

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 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 20380062
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
50142005	フリガナ コウノ ケンジ 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
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		

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。

野生型及びIRE1β KOマウス由来の大腸上皮細胞の組織染色、蛍光抗体、電顕、免疫電顕などの手法による形態観察により、IRE1β^{-/-}マウスの大腸杯細胞では小胞体が肥大化しムチンを蓄積している可能性が示された。実際、大腸上皮から細胞抽出液を調製しゲル電気泳動を行うと、IRE1β^{-/-}マウス由来では、スタッキングゲルの底にタンパク質が凝集している像が観察された。この凝集タンパク質を集めLC/MS/MSにて分析すると、予想通りムチンが凝集していることが判明した。一方、野生型マウスではこのような凝集は起きなかった。大腸切片を用いてのmucin *in situ* hybridisationでは、KOマウスではmucin mRNAの安定性が増加していることが明らかとなった。このことから、杯細胞では、IRE1βが活性化すると小胞体膜上のmRNAを切断している可能性が考えられた。今後はこの可能性を明らかにする実験を行う予定である。一方、IRE1αによるXBP1 mRNAスプライシングでは、共役的に翻訳されているXBP1uのC末側領域がXBP1u mRNAの小胞体膜への繫留に機能していること、この繫留機構を阻害すると、小胞体ストレス時のXBP1u mRNAのスプライシング効率が落ちることを明らかにした。またIRE1αによるXBP1 mRNA切断後にRNAをつなぐ働きをするリガーゼ活性をin vitroでのXBP1u mRNAのスプライシング活性を指標に分画した。

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（14）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 招待講演

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	
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	
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(CSS I)Congress on Stress Responses in Biology and Medicine	2009.10.7	北海道 招待講演

発表者名	発表標題	
今井 安隆	ATF4 induces IRE1 α 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, participates 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	
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

〔図 書〕 計 (3) 件

著 者 名	出 版 社		
斉藤 美知子	共立出版		
書 名		発 行 年	総ページ数
蛋白質核酸酵素		2009	614-620

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		2009	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		2009	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>