

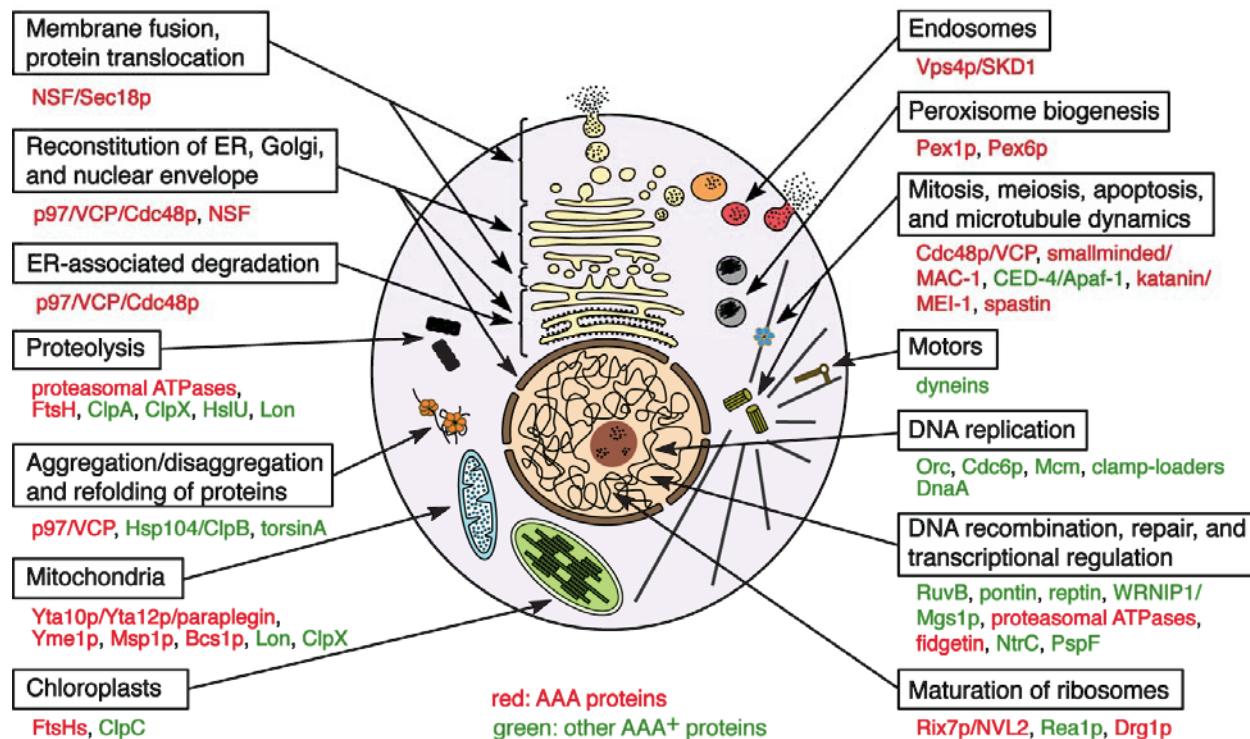
分子細胞制御分野

Department of Molecular Cell Biology

AAA ファミリータンパク質は、リング状のオリゴマーを形成し、タンパク質分解、膜融合、細胞骨格の動態、オルガネラの形成・再構築など様々な細胞機能に関わる。ATP のエネルギーを使って基質タンパク質の立体構造を解きほぐしたり、タンパク質複合体を脱会合したりする分子シャペロンである。神経変性疾患などヒト疾患に関連する AAA タンパク質が相次いで同定されている。分子細胞制御分野では、様々な AAA タンパク質の細胞機能、分子機構、ナノ動態について研究している。

AAA family proteins are involved in a variety of cellular processes including protein degradation, membrane biogenesis/fusion, dynamics of cytoskeleton, and maintenance/reconstitution of organelles. They form ring-shaped oligomers. Upon ATP hydrolysis, they unfold and translocate substrate proteins or disassemble protein complexes. Thus, they can be thought of as novel types of molecular chaperones. Recent studies have also implicated AAA proteins in a number of human genetic diseases including neurodegenerative disorders. We are investigating the cellular functions, molecular mechanisms, and nanodynamics of various AAA proteins.

Various cellular functions of AAA proteins



AAA タンパク質の多彩な細胞機能

構成員 Staff (2012.3)

| 名前 | 職名 | Name and Position |
|-----------|-----------------|--|
| 小椋 光 | 教授 | Teru Ogura, Professor |
| 山中 邦俊 | 准教授 | Kunitoshi Yamanaka, Associate Professor |
| 江崎 雅俊 | 助教 | Masatoshi Esaki, Assistant Professor |
| 一ノ瀬 千代女 | 臨床検査技師 | Chiyome Ichinose, Medical Technologist |
| 野井 健太郎 | COE リサーチ・アソシエイト | Kentaro Noi, COE Research Associate |
| 城島 愛 | 大学院生 | Ai Johjima, Graduate Student |
| 鬼武 彰宜 | 大学院生 | Akinobu Onitake, Graduate Student |
| 澤村 理英 | 大学院生 | Rie Sawamura, Graduate Student |
| 有田(森岡) 健一 | 大学院生 | Ken-ichi Arita-Morioka, Graduate Student |
| 村山 佑樹 | 大学院生 | Yuki Murayama, Graduate Student |
| 矢野 瑞穂 | 研究支援者 | Mizuho Yano, Technical Assistant |

元在籍者 Staff in the past (2008.4~2012.3)

| 名前 | Name | 在籍期間 | 在籍時職名 | 転出先 |
|--------|------------------|--|---------------------------------|-----------|
| 笹川 洋平 | Yohei Sasagawa | 2005.4.1-2008.12.31 | 文部科研研究員 | 理化学研究所 |
| 錦織 伸吾 | Shingo Nishikori | 2005.4.1-2006.3.31 2006.4.1-2009.3.31 | 産学官連携研究員 学振特別研究員 | シカゴ大学 |
| 杉本 真也 | Shinya Sugimoto | 2008.4.1-2010.3.31 | 学振特別研究員 | 東京慈恵会医科大学 |
| 唐田 清伸 | Kiyonobu Karata | 2009.7.1-2010.9.30 | 文部科研研究員 | 千葉大学 |
| 笹川 綿子 | Yuko Sasagawa | 2006.4.1-2007.3.31 2007.4.1-2008.3.31 2008.4.1-2009.3.31 | 特定事業研究員 文部科研研究員 文部科研技術支援者 | 理化学研究所 |
| 石躍 由佳 | Yuka Ishiodori | 2004.4.1-2009.12.31 2010.1.1-2010.3.31 | 大学院生 文部科研研究員 | 岡山大学 |
| 西園 昌代 | Masayo Nishizono | 2004.4.1-2010.3.31 | 大学院生 | |
| 村本 賢志 | Kenji Muramoto | 2007.4.1-2009.3.31 | 大学院生 | |
| 田中 匠 | Takumi Tanaka | 2008.4.1-2010.3.31 | 大学院生 | 日立電子サービス |
| 大津 佐千子 | Sachiko Otsu | 2008.8.1-2011.12.31 | 文部科研技術支援者 | 生命科学研究所 |



鬼武 野井 山中 小椋 村山 江崎 持田
(大学院先導機構・特任助教)

矢野 城島 澤村 一ノ瀬 有田

研究概略 Projects

AAA ファミリータンパク質は、Walker 型 ATPase で、リング状 6 量体を形成して機能する。タンパク質やその複合体の立体構造をエネルギー依存的に変換する分子シャペロンである。真正細菌からヒトに至るまで普遍的に存在し、真核生物では酵母からヒトまで 20 数個のほぼ同じセットの AAA タンパク質が存在する。

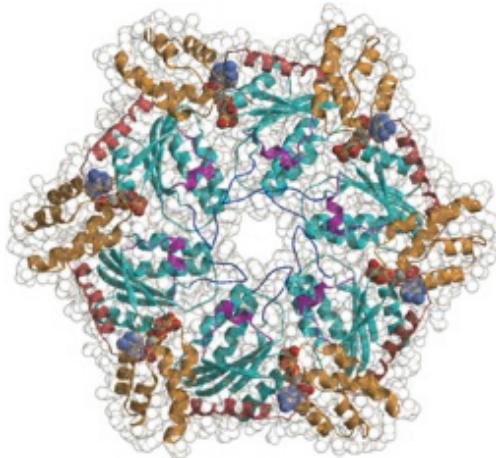


図 1. AAA タンパク質のリング状 6 量体構造

私たちは AAA ファミリータンパク質の共通分子基盤と多彩な細胞機能の解明をめざしている。近年、ヒト遺伝性疾患に関わる AAA タンパク

Various reactions mediated by AAA proteins

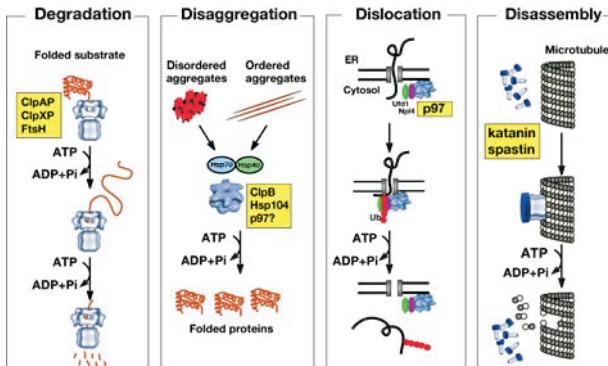


図 2. AAA タンパク質の基質構造変換作用

質が次々に同定されてきた。ペルオキシソーム病に関わる Pex1p と Pex6p、遺伝性痙性対麻痺（hereditary spastic paraplegia）に関わる paraplegin と spastin、脊髄小脳変性症 28 型や痙性失調ニューロパチー症候群に関わる AFG3L2、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis）や骨パジエット病と前頭側頭葉型認知

Diseases caused by mutations of AAA/AAA+ proteins

Human diseases

| | |
|---------------------|---|
| AAA proteins | |
| Pex1p, Pex6p | Peroxisome disorders (Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy, infantile Refsum disease) |
| Paraplegin | Hereditary spastic paraparesis (AR-HSP) |
| Spastin | Hereditary spastic paraparesis (AD-HSP) |
| p97/VCP | Familial inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
| BCS1L | Mitochondrial complex III deficiency, GRACILE syndrome, Björnstad syndrome |
| AFG3L2 | Spinocerebellar atrophy type 28 (SCA28), Spastic ataxia neuropathy syndrome |

AAA+ proteins

| | |
|--------------------|---|
| Torsin A | Early onset torsin dystonia |
| Axonemal dynein | Primary ciliary dyskinesia (PCD), Kartagener syndrome |
| Cytoplasmic dynein | Lissencephaly (Miller-Dieker lissencephaly) |
| Mysterin/RNF213 | Moyamoya disease |
| ORC1, ORC4, CDC6 | Meier-Gorlin syndrome |

図 3. AAA タンパク質に起因する疾患

症を伴う封入体筋炎（IBMPFD）に関わる p97/VCP、ジストニアに関わる torsinA、呼吸鎖複合体 III 不全症、GRACILE 症候群及び Björnstad 症候群に関わる BCS1L、原発性線毛ジスケネジア・カルタゲナー症候群に関わる dynein、もやもや病に関わる Mysterin、マイヤー・ゴーリン症候群に関わる ORC, CDC6 などである。これらの遺伝性疾患に関連した AAA タンパク質に注目して細胞機能と分子機構を解析している。

1. AAA ファミリー ATPase の分子機構の解明
AAA プロテアーゼ FtsH の AAA ATPase ドメインの結晶構造を解き、ATP 加水分解活性機構について、「分子間触媒」モデルを明らかにした。アンフォールドした基質タンパク質をこの孔から通過させるという「糸通し」モデルを提唱している。FtsH によるモデル基質フラボドキシンの分解効率とフラボドキシンの物理的安定性には、負の相関があることを Zaragoza 大学の Sancho 研究室との共同研究で明らかにした (Ayuso-Tejedor et al., 2010)。

微小管切断酵素 spastin・katanin の 6 量体リング構造の中央の孔に位置する保存された芳香族残基を含むポアモチーフや周辺の塩基性残基が機能に重要であることを証明した (Ogura et al., 2008; Matsushita-Ishiodori et al., 2009)。

p97 (ヒトでは VCP、線虫では CDC-48、酵母では Cdc48p) は、N 末端ドメインと 2 つの相同的な AAA ATPase ドメイン (D1 と D2) からなる

ホモ 6 量体である。N 末端ドメインには基質タンパク質やアダプタータンパク質が結合し、D1 ドメインは弱い ATPase 活性を示すが、その ATPase 活性は機能に必須ではなく、6 量体形成に重要である (Esaki & Ogura, 2010)。一方、D2 ドメインは高い ATPase 活性を示し、正の協働性がある。この D2 の ATPase 活性の正の協働性は、D1 のヌクレオチド状態による制御を受け、p97 の機能に重要であることを明らかにした (Nishikori et al., 2011)。



図 4. p97 の ATP 加水分解機構と細胞増殖能

2. AAA タンパク質の作用のナノ動態観察
AAA タンパク質およびその基質の動的変化を金沢大学の安藤研究室が開発した高速原子間力顕微鏡を用いて観察している。ATP 加水分解のサイクルで、p97 がどのような構造変化をするか、高速 AFM で観察したところ、ATP 存在下で、N-D1 リングが D2 リングに対して、25° 時計回りに回転し、すぐに元の位置に戻るという構造変化を繰り返し起こすことが分かった。変異体を用いた解析から、この構造変化には ATP の結合が必須で、加水分解は必要ないことを明らかにした。このように p97 が“ブルブルと”振動するような運動をすることは、あとで述べるように、p97 がタンパク質複合体を脱会合する活性を持つことと関連して興味深い。

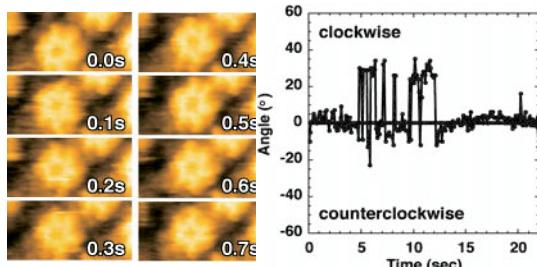


図 5. p97 の連続 AFM 画像（左）と対称軸の経時的变化（右）

3. AAA タンパク質の細胞機能

線虫の p97 ホモログ CDC-48.1 と CDC-48.2:p97 ホモログは、細胞分裂後的小胞体、ゴルジ体、核膜の再構築に働くほか、ユビキチン・プロテアソーム系や小胞体関連分解 (ERAD) など様々

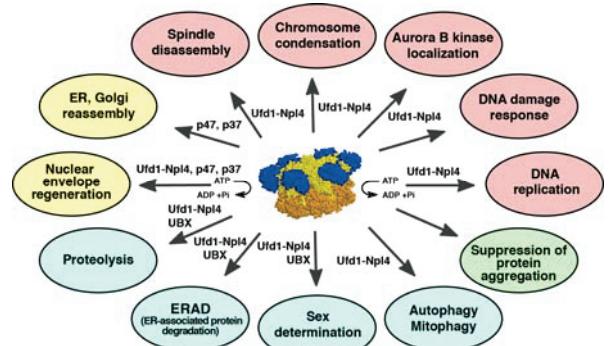


図 6. 多機能 AAA タンパク質 p97

な細胞機能に関与している。アポトーシスへの関与やポリグルタミン結合能なども指摘されている。多数のアダプタータンパク質が p97 に結合して、これらの多彩な機能が発揮される。ヒト p97 ホモログ VCP は ALS や IBMPFD の原因因子として同定されている。線虫には、p97 ホモログが 2 個存在し、機能が重複する必須因子であることを証明している。小胞体関連分解、性決定 (Sasagawa et al., 2009)、精子形成 (Sasagawa et al., 2010)、染色体凝縮、ポリグルタミン凝集体形成 (Nishikori et al., 2008) などにおける p97 の役割を明らかにした。性決定においては、p97 は CUL-2 複合体と結合し、性決定因子 TRA-1 のポリユビキチン化を促進し、ATP 依存的に複合体を脱会合して、ポリユビキチン化 TRA-1 をプロテアソームに受け渡す。

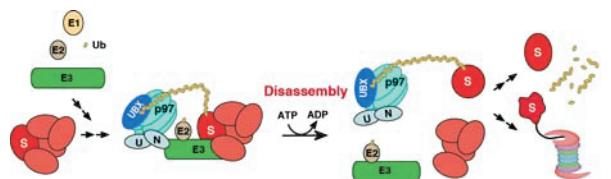


図 7. p97 による性決定因子 TRA-1 の分解制御

線虫の *fidgetin* ホモログ FIGL-1：マウスの頭部（特に内耳や眼）の形成が異常となる *fidget* 変異の原因因子として同定された *fidgetin* の線虫のホモログ FIGL-1 について解析し、FIGL-1 が翻訳後修飾因子 SUMO と特異的に相互作用することを明らかにした (Onitake et al., in press)。Fidgetin と SUMO はともにマウスで口唇裂・口蓋裂、小眼症・無眼症などの発症に関わる因子である。口唇・口蓋、眼や内耳の形成に関わる複数の転写因子が SUMO 化されることが分かっている。Fidgetin は SUMO 化転写因子を制御してこれらの疾患に関わる可能性が示唆された。

酵母の BCS1L ホモログ Bcs1p と p97 ホモログ Cdc48p: BCS1L はミトコンドリアの呼吸鎖複合体 III の会合に必要で、Rieske 鉄イオウタンパク質を複合体に挿入するシャペロンと考えられている。ヒト BCS1L 変異は、GRACILE 症候群などの重篤な疾患を引き起こす。酵母を用いた遺伝的解析により、Bcs1p の N 末端の膜間配列が機能に重要であることを明らかにしている。BCS1L/Bcs1p は上に述べたポアモチーフをもたない点において興味深い。Bcs1p が、どのように基質に作用し、いかにして細胞機能を発揮するのかを解析している。

酵母の p97 ホモログ Cdc48p が、ミトコンドリアの形態形成と維持に重要であることを見つけ、そのミトコンドリア外膜タンパク質の分解系での役割について解析している (Esaki & Ogura, in press)。

4. AAA タンパク質とアミロイド線維

ヒト p97 ホモログ VCP の変異によって発症する ALS や IBMPFD では、細胞内に RNA 結合核タンパク質 TDP-43 の不定形の凝集体やアミロイド線維が異常に蓄積する。VCP が TDP-43 に直接作用してこれらの凝集体形成を制御している可能性について検討し、ATP 非存在下で VCP が TDP-43 凝集体に結合すること、ATP 存在下では結合しないことを明らかにし、AFM 観察で、VCP は TDP-43 のアミロイド線維に選択的に結合し、不定形の凝集体にはほとんど結合しないことを明らかにした。VCP が TDP-43 アミロイド線維に ATP 依存的にどのような作用をするのかを調べている。また、TDP-43 以外の様々な病原性アミロイド線維にも VCP が結合するかどうか調べている。

比較対象として、すでに脱凝集活性が証明されている Hsp104, ClpB についても解析している。また、アミロイド線維を形成する細菌の細胞質タンパク質をスクリーニングし、ポリヌクレオチドホスホリラーゼ PNPase を同定した。PNPase は ADP 存在下でアミロイド線維を形成する。

AAA family proteins are a subfamily of the Walker-type ATPases. Their functional architecture is a hexameric ring with a central pore. Recent

studies have indicated that they represent a novel class of molecular chaperones, which unfold proteins and disassemble protein complexes. They are highly conserved from prokaryotes to humans. Interestingly, the number of AAA members and their functional distribution are similar in eukaryotes as diverse as yeast, worms, flies, and humans. We are interested in elucidating whether there is a common molecular mechanism underlying the diverse functions of the family members. Some AAA proteins are involved in human genetic diseases, e.g., Pex1p and Pex6p in peroxisome diseases, paraplegin and spastin in hereditary spastic paraparesis (HSP), AFGL3 in spinocerebellar atrophy type 28, p97/VCP in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD), torsinA in early-onset dystonia, BCS1L in respiratory complex III deficiency, GRACILE (growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactacidosis, and early death) syndrome and Björnstad syndrome, dyneins in primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome, mysterin in moyamoya disease, and ORC and CDC6 in Meier-Gorlin syndrome. We have studied the molecular mechanisms and cellular functions of several AAA family proteins, especially those related to human genetic diseases.

1. Common molecular basis of the AAA family ATPases

We solved the crystal structure of the ATPase domain of *Escherichia coli* FtsH, and proposed an inter-subunit catalysis mechanism for ATP hydrolysis by the AAA ATPase based on the crystal structure and *in vitro* studies using mutants of FtsH and the *Caenorhabditis elegans* fidgetin homologue FIGL-1. We have investigated degradation of native and engineered substrate proteins by FtsH. Using a model substrate, apo-flavodoxin, we have demonstrated that there is inverse correlation between physical stability and proteolytic efficiency of flavodoxin (Ayuso-Tejedor et al., 2010).

Katanin and spastin are AAA proteins, which possess microtubule-severing activity. It should be interesting to ask whether or not the pore of these AAA proteins is also functionally important. We have found that conserved aromatic and basic amino acid residues in the pore region of the *C. elegans* spastin homologue, SPAS-1, and sea urchin katanin are important for microtubule-severing (Ogura et al., 2008; Matsushita-Ishiodori et al., 2009).

p97 (also known as VCP in human, CDC-48 in *C. elegans*, and Cdc48p in yeasts) consists of the

N-terminal domain and two homologous AAA ATPase domains, D1 and D2. The N domain binds to substrates and adaptor proteins. D1 exhibits weak ATPase activity, which is not essential for viability (Esaki & Ogura, 2010). D1 is essential for hexamerization of p97. On the other hand, D2 exhibits major ATPase activity, which is positively cooperative. The cooperativity of D2 ATPase activity is affected by the nucleotide state of D1 and is required for essential functions of p97 (Nishikori et al., 2011).

2. Nanodynamics imaging of AAA proteins in action by high-speed atomic force microscopy
 Dynamic movements of AAA proteins and their complexes with substrates are also being analyzed by high-speed atomic force microscopy as part of collaboration with T. Ando (Kanazawa Univ.). To understand the molecular mechanism of p97, we visualize conformational changes of *C. elegans* p97 homologue CDC-48.1 hexamers, using high-speed atomic force microscopy. In the presence of ATP, the N-D1 ring repeatedly rotates ~25° clockwise relative to the D2 ring. Mutational analysis reveals that this rotation is induced by ATP-binding to the D2 domain. It has been suggested that p97 promotes segregation of substrate proteins and disassembly of protein complexes. Repeated back and forward rotational movements of p97 may account for, at least in part, mechanical force in such processes.

3. Cellular functions of AAA proteins

p97 homologues in *C. elegans* (CDC-48.1 and CDC-48.2): p97 is a multifunctional AAA protein, which is involved in the reconstitution of endoplasmic reticulum (ER), Golgi apparatus, and nuclear envelope, the ubiquitin-proteasome pathway, and ER-associated degradation (ERAD). It is also implicated in apoptosis and polyglutamine diseases. Mutations in human p97 homologue VCP cause ALS and IBMPFD. RNAi assays of *C. elegans* p97 homologues, CDC-48.1 and CDC-48.2, have revealed that simultaneous disruption of both genes is lethal at the embryo stage. We have revealed the roles of *C. elegans* p97 homologues in ERAD, sex determination, spermatogenesis (Sasagawa et al., 2010), chromosome condensation, and aggregation of polyglutamine repeats (Nishikori et al., 2008). In the sex determination mechanism, p97 binds to the CUL-2 complex, accelerates polyubiquitination of TRA-1, the key determinant of sex, disassemble the complex in an ATP-dependent manner to pass the polyubiquitinated TRA-1 to the 26S proteasome for degradation.

The fidgetin homologue (FIGL-1) in *C. elegans*:

Fidgetin has been identified as a causative factor of the ‘fidget’ phenotype in mice, which is characterized by reduced or absent semicircular canals and small eyes. We have found that FIGL-1 specifically interacts with SUMO (small ubiquitin-related modifier), which is a posttranslational modification factor (Onitake et al., in press). Mutations in fidgetin and SUMO cause cleft lip and/or palate and anophthalmia in mice. Transcription factors involved in development of lip, palate, eye, and inner ear are known to be SUMOylated. An attractive hypothesis is that fidgetin regulates activity of SUMOylated transcription factors, which are involved in development of these organs.

BCS1L and p97 homologues (Bcs1p and Cdc48p) in yeast: BCS1L is involved in the assembly of complex III of the respiratory chain in mitochondria, presumably inserting Rieske Fe/S protein into precursors to assemble complex III. Genetic analysis has revealed that the N-terminal intermembrane segment of Bcs1p as well as the AAA ATPase domain is important for its function. It is interesting that BCS1L lacks a conserved pore motif, raising the question how it operates the assembly of complex III as a chaperone.

Cdc48p is important for morphology and maintenance of mitochondria (Esaki & Ogura, in press). Its role in the degradation pathway of ubiquitinated outer membrane proteins in mitochondria is being studied.

4. AAA proteins and amyloid filaments

Muscular and neuronal cells of ALS and IBMPFD patients contain abnormal aggregates of TAR-DNA binding protein 43 (TDP-43), an RNA-binding nuclear protein. We have investigated the possibility that VCP interacts with TDP-43 to modulate aggregate formation. It has been indicated that VCP binds to TDP-43 aggregates in the absence of ATP, and that this interaction is not observed in the presence of ATP. Effects of VCP on amyloid fibrils are being investigated. We are also studying binding of VCP to various amyloid fibrils related to human neurodegenerative diseases.

We have also studied Hsp104 and ClpB, both of which have been demonstrated to have disaggregation ability, in comparison with VCP. In addition, we have screened bacterial polynucleotide phosphorylase, PNPase, as an amyloidogenic cytoplasmic protein. PNPase has been shown to form amyloid fibrils in an ADP-dependent manner.

論文目録 Publications

1. Ogura, T., Matsushita-Ishiodori, Y., Johjima, A., Nishizono, M., Nishikori, S., Esaki M., and Yamanaka. K. From the common molecular basis of the AAA protein to various energy-dependent and -independent activities of AAA proteins. *Biochem. Soc. Trans.* 36, 68-71, 2008.
2. Okuno, T., and Ogura, T. FtsH protease, a eubacterial membrane-bound AAA protease. In **ATP-dependent proteases** (Research Signport, ed. E. Kutejova) pp.87-114, 2008.
3. Yamauchi, S., Higashitani, N., Otani, M., Higashitani, A., Ogura, T., and Yamanaka, K. Involvement of HMG-12 and CAR-1 in the *cde-48.1* expression of *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 318, 348-359, 2008.
4. Nishikori, S., Yamanaka, K., Sakurai, T., Esaki, M., and Ogura, T. p97 homologs from *C. elegans*, CDC-48.1 and CDC-48.2, suppress the aggregate formation of huntingtin exon1 containing expanded polyQ repeat. *Genes Cells* 13, 827-838, 2008.
5. Matsushita-Ishiodori, Y., Yamanaka, K., Hashimoto, H., Esaki, M., and Ogura, T. Conserved aromatic and basic amino acid residues in the pore region of *C. elegans* spastin play critical roles in microtubule-severing. *Genes Cells* 14, 925-940, 2009.
6. Sasagawa, Y., Otani, M., Higashitani, N., Higashitani, A., Sato, K., Ogura, T., and Yamanaka, K. *Caenorhabditis elegans* p97 controls germline-specific sex determination by controlling TRA-1 level in a CUL-2-dependent manner. *J. Cell Sci.* 122, 3663-3672, 2009.
7. Esaki, M., and Ogura, T. ATP-bound form of the D1 AAA domain inhibits an essential function of Cdc48p/p97. *Biochem. Cell Biol.*, 88, 109-117, 2010.
8. Sugimoto, S., Yamanaka, K., Nishikori, S., Miyagi, A., Ando, T., and Ogura, T. AAA⁺ chaperone ClpX regulates dynamics of prokaryotic cytoskeletal protein FtsZ. *J. Biol. Chem.* 285, 6648-6657, 2010.
9. Yamamoto, D., Uchihashi, T., Kodera, N., Yamashita, H., Nishikori, S., Ogura, T., Shibata, M., and Ando, T. High-speed atomic force microscopy techniques for observing dynamic biomolecular processes. *Methods Enzymol.*, 475, pp. 541-564, 2010.
10. Ayuso-Tejedor, S., Nishikori, S., Okuno, T., Ogura, T., and Sancho, J. FtsH cleavage of non-native conformations of proteins. *J. Struct. Biol.* 171, 117-124, 2010.
11. Sasagawa, Y., Yamanaka, K., Saito-Sasagawa, Y., and Ogura, T. *C. elegans* UBX cofactors for CDC-48/p97 control spermatogenesis. *Genes Cells* 15, 1201-1215, 2010.
12. Nishikori, S., Esaki, M., Yamanaka, K., Sugimoto, S., and Ogura, T. Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for essential functions. *J. Biol. Chem.*, 286, 15815-15820, 2011.
13. Yamanaka, K., Sasagawa, Y., and Ogura, T. Recent advances in p97/VCP/Cdc48 cellular functions. *Biochim. Biophys. Acta* 1823, 130-137, 2012.
14. Ogura, T., Okuno, T., Suno, R., and Akiyama, Y. FtsH protease. In **Handbook of Proteolytic Enzymes, 3rd edition**, N. Rawlings and G. Salvesen (ed.) Elsevier Ltd., in press.
15. Okuno, T., and Ogura, T. FtsH protease-mediated regulation of various cellular functions. In **General and regulatory proteolysis**. D. A. Dougan (ed.) Springer SBM, in press.
16. Onitake, A., Matsushita-Ishiodori, Y., Johjima, A., Esaki, M., Ogura, T., and Yamanaka, K. The C-terminal α -helix of SPAS-1, a *Caenorhabditis elegans* spastin homologue, is crucial for microtubule severing. *J. Struct. Biol.*, in press.
17. Esaki, M., and Ogura, T. Cdc48p/p97-mediated regulation of mitochondrial morphology is Vms1p-independent. *J. Struct. Biol.*, in press.

18. Onitake, A., Yamanaka, K., Esaki, M., and Ogura, T. *Caenorhabditis elegans* fidgetin homolog FIGL-1, a nuclear-localized AAA ATPase, binds to SUMO. *J. Struct. Biol.*, in press.
19. 山中邦俊. p97. 蛋白質核酸酵素 (増刊「キーワード: 蛋白質の一生」(遠藤斗志也, 小椋光, 永田和宏, 森和俊, 田口英樹, 吉田賢右 (編)) 53, 1074, 2008.
20. 小椋光. AAA+蛋白質. 蛋白質核酸酵素 (増刊「キーワード: 蛋白質の一生」(遠藤斗志也, 小椋光, 永田和宏, 森和俊, 田口英樹, 吉田賢右 (編)) 53, 1022, 2008.
21. 小椋光. シグマ因子. 蛋白質核酸酵素 (増刊「キーワード: 蛋白質の一生」(遠藤斗志也, 小椋光, 永田和宏、森和俊, 田口英樹、吉田賢右 (編)) 53, 937, 2008.
22. 笹川綿子, 笹川洋平, 山中邦俊, 小椋光. モデル生物の選択における利点と限界. 医学のための細胞生物学 (永田 和宏, 塩田 浩平 (編)) (南山堂) , pp. 270-272, 2009.
23. 小椋光, 中尾光善, 兼昭苑, 西中村隆一. 「発生医学の共同研究拠点」の船出 -日本で唯一「発生医学」を標榜する文部科学大臣認定拠点- 再生医療, 11(8), 17-22, 2009.
24. 小椋光. 60兆の細胞が織りなす造形美 -ヒトのからだの不思議- 熊本大学ブックレット 知のフロンティア講座8 熊本日々新聞社, 2010.

学会発表目録 Meeting Presentations

1. Matsushita-Ishiodori, Y., Esaki, M., Yamanaka, K., and Ogura, T. Analysis of microtubule severing by the *C. elegans* homologue SPAS-1, a member of AAA proteins. 48th ASCB Annual Meeting, 13-17 December 2008 San Francisco, USA.
2. Esaki, M., Nishikori, S., Yamanaka, K., and Ogura, T. Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for cell viability. 48th ASCB Annual Meeting, 13-17 December 2008 San Francisco, USA.
3. Ogura, T., Nishikori, S., Yamanaka, K., and Esaki, M. Roles of p97/VCP, a multifunctional AAA chaperone, in protein oligomerization and aggregation in neurodegenerative diseases. BIT Life Sciences' 2nd Annual Protein and Peptide Conference (PepCon-2009), 2-4 April 2009 Seoul, South Korea.
4. Yamanaka, K., Sasagawa, Y., and Ogura, T. *C. elegans* p97/CDC-48^{UFD-1-NPL-4} controls germline specific sex determination by regulating CUL-2-mediated TRA-1 degradation. 8th International Conference on AAA Proteins, 12-16 July 2009 Toronto, Canada.
5. Sugimoto, S., Wachi, M., Yamanaka, K., and Ogura, T. Remodeling of cell division protein FtsZ by AAA⁺ chaperone ClpX from *E. coli*. 8th International Conference on AAA Proteins, 12-16 July 2009 Toronto, Canada.
6. Esaki, M., Nishikori, S., Yamanaka, K., and Ogura, T. Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for cell viability. 8th International Conference on AAA Proteins, 12-16 July 2009 Toronto, Canada.
7. Ogura, T., Matsushita-Ishiodori, Y., Yamanaka, K., Nishikori, S., and Esaki, M. Molecular mechanisms of homologs of spastin and p97/VCP related to human genetic disorders. 8th International Conference on AAA Proteins, 12-16 July 2009 Toronto, Canada.
8. Nishikori, S., Esaki, M., Yamanaka, K., Sugimoto, S., and Ogura, T. Positive cooperativity of the p97 AAA ATPase is critical for the function. 23rd annual symposium of the protein society "PROTEINS IN MOTION", 25-29 July 2009, Boston, USA.

9. Ogura, T., Sasagawa, Y., and Yamanaka, K. Cellular functions of p97, a multifunctional AAA chaperone. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, 6-9 October, 2009, Sapporo, Japan.
10. Sugimoto, S., Miyagi, A., Ando, T. and Ogura, T. Single-molecule analysis of dynamics of bacterial cytoskeletal protein FtsZ by high-speed AFM. JST/CREST International Symposium Watching Biomolecules in Action; Single Molecule Biology Symposium 2nd Kanazawa Bio-AFM Workshop, 15-17 December, 2009 Osaka, Japan.
11. Yamanaka, K., Sasagawa, Y., and Ogura, T. *C.elegans* CDC-48/p97 controls germline-specific sex determination. BIT Life Sciences' 3rd Annual Protein and Peptide Conference (PepCon-2010), 21-23 March 2010 Beijing, China.
12. Ogura, T. Roles of p97, a multifunctional AAA chaperone, in *C. elegans* development. Academia Sinica-Kumamoto University Joint Conference on Organogenesis, B1C Auditorium, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, 8-9 April, 2010 Taipei, Taiwan.
13. Sugimoto, S., Araki, N., Mogk, A., Bukau, B., and Ogura, T. Nucleotide-dependent formation of amyloid-like aggregates of *Escherichia coli* cytoplasmic proteins. The 3rd International Symposium on Protein Community, 13-16 September, 2010, Nara, Japan.
14. Noi, K., Yamamoto, D., Ando, T., and Ogura, T. Characterization of dynamic movements of the p97 AAA ATPase using high-speed atomic force microscopy. The 3rd International Symposium on Protein Community, 13-16 September, 2010, Nara, Japan.
15. Esaki, M., and Ogura, T. Cooperative ATPase activity of p97/CDC48p controls mitochondrial morphology. The 3rd International Symposium on Protein Community, 13-16 September, 2010, Nara, Japan.
16. Yamanaka, K., Sasagawa, Y., Murayama, Y., and Ogura, T. Involvement of *C. elegans* p97-cofactor complexes in sex determination. The 3rd International Symposium on Protein Community, 13-16 September, 2010, Nara, Japan.
17. Esaki, M., and Ogura, T. Mutations in p97/Cdc48p affect mitochondrial morphology. 2011 Keystone Symposia Conference: AAA+ and Related ATP-Driven Protein Machines: Structure, Function and Mechanism, 20-24 March, 2011, Tahoe City, USA.
18. Sasagawa, Y., Ogura, T., and Yamanaka, K. CDC-48/p97 is required for meiotic chromosome segregation in *C. elegans*. 18th International *C. elegans* Meeting, 22-26 June, 2011, UCLA, USA.
19. Murayama, Y., Sasagawa, Y., Ogura, T., and Yamanaka, K. Characterization of cellular functions of UFD-2 and UFD-3, C-terminal adaptors for CDC-48, in *C. elegans*. 18th International *C. elegans* Meeting, 22-26 June, 2011, UCLA, USA.
20. Sawamura, R., Esaki, M., and Ogura, T. Role of Bcs1p, a mitochondrial inner membrane AAA protein, in the respiratory chain complex III assembly. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, 8-9 September, 2011, Kumamoto, Japan.
21. Onitake, A., Esaki, M., Yamanaka, K., and Ogura, T. Characterization of a fidgetin homologue, a member of AAA proteins, in *C. elegans*. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, 8-9 September, 2011, Kumamoto, Japan.
22. Johjima, A., Esaki, M., Uchihashi, T., Ando, T., and Ogura, T. Molecular mechanism of microtubule-severing by the AAA chaperone katanin. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, 8-9 September, 2011, Kumamoto, Japan.

23. Noi, K., Yamamoto, D., Nishikori, S., Arita-Morioka, K., Ando, T., and Ogura, T. Observation and characterization of ATP-dependent dynamic movements of the p97 AAA ATPase using high-speed atomic force microscopy. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, 8-9 September, 2011, Kumamoto, Japan.
24. Karata, K., Yoshimoto, N., and Ogura, T. DNA polymerase V in *E. coli*. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine-Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, 8-9 September, 2011, Kumamoto, Japan.
25. Murayama, Y., Yamanaka, K., Sasagawa, Y., Esaki, M., and Ogura, T. Antagonistic control of CDC-48 by C-terminal adaptors UFD-2 and UFD-3 in *C. elegans*. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
26. Sawamura, R., Esaki, M., and Ogura, T. Role of Bcs1p in the respiratory chain complex III assembly. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
27. Sasagawa, Y., Ogura, T., and Yamanaka, K. Analysis of CDC-48/p97 on the meiotic chromosome segregation in *C. elegans*. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
28. Onitake, A., Yamanaka, K., Esaki, M., and Ogura, T. Regulation of cellular functions of sumoylated proteins by fidgetin. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
29. Noi, K., Yamamoto, D., Nishikori, S., Arita-Morioka, K., Ando, T., and Ogura, T. Observation and characterization of dynamic ATP-dependent movements of p97 AAA ATPase using high-speed atomic force microscopy. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
30. Esaki, M., and Ogura, T. A ubiquitin-selective AAA chaperone Cdc48p/p97 regulates mitochondrial morphology. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
31. Ogura, T., Noi, K., Arita-Morioka, K., Esaki, M., Murayama, Y., and Yamanaka, K. Multiple aspects of multifunctional p97. 9th International Conference on AAA Protein, 6-11 November, 2011, Kumamoto Japan.
32. 錦織伸吾, 山中邦俊, 江崎雅俊, 小椋光. 線虫由来 p97 ホモログ CDC-48.1 の ATP 加水分解機構の解析. 第 8 回日本蛋白質科学年会、6月 10 日-12 日、2008、東京.
33. 笹川洋平, 山中邦俊, 小椋光. UBX ファミリータンパク質は、精子形成過程、卵母細胞形成過程、初期胚発生における細胞極性を制御する. 第 60 回日本細胞生物学会大会、6月 29 日-7 月 1 日、2008、横浜.
34. 杉本真也. 大腸菌 GrpE と細胞分裂の関連性について. 若手ワークショップ@検見川、特定領域研究「タンパク質の社会」、9月 25 日-9 月 27 日、2008、検見川.
35. 江崎雅俊. p97 の ATP 加水分解の協同性は細胞機能に必須である. 若手ワークショップ@検見川、特定領域研究「タンパク質の社会」、9月 25 日-9 月 27 日、2008、検見川.
36. 鬼武彰宣. 線虫 fidgetin ホモログ FIGL-1 の細胞機能における SUMO の関与. 第 31 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2008、神戸.
37. 松下(石躍)由佳, 江崎雅俊, 山中邦俊, 小椋光. AAA タンパク質 spastin の線虫ホモログ SPAS-1 による微小管切断機構の解析. 第 31 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2008、神戸.
38. 山中邦俊, 笹川洋平, 小椋光. p97/CDC-48.1 による線虫生殖細胞の性決定の制御. 第 31 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2008、神戸.
39. 松下(石躍)由佳, 吉永壮佐, 山中邦俊, 小椋光, 寺沢宏明. 微小管切断 AAA タンパク質 spastin の線虫ホモログ SPAS-1 の微小管結合ドメインの構造解析. 第 9 回日本蛋白質科学年会、5 月 20 日-22 日 2009、熊本.

40. 杉本真也, 和地正明, 小椋光. 大腸菌 AAA⁺シャペロン ClpX による細胞分裂関連タンパク質 FtsZ のリモデリング. 第 9 回日本蛋白質科学年会、5月 20 日-22 日 2009、熊本.
41. 江崎雅俊, 錦織伸吾, 山中邦俊, 小椋光. p97/VCP とタンパク質凝集体. 第 9 回日本蛋白質科学年会、ワークショップ AAA ファミリー蛋白質と疾患 5 月 20 日-22 日 2009、熊本.
42. 江崎雅俊, 錦織伸吾, 山中邦俊, 小椋光. Positive Cooperativity of the p97 AAA ATPase is Critical for Cell Viability. 第 32 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2009、横浜.
43. 鬼武彰宣, 江崎雅俊, 山中邦俊, 小椋光. SUMO 化タンパク質と特異的に相互作用する線虫 fidgetin ホモログ FIGL-1 の細胞機能. 第 32 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2009、横浜.
44. 松下(石躍)由佳, 吉永壮佐, 山中邦俊, 小椋光, 寺沢宏明. NMR による AAA タンパク質 spastin の線虫ホモログ SPAS-1 の微小管結合様式の解析. 第 32 回日本分子生物学会年会、12 月 9 日-12 日 2009、横浜.
45. 山中邦俊. 線虫を用いた p97/VCP/CDC48 の機能解析. 新潟脳神経研究会第 290 回例会、6 月 4 日 2010、新潟.
46. 小椋光. AAA 型シャペロン VCP/p97 と神経変性疾患. IBMPFD 新潟脳神経研究会第 290 回例会、6 月 4 日 2010、新潟.
47. 澤村理英. ミトコンドリア内膜 AAA タンパク質 Bcs1p の機能解析. 特定領域研究「タンパク質の社会」第 3 回若手ワークショップ、7 月 1 日-3 日 2010、福岡県宗像市.
48. 城島愛. 微小管動態を制御する AAA タンパク質 katanin の分子メカニズム. 特定領域研究「タンパク質の社会」第 3 回若手ワークショップ、7 月 1 日-3 日 2010、福岡県宗像市.
49. 野井健太郎. グループ II 型シャペロニンによる Sup35NM のアミロイド線維形成抑制. 特定領域研究「タンパク質の社会」第 3 回若手ワークショップ、7 月 1 日-3 日 2010、福岡県宗像市.
50. 野井健太郎, 山本大輔, 錦織伸吾, 有田健一, 安藤敏夫, 小椋光. AAA ファミリー蛋白質 p97 の ATP 依存的な構造変化の解析. 第 11 回日本蛋白質科学年会 6 月 7 日-9 日 2011、大阪府吹田市.
51. 野井健太郎, 山本大輔, 錦織伸吾, 有田健一, 安藤敏夫, 小椋光: AAA ファミリー蛋白質 p97 の ATP 依存的な構造変化の解析、第 11 回日本蛋白質科学年会、6 月 7 日-9 日 2011、大阪府吹田市.
52. 澤村理英, 江崎雅俊, 小椋光. ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III 会合における AAA タンパク質 Bcs1p の機能解析. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、11 月 21 日-23 日、2011、大分.
53. 鬼武彰宣, 山中邦俊, 小椋光. AAA タンパク質 fidgetin/FIGL-1 は SUMO と相互作用する. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、11 月 21 日-23 日、2011、大分.
54. 城島愛, 江崎雅俊, 小椋光. AAA タンパク質 katanin による微小管切断機構. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、11 月 21-23 日、2011、大分.
55. 野井健太郎, 山本大輔, 錦織伸吾, 有田(森岡)健一, 安藤敏夫, 小椋光. 高速 AFM を用いた VCP/p97 のナノダイナミクス解析. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、11 月 21 日-23 日、2011、大分.
56. Esaki, M., and Ogura, T. A ubiquitin-selective AAA chaperone Cdc48p/p97 regulates mitochondrial morphology. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、11 月 21 日-23 日、2011、大分.
57. 野井健太郎, 山本大輔, 錦織伸吾, 有田(森岡)健一, 安藤敏夫, 小椋光. 高速 AFM を用いた分子シャペロン p97 のダイナミクス解析. CREST 「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」研究領域シンポジウム、12 月 12 日-13 日、2011、東京.
58. 村山佑樹, 山中邦俊, 笹川洋平, 江崎雅俊, 小椋光. 線虫 CDC-48 の C 末端アダプター UFD-2, UFD-3 の細胞機能解析. 第 34 回日本分子生物学会年会、12 月 12 日-16 日 2011、横浜.

59. 澤村理英, 江崎雅俊, 小椋光. 呼吸鎖複合体 III における AAA 分子シャペロン Bcs1p の分子機構の解析. 第34回日本分子生物学会年会、12月12日-16日 2011、横浜.
60. 鬼武彰宣, 山中邦俊, 江崎雅俊, 小椋光. AAA タンパク質 fidgetin の線虫ホモログ FIGL-1 による SUMO 化タンパク質の活性制御機構の解明. 第34回日本分子生物学会年会、12月12日-16日 2011、横浜.
61. Esaki, M., Murata, K., and Ogura, T. A cytosolic AAA chaperone Cdc48p/p97 regulates mitochondrial morphology. 第34回日本分子生物学会年会、12月12日-16日 2011、横浜.