

京都大学再生医科学研究所 教授

永田 和宏

「普遍的な生体防御機構としてのストレス応答」

1. 研究実施の概要

ストレス応答は、免疫機構を持たない原核生物からヒトなどの高等動物まで、きわめてよく保存され、生体防御の初期反応を担うものとして、普遍的かつ本質的な防御機構を担っている。

本提案研究では、ストレス応答による生体防御機構に注目し、その分子機構を明らかにするために二つの研究テーマを設定した。すなわち、1) ストレス応答を制御しているストレス転写因子に注目しながら、ストレス応答の分子機構を解明する。2) 生体防御を担うストレス蛋白質が、ストレスによって細胞内に蓄積してくる変性蛋白質とのどのような相互作用によって、細胞を死から守っているか、ストレス蛋白質の分子シャペロンとしての機能を明らかにする、の二大目標である。

これら二つの柱に沿って、京都大学再生医科学研究所の永田和宏グループ、東京都臨床医学総合研究所の矢原一郎グループ、および奈良先端大学院大学の河野憲二グループが、互いに密接な連携をとりながら研究を進め、以下に示すような顕著な成果をあげることができた。当初設定した目標を十分に達成したばかりでなく、当初は予想もしなかった発展を見せた成果が得られたものと考えている。本研究グループの研究の顕著な特色として、のちに述べるように、研究の多くが、本グループの構成員によって独自に発見されたオリジナルな遺伝子や蛋白質に関する研究であり、その意味で世界の研究をリードする独創性の高い研究成果が得られたこと、さらに、これまでのこの分野の常識にパラダイムシフトを迫るような、斬新な概念の提出を行い、この領域に大きなインパクトを与えることができた点をあげることができる。

第一のストレス応答の分子機構に関しては、次の2点をあげることができる。

1. 永田グループによって発見された新規ストレス転写因子 HSF3 および HSF4 の機能が、遺伝子ノックアウトなどによって明らかになった。
2. 河野グループによって、小胞体ストレスによってストレスセンサーの活性化そのものが、シャペロンによって制御されていることが発見された。

また、第二のストレス蛋白質/分子シャペロンの機能に関しては、次のような成果があった。

3. コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の機能をノックアウトマウスの作成などによって明らかにした(永田グループ)。
4. 小胞体品質管理のキーファクターと考えられる新規蛋白質 EDEM を発見、クローニングした(永田グループ)。
5. HSP90 を介した変性蛋白質のシャペロン間、プロテアソーム間の受け渡し機構を発見した(矢原グループ)。
6. HSP90 の分子構造を明らかにした(矢原グループ)。

7. 小胞体ストレス下に、変性蛋白質の蓄積を回避するための、まったく新しい遺伝子とその機構を発見した（河野グループ）。

永田グループ（京都大学）

1. HSF3 および HSF4 は、永田グループの中井らによって新たに発見されたストレス転写因子である。HSF1 と HSF3 とがストレスの強度に応じて、相補的に活性化されることを明らかにした。HSF1 は比較的軽度のストレスに応じて活性化され、より強いストレスが付加されると、先ず HSF1 が活性化されたのち、HSF3 がゆっくりと活性化されて、長く活性化状態が持続することが明らかになった。DT40 細胞を用いて、細胞レベルでの HSF3 遺伝子のノックアウトを完成させ、HSF1 と 3 との役割分担を明らかにしたところ、HSF3 欠損細胞においては高温（45℃）における細胞の生存が、野生株に比して低下していた。これらの事実は、高等動物細胞においては、複数の転写因子がストレスの強さに応じて、それぞれ協調的に機能して、全体として細胞をストレスから防御していることを示している。
2. HSP47 は永田によって発見されたコラーゲン特異的分子シャペロンである。HSP47 は、コラーゲンに特異的に結合するだけでなく、その発現もコラーゲンとよく相関し、種々の繊維化疾患（肝硬変、肺・腎の繊維症、動脈硬化、ケロイド）などの病態の進行に関与していることを明らかにした。このコラーゲンと相関する組織特異的発現には、プロモータ領域だけでなく、イントロン中に組織特異的発現を規定するシス配列が存在することを明らかにした。

さらに、HSP47 のノックアウトマウスの作成に成功した結果、HSP47 が特に I 型コラーゲンの正常な合成と蓄積に必須であり、HSP47 が欠損するとマウスは胎生 11.5 日目以降致死になること、これらのマウスではコラーゲン繊維および基底膜が形成されることが明らかになった。HSP47 は、基質特異的分子シャペロンという概念を初めて打ち出したものであり、それが欠損することによってその基質の分子構築に異常が見られることを初めて示した点で大きなインパクトを与えることになった。
3. 変性蛋白質を小胞体にとどめ、分泌されないようにする「品質管理」機構は細胞の重要な生体防御機構である。このような変性糖蛋白質は小胞体関連分解（ERAD）によって、いったん細胞質まで逆輸送された後にプロテアソーム系によって分解されるが、この分解には mannose が 9 個ついた Man9 型から Man8 型への糖鎖のトリミングが必要であり、小胞体中にはこの Man8 を特異的に認識して分解系へまわす、Man8 lectin が存在すると考えられてきた。細川は世界中が鎬を削っていたこの Man8 lectin を初めてクローニングし、EDEM と命名した。EDEM が実際に α 1-antitrypsin mutant の分解を促進することを見いだしたが、これは ERAD 研究に新しい展開をもたらしたものとして注目を集めている。

矢原グループ（東京都臨床研）

- 4 . HSP90 は生理的条件下で 2 量体を形成している。2 量体分子の電子顕微鏡観察によって、NCCN（N は N 端側ドメイン、C は C 端側ドメイン）に並んだ 4 連の串団子（長さ 45nm）状の構造であることを示した。ただし、この串は自由に湾曲する柔軟な構造である。高温や ATP 添加によって湾曲した 2 量体分子は、N 端どうしを付着させリング状の構造になることを見出した。この分子内付着は HSP90 と基質との結合と同じ性質のものと考えられる。
- 5 . HSP90 は高温処理によって変性タンパク質（例えば、ホタルのルシフェラーゼ、FL）に強く結合する性質を獲得する。HSP90・FL 複合体は reticulocyte lysate (RL) とインキュベートすると、解離して FL は効率よく再活性化される。RL 中に含まれる再活性化に関わる因子を探索し、1) 変性した FL は HSP90 にトラップされ、2) プロテアソーム活性化因子 PA28 に受け渡され、3) 次いで HSP70 に移行することがあきらかになった。HSP70 は HSP40 と共同作業することによって、再活性化された FL を遊離する。これは、変性蛋白質の再生と分解の交点に HSP90 が位置する可能性を示唆するものとして興味深い発見である。

河野グループ（奈良先端大）

- 6 . 小胞体ストレスセンサーとして動物細胞では現在までに少なくとも、IRE1₁、IRE1₂、PERK の 3 種が見つかっている。IRE1₁ と IRE1₂ は、小胞体ストレス時に小胞体シャペロン遺伝子群の転写レベルでの誘導に関わっていると報告されていたが、河野グループではヒト IRE1₁ が 28S rRNA の特異的な切断を起こすことにより PERK と同様に蛋白質合成の抑制を起こし、小胞体の folding capacity の維持に関わっているという全く新しい事実を示した。これは動物細胞における小胞体ストレス応答経路に新しい経路があることを示しただけでなく、この経路がウィルス感染時の細胞応答と非常に似ていることを見出した点で今後の大きな展開が期待されるものである。
- 7 . 小胞体内に高次構造異常な蛋白質が蓄積することを小胞体ストレスセンサーがどのようにして感知するのかという問題は、小胞体ストレス応答を考えるうえで大きな疑問であった。河野グループでは、非ストレス時には、小胞体 HSP70 homolog である BiP が、センサー蛋白質 Ire1p に結合することによりそのオリゴマー化を抑えているが、小胞体ストレス負荷時には BiP が Ire1p から解離し Ire1p の活性化が起きるという負の制御を受けていることを実証した。細胞質におけるストレス応答においては、HSP90 が HSF1 に結合することで活性化を抑え、解離することで活性化を促進することが知られているが、細胞質と小胞体いずれのストレス応答においても同等の制御機構が働いている点が大きなインパクトをもたらすものであった。

2 . 主な研究成果

京大グループ

(1) 論文発表 (4 1 件)

A. NAKAI, M. TANABE, Y. KAWAZOE, J. INAZAWA, R. I. MORIMOTO & K. NAGATA HSF4, a new member of the human heat shock factor gene family which lacks properties of a transcriptional activator. *Mol. Cell. Biol.* 17(1):469-481 (1997)

M. TANABE, A. NAKAI, Y. KAWAZOE, & K. NAGATA Different thresholds in the responses of two heat shock transcription factors, HSF1 and HSF3. *J. Biol. Chem.* 272:15389-15395 (1997)

T. NOGUCHI, K. CHIN, M. OHI, H. KITA, N. OTSUKA, T. TSUBOI, M. SATOH, A. NAKAI, K. KUNO & K. NAGATA
Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 155:1316-1322 (1997)

N. WATANABE, N. TSUJI, S. AKIYAMA, H. SASAKI, T. OKAMOTO, D. KOBAYASHI, T. SATO, T. HAGINO, N. YAMAUCHI, Y. NIITSU, A. NAKAI & K. NAGATA
Induction of heat shock protein 72 synthesis by endogenous tumor necrosis factor via enhancement of the heat shock element-binding activity of heat shock factor 1. *Eur. J. Immunol.* 27:2830-2834 (1997)

K. NAGATA

Expression and function of HSP47 : a collagen-specific molecular chaperone in the endoplasmic reticulum. *Matrix Biology.* 16:379-386 (1997)

T. MORIYAMA, N. KAWADA, Y. AKAGI, A. ANDO, M. HORIO, A. YAMAUCHI, K. NAGATA, E. IMAI & M. HORI
TCV-116 inhibits interstitial fibrosis and HSP47 mRNA in rat obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 52:232-235 (1997)

C. KANEI-ISHII, J. TANIKAWA, A. NAKAI, R. I. MORIMOTO & S. ISHII
Activation of heat shock transcription factor 3 by c-myc in the absence of cellular stress. *Science* 277: 246-248 (1997)

I. YAMAMURA, H. HIRATA, N. HOSOKAWA & K. NAGATA
Transcriptional activation of the mouse HSP47 gene in mouse osteoblast MC3T3-E1 cells by TGF- β 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 244:68-74 (1998)

M. TANABE, Y. KAWAZOE, S. TAKEDA, R. I. MORIMOTO, K. NAGATA & A. NAKAI Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. *EMBO J.* 17(6):1750-1758 (1998)

Y. KAWAZOE, A. NAKAI, M. TANABE & K. NAGATA :Proteasome inhibition leads to the activation of all members of the heat-shock-factor family. *European Journal of Biochemistry.* 255:356-362 (1998)

H. MASUDA, N. HOSOKAWA & K. NAGATA : Expression and localization of collagen-binding stress protein HSP47 in mouse embryo development : Comparison with types I and II collagen. *Cell Stress & Chaperones.* 3(4):256-264 (1998)

N. HOSOKAWA, M. SATOH, C. HOHENADLE, K. KUHN & K. NAGATA :
HSP47, a collagen-specific molecular chaperone, delays the secretion of type III procollagen transfected in human embryonic kidney cell line 293: A possible role for HSP47 in collagen modification. *J. Biochem.* 124(3):654-662 (1998)

K. NAGATA, T. KOIDE, H. HIRATA, N. NAGAI, M. SATOH, N. HOSOKAWA :
Role of Molecular Chaperone HSP47 in the Synthesis and Secretion of Procollagens. *THE 1996 TANIGUCHI INTERNATIONAL SYMPOSIUM "From Molecules to Man: Frontiers in Cell Biology"*.

M. SUNAMOTO, K. KUZE, H. TSUJI, N. OHISHI, K. YAGI, K. NAGATA, T. KITA & T. DOI :
Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress collagen accumulation in experimental glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 78(8):967-972 (1998)

T. KOIDE & K. NAGATA :
HSP47, A Molecular Chaperone which Interacts with Procollagens in the Endoplasmic Reticulum. *Connective Tissue.* 30(4):307-314 (1998)

J. NISHIZAWA & K. NAGATA:

Regulation of heat shock transcription factors by hypoxia or ischemia/reperfusion in the heart and brain. *Handbook of Experimental Pharmacology X Stress Proteins F Volume 136* (Ed. Latchman, D.S.) **Springer-Verlag** 1999., pp.201-224.

N. NAGAI, T. YORIHUZI, N. HOSOKAWA & K. NAGATA:

The human genome has a functional *hsp47* gene (CBP2) and pseudogene (*pshsp47*). *Gene*. 227(2):241-248 (1999)

J. NISHIZAWA, A. NAKAI, K. MATSUDA, T. BAN & K. NAGATA:

Reactive Oxygen Species Play an Important Role in the Activation of Heat Shock Factor 1 in Ischemia-Reperfused Heart. *Circulation*. 99(7):934-941(1999)

M. YOSHIDA, T. ENDO, K. ITO, N. HOSOKAWA & K. NAGATA

Dynamics and regulation of the stress response: Meeting report on stress response and molecular chaperones at Kyoto. *Cell Stress & Chaperones*. 4(1):66-74 (1999)

J. NISHIZAWA & K. NAGATA

Ischemia/reperfusion injury and heat shock proteins. "Heat Shock Proteins in Myocardial protection" *Medial Intelligence Unit 16 Landes Bioscience*. pp.121-134(2000)

S. ASADA, T. KOIDE, H. YASUI & K. NAGATA

Effect of HSP47 on prolyl 4-hydroxylation of collagen model peptides. *Cell Struct. Funct.* 24(4):187-196 (1999)

M. TANABE, N. SASAI, K. NAGATA, X-D. LIU, P. C. C. LIU, D. J. THIELE & A. NAKAI.

The mammalian *HSF4* gene generates both an activator and a repressor of heat shock gene by alternative splicing. *J. Biol. Chem.* 274(39):27845-27856 (1999)

Y. KAWAZOE, M. TANABE, N. SASAI, K. NAGATA & A. NAKAI

HSF3 is a major heat shock responsive factor during chicken embryonic development. *Eur. J. Biochem.* 265(2):688-697 (1999)

T. KOIDE, S. ASADA & K. NAGATA

Substrate recognition of collagen-specific molecular chaperone HSP47: Structural requirements and binding regulation. *J. Biol. Chem.* 274(49):34523-34526 (1999)

H. HIRATA, I. YAMAMURA, K. YASUDA, A. KOBAYASHI, H. TADA, M. SUZUKI, K. HIRAYOSHI, N. HOSOKAWA & K. NAGATA

Separate cis-acting DNA elements control cell type- and tissue-specific expression of collagen-binding molecular chaperone HSP47. *J. Biol. Chem.* 274(50): 35703-35710 (1999)

M. TOMITA, K. YOSHIZATO, K. NAGATA & T. KITAJIMA

Enhancement of secretion of human procollagen I in mouse HSP47-expressing insect cells. *J. Biochem.* 126(6):1118-1126 (1999)

N. HOSOKAWA & K. NAGATA

Procollagen binding to both prolyl 4-hydroxylase/protein disulfide isomerase and HSP47 within the endoplasmic reticulum in the absence of ascorbate. *FEBS. Letters*. 466(1):19-25 (2000)

T. KOIDE, S. ASADA & K. NAGATA

Interaction of collagen-specific molecular chaperone HSP47 with collagen-model peptides *Peptide Science 1999* (Ed. N. Fujii) *The Japanese Peptide Society*, pp.17-20(2000)

S. YOKOTA, M. KITAHARA & K. NAGATA

Benzylidene lactam compound, KNK437, a novel inhibitor of acquisition of thermotolerance and heat shock protein induction in human colon carcinoma cells. *Cancer Research* 60:2942-2948(2000)

H. KARAHASHI, K. NAGATA, K. ISHII & H. AMANO

A selective inhibitor of p38 MAP kinase, SB202190, induced apoptotic cell death of a lipopolysaccharide-treated macrophage-like cell line, J774.1 *Biochim. Biophys. Acta* 1502:207-223(2000)

K. NAGATA

Significance of the real-time analysis of biological interactions.

"Real-Time Analysis of Biomolecular Interactions"(Eds.K.Nagata & H.Handa) Springer 2000,pp3-9.

T.KOIDE, A.ASO, T.YORIHUZI, & K.NAGATA

Conformational requirements of collagenous peptides for recognition by the chaperone protein HSP47. *J. Biol. Chem.* 275(36):27957-27963 (2000)

N.NAGAI, M.HOSOKAWA, S.ITOHARA, E.ADACHI, T.MATSUSHITA, N.HOSOKAWA & K.NAGATA

Embryonic lethality of molecular chaperone hsp47 knockout mice is associated with defects in collagen biosynthesis. *J. Cell Biol.* 150(6):1499-1505 (2000)

J.NISHIZAWA & K.NAGATA

Induction of heat-shock proteins in ischemic heart and myocardial protection.

"Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain"(Eds.M.Kosaka et al.) Springer pp382-391(2000)

M.MATSUDA, T.KOIDE, T.YORIHUZI, N.HOSOKAWA & K.NAGATA

Molecular cloning of a novel ubiquitin-like protein,UBIN,that binds to ER targeting signal sequences *Biochem Biophys Res Commun.* 280:535-540(2001)

M.KIKUCHI, C.TAKEDA, Y.TSUJIMOTO, S.ASADA & K.NAGATA

A single chain Fv fragment 2A3 specific for native lysozyme:Isolation from a human synthetic phage display antibody library and characterization. *J. Biochem.* 129:237-242(2001)

O.MATSUSHITA, T.KOIDE, R.KOBAYASHI, K.NAGATA & A.OKABU

Substrate recognition by the collagen-binding domain of clostridium histolyticum class I collagenase. *J. Biol. Chem.* 276(12):8761-8770(2001)

M.NAITOH, N.HOSOKAWA, H.KUBOTA, T.TANAKA, H.SHIRANE, M.SAWADA, Y.NISHIMURA & K.NAGATA

Upregulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid

Biochem Biophys Res Commun. 280:1316-1322(2001)

K.NAKATSUKASA,S.NISHIKAWA,N.HOSOKAWA,K.NAGATA & T.ENDO

Mnl1p,an α -mannosidase-like protein in yeast Saccaromyces cerevisiae,is required for ER associated degradation of glycoproteins. *J. Biol. Chem.* 276(12):8635-8638(2001)

S.MURAKAMI, Y.TODA, T.SEKI, E.MUNETOMO, Y.KONDO, T.SAKURAI, Y.FUKUKAWA, M.MATSUYAMA, T.NAGATE, N.HOSOKAWA & K.NAGATA

Heat shock protein(HSP)47 and collagen are upregulated during neointimal formation in the balloon-injured rat carotid artery. *Atherosclerosis* in press

N.HOSOKAWA,I.WADA,K.HASEGAWA,T.YORIHUZI,L.O.TREMBLAY,A.HERSCOVICS & K.NAGATA

A novel ER α -mannosidase-like protein accelerates ER-associated degradation.

EMBO Reports In press

(2) 口頭発表

招待、口頭講演

a) 国際学会での招待講演・シンポジウム講演 (2 4 件)

Kazuhiro Nagata :

The Role of HSP47 in Folding and Secretion of Procollagen in the ER.

Keystone Symposium (XI) " Protein Folding, Modification and Transport in the Early Secretory Pathway " , Taos, New Mexico, March 7(1997)

Kazuhiro Nagata :

Involvement of Reactive Oxygen Species in Activation of Heat Shock Factor 1 *in Vivo*.

Stress of Life. Stress and Adaptation from Molecules to Man 1997, Budapest, July 3(1997)

Kazuhiro Nagata :

Role of Endoplasmic Reticulum-resident Chaperones in the Folding, Assembly and Transport of Secretory and Membrane Proteins.

Stress of Life. Stress and Adaptation from Molecules to Man 1997, Budapest, July 5(1997)

Kazuhiro Nagata :

The Role of Collagen-specific Molecular Chaperone, HSP47, in the Processing and the Secretion of Procollagen. 1997 Collagen Gordon Conference, New Hampshire, July 27-31(1997)

Kazuhiro Nagata :

Activation of Heat Shock Factor 1 by Ischemic Stresses in Heart and Brain.
The 3rd World Congress on Inflammation, Tokyo, November 16(1997)

Kazuhiro Nagata :

HSP47, a Collagen-Specific, ER-Resident Molecular Chaperone,Regulates the Solubility, Modification and Secretion of Procollagen.
5th IFTS Scientific Conference, Sydney, November 19(1997)

Nobuko Hosokawa, Mamoru Satoh, Klaus Kuhn, Kazuhiro Nagata :

HSP47, a collagen-specific Molecular Chaperone Regulates the Modification and Secretion of Procollagen.
International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response", Kyoto, March 10(1998)

Akira Nakai, Masako Tanabe, Yoshinori Kawazoe, Noriaki Sasai, Kazuhiro Nagata :

HSF3 as a Dominant Regulator of the Heat Shock Response.
International Conference on "Dynamics and Regulation of the Stress Response", Kyoto, March 12(1998)

Kazuhiro Nagata :

Substrate-specific molecular chaperone HSP47.
Special Lecture in Parma University, Parma (Italy), April 4-11(1998)

Kazuhiro Nagata :

Regulation of the Expression of HSP47 : Promoter analysis, Effect of Antisense RNA Disruption of the Gene.Cold Spring Harbor Meeting on Molecular Chaperones & the Heat Shock Response, Cold Spring Harbor, May 8(1998)

Kazuhiro Nagata, Takaki Koide, Hiromi Hirata, Naoko Nagai, Mamoru Satoh, Nobuko Hosokawa :

Role of Molecular Chaperone HSP47 in the Synthesis and Secretion of Procollagens.
Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, Osaka, August 25(1998)

Kazuhiro Nagata, Takaki Koide, Hiromi Hirata, Naoko Nagai, Mamoru Satoh, Nobuko Hosokawa :

Role of Molecular Chaperone HSP47 in the Synthesis and Secretion of Procollagens.
THE 1998 TANIGUCHI INTERNATIONAL SYMPOSIUM" From Molecules to Man: Frontiers in Cell Biology",
Osaka, August 25(1998)

Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata:

Both HSP47 and PDI Bind to Type III Procollagen within the ER in the Absence of Ascorbate.
Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, Osaka, August 28(1998)

Kazuhiro Nagata, Takaki Koide, Naoko Nagai, Hiromi Hirata, Tetuya Yorifuji, Nobuko Hosokawa :

Regulation of collagen biosynthesis by collagen-specific molecular chaperone: HSP47.
Symposium on Trends in Collagen, Chennai, India, January 25(1999)

Kazuhiro Nagata :

Functional Analysis of HSP47, a Collagen-specific Molecular Chaperone in the ER:Binding Motif on Collagen and Collagen-related Molecules
Keystone Symposia on Molecular & Cellular Biology (X4) " Protein Folding,Modification and Transport in the Early Secretory Pathway ", Copper Mountain Colorado, April 15(1999)

Kazuhiro Nagata, Takaki Koide, Naoko Nagai, Shin-ichi Asada, Nobuko Hosokawa:

Collagen-specific molecular chaperone HSP47: Recognition of the substrates and disruption of the gene. European Research Conferences on Biology of Molecular Chaperones : The role of molecular chaperones in protein biogenesis,transport and misfolding,Acquafredda di Maratea Italy, May 25(1999)

Kazuhiro Nagata :

Why is HSP47 so unique in the chaperone systems ?
Mini Symposium in Max Plank Institute, Max Plank Institute, Martinsried, Munich, Germany, May 31(1999)

Kazuhiro Nagata, Naoko Nagai, Takaki Koide, Hiromi Hirata, Nobuko Hosokawa:

Regulation and function of collagen-specific molecular chaperone HSP47.
4th International Shock Congress, Philadelphia, Pennsylvania, June 16(1999)

Kazuhiro Nagata :

Collagen-specific molecular chaperone HSP47: Role in the processing of procollagen and development of the mouse embryo. CDBRB-NIH Seminar, NIH Bethesda Maryland, July 23(1999)

Kazuhiro Nagata :

Transcriptional regulation of HSP47, a collagen-specific molecular chaperone that is essential for mouse development. The 1999 Gordon Research Conference on Collagen, New London, New Hampshire, July 27(1999)

Kazuhiro Nagata :

Essential role of HSP47, a collagen-specific molecular chaperone, for the development of mouse embryo. 6th IUBMB Seoul Conference on Molecular and Cellular Networks-Life Science for the Next Millennium, Seoul Korea, October 12(1999)

Kazuhiro Nagata :

Substrate recognition by HSP47 and its possible functions in the collagen biosynthesis.
Work shop "REGULATION AND FUNCTION OF HEAT SHOCK PROTEINS "
Cold Spring Harbor, May 2-3(2000)

Kazuhiro Nagata, Naoko Nagai and Nobuko Hosokawa :

Collagen-specific molecular chaperone HSP47 is essential for the correct folding and/or assembly of procollagen and for the development of mouse embryo.
Cold Spring Harbor Meeting on Molecular Chaperone & the Heat Shock Response, Cold Spring Harbor, May 3-7(2000)

Kazuhiro Nagata & Nobuko Hosokawa :

EDEM, a putative mannose 8-lectin, is involved in the ER associated degradation(ERAD). Euro Conference and EMBO workshop(Spain), May 28(2001)

b) その他国内の学会における招待・口頭発表 21件

ポスター発表 国内 77件、海外 10件

(3) 特許出願 国内 2件、海外 0件

国内 ・出願日：H10年3月5日

名 称：ストレス蛋白質HSP47の発現調節領域およびその用途

・出願日：H11年11月19日

名 称：熱ショック蛋白質HSP47と相互作用する蛋白質

東京都臨床研グループ

(1) 論文発表(27件)

1. Yonehara, M., Minami, Y., Kawata, Y., Nagai, J. and Yahara, I. (1996)
Heat-induced chaperone activity of HSP90. J. Biol. Chem., 271: 2641-2645.
2. Aizawa, H., Sutoh, K. and Yahara, I. (1996). Overexpression of cofilin stimulates bundling of actin filaments, membrane ruffling and cell in Dictyostelium. J. Cell Biol. 132: 335-344.
3. Moriyama, K., Iida, K. and Yahara, I. (1996). Phosphorylation of Ser-3 of cofilin regulates its essential function of actin. Genes to Cells 1: 73-86.
4. Hatanaka, H., Ogura, K., Moriyama, K., Ichikawa, S., Yahara, I. and Inagaki, F. (1996). Tertiary structure of destrin and structural similarity between two actin-regulating protein families. Cell 85: 1047-1055.
5. Emoto, K., Kobayashi, T., Yamaji, A., Aizawa, H., Yahara, I., Inoue, K. and Umeda, M. (1996). Redistribution of phosphatidylethanolamine at the cleavage furrow of dividing cells during cytokinesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 12867-12872.
6. Yahara, I., Aizawa, H., Moriyama, K., Iida, K., Yonezawa, N., Nishida, E., Hatanaka, M. and Inagaki, F. (1996). A role of cofilin/destrin in reorganization of actin cytoskeleton in response to stresses and cell stimuli. Cell Struct. Funct. 21: 421-424.
7. Yahara, I. (1996). Introduction. In Stress-Inducible Cellular Responses (eds. by Feige, U., Morimoto, R. I., Yahara, I. and Polla, B. S.), Birkhauser, Berlin, XI-XII.
8. Aizawa, H., Sameshima, M. and Yahara, I. (1997). A green fluorescent protein-actin fusion protein dominantly inhibits cytokinesis, cell spreading, and locomotion in Dictyostelium. Cell Struct. Funct. 22: 235-345.

9. Csermely, P., Miyata, Y., Soci, C. and Yahara, I. (1997). Binding affinity of proteins to hsp90 correlates with both hydrophobicity and positive charges. A surface plasmon resonance study. *Life Sciences*, 61: 411-418.
10. Kimura, Y., Rutherford, S. L., Miyata, Y., Yahara, I., Freeman, B. C., Yue, L., Morimoto, R., and Lindquist, D. (1997). Cdc37 is a molecular chaperone with specific functions in signal transduction. *Genes & Dev.*, 11: 1775-1785.
11. Aizawa, H., Fukui, Y. and Yahara, I. (1997). Live dynamics of Dictyostelium cofilin suggests its role in remodeling actin latticework into bundles. *J. Cell Sci.*, 110: 2333-2344.
12. Yahara, I. (1997). Structure and function of the 90-kDa stress protein, HSP90. In *Molecular Chaperones in Proteins: Structure, Function, and Mode of Action*. (ed. G. Fink and Y. Goto). Marcel Dekker, Inc., New York. pp183-192.
13. Miyata, Y., Chambraud, B., Radanyi, C., Leclearc, M.-G., Yahara, I. and Baulieu, E.-E. (1997). Phosphorylation of the immunosuppressant FK506-binding protein FKBP52 by casein kinase II: Regulation of HSP90-binding activity of FKBP52. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14500-14505.
14. Yahara, I., Minami, Y., and Miyata, Y. (1998). The 90-kDa stress protein, HSP90 is a novel molecular chaperone. *Ann. NY Acad. Sci.* 851: 54-60.
15. Matsumoto, S., Ogawa, M., Kasakura, T., Shimada, Y., Mitsui, M., Maruya, M., Isohata, M., Yahara, I. and Murakami-Murofushi, K. (1998). A novel 66-kDa stress protein, p66, homologue of a yeast actin-interacting protein, AIP1. *J. Biochem.* 124: 326-331.
16. Soti, C., Radics, L., Yahara, I. and Csermely, P. (1998). Interaction of vanadate oligomers and permolybdate with the 90-kDa heat shock protein, Hsp90. *Eur. J. Biochem.* 255: 611-617.
17. Maruya, M., Sameshima, M., Nemoto, T. and Yahara, I. (1999). Monomer arrangement in HSP90 dimer as determined by decoration with N- and C-terminal region specific antibodies. *J. Mol. Biol.* 285: 903-906.
18. Iida, K. and Yahara, I. (1999). Cooperation of two actin-binding proteins, cofilin and Aip1, in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes to Cells*, 4: 21-32.
19. Aizawa, H., Katadae, M., Sameshima, M., Murofushi, K. and Yahara, I. (1999). Hyperosmotic stress-induced contraction of cortical actin bundles in Dictyostelium: Roles of cofilin and Aip1. *Genes to Cells* 4: 311-324.
20. Yahara, I. (1999). The role of HSP90 in evolution. *Genes to Cells* 4: 375-379.
21. Schnaider, T., Oikarienen, J., Ishiwatari-Hayasaka, H., Yahara, I. and Csermely, P. (1999). Interaction of Hsp90 with histone and related peptides. *Life Sci.* 65: 2417-2426.
22. Moriyama, K. and Yahara, I. (1999). Two activities of cofilin, severing and accelerating directional depolymerization of actin filaments, are differentially affected by mutations around the actin-binding helix. *EMBO J.* 18: 6752-6761.
23. Minami, Y., Kawasaki, H., Minami, M., Tanahashi, N., Tanaka, K. and Yahara, I. (2000). The protease activator PA28 is required for proper Hsp90-dependent protein folding in vitro in association with Hsc70 and Hsp40. *J. Biol. Chem.* 275: 9055-9061.
24. Miyata, Y., and Yahara, I. (2000). P53-independent association between SV40 large T antigen and the major cytosolic heat shock protein, HSP90. *Oncogene*, 19: 1477-1484.
25. Schnaider, T., Soti, C., Cheetham, M., Miyata, Y., Yahara, I. and Csermely, P. (2000) Interaction of the human DnaJ homologue, HSJ1b with the 90-kDa heat shock protein, Hsp90. *Life Sci.* 67: 1455-1465.
26. Imai, J. and Yahara, I. (2000). A role of Hsp90 in salt stress tolerance by stabilizing and regulating calcineurin. *Mol. Cell. Biol.* 20: 9262-9270.
27. Aizawa, H., Wakatsuki, S., Ishii, A., Moriyama, K., Sasaki, Y., Ohashi, K., Sekine-Aizawa, Y., Sebara-Fujisawa, A., Mizuno, K., Goshima, Y. and Yahara, I. (2001). Phosphorylation of cofilin by LIM-kinase is necessary for semaphorin 3A-induced growth cone collapse. *Nature Neuroscience*, 4: 367-373.

海外招待講演 7件
海外口頭発表 6件
国内口頭発表 20件

海外ポスター発表 9件
国内ポスター発表 16件

奈良先端大グループ

(1) 論文発表 (18件)

1. Oka, M., Kimata, Y., Mori, K., and Kohno, K.
Saccharomyces cerevisiae KAR2 (BiP) gene expression is induced by loss of cytosolic HSP70/Ssa1p through a heat shock element-mediated pathway.
J. Biochem. 121, 578-584 (1997)
2. Kimata, Y., Iwaki, M., Lim, C.R., and Kohno, K.
A novel mutation which enhances the fluorescence of green fluorescent protein at high temperature.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 232 69-73 (1997)
3. Oka, M., Nakai, M., Endo, T., Lim, C. R., Kimata, Y., and Kohno, K.
Loss of hsp70-40 chaperone activities causes abnormal nuclear distribution and aberrant microtubule formation in M-phase of *Saccharomyces cerevisiae*.
J. Biol. Chem. 273, 29727-29737 (1998)
4. Ogura, K., Kohno, K., and Tai, T.
Molecular cloning of a rat brain cDNA, with homology to a tyrosine kinase substrate, that induces galactosylceramide expression in COS-7 cells.
J. Neurochem. 71, 1827-1836 (1998)
5. Hayashi, A., Ogawa, H., Kohno, K., Gasser, S. M., and Hiraoaka, Y.
Dynamics of centromeres and telomeres during meiosis in yeast *Saccharomyces cerevisiae*.
Genes Cells 3, 587-601 (1998)
6. Kimata, Y., Lim, C. R., and Kohno, K.
S147P GFP: a less thermosensitive GFP variant.
Methods in Enzymology. Vol.302, 373-378 (1999) "Green Fluorescent Protein" Ed. By P. M. Conn, Academic Press, San Diego, CA
7. Kikuchi, N., Gohshi, T., Kawahire, S., Tachibana, T., Yoneda, Y., Isobe, T., Lim C. R., Kohno, K., Ichimura, T., Omata, S., and Horigome, T.
Molecular shape and ATP binding activity of rat p50, a putative mammalian homologue of RuvB DNA helicase.
J. Biochem. 125, 487-494 (1999)
8. Kohno, K., and Shimamoto, T.
Nucleotide excision repair assay using established cell lines.
Method in Molecular Biology. Vol.113, 337-346 (1999) "DNA repair protocols. Eukaryotic systems" Ed. D. S. Henderson, Humana Press, Totowa, NJ, USA
9. Shimada, A., Kato, S., Enjo, K., Osada, M., Ikawa, S., Kohno, K., Obinata, M., Kanamaru, R., and Ishioka, C.
The transcriptional activities of p53 and its homologue-51: similarities and differences.
Cancer Res. 12, 2781-2786 (1999)
10. Kimata, Y., Lim, C. R., Kiriya, T., Nara, A., and Kohno, K.
Mutation of the yeast e-COP gene *ANU2* causes abnormal nuclear morphology and defects in intracellular vesicular transport.
Cell Struc. Funct. 24, 197-208 (1999)
11. Kimata, Y., Higashio, H., and Kohno, K.
Impaired proteasome function rescues thermosensitivity of yeast cells lacking the coatomer subunit e-COP.
J. Biol. Chem. 275, 10655-10660 (2000)
12. Higashio, H., Kimata, Y., Kiriya, T., Hirata, A., and Kohno, K.
Sfb2p, a yeast protein related to Sec24p, can function as a constituent of COPII coats required for vesicle budding from the endoplasmic reticulum.
J. Biol. Chem. 275, 17900-17908 (2000)

13. Lim, C. R., Kimata, Y., Ohdate, H., Kokubo, T., Kikuchi, N., Horigome, T., and Kohno, K.
The *Saccharomyces cerevisiae* RuvB-like protein, Tih2p is required for cell cycle progression and RNA polymerase II-directed transcription.
J. Biol. Chem. 275, 22409-22417 (2000)
14. Iwawaki, T., Kohno, K., and Kobayashi, K.
Identification of a potential Nurr1 response element that activates the tyrosine hydroxylase gene promoter in cultured cells.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 274, 590-595 (2000)
15. Okamura, K., Kimata, Y., Higashio, H., Tsuru, A., and Kohno, K.
Dissociation of Kar2p/BiP from an endoplasmic reticulum sensory molecule, Ire1p, triggers the unfolded protein response in yeast.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 279, 445-450 (2000)
16. Kimata, Y., Ooboki, K., Nomura-Furuwatari, C., Hosoda, A., Tsuru, A., and Kohno, K.
Identification of a novel mammalian endoplasmic reticulum-resident KDEL protein using an EST database motif search.
Gene 261, 321-327 (2000)
17. Iwawaki, T., Hosoda, A., Okuda, T., Kamigori, Y., Nomura-Furuwatari, C., Kimata, Y., Tsuru, A., and Kohno, K.
Translational control by ER transmembrane kinase/ribonuclease IRE1 under ER stress.
Nature Cell Biol. 3, 158-164 (2001)
18. Lutz, W., Kohno, K., and Kumar, R.
The role of heat shock protein 70 in vitamin D receptor function.
Biochem. Biophys. Res. Commun. In press. (2001)

(2) 口頭発表

招待、口頭講演 (1 0 件)

- 1 K.Kohno, M.Nakai, T.Endo, Y.Kimata, and M.Oka (NAIST)
Hsp70-Hsp40 chaperone activities are required for the regulation of microtubule formation in mitotic phase of *S. cerevisiae*. *International Conference on Dynamics and Regulation of the Stress Response*. (Kyoto, March 9-12, 1996)
- 2 Chun Ren Lim, Hidezumi Ohdate, Tetsuro Kokubo, Tsuneyoshi Horigome, Yukio Kimata, and Kenji Kohno (NAIST)
The *Saccharomyces cerevisiae* RuvB-like protein, *TIH2/RVB2* is required for RNA polymerase II-directed transcription. *The Fourth International Meeting on AAA Proteins: Cellular Functions of AAA Proteins in Search of Common Molecular Basis*. (Kyoto, March 13-16, 2001)
- 3 K. Kohno (NAIST)
Various ER-stress responses by ER transmembrane proteins. *Gordon Research Conferences: Stress-Inducible Gene Expression*. (Connecticut, USA, July 8-13, 2001)
- 4 河野憲二 (奈良先端大)
「 GFP を用いた細胞機能の解析」 第 8 回日本サイトメトリー学会 ワークショップ「緑色蛍光蛋白質 (GFP) の細胞生物学への応用」 (金沢 1 9 9 8 年 6 月)
- 5 河野憲二 (奈良先端大)
「 GFP でみる核のダイナミクス」 第 5 2 回日本細胞生物学会 テクニカルセミナー 「細胞内のダイナミクスを探る」 (東京 1 9 9 9 年 8 月 2 7 日)
- 6 河野憲二、岩脇隆夫、細田章、神郡祐介、都留秋雄 (奈良先端大)
「小胞体ストレス応答に関わる膜キナーゼの機能解析」 第 7 3 回日本生化学会大会 ワークショップ「オルガネラからの情報発信」 (横浜 2 0 0 0 年 1 0 月 1 3 日)
- 7 河野憲二、大舘秀純、Lim Chun Ren、古久保哲朗、堀米恒好、木俣行雄 (奈良先端大)
「出芽酵母 RuvB ホモログ Tih1p/Rvbp の転写制御への関与」 第 2 3 回日本分子生物学会 ワークショップ「リング状オリゴマーを形成する AAA+ ATPase の分子機構」 (神戸 2 0 0 0 年 1 2 月 1 3 1 6 日)

- 8 河野憲二 (奈良先端大)
「小胞体ストレスセンサーIRE1 の生理機能」 第44回千里神経懇話会 (大阪 2001年1月26日)
- 9 河野憲二 (奈良先端大)
「小胞体における蛋白質の品質管理: Unfolded Protein Response を中心に」日本蛋白質科学会第1回年会ワークショップ「細胞内におけるタンパク質の成熟、移動、品質管理」 (大阪 2001年6月1日3日)
- 10 河野憲二 (奈良先端大)
「小胞体ストレスセンサーIRE1 の生理機能」 第74回日本生化学会大会 ワークショップ「シグナル伝達分子と分子シャペロン」 (京都 2001年10月25日 28日)

ポスター発表 (46件)

- 1 K. Kohno, M. Oka, T. Endo and Y. Kimata (NAIST)
Loss of hsp70 activities causes aberrant microtubule structures in M phase of *Saccharomyces cerevisiae*. International Congress of Stress (Budapest, Hungary, July, 1997)
- 2 M. Oka, M. Nakai, T. Endo, Y. Kimata and K. Kohno (NAIST)
Loss of SSA1/YDJ1 activities cause aberrant microtubules structures and function in mitotic phase of *Saccharomyces cerevisiae*. International Conference on Dynamics and Regulation of the Stress Response (Kyoto, March 9-12, 1998)
- 3 Y. Kimata and K. Kohno (NAIST)
Mutation of the yeast γ -COP gene ANU2 causes abnormal nuclear morphology and defects in intracellular vesicle transport. International Conference on Dynamics and Regulation of the Stress Response (Kyoto, March 9-12, 1998)
- 4 K. Kohno, N. Nakai, T. Endo, Y. Kimata and M. Oka (NAIST)
hsp70/hsp40 chaperone activities are require for the regulation of microtubule formation in mitotic phase of *S. cerevisiae*. Cold Spring Harbor Meeting "Molecular Chaperones and the Heat Shock Response" (Cold Spring Harbor, USA, May 6-10, 1998)
- 5 C.R. Lim, Y. Kimata and K. Kohno (NAIST)
Characterization of novel DEXH-box family genes which share a strong homology with the mammalian TBP-interacting protein. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (Third APOCB Congress) (Osaka, Senri Life Science Center, August 24-28, 1998)
- 6 M. Noda, M. Hayashi, A. Tsuru and K. Kohno (NAIST)
SV40 large T antigen promotes nuclear uptake and expression of transgene in nondividing cells. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (Third APOCB Congress) (Osaka, Senri Life Science Center, August 24-28, 1998)
- 7 M. Saito, T. Iwawaki, C. Taya, H. Yonekawa, Y. Inui, E. Mekada, A. Tsuru and K. Kohno (NAIST)
Conditional and targeted cell knockout in transgenic mice. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (Third APOCB Congress) (Osaka, Senri Life Science Center, August 24-28, 1998)
- 8 Y. Kimata, A. Nara, A. Hirata and K. Kohno (NAIST)
Mutation of the yeast γ -COP gene ANU2 causes abnormal nuclear morphology and defect in intracellular vesicle transport. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology (Third APOCB Congress) (Osaka, Senri Life Science Center, August 24-28, 1998)
- 9 Y. Kimata and K. Kohno (NAIST)
 γ -COP protects coatamer from proteolysis. Keystone Symposia "Protein folding, modification and transport in the early secretory pathway" (Copper Mountain, Colorado, USA, April 10-16, 1999)
- 10 K. Kohno, A. Hosoda, C. Nomura, T. Okuda, K. Ohboki and A. Tsuru (NAIST)
Molecular cloning of a novel type of human transmembrane kinase IRE1 responding to unfolded proteins in the ER. (Copper Mountain, Colorado, USA, April 10-16, 1999)
- 11 K. Kohno and Y. Kimata (NAIST)
Yeast γ -COP protects coatamer from proteolysis by the proteasome. Gordon Research Conferences "Molecular Membrane Biology" (Proctor Academy, Andover, NH July 4-9, 1999)
- 12 T. Iwawaki, A. Hosoda, Y. Kamigori, A. Tsuru, and K. Kohno (NAIST)

- Different physiological roles of mammalian transmembrane kinase, IRE1/ERN1 and . Cold Spring Harbor Meeting "Molecular Chaperones and the Heat Shock Response" (Cold Spring Harbor, USA, May 3-7, 2000)
- 13 K. Kohno, T. Iwawaki, A. Hosoda, Y. Kamigori, C. Furuwatari-Nomura, Y. Kimata and A. Tsuru (NAIST)
Translational control by the ER transmembrane kinase/ribonuclease IRE1 under ER stress. Gordon Research Conferences "Molecular Membrane Biology" (Proctor Academy, Andover, NH, USA, July 15-20, 2001)
 - 14 木俣行雄、野間口光治、渡辺健司、東尾浩典、河野憲二 (奈良先端大) 「nucleoporin 遺伝子 *NUP133* に変異を持つ種が酵母に見られる新たな表現型」第 13 回染色体ワークショップ (鎌倉、1996 年 1 月)
 - 15 木俣行雄、野間口光治、渡辺健司、河野憲二 (奈良先端大)
「Nucleoporin 遺伝子 *NUP133* と蛋白質核移行との関わり」第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 合同年会 (札幌、1996 年 8 月)
 - 16 岩城正治、木俣行雄、東尾浩典、都留秋雄、河野憲二 (奈良先端大)
「高温でも蛍光型になる改良型 GFP の作製」第 69 回日本生化学会大会、第 19 回日本分子生物学会年会 合同年会 (札幌、1996 年 8 月)
 - 17 齋藤美知子、岩脇隆夫、多屋長治、米川博道、乾由明、都留秋雄、木俣行雄、河野憲二 (奈良先端大)
「毒素受容体を介した条件特異的細胞ノックアウト法の開発: トランスジェニックマウスでの試み」第 49 回日本細胞生物学会大会 (1996 年 10 月、京都)
 - 18 木俣行雄、渡辺健司、野間口光治、湯川恭平、河野憲二 (奈良先端大)
「nucleoporin 遺伝子 *NUP133* 変異を含む酵母 2 重変異株で見られる核蛋白質の局在異常」第 49 回日本細胞生物学会大会 (1996 年 10 月、京都)
 - 19 木俣行雄、桐山俊夫、湯川恭平、河野憲二 (奈良先端大)
「核の形状に異常が生ずる出芽酵母変異株の解析」第 50 回日本細胞生物学会大会 (横浜、1997 年 9 月)
 - 20 岡正啓、中井正人、遠藤斗志也、木俣行雄、河野憲二 (奈良先端大)
「出芽酵母 HSP70(*Ssa1p*)の微小管形成における役割」第 50 回日本細胞生物学会大会 (横浜、1997 年 9 月)
 - 21 Lim Chun Ren、木俣行雄、竹内雅人、菊池典子、堀米恒好、河野憲二 (奈良先端大)
「出芽酵母の核膜孔関連因子 *NNP1,2* の解析」第 20 回日本分子生物学会年会 (京都、1997 年 12 月)
 - 22 木俣行雄、奈良篤樹、桐山俊夫、河野憲二 (奈良先端大)
「出芽酵母新規遺伝子 *ANU2* の変異による核の変形と小胞輸送阻害」第 20 回日本分子生物学会年会 (京都、1997 年 12 月)
 - 23 東尾浩典、木俣行雄、岡正啓、石渡有紀、河野憲二 (奈良先端大)
「小胞体ストレスで活性化される Unfolded Protein Response pathway に関する出芽酵母変異株の単離と解析」第 20 回日本分子生物学会年会 (京都、1997 年 12 月)
 - 24 東尾浩典、木俣行雄、河野憲二 (奈良先端大)
「アクチンファミリー核蛋白質 *Act3p* の変異による Unfolded Protein Response 経路の活性化」第 21 回日本分子生物学会年会 (横浜、1998 年 12 月)
 - 25 伊波英克、矢口壮一、木俣行雄、劔邦夫、河野憲二 (山梨医大、奈良先端大)
「出芽酵母様新規 GFP-tagging ベクター」第 21 回日本分子生物学会年会 (横浜、1998 年 12 月)
 - 26 藤岡陽子、木俣行雄、河野憲二 (奈良先端大)
「M 期進行に障害をもつ出芽酵母新規遺伝子変異株の分離と解析」第 21 回日本分子生物学会年会 (横浜、1998 年 12 月)
 - 27 細田章、野村千澄、岡正啓、奥田哲夫、山本千秋、河野憲二 (奈良先端大)
「小胞体から核へのシグナル伝達に関するヒト IRE1/ERN1 膜キナーゼ遺伝子の解析」第 21 回日本分子生物学会年会 (横浜、1998 年 12 月)
 - 28 大館秀純、Lim Chun Ren、木俣行雄、古久保哲朗、堀米恒好、河野憲二 (奈良先端大)

- 「AAAファミリーモチーフを持つ新奇蛋白質の基本転写制御」 第52回日本細胞生物学会大会（東京、1999年8月27日-29日）
- 29 木俣行雄、河野憲二（奈良先端大）
「 γ -COPはコートマーをプロテアソームによる分解から守る」 第52回日本細胞生物学会大会（東京、1999年8月27日-29日）
- 30 竹内雅人、木俣行雄、河野憲二（奈良先端大）
「出芽酵母（*S.cerevisiae*）BiP/Kar2pと協同作用する因子の合成致死法による探索と解析」 第52回日本細胞生物学会大会（東京、1999年8月27日-29日）
- 31 細田章、野村千澄、奥田哲夫、都留秋雄、河野憲二（奈良先端大）
「ヒトIRE1b小胞体膜キナーゼ遺伝子の解析」 第52回日本細胞生物学会大会（東京、1999年8月27日-29日）
- 32 大館秀純、Lim Chun Ren、木俣行雄、古久保哲朗、堀米恒好、河野憲二
「出芽酵母ヘリカーゼ様蛋白質 Tih2pの基本転写制御への関与」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 33 竹内雅人、木俣行雄、河野憲二（奈良先端大）
「出芽酵母（*S.cerevisiae*）BiP/Kar2pと協同作用する因子の合成致死法による探索と解析」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 34 大保木啓介、木俣行雄、野村千澄、野村慎太郎、河野憲二（奈良先端大）
「KDEL小胞体残留シグナルを持つマウス新規蛋白質 EP58」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 35 野田宗広、林理与、都留秋雄、河野憲二（奈良先端大）
「SV40Large T抗原を利用した非分裂細胞への遺伝子導入」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 36 岩脇隆夫、細田章、奥田哲夫、都留秋雄、河野憲二（奈良先端大）
「ヒトIRE1小胞体膜キナーゼはアポトシスに關与する」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 37 木俣行雄、荒井康、東尾浩典、河野憲二（奈良先端大）
「 γ -COP欠損細胞及び野生型細胞における γ -COPのproteasome依存的分解」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 38 東尾浩典、木俣行雄、河野憲二
「SEC24ホモログSFB2の多コピー発現はsec24変異株の表現型を部分的に抑圧する」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 39 都留秋雄、大館秀純、安部浩史、河野憲二（奈良先端大）
「新奇ツニカマイシン誘導性蛋白質の取得及び解析」 第22回分子生物学会年会（福岡、1999年12月7日-10日）
- 40 岩脇隆夫、神郡祐介、細田章、都留秋雄、河野憲二（奈良先端大）
「ヒトhIRE1小胞体膜キナーゼはアポトシスに關与する」 第44回（2000年度）農芸化学学会大会（東京、2000年4月2日）
- 41 岡村勝友、木俣行雄、東尾浩典、都留秋雄、河野憲二（奈良先端大）
「小胞体膜キナーゼIre1pからのBiPの解離がUnfolded Protein Responseを引き起こす」 第53回日本細胞生物学会大会（福岡、2000年10月31日-11月2日）
- 42 東尾浩典、木俣行雄、河野憲二（奈良先端大）
「SEC24ホモログSFB2の多コピー発現はsec24の変異株の表現型を部分的に抑圧する」 第53回日本細胞生物学会大会（福岡、2000年10月31日-11月2日）
- 42 Ileana C. Farcasanu, Yukio Kimata and Kenji Kohno (NAIST)
Ire1p, Pmr1p and calcineurin cooperate in relieving yeast cells from ER stress. 第23回日本分子生物学会（神戸、2000年12月13日-16日）
- 43 荒井康、東尾浩典、木俣行雄、河野憲二（奈良先端大）
「細胞質に存在する分子シャペロンの小胞輸送への影響」 第23回日本分子生物学会（神戸、2

000年12月13日 16日)

- 44 竹内雅人、木俣行雄、河野憲二(奈良先端大)
「出芽酵母(*S.cerevisiae*)BiP/Kar2p 関連因子 Rot1p の解析」 第23回日本分子生物学会 (神戸、2000年12月13日 16日)
- 45 岩脇隆夫、細田章、奥田哲夫、神郡裕介、野村千澄、都留秋雄、河野憲二(奈良先端大)
「小胞体ストレス下における IRE1 beta による翻訳抑制機構」 第23回日本分子生物学会 (神戸、2000年12月13日 16日)
- 46 大舘秀純、Lim Chun Ren、木俣行雄、古久保哲朗、松原謙一、河野憲二
(奈良先端大)
「出芽酵母 RuvB 様蛋白質 Rvb1p/Tih1p,Rvb2p/Tih2p の機能解析」 第23回日本分子生物学会 (神戸、2000年12月13日 16日)