．発表者名 工藤伽那子，新貝創，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 出芽酵母におけるアクチンケーブルを介した細胞極性の形成機構の解明
3．学会等名 第57回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2024年

1．発表者名 島村洋輝，額賀滉矢，近藤聡香，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 酵母RUSHシステムを用いた新規合成タンパク質の分泌経路の解析
3．学会等名 第76回日本細胞生物学会年会
4．発表年 2024年

1．発表者名 十島純子，土田渚紗，島村洋輝，長野真，戸島拓郎，中野明彦，十島二郎
2．発表標題 出芽酵母のトランスゴルジ網におけるエンドサイトーシスの選別区画の特性化
3．学会等名 第76回日本細胞生物学会シンポジウム（招待講演）
4．発表年 2024年

1. 発表者名 十島二郎, 十島純子
2. 発表標題 出芽酵母におけるエンドサイトーシス経路のイメージング解析 第24回酵母合同シンポジウム
3. 学会等名 第24回酵母合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023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 N結合型糖鎖による酵母Rab5ホモログVps21活性化機構の解明.
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CCL2B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係性
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 鈴木大智，嶋夏槻，山田啓史，野崎龍，島村洋輝，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 土田清紗，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 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結合型糖鎖による酵母Rab5ホモログVps21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 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 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 錦織礼実，宮野慶子，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 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 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 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 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75回日本日本細胞生物学会年会
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回日本日本細胞生物学会年会
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とBni1p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回日本日本細胞生物学会年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 高橋渚，長野真，島村洋輝，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回日本日本細胞生物学会年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 落合 憧由美，伊藤卓馬，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年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 十島純子，宮野慶子，燕昇司万里子，吉田奈央，長野真， 十島二郎
2．発表標題 Eps15ホモログPan1pはエンドサイトーシスの後期過程の主要制御因子である
3．学会等名 第100回日本生理学会
4．発表年 2023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年会
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年会
4．発表年 2022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 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45回日本分子生物学会年会
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年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 三浦悠一郎，石坂真琴，小出万柚，江川友季子，長野真，十島純子，十島二郎：
2．発表標題 出芽酵母を用いた2種類のヒトアンジオテンシン受容体AT1R，AT2Rの活性化シグナル検出系の開発
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 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 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 額賀滉矢，長野真，十島純子，十島二郎
2．発表標題 エンドソーム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の制御
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 十島二郎，燕昇司真理子，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後期過程の主要制御因子である
3．学会等名 第55回酵母遺伝学フォーラム
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 第55回酵母遺伝学フォーラム
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 第55回酵母遺伝学フォーラム
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-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 第55回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2022年

1．発表者名 錦織礼実，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 第55回酵母遺伝学フォーラム
4．発表年 2022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 第55回酵母遺伝学フォーラム
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
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
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
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 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，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，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 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
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 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

〔図書〕 計1件

1．著者名 Makoto Nagano, Junko Y. Toshima, and Jiro Toshima	4．発行年 2022年
2．出版社 Elsevier	5．総ページ数 468
3．書名 Plasma membrane shaping (Capter 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
研究 分 担 者	十島 二郎  (Toshima Jiro)  (00333831)	東京理科大学・先進工学部生命システム工学科・教授   (32660)	

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			
オーストリア	ISTA			