

平成23年度科学研究費助成事業（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24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タンパク質の感知機構：
 小胞体ストレスセンサーIre1が構造異常タンパク質と直接相互作用して活性化することをin vitro、in vivo両者で明らかにしてきたが、一度活性化したセンサーがストレス下に長時間さらされると、センサーは弱い活性化状態、すなわちクラスター形成ではなく、2量体を形成した状態で活性化していた。このとき小胞体シャペロンBiPはセンサーに結合した状態にあることが、共免疫沈降実験から明らかとなった。このことから酵母においては、ストレス下での活性化状態に2つの状態が存在することが明らかとなった。

(2) UPRの生理的役割の解明：
 小胞体ストレスと糖尿病との関連を明らかにするため、膵島β細胞でのみIRE1αをKOできるマウスとATF6α KOマウスを用いることにより、個体レベルでの糖尿病発症を詳細に解析すると同時に、それらのマウスから膵島β培養細胞株を樹立し、培養レベルで遺伝子破壊を行うことができるように工夫した。この培養細胞株を用いることにより、IRE1やATF6のインスリン産生・分泌に及ぼす影響を詳細に調べることが可能となった。

(3) HSP40の生理機能：
 小胞体膜貫通型の新規Jタンパク質DNAJB12は、哺乳動物の多くの細胞で発現しており、小胞体膜に局在する構造異常タンパク質を積極的に分解する機能を有している。興味深いことに哺乳動物細胞はパラログ遺伝子DNAJB14をもっている。DNAJB14について動物細胞に過剰発現することによりその機能を調べた結果、基本的にはDNAJB12と同様な機能を保持していることが明らかとなった。しかしこのパラログは主に精巣で発現しており、その他の組織では調べた限りでは非常に低い発現しか観察されなかったため、実際の生体内での機能については不明である。

10. キーワード

- (1) ストレス (2) 小胞体 (3) 構造異常蛋白質 (4) 糖尿病
- (5) ノックアウトマウス (6) (7) (8)

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。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。

<区分>①当初の計画以上に進展している。②おおむね順調に進展している。③やや遅れている。④遅れている。

(区分)
(理由) 平成24年度が最終年度のため、記入しない。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。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。

平成24年度が最終年度のため、記入しない。

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計（6）件 うち査読付論文 計（4）件

著者名	論文標 題						
Josekutty, Joby	MTP inhibition induces ER stress and increases gene transcription via Ire1 α /cJun to enhance plasma ALT/AST.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
J. Biol. Chem.	有	288	2	0	1	3	印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）							
なし							

著者名	論文標 題						
Ishiwata-Kimata, Yuki	A BiP-bound and non-clustered mode of Ire1 evokes a weak but sustained unfolded protein response.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Genes Cells	有	18	2	0	1	3	288-301
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）							
10.1111/gtc.12035.							

著者名	論文標 題						
Tsuru, Akio	Negative feedback by IRE1 β optimizes mucin production in goblet cells.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Proc Natl Acad Sci USA	有	110	2	0	1	3	2864-2869
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）							
10.1073/pnas.1212484110.							

著者名	論文標 題				

Sopha, Pattarawut	A novel mammalian ER-located J-protein, DNAJB14, can accelerate ERAD of misfolded membrane proteins.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Cell Struct. Funct.	有	37	2 0 1 2	177-187	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)					
なし					
著者名	論文標題				
柳谷耕太	小胞体膜上で起こるスプライシングに秘められた巧妙な仕組み				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
化学と生物	無	50	2 0 1 2	633-640	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)					
なし					
著者名	論文標題				
柳谷耕太	小胞体膜上で起こるスプライシングの巧妙な仕組み				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
生化学	無	84	2 0 1 2	290-294	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)					
なし					

〔学会発表〕計 (16) 件 うち招待講演 計 (5) 件

発表者名	発表標題		
Kohno, Kenji	Ribosome pausing promotes XBP1 mRNA unconventional splicing upon ER stress		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第12回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)	2012年6月20日	名古屋国際会議場	

発表者名	発表標題		
河野憲二	生物のストレス解消システムとその破綻による疾患		
学会等名	発表年月日	発表場所	
2012年度日本農芸化学会関西支部大会 (招待講演)	2012年9月29日	京都学園大学	

発表者名	発表標題		
Kohno, Kenji	Ribosomal stalling promotes XBP1u mRNA splicing upon ER stress.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
EMBO conference "The Physiology of the endoplasmic reticulum (ER): Function & Dysfunction" (招待講演)	2012年10月17日	Girona, Spain	

発表者名	発表標題		
Yamamoto, Yo-hei	ER-associated protein degradation complex is involved in intracellular p62 regulatory mechanism.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
EMBO conference "The Physiology of the endoplasmic reticulum (ER): Function & Dysfunction"	2012年10月18日	Girona, Spain	

発表者名	発表標題		
Kimata, Yukio	Direct regulation of a Zinc-ion transporter Zrg17 by the ER-stress sensor Ire1.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
EMBO conference "The Physiology of the endoplasmic reticulum (ER): Function & Dysfunction"	2012年10月16日	Girona, Spain	

発表者名	発表標題		
門倉広	小胞体機能を解析するための新規レポーターの開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
2012年度国立遺伝学研究所研究会 (招待講演)	2012年12月8日	国立遺伝学研究所	

発表者名	発表標題	
Kohno, Kenji	Physiological roles of mammalian ER stress sensors, IRE1 α and IRE1 β	
学会等名	発表年月日	発表場所
第85回日本生化学会 (招待講演)	2012年12月16日	福岡国際会議場

発表者名	発表標題	
斉藤美知子	小胞体ストレス応答不全による糖尿病発症機構の解明	
学会等名	発表年月日	発表場所
第35回日本分子生物学会年会	2012年12月12日	マリンメッセ福岡

発表者名	発表標題	
荏田聡	XBP1 μ mRNAはオルガネラ膜の中でも小胞体膜上に特異的に局在する	
学会等名	発表年月日	発表場所
第35回日本分子生物学会年会	2012年12月13日	マリンメッセ福岡

発表者名	発表標題	
堂道京子	小胞体ストレスセンサーIre1による亜鉛イオントランスポーターZrg17の直接的制御	
学会等名	発表年月日	発表場所
第35回日本分子生物学会年会	2012年12月13日	マリンメッセ福岡

発表者名	発表標題	
小松朋子	腸管寄生線虫排除における小胞体ストレスセンサーIRE1 β の役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
第35回日本分子生物学会年会	2012年12月12日	マリンメッセ福岡

発表者名	発表標題	
保田裕貴	哺乳動物細胞小胞体膜に局在するDNAJB12はSOD1の品質管理に寄与する	
学会等名	発表年月日	発表場所
第85回日本生化学会	2012年12月16日	福岡国際会議場

発表者名	発表標題	
松本美香	動物細胞小胞体膜タンパク質DNAJB12はp62の細胞内存在量を制御する	
学会等名	発表年月日	発表場所
第85回日本生化学会	2012年12月16日	マリンメッセ福岡

発表者名	発表標題	
山本洋平	小胞体膜に局在するERAD複合体によるp62制御機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第85回日本生化学会	2012年12月16日	福岡国際会議場

発表者名	発表標題	
門倉広	哺乳動物細胞小胞体内におけるジスルフィド結合形成能力の低下を検出する為の鋭敏なアッセイ系の構築	
学会等名	発表年月日	発表場所
第85回日本生化学会	2012年12月16日	福岡国際会議場

発表者名	発表標題	
Tschiya, Yuichi	IRE1 α is indispensable for the efficient production of insulin in pancreatic β cells.	
学会等名	発表年月日	発表場所
Keystone Symposia "Diabetes- New insights into mechanism of disease and its treatment"	2013年3月27日	Keystone, CO, USA

〔図書〕 計 (0) 件

著者名	出版社		
	書名	発行年	総ページ数

14. 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
				出願年月日	

15. 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。

動物細胞工学研究室（河野研） http://bsw3.naist.jp/kouno/ 動物細胞工学（河野研究室） http://bsw3.naist.jp/courses/courses207.html Molecular and Cell Genetics (Prof. Kohno) http://bsw3.naist.jp/eng/courses/courses207.html
--