

高等真核生物における巨大分子の分泌機構

齋藤 康太

分泌タンパク質は小胞体で合成されたのち、COPII被覆小胞によってゴルジ体へ輸送される。COPII小胞の形成機構は出芽酵母からヒトに至るまで高度に保存されており、詳細に解析されてきた。一方で、高等真核生物に特有の分泌タンパク質の中には、コラーゲンやキロミクロンのように通常のCOPII小胞に入りきらない巨大な分子も存在する。このような巨大分子の分泌機構は、長らく不明であった。最近、巨大分子の分泌に特異的に関与する因子が相次いで報告され、そのメカニズムが解明されつつある。本稿では、我々の研究も含めて現在までに巨大分子の分泌機構について明らかになってきたこと、および今後の課題について概説する。

1. はじめに

細胞内のタンパク質のうち、約3割は小胞体上のリボソームで合成されたのち、ゴルジ体を経由して細胞内の各小器官、あるいは細胞外へと運ばれる¹⁾。小胞体からゴルジ体へのタンパク質輸送は、小胞体(ER)上の特別なドメインであるER exit siteにおいて形成されるCOPII被覆小胞によって担われる²⁾。COPII被覆小胞は通常、直径約60~90nmの小胞であるが、コラーゲン(長さ300nm以上)やキロミクロン(約400nm)は、小胞体で合成された後、この大きさを超える巨大複合体を小胞体内で形成する。このため、コラーゲンやキロミクロンを分泌するには、通常のCOPII小胞の形成とは異なるメカニズムが必要であると考えられていた³⁾。最近の研究から、巨大分子の分泌にもCOPII小胞形成に必要な分子の多くが関与することが明らかとなった。加えて、巨大分子の分泌に特異的に関わる因子がいくつか発見された。これらの因子は、通常のCOPII小胞形成機構を修飾することによって、巨大分子の分泌を達成すると考えられる⁴⁾。そこで、本稿ではまず、COPII小胞の基本的な形成機構について概説した上で、この機構

がどのように修飾されることによって巨大分子の分泌が担われているのかについて、現状のモデルを紹介する。さらに巨大分子の分泌に関する今後の課題についても紹介したい。

2. COPII被覆小胞の形成機構

COPII被覆小胞の構成因子群は、出芽酵母における遺伝学的スクリーニングによって単離された⁵⁾。さらに、その後の生化学的な解析によってCOPII被覆小胞形成の順序が明らかになってきた^{6,7)}。

COPII被覆小胞は低分子量Gタンパク質であるSar1と、内側被覆因子Sec23/Sec24、および外側被覆因子であるSec13/Sec31によって構成されている。COPII被覆小胞の形成は、Sar1がGuanine nucleotide exchange factor (GEF)であるSec12によってGTP結合型に活性化されることにより開始される^{8,9)}。活性化したSar1はSec23/Sec24および積み荷タンパク質とprebudding complexを形成する^{7,10,11)}。その後Sec23/Sec24にSec13/Sec31が結合すると、Sec23のSar1に対するGTPase促進活性(GAP活性)が増大し、Sar1がGDP型へと変換され、小胞が形成される(図1)¹²⁻¹⁴⁾。

まずは、COPII小胞の形成に関与する個々の因子について、これまでに解明されている機能について概説する。

1) Sar1

Sar1は出芽酵母において温度感受性Sec12変異体のmulticopy suppressorとして単離された、Arfファミリーに属する低分子量Gタンパク質である¹⁵⁾。出芽酵母ではSar1は1種類のみであるが、脊椎動物にはSar1AとSar1Bの二つのアイソフォームが存在する¹⁶⁾。

秋田大学大学院医学系研究科情報制御学・実験治療学講座
(〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1)

Mechanisms of large cargo secretion from the ER in higher eukaryotes

Kota Saito (Department of Biological Informatics and Experimental Therapeutics, Graduate School of Medicine, Akita University, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900674

本総説は2017年度奨励賞を受賞した。

© 2018 公益社団法人日本生化学会

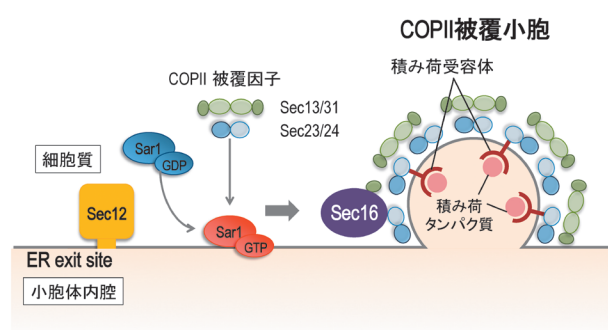


図1 COPII被覆小胞の形成機構

低分子量Gタンパク質であるSar1は、活性化因子（GEF）であるSec12によってGTP結合型へと変換されると、小胞体膜に局在化する。活性化したSar1は内側COPII被覆因子Sec23/Sec24および外側COPII被覆因子Sec13/31をリクルートし、COPII小胞を形成する。Sec24には積み荷と相互作用した積み荷受容体が結合する。これにより、積み荷のCOPII小胞への濃縮が起こると考えられている。

Sar1の活性化はCOPII被覆小胞の形成に必要なであるが、その役割については議論の余地が残されている。in vitroの再構成系によって、Sar1の活性化とそれに伴うGTPの加水分解反応により小胞の出芽が促されることが示されてきた^{2, 12, 17, 18)}。しかしながら、小胞の出芽過程にSar1によるGTPの加水分解が必ずしも必要ではないという報告もいくつか存在する¹⁹⁾。さらにSar1の活性化と不活性化のサイクルは、小胞形成に応じて1回回転するわけではなく、Sar1のGTPサイクルが幾度も回することで、積み荷分子のCOPII小胞への濃縮が起こることが明らかになってきた^{20, 21)}。また合成リポソームを用いた生化学的な解析によって、Sar1が活性化に伴い構造変化し、N末端の親水性ヘリックスを小胞体膜に挿入することで、膜の曲率を変化させることが示されている²²⁻²⁴⁾。さらに小胞の形成に伴う膜の曲率の増大は、Sar1の膜への親和性を高くし、Sar1の加水分解活性をさらに上昇させることが明らかとなった²⁵⁾。このことは、小胞形成時にSar1の加水分解サイクルにポジティブフィードバック機構が存在することを示唆している。以上のように、Sar1は小胞形成時に多様な機能を示すことが明らかとなっている。

2) Sec12

Sec12は出芽酵母における遺伝学的スクリーニングによって同定された因子であり、細胞質側にWD40モチーフを持つII型膜タンパク質である^{5, 26)}。その後の解析により、Sec12はSar1に対するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）として機能することが明らかとなった⁹⁾。また最近の構造解析により、カリウムイオンがWD40モチーフ部分へ配位することが、適切なGEF活性のために重要であることが明らかになった²⁷⁾。

Sec12は出芽酵母*Saccharomyces cerevisiae*においては小胞体膜に拡散して存在するが^{28, 29)}、同じく出芽酵母である*Pichia pastoris*では、Sec16との結合依存的にER exit siteに

局在化する^{30, 31)}。哺乳細胞においては、Sec12が小胞体全体に拡散して存在すると報告されていたが³²⁾、筆者らによる検討の結果、少なくとも一部のSec12はcTAGE5との結合を介して、ER exit siteに濃縮して存在することが明らかになっている³³⁾。

哺乳細胞のSec12にはPREB（prolactin regulatory element binding protein）という別名が存在する。これは、Sec12（PREB）が当初、ホルモンであるプロラクチンの発現を制御するDNA結合タンパク質として単離された経緯があるためである³⁴⁾。転写因子としての活性と小胞体からの分泌の制御との関係性は未解明であり、今後の解析が期待される。

3) Sec23/Sec24

Sec23はSec24と複合体を形成してCOPII小胞の内側被覆因子として働く³⁵⁾。Sec24は膜貫通型の積み荷と直接結合するか、あるいは膜貫通型の積み荷受容体を介して積み荷タンパク質をリクルートすることで、COPII被覆小胞に濃縮させる役割を担っている。哺乳細胞では4種類のSec24アイソフォーム（Sec24A, Sec24B, Sec24C, Sec24D）が知られており、それぞれ異なった種類の積み荷、あるいは積み荷受容体と結合し、これらを選別する機能を有していると考えられる³⁶⁻³⁸⁾。また一つのSec24分子内に複数の積み荷結合ドメインが存在することも、多様な積み荷の分泌に寄与していると考えられる。

一方で、Sec23はSar1に対するGTP加水分解促進因子（GAP）としても働く¹⁴⁾。さらにSec23のGAP活性は、Sec13/Sec31がSec23/Sec24と結合することによって大きく上昇する^{12, 13)}。

4) Sec16

Sec16は、COPII被覆小胞の形成に必要な因子の一つとして単離され、出芽酵母からヒトに至るまで高度に保存されている^{6, 39-42)}。Sec16はER exit siteにおいてCOPIIタンパク質群の多くと結合することから、小胞形成の際に足場タンパク質として機能すると考えられてきた^{30, 43-48)}。また、ハエや哺乳細胞では、Sec16の発現抑制時にCOPIIタンパク質群がER exit siteに局在化しなくなることから、Sec16はER exit siteのオーガナイザーとしても働く可能性が考えられている。しかし、出芽酵母の一種である*P. pastoris*では、Sec16はSec23依存的にER exit siteに局在化することが知られている⁴⁹⁾。したがって、Sec16の機能は、生物種によって異なる可能性が考えられる。

さらにSec16はSec24と相互作用し、Sec13/Sec31の結合を阻害することによって、Sar1のGTPase活性を負に調節することが報告されている^{50, 51)}。

3. Sar1の巨大分子分泌に対する関与

高等真核生物においては、コラーゲンやキロミクロンの

ように通常の輸送小胞の大きさを超える分子が分泌される。このうちゴルジ体間のコラーゲン輸送は、ゴルジ体の槽成熟 (cisternae maturation) によって担われるために、巨大分子自体は輸送小胞に入り込む必要がないと考えられている^{52, 53)}。一方で、小胞体からゴルジ体への巨大分子の分泌は、COPIIタンパク質に依存して担われることは報告されているものの、どのようなメカニズムによって輸送されるのか、10年ほど前までほとんどわかっていなかった³⁾。

電子顕微鏡による解析から、コラーゲンがER exit site近くの小胞体から伸びる突起状の膜構造の中に存在するようすが観察された⁵⁴⁾。また、最近の超解像顕微鏡を用いた解析により、コラーゲンを含む巨大な小胞の存在が明らかになった⁵⁵⁾。これらの知見から、コラーゲンは巨大なCOPII被覆小胞によって運ばれる可能性が示されてきた。

では、巨大COPII小胞はどのようにして形成されるのか。興味深いことに、Sar1の活性化型 (GTP固定型) 変異体 (Sar1H79G) をセミンタクト細胞に注入すると小胞体からチューブが形成されることが明らかとなっている⁵⁶⁾。この現象は人工リボソームに対し、Sar1の活性化型変異体、あるいはGTPの非加水分解アナログであるGTP γ SやGMP-PNPをSar1とともに添加した際にも観察されている^{12, 17, 18, 23)}。さらにZanettiらのグループは、単層の巨大リボソームにSar1活性化型とCOPII被覆タンパク質を添加すると、COPII被覆に覆われたチューブが形成されることをクライオ電子顕微鏡によって明らかにした⁵⁷⁾。また、Sec23/Sec24に覆われたチューブ状の構造は、同じくSec23/Sec24に覆われた球状の構造よりもSec13/31の結合量が減る可能性が推察されている。このことは、チューブ状の構造の方が球状の構造に比べてSar1の活性化型をより安定的に保持しやすい (つまりSar1の加水分解活性が低い) 可能性を提示している。すなわち、Sar1のGTPase活性の制御がCOPII胞の大きさの制御に重要であることを強く示唆している。実際に、我々はSar1のGTPase活性の制御がコラーゲンの分泌に非常に重要であることを明らかにしている⁵⁸⁾。このことについては、後の節で詳しく解説する。

Sar1Bは脊椎動物に保存されたSar1のアイソフォームであるが、Sar1Bのヌクレオチド結合領域の変異が、キロミクロン停滞病やAnderson病といったキロミクロンの分泌障害を表現型とする遺伝性疾患で見つかっている⁵⁹⁾。さらにSar1Bをモルフォリノで発現抑制したゼブラフィッシュやメダカにおいても同様の表現型がみられた⁶⁰⁾。以上のことは、Sar1Bが巨大分子の分泌に重要な役割を担っていることを強く示唆している。Sar1AとSar1Bのアミノ酸配列の相同性は非常に高く、Sar1Bが小腸や肝臓などのキロミクロンやVLDLの分泌される場所で優位に発現していることから、Sar1AとSar1Bの発現部位の違いが要因となって、Sar1Bが特異的にキロミクロンの輸送に関与する可能性が考えられている。またSar1Bを発現抑制するとSrebp2の小胞体からの出芽が特異的に抑制されることも知

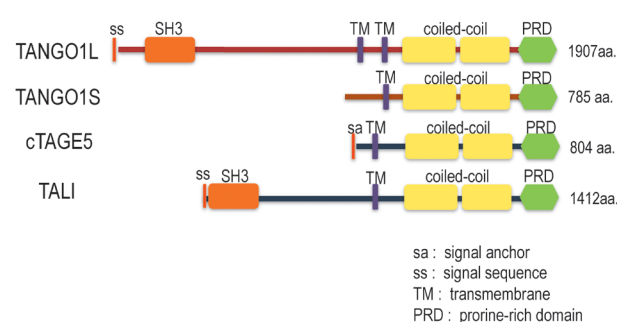


図2 TANGO1ファミリーのドメイン構造

sa: シグナルアンカー, ss: シグナル配列, TM: 膜貫通ドメイン, PRD: プロリンリッチ領域。

られている⁶¹⁾。さらに、*in vitro*において膜の硬さを測定したところ、Sar1Bによって形成されるCOPII被覆は、Sar1Aによるものと比較して、より柔らかいといった報告も存在する⁶²⁾。以上のように、Sar1B特異的なキロミクロンの輸送メカニズムに関してはさまざまな知見が報告されてきているが、統合的な理解のためには、さらなる解析が必要である。

4. 巨大分子分泌とSar1の活性について

1) TANGO1

ショウジョウバエS2細胞を用いたゲノムワイドなsiRNAスクリーニングによって、小胞体からゴルジ体への輸送に必要なタンパク質を複数同定し、TANGO遺伝子群 (transport and Golgi organization) と命名した⁶³⁾。この中でも、特にTANGO1と命名した因子は、コラーゲンの分泌に特異的に関与することを明らかにした (図2)⁶⁴⁾。哺乳細胞においてTANGO1遺伝子は、選択的スプライシングによってTANGO1LとTANGO1Sと呼ばれる2種類のタンパク質を生成する。TANGO1LとTANGO1SのC末端は相同であるが、TANGO1LはTANGO1Sと比べ長いN末端にSH3ドメインを有している (図2)⁶⁵⁾。

TANGO1LとTANGO1Sの共通C末端領域は細胞質に配向し、TANGO1Lの長いN末端領域は小胞体内腔に配向する。TANGO1LのN末端のSH3ドメインは、直接あるいは、コラーゲン特異的シャペロンであるHSP47を介してコラーゲン分子と結合する^{64, 66)}。

またTANGO1L, TANGO1Sは両者とも、C末端の共通領域に存在するプロリンリッチ領域 (PRD) でSec23/Sec24と結合する^{64, 67)}。TANGO1とSec23/Sec24との結合は、Sec13/Sec31による小胞の完成を阻害することによって、巨大なCOPII小胞の形成に関与する可能性が考えられている (図3)^{4, 67, 68)}。

以上のことからTANGO1Lはコラーゲンの積み荷受容体として働く可能性が明らかとなった。このことは、TANGO1Lのノックアウトマウスが重篤なコラーゲン分泌不全によって出生後すぐに致死になることから強く支持されている⁶⁹⁾。

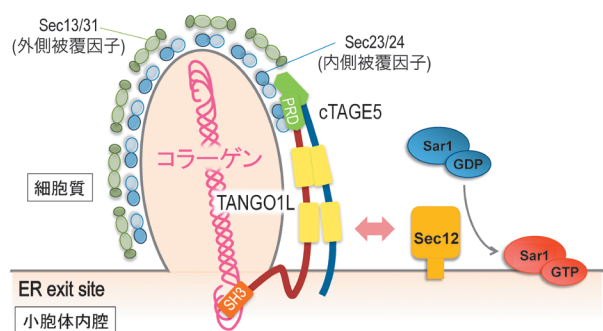


図3 TANGO1複合体によるコラーゲン分泌

TANGO1Lは、ER exit siteに局在化するコラーゲンの積み荷受容体として機能する。TANGO1Lは、小胞体内腔に存在するSH3ドメインでコラーゲンと結合し、細胞質側に存在するPRDでSec23と相互作用することで、Sec13/Sec31のSec23/Sec24への結合を阻害し、巨大な小胞の形成に関与することが見いだされた。さらにTANGO1Lに共受容体として相互作用するcTAGE5はSec12をER exit siteに集積させることで、効率的なSar1の活性化を促し巨大小胞の形成に寄与すると考えられる。

興味深いことに、コラーゲン認識ドメインを持たないTANGO1SもTANGO1Lと同様にコラーゲンの分泌に必要である⁶⁵⁾。これは、TANGO1SがcTAGE5との結合を介してSec12をER exit siteに集積することが、コラーゲン分泌に重要であるためと考えられる^{33, 70)}。さらにTANGO1はSNARE依存的な融合に関与するSec1/Munc18ファミリーの分子であるsly1と相互作用すること、この相互作用によってERGIC膜がER exit siteと融合することによって巨大COPII小胞の形成が行われるというモデルも報告されている^{71, 72)}。

2) cTAGE5

cTAGE5はもともと腫瘍マーカーとして発見された因子であるが、TANGO1Sと非常によく似たドメイン構造を有している(図2)。我々は、cTAGE5とTANGO1が2番目のcoiled-coilドメインで直接相互作用することを見だし、TANGO1とともにコラーゲン分泌に関与することを明らかにした⁷³⁾。さらに、cTAGE5は膜貫通領域近傍の細胞質側領域でSec12と直接相互作用したが、TANGO1とSec12は相互作用しなかった(図3)。cTAGE5とSec12の結合はSec12のSar1に対するGEF活性を変化させなかったが、cTAGE5を発現抑制するとSec12がER全体に拡散することから、cTAGE5とSec12の結合はSec12のER exit siteへの局在化に必須であることが明らかとなった³³⁾。さらにcTAGE5のSec12結合ドメインを同定し、Sec12と結合できないcTAGE5点変異体を作製した。cTAGE5をノックダウンした細胞においては、コラーゲン分泌は阻害されるが、cTAGE5を発現させることでコラーゲン分泌は回復した。一方でSec12と結合できないcTAGE5を発現させても、コラーゲン分泌は阻害されたままであった。興味深いことに、Sec12と結合できないcTAGE5変異体に加えてSar1野生型を過剰発現させることによって、コラーゲン分泌は回

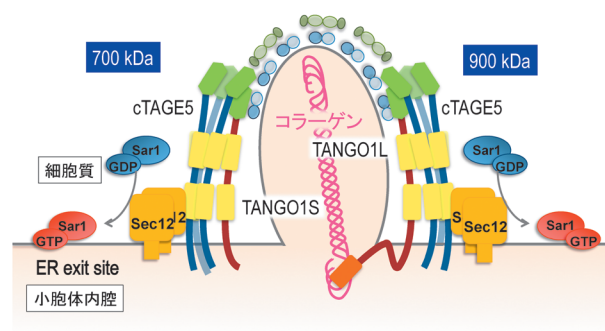


図4 TANGO1L/cTAGE5/Sec12およびTANGO1S/cTAGE5/Sec12複合体の構成

Blue-Native PAGEとSDS-PAGEを組み合わせた二次元電気泳動等を用いた解析の結果、cTAGE5はホモ多量体を形成し、TANGO1LあるいはTANGO1Sと結合することが明らかになった。さらにcTAGE5はSec12とそれぞれ相互作用することによって、TANGO1L/cTAGE5/Sec12は約900 kDa、TANGO1S/cTAGE5/Sec12は約700 kDaの複合体として存在することが明らかになった。

復したが、Sar1の活性化型変異体を発現させても、コラーゲン分泌は阻害されたままであった⁷⁰⁾。以上の結果から、cTAGE5によるSec12のER exit siteへの集積はSar1の活性化を介してコラーゲン分泌に必要であること、またコラーゲン分泌にはSar1のGTPサイクルが回転することが必要であることが再確認された(図3)^{4, 58)}。

3) TANGO1/cTAGE5/Sec12複合体

TANGO1, cTAGE5, およびSec12がそれぞれ相互作用することから、複合体を形成している可能性について検証した。このためBlue-Native PAGEとSDS-PAGEを組み合わせた二次元電気泳動による解析を行った。この結果、TANGO1L, cTAGE5, Sec12は約900 kDaの複合体を形成すること、TANGO1S, cTAGE5, Sec12は約700 kDaの複合体を形成することが明らかとなった(図4)。さらなる解析の結果、cTAGE5はホモ多量体を形成し、それぞれにSec12が結合することが明らかとなった。これにより、一つのTANGO1分子につき、cTAGE5を介して複数のSec12分子が結合することで効率よくSar1の活性化が起こる可能性が考えられた⁶⁵⁾。この複合体構成と、最近報告されたTANGO1のER exit siteにおけるRing状の構造体との関連性は今後注目すべき点である^{74, 75)}。

4) キロミクロンの輸送

最近の研究からcTAGE5が肝・腎などの限定された組織において選択的スプライシングにより、TANGO1L様の長いアイソフォームTALI (TANGO1-like) として発現することが明らかとなった^{76, 77)}。TALIおよびTANGO1はApoBを介してキロミクロンと結合し、キロミクロンの小胞体からの分泌に関与する可能性が示唆された。さらに最近、線虫の卵黄タンパク質の輸送にSFT-4が関与することが示された⁷⁸⁾。卵黄タンパク質はリポタンパク質であり、哺乳動物におけるキロミクロンにあたる。事実、哺乳細胞にお

いてSFT-4のヒトホモログであるSurf4がキロミクロンの輸送に関与することが示された⁷⁸⁾。Surf4, TANGO1, TALIがどのように機能することにより、キロミクロンの輸送が達成されるのか今後の成果が注目される。

5. コラーゲン輸送に関与するその他の因子

1) KLHL12, Sec31

CUL3-KLHL12がSec31をモノユビキチン化することによって、コラーゲンを内包できるような巨大な小胞の形成が促されることが報告された⁷⁹⁾。またカルシウム結合タンパク質であるPEF1とALG2がCUL3-KLHL12とSec31をつなぐアダプターとして機能する可能性が明らかになった⁸⁰⁾。さらに最近、USP8によるSec31の脱ユビキチン化が巨大小胞の形成を抑制する可能性が示唆されている⁸¹⁾。KLHL12, Sec31による巨大小胞形成機構とTANGO1複合体との関連が今後注目される。

2) Sedlin

Sedlin (TRAPPC2) はTRAPP複合体の構成因子の一つであるが、spondyloepiphyseal dysplasia tarda (SED) と呼ばれる遺伝病の原因遺伝子としても知られている。SEDはX染色体に連鎖した骨障害で、低身長と関節の変形を特徴とする⁸²⁾。SedlinはTANGO1と活性化型のSar1の両者に結合することが報告されており、Sedlinの発現抑制によってER exit siteに活性化型のSar1が蓄積し、コラーゲン分泌が阻害されることから、SedlinがSar1の不活性化過程に関与する可能性が考えられている⁸³⁾。

3) TFG

TFGはER exit siteに局在化し、ホモ六量体を形成しSec16およびSec23と相互作用することで小胞体からERGICに至るCOPII小胞どうしを連携する役割を担っていると考えられている⁸⁴⁻⁸⁶⁾。最近、TFGがコラーゲンの分泌にも関与することが示唆されており、今後の解析が期待される⁸⁷⁾。

6. TANGO1複合体の種間保存性について

TANGO1Sの分泌に対する影響を明らかにするためにTANGO1LとTANGO1Sの両者をノックダウンした細胞におけるVSVG-GFPの分泌を観察した。結果、TANGO1LおよびTANGO1Sの両者を発現抑制した細胞において、VSVG-GFPの分泌が遅延した。さらに、Sec16とSec31の共局在率が低下した。このことから、TANGO1LとTANGO1Sの発現抑制によって、機能的なER exit siteの数が減少した結果、通常の積み荷であるVSVG-GFPの輸送が遅延したと考えられた。実際、両者を発現抑制した細胞にTANGO1Sのみを発現させることで、Sec16とSec31の共局在率は回復した。さらにTANGO1にSec16が直接結合すること、結合ドメインがSec16のELD (ER localization

domain)であることを明らかにした。Sec16はER exit siteのオーガナイザーとして考えられているが、膜貫通タンパク質ではないために、その機能の発揮のためには、まずはER膜上に局在化しなければならない。以上の結果は、Sec16がTANGO1との結合依存的にER exit siteに局在化する可能性を示唆している。

これを検証するために、Sec16との結合に必要なTANGO1のドメイン (C末端のプロリンリッチ領域) をミトコンドリアへ異所性に局在を変化させた。その結果、Sec16がミトコンドリアへと局在を移行した。つまり、TANGO1はSec16のER exit siteへの局在化に必須であることが強く示唆された。

一方でSec16を発現抑制した細胞においてはTANGO1がER exit siteへ局在化できず、小胞体全体に拡散した。以上の結果から、TANGO1とSec16は協調してER exit siteの局在制御に関与する可能性が考えられた。さらにcTAGE5およびSec12はTANGO1との結合依存的にER exit siteへ局在化した。つまり、TANGO1とSec16は協調してER exit siteのオーガナイザーとして機能することが明らかとなった⁸⁸⁾。

前述のように、出芽酵母*S. cerevisiae*においては、Sec16はSec23との結合依存的にER exit siteへ局在化し、Sec12は小胞体膜上を拡散して存在する (図5)。一方で、同じ

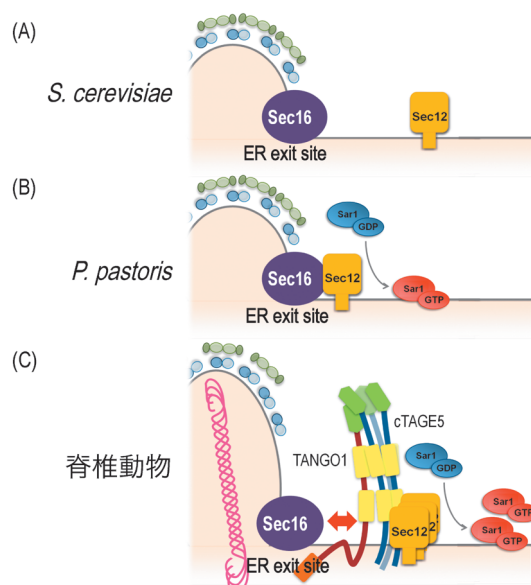


図5 ER exit site形成の進化的保存性

(A) 出芽酵母*S. cerevisiae*. Sec16はSec23との結合依存的にER exit siteに局在化する。Sec12は小胞体全体に拡散して存在する。(B) 出芽酵母*P. pastoris*. Sec16はSec23との結合依存的にER exit siteに局在化する。Sec12はSec16と直接結合することによって、ER exit siteに局在化する。このため、Sar1の活性化がER exit siteの周辺で起こる。(C) 脊椎動物。Sec16はTANGO1と協調してER exit siteに局在化する。Sec16がTANGO1/cTAGE5/Sec12複合体と相互作用することによって、1分子のSec16につき多分子のSec12がER exit siteに集積する。このため、ER exit site周辺におけるSar1の活性化が*P. pastoris*と比べてより効率的に起こり、巨大分子などの高等真核生物における、より複雑化した分泌を担うと考えられる。

く出芽酵母である *P.pastoris* においては, Sec16はSec23との結合依存的にER exit siteへ局在するが, Sec12はSec16と直接結合することによってER exit siteへリクルートされる(図5)。今回の研究より, 哺乳細胞においては, Sec16はTANGO1との結合を介してER exit siteへの局在化し, さらにTANGO1はcTAGE5, Sec12と巨大複合体を形成する。このため, 1分子のSec16が多分子のSec12をER exit siteへリクルートすることが可能であり, このSar1の効率的な活性化が巨大分子の分泌を含む高等真核生物の複雑な分泌を可能にしていると考えられる(図5)。

一方で, TANGO1を最初に単離したショウジョウバエにおいては, TANGO1Lのみが存在し, TANGO1SやcTAGE5の存在は確認されていない。最近, ショウジョウバエにおけるTANGO1のノックダウンがコラーゲンのみならず, 通常のタンパク質分泌も阻害することが報告された。さらに, ショウジョウバエにおいてもTANGO1がER exit siteのオーガナイザーとして機能する可能性が提示されている^{89, 90)}。よってショウジョウバエにおいて, TANGO1がSec12をER exit siteへリクルートする機能を有しているかが興味深いところである。

7. 今後の課題とまとめ

以上のように, ここ10年ほどの間に巨大分子の分泌に関与する因子が次々と単離され, 分子メカニズムが明らかにされつつある。しかし, いくつかの仮説が乱立している状態であり, それぞれの経路が独立して働くのか, あるいは相互に関連しながら巨大分子の分泌が担われるのかはまだよくわかっていない。特に巨大小胞形成時におけるSec31のユビキチン化と, Sar1の活性制御, およびERGIC膜の役割との関連性について, 今後の発展が期待される。

謝辞

学生時代から指導教員として, また留学後の研究をさまざまな形で支えてくださった堅田利明教授(現武蔵野大学薬学部長, 東京大学大学院薬学系研究科名誉教授)に心より深く感謝致します。また本研究のきっかけを与えてくれた留学先のボスであるVivek Malhotra博士(CRGバルセロナ)および, 多くの共同研究者の方々にこの場をお借りして, 深く感謝致します。

文 献

- 1) Palade, G. (1975) Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*, **189**, 347–358.
- 2) Barlowe, C., Orci, L., Yeung, T., Hosobuchi, M., Hamamoto, S., Salama, N., Rexach, M.F., Ravazzola, M., Amherdt, M., & Schekman, R. (1994) COPII: a membrane coat formed by Sec proteins that drive vesicle budding from the endoplasmic reticulum. *Cell*, **77**, 895–907.
- 3) Fromme, J.C. & Schekman, R. (2005) COPII-coated vesicles: flexible enough for large cargo? *Curr. Opin. Cell Biol.*, **17**, 345–352.
- 4) Saito, K. & Katada, T. (2015) Mechanisms for exporting large-

sized cargoes from the endoplasmic reticulum. *Cell. Mol. Life Sci.*, **72**, 3709–3720.

- 5) Novick, P., Field, C., & Schekman, R. (1980) Identification of 23 complementation groups required for post-translational events in the yeast secretory pathway. *Cell*, **21**, 205–215.
- 6) Kaiser, C.A. & Schekman, R. (1990) Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway. *Cell*, **61**, 723–733.
- 7) Matsuoka, K., Orci, L., Amherdt, M., Bednarek, S.Y., Hamamoto, S., Schekman, R., & Yeung, T. (1998) COPII-coated vesicle formation reconstituted with purified coat proteins and chemically defined liposomes. *Cell*, **93**, 263–275.
- 8) Barlowe, C., d'Enfert, C., & Schekman, R. (1993) Purification and characterization of SAR1p, a small GTP-binding protein required for transport vesicle formation from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.*, **268**, 873–879.
- 9) Barlowe, C. & Schekman, R. (1993) SEC12 encodes a guanine-nucleotide-exchange factor essential for transport vesicle budding from the ER. *Nature*, **365**, 347–349.
- 10) Bi, X., Corpina, R.A., & Goldberg, J. (2002) Structure of the Sec23/24-Sar1 pre-budding complex of the COPII vesicle coat. *Nature*, **419**, 271–277.
- 11) Sato, K. & Nakano, A. (2005) Dissection of COPII subunit-cargo assembly and disassembly kinetics during Sar1p-GTP hydrolysis. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **12**, 167–174.
- 12) Antonny, B., Madden, D., Hamamoto, S., Orci, L., & Schekman, R. (2001) Dynamics of the COPII coat with GTP and stable analogues. *Nat. Cell Biol.*, **3**, 531–537.
- 13) Bi, X., Mancias, J.D., & Goldberg, J. (2007) Insights into COPII coat nucleation from the structure of Sec23.Sar1 complexed with the active fragment of Sec31. *Dev. Cell*, **13**, 635–645.
- 14) Yoshihisa, T., Barlowe, C., & Schekman, R. (1993) Requirement for a GTPase-activating protein in vesicle budding from the endoplasmic reticulum. *Science*, **259**, 1466–1468.
- 15) Nakano, A. & Muramatsu, M. (1989) A novel GTP-binding protein, Sar1p, is involved in transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus. *J. Cell Biol.*, **109**, 2677–2691.
- 16) Yorimitsu, T., Sato, K., & Takeuchi, M. (2014) Molecular mechanisms of Sar/Arf GTPases in vesicular trafficking in yeast and plants. *Front. Plant Sci.*, **5**, 411.
- 17) Bacia, K., Futai, E., Prinz, S., Meister, A., Daum, S., Glatte, D., Briggs, J.A., & Schekman, R. (2011) Multibudded tubules formed by COPII on artificial liposomes. *Sci. Rep.*, **1**, 17.
- 18) Bielli, A., Haney, C.J., Gabreski, G., Watkins, S.C., Bannykh, S.I., & Aridor, M. (2005) Regulation of Sar1 NH2 terminus by GTP binding and hydrolysis promotes membrane deformation to control COPII vesicle fission. *J. Cell Biol.*, **171**, 919–924.
- 19) Adolf, F., Herrmann, A., Hellwig, A., Beck, R., Brugger, B., & Wieland, F.T. (2013) Scission of COPI and COPII vesicles is independent of GTP hydrolysis. *Traffic*, **14**, 922–932.
- 20) Futai, E., Hamamoto, S., Orci, L., & Schekman, R. (2004) GTP/GDP exchange by Sec12p enables COPII vesicle bud formation on synthetic liposomes. *EMBO J.*, **23**, 4146–4155.
- 21) Tabata, K.V., Sato, K., Ide, T., Nishizaka, T., Nakano, A., & Noji, H. (2009) Visualization of cargo concentration by COPII minimal machinery in a planar lipid membrane. *EMBO J.*, **28**, 3279–3289.
- 22) Lee, M.C., Orci, L., Hamamoto, S., Futai, E., Ravazzola, M., & Schekman, R. (2005) Sar1p N-terminal helix initiates membrane curvature and completes the fission of a COPII vesicle. *Cell*, **122**, 605–617.
- 23) Long, K.R., Yamamoto, Y., Baker, A.L., Watkins, S.C., Coyne, C.B., Conway, J.F., & Aridor, M. (2010) Sar1 assembly regu-

- lates membrane constriction and ER export. *J. Cell Biol.*, **190**, 115–128.
- 24) Settles, E.I., Loftus, A.F., McKeown, A.N., & Parthasarathy, R. (2010) The vesicle trafficking protein Sar1 lowers lipid membrane rigidity. *Biophys. J.*, **99**, 1539–1545.
 - 25) Hanna, M.G. 4th, Mela, I., Wang, L., Henderson, R.M., Chapman, E.R., Edwardson, J.M., & Audhya, A. (2016) Sar1 GTPase activity is regulated by membrane curvature. *J. Biol. Chem.*, **291**, 1014–1027.
 - 26) Nakano, A., Brada, D., & Schekman, R. (1988) A membrane glycoprotein, Sec12p, required for protein transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus in yeast. *J. Cell Biol.*, **107**, 851–863.
 - 27) McMahon, C., Studer, S.M., Clendinen, C., Dann, G.P., Jeffrey, P.D., & Hughson, F.M. (2012) The structure of Sec12 implicates potassium ion coordination in Sar1 activation. *J. Biol. Chem.*, **287**, 43599–43606.
 - 28) Nishikawa, S. & Nakano, A. (1993) Identification of a gene required for membrane protein retention in the early secretory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 8179–8183.
 - 29) Okamoto, M., Kurokawa, K., Matsuura-Tokita, K., Saito, C., Hirata, R., & Nakano, A. (2012) High-curvature domains of the ER are important for the organization of ER exit sites in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Cell Sci.*, **125**, 3412–3420.
 - 30) Montegna, E.A., Bhawe, M., Liu, Y., Bhattacharyya, D., & Glick, B.S. (2012) Sec12 binds to Sec16 at transitional ER sites. *PLoS One*, **7**, e31156.
 - 31) Soderholm, J., Bhattacharyya, D., Strongin, D., Markovitz, V., Connerly, P.L., Reinke, C.A., & Glick, B.S. (2004) The transitional ER localization mechanism of *Pichia pastoris* Sec12. *Dev. Cell*, **6**, 649–659.
 - 32) Weissman, J.T., Plutner, H., & Balch, W.E. (2001) The mammalian guanine nucleotide exchange factor mSec12 is essential for activation of the Sar1 GTPase directing endoplasmic reticulum export. *Traffic*, **2**, 465–475.
 - 33) Saito, K., Yamashiro, K., Shimazu, N., Tanabe, T., Kontani, K., & Katada, T. (2014) Concentration of Sec12 at ER exit sites via interaction with cTAGE5 is required for collagen export. *J. Cell Biol.*, **206**, 751–762.
 - 34) Fliss, M.S., Hinkle, P.M., & Bancroft, C. (1999) Expression cloning and characterization of PREB (prolactin regulatory element binding), a novel WD motif DNA-binding protein with a capacity to regulate prolactin promoter activity. *Mol. Endocrinol.*, **13**, 644–657.
 - 35) Hicke, L., Yoshihisa, T., & Schekman, R. (1992) Sec23p and a novel 105-kDa protein function as a multimeric complex to promote vesicle budding and protein transport from the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell*, **3**, 667–676.
 - 36) Miller, E., Antonny, B., Hamamoto, S., & Schekman, R. (2002) Cargo selection into COPII vesicles is driven by the Sec24p subunit. *EMBO J.*, **21**, 6105–6113.
 - 37) Miller, E.A., Beilharz, T.H., Malkus, P.N., Lee, M.C., Hamamoto, S., Orci, L., & Schekman, R. (2003) Multiple cargo binding sites on the COPII subunit Sec24p ensure capture of diverse membrane proteins into transport vesicles. *Cell*, **114**, 497–509.
 - 38) Mossessova, E., Bickford, L.C., & Goldberg, J. (2003) SNARE selectivity of the COPII coat. *Cell*, **114**, 483–495.
 - 39) Connerly, P.L., Esaki, M., Montegna, E.A., Strongin, D.E., Levi, S., Soderholm, J., & Glick, B.S. (2005) Sec16 is a determinant of transitional ER organization. *Curr. Biol.*, **15**, 1439–1447.
 - 40) Iinuma, T., Shiga, A., Nakamoto, K., O'Brien, M.B., Aridor, M., Arimitsu, N., Tagaya, M., & Tani, K. (2007) Mammalian Sec16/p250 plays a role in membrane traffic from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.*, **282**, 17632–17639.
 - 41) Ivan, V., de Voer, G., Xanthakis, D., Spoorendonk, K.M., Kondylis, V., & Rabouille, C. (2008) Drosophila Sec16 mediates the biogenesis of tER sites upstream of Sar1 through an arginine-rich motif. *Mol. Biol. Cell*, **19**, 4352–4365.
 - 42) Watson, P., Townley, A.K., Koka, P., Palmer, K.J., & Stephens, D.J. (2006) Sec16 defines endoplasmic reticulum exit sites and is required for secretory cargo export in mammalian cells. *Traffic*, **7**, 1678–1687.
 - 43) Bhattacharyya, D. & Glick, B.S. (2007) Two mammalian Sec16 homologues have nonredundant functions in endoplasmic reticulum (ER) export and transitional ER organization. *Mol. Biol. Cell*, **18**, 839–849.
 - 44) Gimeno, R.E., Espenshade, P., & Kaiser, C.A. (1996) COPII coat subunit interactions: Sec24p and Sec23p bind to adjacent regions of Sec16p. *Mol. Biol. Cell*, **7**, 1815–1823.
 - 45) Hughes, H., Budnik, A., Schmidt, K., Palmer, K.J., Mantell, J., Noakes, C., Johnson, A., Carter, D.A., Verkade, P., Watson, P., et al. (2009) Organisation of human ER-exit sites: requirements for the localisation of Sec16 to transitional ER. *J. Cell Sci.*, **122**, 2924–2934.
 - 46) Shaywitz, D.A., Espenshade, P.J., Gimeno, R.E., & Kaiser, C.A. (1997) COPII subunit interactions in the assembly of the vesicle coat. *J. Biol. Chem.*, **272**, 25413–25416.
 - 47) Sprangers, J. & Rabouille, C. (2015) SEC16 in COPII coat dynamics at ER exit sites. *Biochem. Soc. Trans.*, **43**, 97–103.
 - 48) Whittle, J.R. & Schwartz, T.U. (2010) Structure of the Sec13–Sec16 edge element, a template for assembly of the COPII vesicle coat. *J. Cell Biol.*, **190**, 347–361.
 - 49) Bharucha, N., Liu, Y., Papanikou, E., McMahon, C., Esaki, M., Jeffrey, P.D., Hughson, F.M., & Glick, B.S. (2013) Sec16 influences transitional ER sites by regulating rather than organizing COPII. *Mol. Biol. Cell*, **24**, 3406–3419.
 - 50) Kung, L.F., Pagant, S., Futai, E., D'Arcangelo, J.G., Buchanan, R., Dittmar, J.C., Reid, R.J., Rothstein, R., Hamamoto, S., Snapp, E.L., et al. (2012) Sec24p and Sec16p cooperate to regulate the GTP cycle of the COPII coat. *EMBO J.*, **31**, 1014–1027.
 - 51) Yorimitsu, T. & Sato, K. (2012) Insights into structural and regulatory roles of Sec16 in COPII vesicle formation at ER exit sites. *Mol. Biol. Cell*, **23**, 2930–2942.
 - 52) Glick, B.S. & Luini, A. (2011) Models for Golgi traffic: a critical assessment. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3**, a005215.
 - 53) Nakano, A. & Luini, A. (2010) Passage through the Golgi. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **22**, 471–478.
 - 54) Mironov, A.A., Mironov, A.A. Jr., Beznoussenko, G.V., Trucco, A., Lupetti, P., Smith, J.D., Geerts, W.J., Koster, A.J., Burger, K.N., Martone, M.E., et al. (2003) ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. *Dev. Cell*, **5**, 583–594.
 - 55) Gorur, A., Yuan, L., Kenny, S.J., Baba, S., Xu, K., & Schekman, R. (2017) COPII-coated membranes function as transport carriers of intracellular procollagen I. *J. Cell Biol.*, **216**, 1745–1759.
 - 56) Aridor, M., Fish, K.N., Bannykh, S., Weissman, J., Roberts, T.H., Lippincott-Schwartz, J., & Balch, W.E. (2001) The Sar1 GTPase coordinates biosynthetic cargo selection with endoplasmic reticulum export site assembly. *J. Cell Biol.*, **152**, 213–229.
 - 57) Zanetti, G., Prinz, S., Daum, S., Meister, A., Schekman, R., Bacia, K., & Briggs, J.A. (2013) The structure of the COPII transport-vesicle coat assembled on membranes. *eLife*, **2**, e00951.
 - 58) Saito, K.M.M. & Katada, T. (2017) Regulation of the Sar1 GTPase cycle is necessary for large Cargo secretion from the endo-

- plasmic reticulum. *Front. Cell Dev. Biol.*, **5**, 75.
- 59) Jones, B., Jones, E.L., Bonney, S.A., Patel, H.N., Mensenkamp, A.R., Eichenbaum-Voline, S., Rudling, M., Myrdal, U., Annesi, G., Naik, S., et al. (2003) Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat. Genet.*, **34**, 29–31.
 - 60) Levic, D.S., Minkel, J., Wang, W., Rybski, W.M., Melville, D.B., & Knapik, E.W. (2015) Animal model of Sar1b deficiency presents lipid absorption deficits similar to Anderson disease. *J. Mol. Med. (Berl.)*, **93**, 165–176.
 - 61) Fryer, L.G., Jones, B., Duncan, E.J., Hutchison, C.E., Ozkan, T., Williams, P.A., Alder, O., Nieuwdorp, M., Townley, A.K., Mensenkamp, A.R., et al. (2014) The endoplasmic reticulum coat protein II transport machinery coordinates cellular lipid secretion and cholesterol biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, **289**, 4244–4261.
 - 62) Loftus, A.F., Hsieh, V.L., & Parthasarathy, R. (2012) Modulation of membrane rigidity by the human vesicle trafficking proteins Sar1A and Sar1B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **426**, 585–589.
 - 63) Bard, F., Casano, L., Mallabiabarrena, A., Wallace, E., Saito, K., Kitayama, H., Guizzunti, G., Hu, Y., Wendler, F., Dasgupta, R., et al. (2006) Functional genomics reveals genes involved in protein secretion and Golgi organization. *Nature*, **439**, 604–607.
 - 64) Saito, K., Chen, M., Bard, F., Chen, S., Zhou, H., Woodley, D., Polischuk, R., Schekman, R., & Malhotra, V. (2009) TANGO1 facilitates cargo loading at endoplasmic reticulum exit sites. *Cell*, **136**, 891–902.
 - 65) Maeda, M., Saito, K., & Katada, T. (2016) Distinct isoform-specific complexes of TANGO1 cooperatively facilitate collagen secretion from the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell*, **27**, 2688–2696.
 - 66) Ishikawa, Y., Ito, S., Nagata, K., Sakai, L.Y., & Bachinger, H.P. (2016) Intracellular mechanisms of molecular recognition and sorting for transport of large extracellular matrix molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E6036–E6044.
 - 67) Ma, W. & Goldberg, J. (2016) TANGO1/cTAGE5 receptor as a polyvalent template for assembly of large COPII coats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 10061–10066.
 - 68) Malhotra, V. & Erlmann, P. (2015) The pathway of collagen secretion. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **31**, 109–124.
 - 69) Wilson, D.G., Phamluong, K., Li, L., Sun, M., Cao, T.C., Liu, P.S., Modrusan, Z., Sandoval, W.N., Rangell, L., Carano, R.A., et al. (2011) Global defects in collagen secretion in a Mia3/TANGO1 knockout mouse. *J. Cell Biol.*, **193**, 935–951.
 - 70) Tanabe, T., Maeda, M., Saito, K., & Katada, T. (2016) Dual function of cTAGE5 in collagen export from the endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell*, **27**, 2008–2013.
 - 71) Nogueira, C., Erlmann, P., Villeneuve, J., Santos, A.J., Martinez-Alonso, E., Martinez-Menarguez, J.A., & Malhotra, V. (2014) SLY1 and Syntaxin 18 specify a distinct pathway for procollagen VII export from the endoplasmic reticulum. *eLife*, **3**, e02784.
 - 72) Santos, A.J., Raote, I., Scarpa, M., Brouwers, N., & Malhotra, V. (2015) TANGO1 recruits ERGIC membranes to the endoplasmic reticulum for procollagen export. *eLife*, **4**, e10982.
 - 73) Saito, K., Yamashiro, K., Ichikawa, Y., Erlmann, P., Kontani, K., Malhotra, V., & Katada, T. (2011) cTAGE5 mediates collagen secretion through interaction with TANGO1 at endoplasmic reticulum exit sites. *Mol. Biol. Cell*, **22**, 2301–2308.
 - 74) Raote, I., Ortega Bellido, M., Pirozzi, M., Zhang, C., Melville, D., Parashuraman, S., Zimmermann, T., & Malhotra, V. (2017) TANGO1 assembles into rings around COPII coats at ER exit sites. *J. Cell Biol.*, **216**, 901–909.
 - 75) Raote, I., Ortega-Bellido, M., Santos, A.J., Foresti, O., Zhang, C., Garcia-Parajo, M.F., Campelo, F., & Malhotra, V. (2018) TANGO1 builds a machine for collagen export by recruiting and spatially organizing COPII, tethers and membranes. *eLife*, **7**, 7.
 - 76) Santos, A.J., Nogueira, C., Ortega-Bellido, M., & Malhotra, V. (2016) TANGO1 and Mia2/cTAGE5 (TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.*, **213**, 343–354.
 - 77) Pitman, J.L., Bonnet, D.J., Curtiss, L.K., & Gekakis, N. (2011) Reduced cholesterol and triglycerides in mice with a mutation in Mia2, a liver protein that localizes to ER exit sites. *J. Lipid Res.*, **52**, 1775–1786.
 - 78) Saegusa, K., Sato, M., Morooka, N., Hara, T., & Sato, K. (2018) SFT-4/Surf4 control ER export of soluble cargo proteins and participate in ER exit site organization. *J. Cell Biol.*, **217**, 2073–2085.
 - 79) Jin, L., Pahuja, K.B., Wickliffe, K.E., Gorur, A., Baumgartel, C., Schekman, R., & Rape, M. (2012) Ubiquitin-dependent regulation of COPII coat size and function. *Nature*, **482**, 495–500.
 - 80) McGourty, C.A., Akopian, D., Walsh, C., Gorur, A., Werner, A., Schekman, R., Bautista, D., & Rape, M. (2016) Regulation of the CUL3 Ubiquitin Ligase by a Calcium-Dependent Co-adaptor. *Cell*, **167**, 525–538 e514.
 - 81) Kawaguchi, K., Endo, A., Fukushima, T., Madoka, Y., Tanaka, T., & Komada, M. (2018) Ubiquitin-specific protease 8 deubiquitinates Sec31A and decreases large COPII carriers and collagen IV secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **499**, 635–641.
 - 82) Gedeon, A.K., Colley, A., Jamieson, R., Thompson, E.M., Rogers, J., Sillence, D., Tiller, G.E., Mulley, J.C., & Gecz, J. (1999) Identification of the gene (SEDL) causing X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Nat. Genet.*, **22**, 400–404.
 - 83) Venditti, R., Scanu, T., Santoro, M., Di Tullio, G., Spaar, A., Gai-bisso, R., Beznoussenko, G.V., Mironov, A.A., Mironov, A. Jr., Zelante, L., et al. (2012) Sedlin controls the ER export of procollagen by regulating the Sar1 cycle. *Science*, **337**, 1668–1672.
 - 84) Witte, K., Schuh, A.L., Hegermann, J., Sarkeshik, A., Mayers, J.R., Schwarze, K., Yates, J.R. 3rd, Eimer, S., & Audhya, A. (2011) TFG-I function in protein secretion and oncogenesis. *Nat. Cell Biol.*, **13**, 550–558.
 - 85) Johnson, A., Bhattacharya, N., Hanna, M., Pennington, J.G., Schuh, A.L., Wang, L., Otegui, M.S., Stagg, S.M., & Audhya, A. (2015) TFG clusters COPII-coated transport carriers and promotes early secretory pathway organization. *EMBO J.*, **34**, 811–827.
 - 86) Hanna, M.G. 4th, Block, S., Frankel, E.B., Hou, F., Johnson, A., Yuan, L., Knight, G., Moresco, J.J., Yates, J.R. 3rd, Ashton, R., et al. (2017) TFG facilitates outer coat disassembly on COPII transport carriers to promote tethering and fusion with ER-Golgi intermediate compartments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E7707–E7716.
 - 87) McCaughey, J., Miller, V.J., Stevenson, N.L., Brown, A.K., Budnik, A., Heesom, K.J., Alibhai, D., & Stephens, D.J. (2016) TFG promotes organization of transitional ER and efficient collagen secretion. *Cell Reports*, **15**, 1648–1659.
 - 88) Maeda, M., Katada, T., & Saito, K. (2017) TANGO1 recruits Sec16 to coordinately organize ER exit sites for efficient secretion. *J. Cell Biol.*, **216**, 1731–1743.
 - 89) Liu, M., Feng, Z., Ke, H., Liu, Y., Sun, T., Dai, J., Cui, W., & Pastor-Pareja, J.C. (2017) Tango1 spatially organizes ER exit sites to control ER export. *J. Cell Biol.*, **216**, 1035–1049.
 - 90) Rios-Barrera, L.D., Sigurbjornsdottir, S., Baer, M., & Leptin, M. (2017) Dual function for Tango1 in secretion of bulky cargo and in ER-Golgi morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E10389–E10398.

著者寸描

●齋藤 康太（さいとう こうた）



秋田大学大学院医学系研究科情報制御学・実験治療学講座教授。博士（薬学）。

■略歴 2000年東京大学薬学部卒業。05年同大学院薬学系研究科博士課程修了。同年UCSD博士研究員。日本学術振興会海外特別研究員。07年CRGバルセロナ上級博士研究員。09年東京大学大学院薬学系研究科助教。18年より現職。

■研究テーマと抱負 高等真核生物の分泌機構の研究。連続性のある研究成果を出していけるように努力したい。

■趣味 旅行，料理。