

様式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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 基盤研究(C)（一般）

4. 補助事業期間 平成26年度～平成28年度

5. 課題番号 2 6 4 3 0 0 9 0

6. 研究課題名 小胞体ストレス応答不全による糖尿病発症機構の解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
4 0 3 7 9 5 5 8	サイトウ ミチコ 斎藤 美知子	バイオサイエンス研究科	客員准教授

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

糖尿病は臍細胞の障害によりインスリン分泌の低下、もしくはインスリン抵抗性によって発症する。一方、小胞体内に異常タンパク質が蓄積し、恒常性が損なわれる「小胞体ストレス」と呼ばれる現象がある。これらふたつが密接に関わっているといわれているが詳細はいままだ明らかでない点が多い。本研究において、哺乳類細胞における小胞体ストレスセンサーのうちのひとつであるIRE1の臍細胞における機能を明らかにするため、臍細胞特異的にIRE1^{-/-}を欠失させたマウスを用いて解析を行った。このマウスは、インスリン依存的な糖尿病を引き起こす。IRE1^{-/-}とインスリン分泌の関連を詳細に調べるために、Creタンパク質を発現させることによってIRE1

RNaseドメインを欠失し、下流のXBP1へのシグナルを遮断する細胞を樹立した。定量的PCRにより、インスリン1, 2遺伝子、インスリンにかかる転写因子、また小胞体関連遺伝子の転写にはIRE1^{-/-}-XBP1経路は関係していないようであった。また、放射性同位元素を取り込ませてプロインスリン、インスリンの翻訳合成をみたところ、IRE1^{-/-}-XBP1経路は、翻訳合成にも関係していないことがわかった。一方、qPCR、タンパク質発現の解析より、一部のフォールディングに関するPDIファミリーの5遺伝子の発現が減少していることがわかった。これらのことから、IRE1^{-/-}-XBP1経路は、臍細胞において、インスリンのフォールディング機能にかかわっていることが示唆された。

10. キーワード

(1) 糖尿病

(2) 小胞体ストレス

(3) インスリン

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

11.研究発表

〔雑誌論文〕 計(2)件 / うち査読付論文 計(1)件 (最終年度分)

/ うち国際共著論文 計(0)件 (最終年度分) / うちオープンアクセス 計(2)件 (最終年度分)

著者名	論文標題【掲載確定】				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著
Sato, H., Shiba, Y., Tsuchiya, Y., Saito, M., Kohno, K.	4 μ 8C inhibits insulin secretion independent of IRE1 RNase activity.	42	2 0 1 7	61-70	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1247/csf.17002					
オープンアクセス					
オープンアクセスとしている(また、その予定である)					

著者名	論文標題【掲載確定】				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著
Tsuchiya, Y., Saito, M., Kohno, K.	Pathogenic Mechanism of Diabetes Development Due to Dysfunction of Unfolded Protein Response	136	2 0 1 6	817-825	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1248/yakushi.15-00292-4					
オープンアクセス					
オープンアクセスとしている(また、その予定である)					

〔学会発表〕 計(6)件 / うち招待講演 計(0)件 (最終年度分) / うち国際学会 計(1)件 (最終年度分)

発表者名	発表標題	
学会等名		
小池雅昭、額田知実、山田麗奈、赤沼啓志、斎藤美知子、伊川正人、河野憲二	ペプチド鎖伸張因子2に形成されるジフタミドの生理的意義の解明	
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

発表者名	発表標題	
土屋雄一、斎藤美知子、門倉広、芝陽子、宮崎純一、岩脇隆夫、河野憲二	脾臓b細胞におけるIRE1a経路の生理的活性化はプロインスリンの酸化的折りたたみ酵素の発現維持に働く	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
Masaaki Koike, Satomi Nukada, Reina Yamada, Takashi Akanuma, Michiko Saito, Masahito Ikawa and Kenji Kohno	Studies on physiological meanings of diphthamide in eEF	
学会等名	発表年月日	発表場所
Nascent Chain Biology（国際学会）	2016年09月01日～ 2016年09月03日	富士レークホテル（山梨県南都留郡）

発表者名	発表標題	
藤本拓志、斎藤美知子、都留秋雄、松本雅紀、河野憲二、稻葉謙次、門倉広	脾特異的に発現するPDIファミリータンパク質(PDIp)の生理的な機能の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第89回日本生化学会大会	2016年09月25日～ 2016年09月27日	仙台国際センター／東北大学川内北キャンパス（宮城県仙台市）

発表者名	発表標題	
土屋雄一、坂元慧、斎藤美知子、河野憲二	Hanging Drop法による脾臓細胞株を用いたpseudoisletの作製	
学会等名	発表年月日	発表場所
第68回日本細胞生物学会大会	2016年06月15日～ 2016年06月17日	京都テルサ（京都府京都市）

発表者名	発表標題	
小池雅昭、額田知実、山田麗奈、斎藤美知子、伊川正人、河野憲二	ペプチド鎖伸長因子2に形成されるジフタミドの生理的意義の解明	
学会等名	発表年月日	発表場所
第68回日本細胞生物学会大会	2016年06月15日～ 2016年06月17日	京都テルサ（京都府京都市）

〔図書〕 計(0)件 (最終年度分)

著者名		
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 (最終年度分)

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 (最終年度分)

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	

13.科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計(0)件 (最終年度分)

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

14. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究 : -

15. 備考

奈良先端科学技術大学院大学 動物細胞工学研究室（河野研）

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

動物細胞工学研究室は2017年3月31日に閉室となりましたが、研究内容や成果につきましては当面の期間、アーカイブとして公開します。