

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 1 4 6 0 3      2. 研究機関名      奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名      特定領域研究      4. 研究期間      平成19年度～平成23年度
5. 課題番号 1 9 0 5 8 0 1 0
6. 研究課題名      異常タンパク質応答の生理的役割の解明

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
5 0 1 4 2 0 0 5	河野 憲二	バイオサイエンス研究科	教授

8. 研究分担者（所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。）

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名
8 0 2 7 3 8 6 1	都留 秋雄	バイオサイエンス研究科	助教
0 0 2 5 3 7 2 4	寺田 和豊	熊本大学・大学院生命科学研究部	准教授

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

**1 センサーによる異常蛋白質の感知機構**      酵母小胞体ストレスセンサーIre1の活性化は、小胞体シャペロンBiPの解離により起こるクラスター化と構造異常蛋白質のIre1への直接結合の2段階により起こることを示してきたが、センサーと異常蛋白質との結合は試験管内の実験で明らかにしたものであった。今回酵母細胞の中で構造異常蛋白質であることがわかっている変異型カルボキシペプチダーゼY(CPY\*)を大量に発現すると、Ire1は変異型と強く結合することを示すことに成功した。またIre1の活性化はイノシトール飢餓や膜代謝異常によっても起こり、この場合にはIre1のクラスターリングやBiPの解離がなくても活性化されることがわかった。このことは、Ire1は異常蛋白質を認識するだけでなく、膜の異常も感知する活性を持っている事を示唆している。

**2 小胞体ストレス応答と糖尿病**      小胞体ストレスと糖尿病との関連を明らかにするため、睥島β細胞でのみIRE1αとATF6α遺伝子両者を欠失するKOマウスを作製したところ、生後5-6週目から血糖値上昇、頻尿、糖尿など顕著な糖尿病症状を示すことが明らかになった。今後はこのマウスを用いて詳細な分子機構を解析する。

**3 Hsp40の生理機能**      小胞体膜上に存在しJ領域をサイトゾル側に向けた新規のJ蛋白質DnaJB12は、小胞体内腔の可溶性蛋白質ではなく、膜上にある構造異常蛋白質のER関連分解に、Hsp70と協調して大きく関わっていることを初めて明らかにした。

10. キーワード

- |             |             |            |
|-------------|-------------|------------|
| (1) 小胞体ストレス | (2) 蛋白質品質管理 | (3) シグナル伝達 |
| (4) 転写翻訳調節  | (5) HSP40   | (6)        |
| (7)         | (8)         |            |

(裏面に続く)

## 11.研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 8 ）件    うち査読付論文 計（ 7 ）件

著者名	論文標題			
Kimata, Y.	Endoplasmic reticulum stress-sensing mechanisms in yeast and mammalian cells.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Curr. Opin. Cell Biol.</i>	有	23(2)	2   0   1   1	107-116

著者名	論文標題			
Yanagitani, K.	Translational pausing ensures membrane-targeting and cytoplasmic splicing of <i>XBPI1</i> mRNA.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Science</i>	有	331(6017)	2   0   1   1	586-589

著者名	論文標題			
Nakamura, D.	Mammalian ER stress sensor IRE1 $\beta$ specifically down-regulates the synthesis of secretory pathway proteins.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>FEBS Lett.</i>	有	585	2   0   1   1	133-138

著者名	論文標題			
Yamamoto, Y.H.	A novel ER J-protein DNAJB12 accelerates ER-associated degradation of membrane proteins including CFTR.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Cell Struct. Funct.</i>	有	35	2   0   1   0	107-116

著者名	論文標題			
Iwawaki, T.	IRE1 $\alpha$ disruption causes histological abnormality of exocrine tissues, increase of blood glucose level, and decrease of serum immunoglobulin level.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>PLoS ONE</i>	有	5 (9)	2   0   1   0	e13052 1-11

著者名	論文標題			
Tsukano, H.	The endoplasmic reticulum stress-CHOP pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the instability of atherosclerotic plaques.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i>	有	30(10)	2   0   1   0	1925-1932

著者名	論文標題			
Terada, K.	Multiple molecules of Hsc70 and a dimer of DjA1 independently bind to an unfolded protein.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>J. Biol. Chem.</i>	有	285	2   0   1   0	16789-16797

著者名	論文標題			
土屋雄一	小胞体ストレス応答の分子機構			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
BIO Clinica	無	印刷中	2   0   1   1	印刷中

〔学会発表〕計（ 21 ）件      うち招待講演 計（ 4 ）件

発表者名	発表標 題	
Kenji Kohno	A novel function of XBP1 $\alpha$ protein in the unfolded protein response: the role of XBP1 $\alpha$ in tethering of mRNA to the ER membrane.	
学会等名	発表年月日	発表場 所
Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Molecular Chaperones & Stress Responses"	2010.5.5	Cold Spring Harbor, NewYork (USA)

発表者名	発表標 題	
Yukio Kimata	Unfolded protein response not by unfolded proteins	
学会等名	発表年月日	発表場 所
Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Molecular Chaperones & Stress Responses"	2010.5.5	Cold Spring Harbor, NewYork (USA)

発表者名	発表標 題	
Y.H. Yamamoto	A novel ER-localized DnaJ protein, DNAJB12, participates in ER quality control.	
学会等名	発表年月日	発表場 所
Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Molecular Chaperones & Stress Responses"	2010.5.5	Cold Spring Harbor, NewYork (USA)

発表者名	発表標 題	
木俣有紀	小胞体ストレスセンサーIre1の新たな活性調節機構	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第62回日本細胞生物学会大会	2010.5.19	大阪国際会議場

発表者名	発表標 題	
Thanyarat Promlek	Fate of unfolded proteins which activate Ire1	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第62回日本細胞生物学会大会	2010.5.19	大阪国際会議場

発表者名	発表標 題	
門倉広	分泌蛋白質ジスルフィド結合形成中間体の解析から明らかになった酵素・基質間相互作用の制御	
学会等名	発表年月日	発表場 所
第10回日本蛋白質科学会年会	2010.6.16	札幌コンベンションセン ター

発表者名	発表標 題	
滝沢健	小胞体ストレスセンサーIre1分子同士の出会いは偶然では無い？	
学会等名	発表年月日	発表場 所
酵母遺伝学フォーラム第43回研究報告会	2010.9.11	奈良市ならまちセンター

発表者名	発表標 題	
木俣有紀	いかなるストレスがUnfolded Protein Responseを引き起こすのか？	
学会等名	発表年月日	発表場 所
酵母遺伝学フォーラム第43回研究報告会	2010.9.10	奈良市ならまちセンター

発表者名	発表標題	
Kenji Kohno	Translational pausing in mammalian unfolded protein response	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
Akio Tsuru	The ER stress sensor IRE1 $\beta$ down-regulates MUC2 mRNA to optimize mucin production	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
Hiroshi Kadokura	Mechanisms of oxidative protein folding in vivo: Novel features revealed by the analysis of disulfide-linked enzyme-substrate complexes	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
Yasutaka Imai	ATF4 induces IRE1 $\alpha$ under stressed conditions	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
Thanyarat Promlek	Unfolded-protein interaction with stress sensor Ire1	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
Yuki Kimata	New activation modes of the endoplasmic reticulum-stress sensor Ire1	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 3rd International Symposium on Protein Community	2010.9.13	ホテル日航奈良

発表者名	発表標題	
山本洋平	A novel ER J-protein DNAJB12 accelerates ER-associated degradation of membrane proteins	
学会等名	発表年月日	発表場所
第5回小胞体ストレス研究会	2010.10.29	東大薬学部講堂

発表者名	発表標題	
都留秋雄	The ER stress sensor IRE1 $\beta$ down-regulates MUC2 mRNA to optimize mucin production	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.7	神戸ポートアイランド

土屋雄一	Role of the unfolded protein response pathway in pancreatic beta cells		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.7	神戸ポートアイランド	

発表者名	発表標題		
高島千絵	新規小胞体局在DnaJタンパク質DNAJB12の構造と機能の解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.10	神戸ポートアイランド	

発表者名	発表標題		
滝沢健	小胞体ストレスセンサーIre1の集合メカニズム		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.10	神戸ポートアイランド	

発表者名	発表標題		
平岡雄一郎	哺乳動物IRE1aの高次ホモ多量体化		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.10	神戸ポートアイランド	

発表者名	発表標題		
藤岡洋美	膵臓β細胞でのインスリン産生におけるIRE1とATF6の役割		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会)	2010.12.10	神戸ポートアイランド	

〔図書〕 計 ( 0 ) 件

著者名	出版社		
	書名	発行年	総ページ数

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計 ( 0 ) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計 ( 0 ) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

HP : <http://bsw3.naist.jp/kouno/kouno.html>