

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      基盤研究 (B)      4. 研究期間      平成20年度～平成22年度
5. 課題番号 2 0 3 8 0 0 6 2
6. 研究課題名      小胞体ストレスセンサーIRE1によるシグナル伝達機構の解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
5 0 1 4 2 0 0 5	この 河野 けんじ 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

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 IRE1βの生理機能** 哺乳動物の消化器系でのみ発現されている小胞体ストレスセンサーIRE1βの生理機能を、IRE1β遺伝子欠損(KO)マウスを用いて解析した。IRE1βは腸・胃などのムチン産生細胞である杯(さかずき)細胞で特異的に発現しており、IRE1β KOマウスの杯細胞では、2型ムチン前駆体が大量に小胞体に蓄積しており小胞体の極度の肥大化が観察された。HeLa細胞に野生型や変異型IRE1βを発現させその影響を詳細に調べた結果、IRE1βは小胞体膜上に集まる膜蛋白質や分泌蛋白質のmRNAをある割合で切断する可能性があること、その切断によりムチンmRNA量の微妙な制御を行なうこと、KOマウスではムチンmRNAの代謝回転が遅くなっていること、など様々な実験データから、IRE1βはそのRNase活性を利用して新生ムチン蛋白質量が適正になるようmRNAを切断することにより微妙な調整をしているのではないかと強く示唆するデータを得た。

**2 XBP1 mRNAの特異的スプライシング機構** 一方、必須遺伝子のIRE1αは転写因子前駆体をコードするXBP1 mRNAを2カ所で切断し特異的スプライシング反応を開始することがわかっているが、切断後の両者をつなぐリガーゼが未だ単離されていなかった。今回ウサギ赤血球抽出液中にこのリガーゼ活性を見出し、この反応を試験管内で再構成することに成功した。さらにこの哺乳動物のRNAリガーゼによるXBP1 mRNAの連結反応は、ホスホジエステル結合形成の過程で、酵母で報告されているHAC1 mRNAスプライシング機構とは異なる反応で行われていることが明らかとなった。

10. キーワード

- (1) ストレス      (2) シグナル伝達      (3) 細胞・組織
- (4) 蛋白質      (5) 動物      (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（ 5 ）件 うち査読付論文 計（ 2 ）件

著者名	論文標題			
Shinya, S.	Reconstitution and characterization of the unconventional splicing of XBP1u mRNA in vitro.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Nucleic. Acids Res.	有	印刷中	2011	印刷中

著者名	論文標題			
Yanagitani, K.	Translational pausing ensures membrane-targeting and cytoplasmic splicing of XBP1u mRNA.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Science	有	331(6017)	2011	586-589

著者名	論文標題			
柳谷耕太	小胞体膜貫通型センサーIRE1が核に効率よく情報を伝える仕組み			
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	48	2010	226-228

著者名	論文標題			
柳谷耕太	XBP1u mRNAが小胞体膜において効率よくスプライシングされるには翻訳停止反応が必要である			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
ライフサイエンス新着論文レビュー	無	—	2011	—

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洗練されたメカニズム			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
実験医学	無	印刷中	2011	印刷中

〔学会発表〕 計（ 11 ）件 うち招待講演 計（ 1 ）件

発表者名	発表標題	
Kenji Kohno	The ER stress-sensory mechanism by transmembrane protein Ire1—Dimerization of Ire1 is not sufficient for its activation	
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	
Kota Yanagitani	Molecular mechanism for nascent chain-mediated XBP1u mRNA targeting onto 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	
柳谷耕太	新生鎖を介したXBP1u mRNAの膜局在化に必要な分子機構	
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	2010.5.21	大阪国際会議場

発表者名	発表標題	
Sayoko Shinya	Analysis of XBP1 mRNA splicing reaction in unfolded protein response	
学会等名	発表年月日	発表場所
15th Annual meeting of the RNA society	2010.6.23	Washington (USA)

発表者名	発表標題	
Kota Yanagitani	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	
Daisuke Nakamura	The role of IRE1 $\beta$ in LS174T human colon carcinoma cells	
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	
Sayoko Shinya	Exploring factors involved in the splicing of XBP1 mRNA.	
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	
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

発表者名	発表標題	
江崎悠太	XBP1 $\alpha$ タンパク質の小胞体膜局在化メカニズムの解析	
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	
杉村瞳	Functional Difference Between IRE1 $\alpha$ and IRE1 $\beta$	
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 : <a href="http://bsw3.naist.jp/kouno/kouno.html">http://bsw3.naist.jp/kouno/kouno.html</a>
--