

平成21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 14603 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 19058010
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
50142005	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
80273861	都留 秋雄	バイオサイエンス研究科	助教
00253724	寺田 和豊	熊本大学・大学院医学薬学研究部	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
 構造異常のモデルタンパク質である CPY* (カルボキシルペプチダーゼ Y) を酵母内で発現させると、出芽酵母小胞体ストレスセンサー Ire1 は CPY* とは相互作用しているが、野生型の CPY とは相互作用していないことが免疫沈降実験により示すことができた。酵母の UPR はイノシトール欠損培地でも起こることが知られているが、このとき Ire1 のクラスターリングは起こさずに Ire1 が活性化していることを見いだした。何故クラスターリングをしなくても Ire1 が活性化できるのか、さらにどのような遺伝子と協調して働いているのかを検討し、Ire1 センサーのクラスターリングの生理的意義を明らかにする予定。

(2) 膵島β細胞のみで IRE1α が欠失する CK0 (conditional K0) マウスで、16週令以降に糖尿病を発症することがわかった。糖負荷を与えると8週令から糖負荷後の血糖値及びインスリン値の変化が野生型比べ顕著に悪いことを見いだした。これらの表現型の変化に IRE1α 機能欠損がどのように影響しているのかを今後の検討課題とした。

(3) 新規小胞体 J タンパク質 (HSP40) である DNAJB12 の ERAD における役割についての検討を進めた。嚢胞性繊維症の責任遺伝子産物である CFTR を基質に用いて検討をしたところ、DNAJB12 は Hsc70 と相互作用しながら ERAD を促進する作用があることが明らかとなった。今後は DNAJB12 遺伝子のノックダウンの影響をみることによりこの作用をさらに補強していく予定である。

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21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 6 ）件 うち査読付論文 計（ 6 ）件

著者名	論文標題			
Yanagitani, K.	Cotranslational targeting of XBP1 protein to the membrane promotes cytoplasmic splicing of its own mRNA.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Mol. Cell	有	34	2009	191-200

著者名	論文標題			
Oikawa, D.	Activation of mammalian IRE1a upon ER stress depends on dissociation of BiP rather than on direct interaction with unfolded proteins.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Exp. Cell Res.	有	315	2009	2496-2504

著者名	論文標題			
Iwawaki, T.	Function of IRE1alpha in the placenta is essential for placental development and embryonic viability.			
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	106	2009	16657-62

著者名	論文標題			
Yoshiuchi, K.	Pioglitazone reduces ER stress in the liver: Direct monitoring of in vivo ER stress using ER stress-activated indicator transgenic mice.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Endocr. J.	有	56	2009	1103-1111

著者名	論文標題			
Hosoda, A.	Positive contribution of ERdj5/JPD1 to endoplasmic reticulum protein quality control in the salivary gland.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Biochem. J.	有	425	2010	117-125

著者名	論文標題			
Kohno, K.	Stress sensing mechanisms in the unfolded protein response: similarities and differences between yeast and mammals.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biochem.	有	147	2010	27-33

〔学会発表〕 計（ 22 ）件 うち招待講演 計（ 5 ）件

発表者名	発表標題	
山本 洋平	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
FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCES"From Unfolded Protein in the Endoplasmic Reticulum to Disease"	2009.6.9	Vermont (U.S.A.)

発表者名	発表標 題	
河野 憲二	Dynamic regulation of XBP1 mRNA distribution in the ER stress response	
学会等名	発表年月日	発表場所
第61回日本細胞生物学会大会	2009.6.3	愛知 招待講演

発表者名	発表標 題	
柳谷 耕太	Cotranslational targeting of XBP1 protein to the membrane promotes cytoplasmic splicing of its own mRNA	
学会等名	発表年月日	発表場所
第61回日本細胞生物学会大会	2009.6.4	愛知

発表者名	発表標 題	
中村 大祐	小胞体ストレスセンサーIRE1bの翻訳抑制機構	
学会等名	発表年月日	発表場所
第61回日本細胞生物学会大会	2009.6.3	愛知

発表者名	発表標 題	
木俣 有紀	小胞体ストレスのみに適切に反応するためのIre1の多様な調節機構	
学会等名	発表年月日	発表場所
第61回日本細胞生物学会大会	2009.6.4	愛知

発表者名	発表標 題	
河野 憲二	Dynamic regulation of XBP1 mRNA distribution in ER stress response	
学会等名	発表年月日	発表場所
Gordon Research Conferences"Stress Protein I n Growth, Development & Disease"	2009.7.1	Andover(U.S.A) 招待講演

発表者名	発表標 題	
木俣 有紀	適正な小胞体ストレス応答のためのIre1調節機構	
学会等名	発表年月日	発表場所
酵母遺伝学フォーラム第42回研究報告会	2009.7.28	茨城

発表者名	発表標 題	
河野 憲二	The role of IRE1 in unfolded protein response	
学会等名	発表年月日	発表場所
IV International Conference on Molecular Mechanisms of Fungal Cell Wall Biogenesis	2009.8.31	Warsaw(Poland) 招待講演

発表者名	発表標 題	
河野 憲二	小胞体ストレスセンサーIRE1のクラスタリングと細胞質スプライシング	
学会等名	発表年月日	発表場所
第69回酵母研究会	2009.9.9	京都 招待講演

発表者名	発表標題	
河野 憲二	IRE1 β is a key molecule for ER quality control in goblet cells	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 4th Cell Stress Society International(CSSI) Congress on Stress Responses in Biology and Medicine	2009.10.8	北海道 招待講演

発表者名	発表標題	
木俣 行雄	The unfolded protein response not by unfolded proteins	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 4th Cell Stress Society International(CSSI) Congress on Stress Responses in Biology and Medicine	2009.10.8	北海道

発表者名	発表標題	
赤井 良子	Phentype analysis of IRE1alpha conditional knockout mice.	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 4th Cell Stress Society International(CSSI) Congress on Stress Responses in Biology and Medicine	2009.10.8	北海道

発表者名	発表標題	
細田 章	Positive contribution of ERdj5/JPDI to endoplasmic reticulum prote in quality control in the salivary gland	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 4th Cell Stress Society International(CSSI) Congress on Stress Responses in Biology and Medicine	2009.10.8	北海道

発表者名	発表標題	
木俣 有紀	異常タンパク質蓄積によらない小胞体ストレス応答	
学会等名	発表年月日	発表場所
第82回日本生化学大会	2009.10.22	兵庫

発表者名	発表標題	
今井 安隆	ATF4 induces IRE1a under stressed conditions	
学会等名	発表年月日	発表場所
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川

発表者名	発表標題	
新谷 紗代子	Analysis of XBP1 mRNA splicing reaction in ER stress response	
学会等名	発表年月日	発表場所
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川

発表者名	発表標題	
山本 洋平	A novel ER-localized DnaJ protein, DNAJB12, particpates in ER quality control	
学会等名	発表年月日	発表場所
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川

発表者名	発表標題		
神園 栄夫	Molecular phylogenetic and evolutionary trace analysis for stress response sensor protein IRE1		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川	

発表者名	発表標題		
堤 智明	Protein complexes of ER-stress sensor Ire1		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川	

発表者名	発表標題		
松崎 永英	HSP70 plays an important role in the recovery of IRE1b knockout goblet cells from ER distension		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川	

発表者名	発表標題		
横田 有希子	The life of XBP1u protein.From birth to death		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.12	神奈川	

発表者名	発表標題		
門倉 広	生体内における分泌タンパク質ジスルフィド形成反応中間体の解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本農芸化学会2010年度大会	2010.3.29	東京	

〔図書〕 計 (2) 件

著者名	出版社		
柳谷 耕太	学研メディカル秀潤社		
	書名	発行年	総ページ数
細胞工学		2010	826-827

著者名	出版社		
柳谷 耕太	共立出版		
	書名	発行年	総ページ数
蛋白質核酸酵素		2010	2177-2183

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 (1) 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
Diabetes model animal. United States Patent	河野憲二	奈良先端科学技術大学院大学	Patent No: US 7,642,401 B2	2010.1.5	外国

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。

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