

教授  
稲葉 謙次

Professor: Kenji Inaba, Ph.D.

E-mail: kenji.inaba@bioreg.kyushu-u.ac.jp



Profile

- 京大大学院理学部卒業、京都大学工学研究科博士課程修了
- 1998年、英国Medical Research Council centerに留学/日本学術振興会特別研究員として
- 2000年、京都大学ウイルス研究所博士研究員/日本学術振興会特別研究員として
- 2002年、さきがけ21専任研究員
- 2006年、九州大学生体防御医学研究所蛋白質化学分野・特任准教授 (SSP学術研究員)
- 2011年、九州大学生体防御医学研究所蛋白質化学分野・准教授
- 2013年、東北大学多元物質科学研究所生体分子構造研究分野・教授
- 2021年、AMED-CREST「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」領域・研究代表者
- 2023年、九州大学生体防御医学研究所トランススケール構造生命科学分野・教授 (現職)
- 2009年、文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞、日本分子生物学会三菱化学奨励賞受賞
- 2012年、日本学術振興会賞受賞

# 細胞が備えるタンパク質恒常性維持機構を 構造生物学と細胞生物学の融合により解明する

■研究概要

細胞内には厳正なタンパク質品質管理機構が備わっている。この機構の破綻は構造異常タンパク質の過剰な蓄積につながり、ひいては細胞死に至るため、様々な重篤な疾病を引き起こすことが知られている。そのため、細胞が備えるタンパク質品質管理機構の理解は基礎生物学のみならず医学的にも極めて重要な課題である。これまで国内外の多くの研究者がこの分野の研究に参画してきたが、タンパク質の立体構造形成を促す分子シャペロンや構造異常タンパク質の分解を促す分解酵素などにフォーカスしたものがほとんどであった。しかしながら、細胞内の分子シャペロンやタンパク質分解に関与する因子の多くがすでに同定され、残す課題は各因子の詳細な機能発現制御機構に関する研究(つまり各論的研究)のみというのが現状とも言える。そこで我々は、従来とは全く異なる視点から、**細胞内の化学環境、特に酸化還元、pH、金属イオンという三つの化学パラメータが司るタンパク質品質管理機構について、分子構造レベルおよび細胞レベルで独自に解明することを目指している。**実際、細胞膜やオルガネラ膜には、細胞内の化学環境を厳密に制御するため、多くの種類の膜トランスポーターが存在し、それらが協同的かつ巧妙にはたらいていると

考えられる。

このような背景のもと我々は、構造生物学、細胞生物学、ケミカルバイオロジー、プロテオミクスなどの技術を結集させ、細胞内あるいはオルガネラ内の化学環境が制御されるメカニズムの解明と、化学環境の摂動がタンパク質の生合成や品質管理に与える影響を網羅的に調べている。特に我々が得意とする構造生物学的研究では、クライオ電子顕微鏡による膜トランスポーターの高分解能構造解析に相次いで成功しており、今後も多くの成果が出るのが期待される。また超解像顕微鏡を用いた細胞イメージングにも精力的に取り組んでおり、オルガネラ内の亜鉛イオン、カルシウムイオン、pHの定量的リアルタイム観察などにも成功している。細胞内の化学環境維持によるタンパク質恒常性維持という新しい概念を「ケミカルプロテオスタシス」と自ら命名し、このシステムの破綻と疾患とのつながりについても今後深く追究していく予定である。

■Research Projects

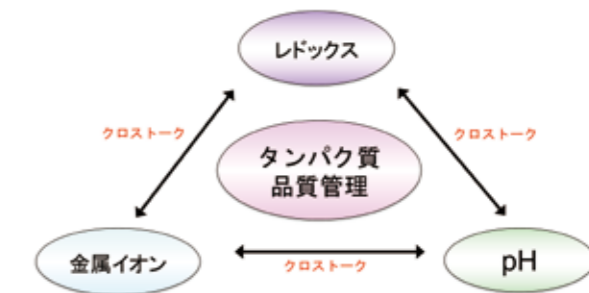
Cells have established elaborate systems for the maintenance of protein homeostasis. The disruption of this system leads to dysfunctions of proteins and accumulations of misfolded proteins, eventually resulting in cell death and various diseases. Therefore, comprehensive understanding of the mechanisms underlying “cellular protein quality control” is of fundamental and medical importance.

While many scientists have so far focused upon molecular chaperones that assist in protein folding and degradation enzymes that eliminate aberrant proteins, we pay much more attention to roles of the intracellular chemical environments, such as redox, metal ion and pH, for protein homeostasis. Indeed, these chemical parameters are tightly regulated by a number of membrane transporters localized in the plasma and organelle membranes.

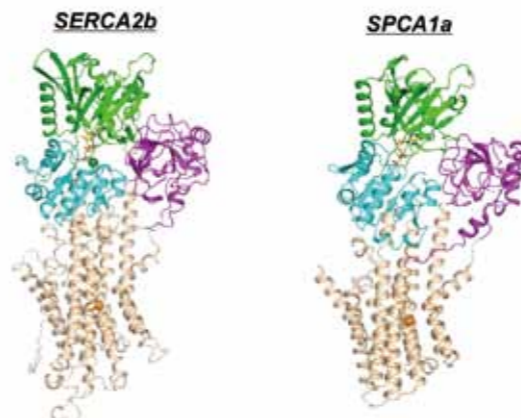
Our primary goal is to reveal novel protein homeostasis systems governed by the intracellular chemical environments by employing structural biology, cellular biology, chemical biology, and proteomics approaches. We have recently determined high-resolution structures of various essential membrane transporters by cryo-EM, and our structural biology techniques will further be developed. We have also been developing new methodologies for visualizing intracellular chemical parameters quantitatively with super-resolution confocal microscopy and parameter-specific fluorescent probes. Our interdisciplinary research will establish a new field of research named “chemical proteostasis” and shed light on the close correlation between various fatal diseases and disruptions of the cellular chemical and protein homeostasis.

■Major Recent Publications:

1. Chen Z., Watanabe S., Hashida H., et al. Cryo-EM structures of human SPCA1a reveal the mechanism of Ca<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> transport into the Golgi apparatus. *Sci. Adv.* 9: eadd9742, 2023.
2. Zhang Y., Kobayashi C., Watanabe S., et al. Multiple sub-state structures of SERCA2b reveal conformational overlap at transition steps during the catalytic cycle. *Cell Rep.* 41: 111760, 2022.
3. Zhang, Y., Inoue M., Tsutsumi A., et al. Cryo-EM structures of SERCA2b reveal the mechanism of regulation by the luminal extension tail. *Sci. Adv.* 6: eabb0147, 2020.
4. Watanabe S., Amagai Y., Sannino S., et al. Zinc regulates ERp44-dependent protein quality control in the early secretory pathway. *Nat. Commun.* 10: 603, 2019.
5. Okumura M., Noi K., Kanemura M., et al. Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. *Nat. Chem. Biol.* 15: 499-509, 2019.



細胞内のタンパク質の恒常性維持を支える三つの化学パラメータ



我々が解いた小胞体カルシウムポンプSERCA2b(左)とゴルジ体カルシウムポンプSPCA1a(右)のクライオ電顕構造



探究心と  
向上心をもち続け、  
世界を相手に  
オリジナリティの  
高い研究を  
展開する