

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01424

研究課題名(和文)小胞体ストレス応答による生理・病態制御の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of physiological and pathological regulation by endoplasmic reticulum stress response

研究代表者

今泉 和則 (Imaizumi, Kazunori)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：90332767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体ストレスセンサーであるBBF2H7およびOASISの代謝、活性化、細胞内機能に注目しそれらが有する生理的役割の詳細に迫った。1)小胞体ストレス時にBBF2H7由来の小ペプチドが産生されその凝集性の高さから神経変性疾患の病態形成への関与が示唆された。2)OASISの転写ターゲットとしてp21を見出し、OASISが細胞老化促進因子であることを証明した。癌細胞でDNAメチル化を起こしているOASIS遺伝子をエピゲノム編集する新しい癌治療法の開発に成功した。3)ムコ多糖症原因分子IDSがERADによる分解されること、小胞体関連分解を遮断することで酵素活性が救済されることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小胞体ストレス応答機構が小胞体以外のオルガネラ機能に大きな影響を与えていることを分子実体として証明した学術的意義は大きい。また、それらの機能制御が神経変性疾患、癌、希少難病の治療につながる可能性を見出したことは社会的にも意義深い。

研究成果の概要(英文)：We focused on the metabolism, activation, and intracellular function of BBF2H7 and OASIS, that are endoplasmic reticulum stress sensors, and analyzed the details of the physiological roles they have. 1) We found that small peptide derived from BBF2H7 is produced in response to ER stress, and the peptide is easy to aggregate, suggesting that the proteolysis of BBF2H7 dependent on ER stress may be involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. 2) p21 was identified as a transcription target of OASIS, which was proven to be a cellular senescence-promoting factor. We succeeded in developing a new cancer treatment strategy to stop the cell growth of cancer cells by epigenome editing of oas1s gene that was methylated at its promoter region. 3) The mucopolysaccharide-causing molecule IDS is degraded by ERAD pathway. Folding of mutant IDS was promoted through activation of calnexin cycle by blocking the ERAD pathway and the activities of mutant IDS was found to be recovered.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞・組織 シグナル伝達 細胞生物学 小胞体ストレス ストレスセンサー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小胞体は、タンパク質折り畳み、脂質合成、Ca 貯蔵など多彩な機能を担うオルガネラである。多機能性オルガネラであるが故、その動的恒常性を維持するための巧妙な制御ネットワークが装備されている。しかし、低酸素、酸化ストレス、虚血などの様々な異常環境に細胞が曝されると、小胞体の働きに破綻を来し、折り畳み不全のタンパク質が小胞体に大量に生み出される。この状態を小胞体ストレスと呼び、細胞機能障害をもたらす。細胞はこの様な異常事態を素早く感知し、異常タンパク質の修復や分解を行うシステムを積極的に駆動させて細胞機能の修復にあたる。それが小胞体ストレス応答と呼ばれる小胞体 - 細胞質/核間のシグナル経路である。小胞体ストレス応答は小胞体内に蓄積したミスフォールドタンパク質の処理システムとして発見されたストレス応答経路であるが、最近では細胞分化・成熟、代謝など生命現象の諸相に深く関与することが明らかにされつつある。一方、持続的な小胞体機能異常は、癌、糖尿病などの代謝性疾患、脳神経系疾患、動脈硬化性疾患などの発症にも一役を担っていることもわかってきた。このように小胞体ストレスあるいはその応答機構は生体機能制御という観点から、さらには病態の理解と創薬という観点からも極めて重要な研究領域として拡大しつつある。

### 2. 研究の目的

小胞体ストレス応答の司令塔である小胞体ストレスセンサーには、あらゆる細胞に発現する PERK、ATF6、IRE1 と呼ばれる主要小胞体ストレスセンサーに加え、研究代表者らが発見した細胞種特異的に発現する膜貫通型転写因子である OASIS ファミリー5 分子が知られている。本研究課題では小胞体ストレスセンサーを起点とした細胞内シグナルネットワークや他オルガネラとの連携機構を解明し、生体内における小胞体ストレス応答の役割を明らかにする。また、小胞体から捉えた視点で疾患発症との関連についても解析し新たな創薬ターゲットの発見を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 小胞体ストレスセンサー依存的シグナル経路の解明と生理学的役割

小胞体ストレスセンサー膜内切断ペプチドの同定と生理作用；

- i) BBF2H7 由来小ペプチド (BBF2H7-derived small peptide: BSP) 認識抗体の作製； BSP の小胞体内腔側領域の配列 (BBF2H7 の 398 番目から 426 番目) を有する合成ペプチドを抗原としてウサギに免疫することで作製した。
- ii) BSP の配列決定； アミノ末端については、免疫沈降法にて回収・精製した BSP をエドマン分解後、高速液体クロマトグラフィーによって配列を決定した。カルボキシ末端については、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) をカルボキシ末端側に融合させた BBF2H7 を発現させた細胞から GST pull down 法により回収し、質量分析法で配列を決定した。
- iii) BSP の凝集性およびアミロイド  $\beta$  タンパクに対する凝集促進効果； 同定した配列を基に合成した当該ペプチドやアミロイド  $\beta$  タンパク、およびそれらの混合物を PBS 中 37°C で 3 日間インキュベートした後に透過型電子顕微鏡を使って観察評価した。
- iv) 細胞毒性の評価； 凝集操作を行った後に、BSP やアミロイド  $\beta$  タンパクを神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞に添加し 48 時間後に細胞の形態変化を指標に評価した。

DNA 損傷応答における小胞体ストレスセンサー OASIS の働き；

- i) OASIS の DNA 損傷依存的発現誘導； OASIS 野生型 (WT) もしくは欠損 (KO) マウスより採取した初代培養アストロサイトを抗癌剤の一種であるドキソルビシン (DOXO) で処理して

DNA 傷害を誘発した。OASIS の活性化および細胞老化は主に生化学的および細胞生物学的手法で解析した。

- ii) OASIS の転写ターゲットを介した細胞老化制御メカニズム解明；OASIS による細胞老化制御メカニズムを明らかにするため、マウス初代培養アストロサイトを用いた解析によって細胞老化に關与する OASIS の転写ターゲットを調べた。
- iii) 癌細胞における OASIS の発現；OASIS による細胞老化促進作用と癌化との關連を明らかにするため、human glioblastoma U251MG 細胞における OASIS の発現を調べ、細胞老化を評価した。
- iv) エピゲノム編集による OASIS の活性化；OASIS 低発現癌細胞に OASIS プロモーターを特異的に脱メチル化するエピゲノム編集用プラスミドを導入し、OASIS プロモーターの脱メチル化と細胞老化を生化学的および細胞生物学的手法で解析した。

#### ( 2 ) 疾患と小胞体ストレスとの關連および創薬ターゲットの探索

- i) 変異 iduronate-2-sulfatase ( IDS ) の分解抑制による酵素活性改善；変異 IDS を Hela 細胞に発現させ、その分解機構と分解経路遮断による酵素活性改善効果を主に生化学的および細胞生物学的手法で解析した。
- ii) 分子シャペロン Calnexin を介した変異 IDS の機能回復；変異 IDS の分解抑制による機能回復メカニズムを明らかにするため、変異 IDS が相互作用する分子を生化学的手法で解析した。

### 4 . 研究成果

#### ( 1 ) 小胞体ストレスセンサー依存的シグナル経路の解明と生理学的役割

小胞体ストレスセンサー膜内切断ペプチドの同定と生理作用；

- i) BBF2H7 由来小ペプチドの同定；

小胞体ストレスセンサーのひとつである BBF2H7 は OASIS ファミリーに属する膜貫通型転写因子であり、小胞体ストレス依存的に S1P および S2P による 2 段階の膜内切断を受け活性化する。S1P と S2P による切断の際に、約 40 個のアミノ酸からなる小ペプチドが産生されることが予想される。そこで S1P と S2P の間のアミノ酸の配列を抗原に抗体を作製し、免疫沈降によりペプチドの検出を試みた。その結果、分子量約 5 kDa の小ペプチド ( BSP ) の検出に成功した。BBF2H7 を一過性に発現させた細胞に小胞体ストレス誘導剤サブシガルジン进行处理して BSP の産生を解析したところ、小胞体ストレス依存的な当該ペプチドの産生が確認できた。検出できた BSP のアミノ酸配列を解析した結果、BSP は 386 番目のシステインから始まる 45 残基のアミノ酸からなることがわかった。

BSP は、BBF2H7 の膜貫通部分を多く含むため疎水性が高く凝集性を示すことが予想される。合成 BSP を PBS 中で長時間放置後に凝集性を解析したところ、アミロイド  $\beta$  タンパクに類似した線維状の構造を形成することが明らかになった。

- ii) BBF2H7 由来小ペプチドの細胞毒性；

凝集した BSP を SK-N-SH 細胞に添加したところ用量依存的に細胞死を引き起こした。

- iii) BBF2H7 由来小ペプチドのアミロイド凝集促進作用；

アミロイド  $\beta$  タンパクには産生される際の切断箇所の違いにより凝集性が低いアミロイド  $\beta_{1-40}$  と高い凝集性を持つアミロイド  $\beta_{1-42}$  が存在する。また微量のアミロイド  $\beta_{1-42}$  が凝集して核となることでアミロイド  $\beta_{1-40}$  の凝集を促進することが報告されている。そこで BSP によるアミロイド  $\beta_{1-40}$  の凝集促進作用を解析したところ、微量の当該ペプチド添加によりアミロイド  $\beta_{1-40}$  の凝集や細胞毒性を増強することが明らかとなった。

これら結果は、凝集タンパク質が発症に深く関わると考えられているアルツハイマー病などの神経変性疾患の発症に BSP が促進あるいは増悪因子として働く可能性を示唆する。

DNA 損傷応答における小胞体ストレスセンサー OASIS の働き；

i) OASIS の DNA 損傷依存的発現誘導；

マウス初代培養アストロサイトを 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の DOXO で処理後、ウェスタンブロッティングを行うと OASIS のタンパク量は増加した。小胞体膜に局在している OASIS は切断を受けて活性化し、DNA 結合領域を含む N 末端側が核内に移行して転写因子として機能する。細胞内における OASIS N 末端断片の量を調べると、DOXO 処理によって N 末端断片は増加した。さらに senescence-associated- $\beta$ -galactosidase ( SA- $\beta$ -gal ) assay によって DOXO 処理後の細胞老化を調べると、OASIS KO 初代培養アストロサイトでは WT 細胞と比較して老化細胞数が減少していた。以上より、DOXO 処理によって活性化した OASIS は細胞老化を促進することが明らかとなった。

ii) OASIS の転写ターゲットを介した細胞老化制御メカニズム解明；

活性化した OASIS は転写因子として機能することから、DOXO 処理によって活性化した OASIS の転写ターゲットを同定することを試みた。OASIS WT 初代培養アストロサイトでは DOXO 処理に応答して、癌抑制遺伝子であり細胞老化のマーカーとしても知られる p21 の発現レベルが上昇した。一方で OASIS KO アストロサイトでは p21 の発現上昇が有意に抑制された。さらに p21 プロモーター-ルシフェラーゼコンストラクト ( p21-Luc ; -2060 ~ -16 bp ) を用いた luciferase assay を実施した。p21 プロモーター領域には OASIS 結合領域 ( -34 ~ -26 bp ) が含まれていることを見出している。p21-Luc を導入した OASIS WT 初代培養アストロサイトを DOXO で処理すると luciferase 活性は有意に上昇した。しかし OASIS 結合領域を欠損したコンストラクトや変異を加えたコンストラクトを用いると luciferase 活性の上昇はキャンセルされた。OASIS KO アストロサイトに p21-Luc を導入しても、luciferase 活性の上昇は見られなかった。このことから、p21 は DNA 傷害依存的に活性化する OASIS の転写ターゲットであることが分かった。

iii) 癌細胞における OASIS の発現；

癌細胞の増殖に OASIS が果たす役割を調べた。U251MG 細胞では OASIS および p21 の発現レベルが極めて低く、DOXO 処理後もその発現はほとんど誘導されなかった。OASIS を安定的に発現する U251MG 細胞株を樹立すると、p21 の発現が認められた。さらに SA- $\beta$ -gal assay によって細胞老化を評価すると、OASIS 安定発現細胞株では老化細胞数が増加していた。以上より、OASIS 低発現細胞に OASIS を発現させると p21 の発現誘導を介して細胞老化を誘導する可能性が示された。

iv) エピゲノム編集による OASIS の活性化

U251MG 細胞を含む複数の癌細胞種や腫瘍組織では OASIS の発現レベルが極めて低い。癌細胞では癌化に対して抑制的な遺伝子のプロモーター領域が高度にメチル化され、その発現が抑制されていることが多数報告されている ( Wang YP et al., *Cancer Communications*, 38; 25, 2018 など )。そこで癌細胞における OASIS プロモーターのメチル化レベルを bisulfite sequencing 法によって解析した。その結果、U251MG 細胞をはじめとする OASIS の発現レベルが低い癌細胞種で OASIS プロモーターが高度にメチル化されていることが分かった。さらに OASIS プロモーターのメチル化状態を特異的に解除することで、OASIS 発現を介した細胞老化を誘導することを試みた。all-in-one システムによって DNA 切断活性をもたない変異 Cas9 ( dCas9 ) に脱メチル化酵素 Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1 ( TET1 ) を連結させたものと OASIS プロモーターを認識する guide RNA を同時に発現するコンストラクトを作成した。このコンストラクトを U251MG 細胞に発現させると、non-targeting guide RNA を発現させた細胞と比較して

OASIS プロモーターのメチル化レベルが低下しており、p21 陽性細胞数も有意に増加した。以上より、U251MG 細胞の OASIS プロモーターを脱メチル化することで細胞老化が誘導されることが示された。

エピゲノム編集を用いた OASIS プロモーターの脱メチル化は、癌の新しい治療法として有用であり、特許申請することとした。

## (2) 疾患と小胞体ストレスとの関連および創薬ターゲットの探索

変異 IDS の分解抑制による酵素活性改善；

野生型 (WT) もしくは変異 IDS を発現させた HeLa 細胞を用いて免疫染色を行うと、WT IDS は小胞体で合成された後リソソームに移行するが、変異 IDS は小胞体に蓄積することが分かった。小胞体に留まった変異 IDS は ubiquitin E3 ligase HRD1 によってユビキチン化され、ER-associated degradation (ERAD) システムを介して速やかに分解された。HRD1 をノックダウンすると変異 IDS の分解が抑制されてリソソームへ移行し、基質のグリコサミノグリカン分解が促進した。以上より、変異 IDS が ERAD システムで速やかに分解されるために基質分解能が低下することが分かった。低下した変異 IDS の酵素活性は、ERAD を遮断してその分解を抑制することで改善することが明らかになった。

分子シャペロン Calnexin を介した変異 IDS の機能回復；

ERAD 遮断によって分解が抑制された変異 IDS の酵素活性が回復するメカニズムの解明を目指した。遺伝子変異などによって正しく folding されない不完全な状態で小胞体に蓄積したタンパクは、Calnexin などの分子シャペロンを介して正常な folding が試みられる。変異 IDS を発現させた HeLa 細胞を用いて免疫沈降を行うと、HRD1 のノックダウンによって変異 IDS と Calnexin の結合が増加した。Calnexin をノックダウンすると ERAD 遮断による変異 IDS のリソソーム移行と酵素活性改善効果が消失した。このことから、分解を抑制された変異 IDS は Calnexin によって正しく folding され、酵素活性が回復することが示唆された。

および の解析から、IDS 変異体は、IDS の本来の局在部位であるリソソームに到達できず速やかに ERAD で分解を受けることで機能を失い疾患を誘発することがわかった。変異 IDS を何らかの方法でリソソームへ移行させることができれば機能の回復が実現でき疾患治療につながる。このコンセプトのもと、本研究成果を応用したイメージングベースの薬物スクリーニングシステムを開発し特許申請を行うとともに、スモールスケールの薬物スクリーニングを実施した結果、有効な化合物を数種見出すことにも成功している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Matsuhisa Koji, Saito Atsushi, Cai Longjie, Kaneko Masayuki, Okamoto Takumi, Sakaue Fumika, Asada Rie, Urano Fumihiko, Yanagida Kanta, Okochi Masayasu, Kudo Yukitsuka, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I., Imaizumi Kazunori	4. 巻 34
2. 論文標題 Production of BBF2H7 derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress dependent regulated intramembrane proteolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 865 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1096/fj.201901748R	査読の有無 有
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)	国際共著 -
1. 著者名 Osaki Yosuke, Matsuhisa Koji, Che Wang, Kaneko Masayuki, Asada Rie, Masaki Takao, Imaizumi Kazunori, Saito Atsushi	4. 巻 514
2. 論文標題 Calnexin promotes the folding of mutant iduronate 2-sulfatase related to mucopolysaccharidosis type II	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 217 ~ 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.115	査読の有無 有
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)	国際共著 -
1. 著者名 Ariyasu Daisuke, Kubo Emika, Higa Daisuke, Shibata Shinsuke, Takaoka Yutaka, Sugimoto Michihiko, Imaizumi Kazunori, Hasegawa Tomonobu, Araki Kimi	4. 巻 160
2. 論文標題 Decreased Activity of the Ghrrh and Gh Promoters Causes Dominantly Inherited GH Deficiency in Humanized GH1 Mouse Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2673 ~ 2691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00306	査読の有無 有
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)	国際共著 -
1. 著者名 Maeoka Yujiro, Wu Yan, Okamoto Takumi, Kanemoto Soshi, Guo Xiao Peng, Saito Atsushi, Asada Rie, Matsuhisa Koji, Masaki Takao, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 294
2. 論文標題 NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase gene Rnf183 under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.002896	査読の有無 有
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)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito Atsushi, Imaizumi Kazunori	4. 巻 19
2. 論文標題 Unfolded Protein Response-Dependent Communication and Contact among Endoplasmic Reticulum, Mitochondria and Plasma Membrane.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20944/preprints201809.0521.v1	査読の有無 有
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)	国際共著 -

1. 著者名 Osaki Yosuke, Saito Atsushi, Kanemoto Soshi, Kaneko Masayuki, Matsuhisa Koji, Asada Rie, Masaki Takao, Orii Kenji, Fukao Toshiyuki, Tomatsu Shunji, Imaizumi Kazunori	4. 巻 9
2. 論文標題 Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41419-018-0871-8	査読の有無 有
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)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohtake Yosuke, Matsuhisa Koji, Kaneko Masayuki, Kanemoto Soshi, Asada Rie, Imaizumi Kazunori, Saito Atsushi	4. 巻 375
2. 論文標題 Axonal Activation of the Unfolded Protein Response Promotes Axonal Regeneration Following Peripheral Nerve Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 34 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.02.003	査読の有無 有
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)	国際共著 -

1. 著者名 Wu Yan, Guo Xiao Peng, Kanemoto Soshi, Maeoka Yujiro, Saito Atsushi, Asada Rie, Matsuhisa Koji, Ohtake Yosuke, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Sec16A, a key protein in COPII vesicle formation, regulates the stability and localization of the novel ubiquitin ligase RNF183	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0190407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1371/journal.pone.0190407	査読の有無 有
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)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Atsushi, Cai Longjie, Matsuhisa Koji, Ohtake Yosuke, Kaneko Masayuki, Kanemoto Soshi, Asada Rie, Imaizumi Kazunori	4. 巻 144
2. 論文標題 Neuronal activity-dependent local activation of dendritic unfolded protein response promotes expression of brain-derived neurotrophic factor in cell soma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 35 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14221	査読の有無 有
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)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Atsushi, Imaizumi Kazunori	4. 巻 119
2. 論文標題 The broad spectrum of signaling pathways regulated by unfolded protein response in neuronal homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 26 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.06.012	査読の有無 有
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)	国際共著 -

〔学会発表〕 計48件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 尾花理徳、山本彩葉、中江崇文、三宅芳明、原田雄生、光岡小百合、前田真貴子、今泉和則、松本浩太郎、藤尾慈
2. 発表標題 転写因子Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS) は新規腎線維化制御因子である
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Obana, Ayaha Yamamoto, Takafumi Nakae, Yoshiaki Miyake, Takeo Harada, Sayuri Mitsuoka, Shunsuke Noda, Makiko Maeda, Kazunori Imaizumi, Kotaro Matsumoto, Yasushi Fujio.
2. 発表標題 Suppression of transcription factor OASIS ameliorated kidney fibrosis
3. 学会等名 The American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 齋藤敦、尾崎陽介、今泉和則
2. 発表標題 ERAD遮断はムコ多糖症 型原因タンパク質変異型IDSの機能を回復する
3. 学会等名 第14回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito A, Osaki Y, Imaizumi K.
2. 発表標題 Recovery of lysosomal functions by the shutdown of ER-associated degradation and therapy of mucopolysaccharidosis
3. 学会等名 NEURO2019 (第42回日本神経科学大会、第62回日本神経化学会大会) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuhisa K, Saito A, Asada R, Kaneko M, Imaizumi K.
2. 発表標題 The roles of ER-resident transmembrane transcription factor OASIS in cellular senescence of astrocytes
3. 学会等名 NEURO2019 (第42回日本神経科学大会、第62回日本神経化学会大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今泉和則
2. 発表標題 希少難病治療に向けた神経化学的アプローチ
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 神経活動依存的な小胞体の構造変化を介した樹状突起伸長とスパイン形成制御機構
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村由香、呉艶、岡本拓海、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎におけるユビキチンリガーゼRNF183の発現増加と基質DR5の同定
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松久幸司、金子雅幸、齋藤敦、浅田梨絵、今泉和則
2. 発表標題 アストロサイトの核膜ストレスを制御する小胞体膜タンパク質
3. 学会等名 『広島神経医科学研究会』第3回学生・若手研究者のポスター発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuhisa K, Asada R, Kaneko M, Imaizumi K.
2. 発表標題 ER-resident transmembrane transcription factor OASIS accumulates in the nuclear bleb in response to the disruption of the nuclear lamina
3. 学会等名 ASCB   EMBO 2018 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osaki Y, Saito A, Masaaki T, Orii K, Fukao T, Tomatsu S, Imaizumi K.
2. 発表標題 Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II
3. 学会等名 ASCB   EMB0 2018 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜-細胞膜コンタクトによる小胞体ストレス応答制御を介した神経機能調節
3. 学会等名 第13回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182によるライソゾーム膜上でのタンパク質分解調節機構
3. 学会等名 第13回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎陽介、齋藤敦、折居建治、深尾敏幸、戸松俊治、今泉和則
2. 発表標題 ムコ多糖症 型原因分子Iduronate-2-sulfataseの分解機構とその制御による酵素機能の回復
3. 学会等名 第13回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito A, Imaizumi K.
2. 発表標題 Neuronal activity-dependent formation of ER-PM contact sites in spines regulates spine formation and dendritic extension via local manipulation of unfolded protein response
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前岡侑二郎、呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 腎特異的に発現するユビキチンリガーゼRNF183の高浸透圧における誘導機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎陽介、齋藤敦、折居建治、深尾敏幸、戸松俊治、今泉和則
2. 発表標題 ムコ多糖症 型原因分子Iduronate-2-sulfataseの分解機構とその制御による酵素機能の回復
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 神経活動依存的な小胞体膜-細胞膜コンタクトサイト形成による小胞体ストレス応答の調節を介したスパイン形成と樹状突起の伸張制御
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松久幸司、齋藤敦、蔡龍杰、柳田寛太、大河内正康、工藤幸司、松本雅記、中山敬一、今泉和則
2. 発表標題 Neuronal functions of ER stress sensor BBF2H7-derived small peptide fragments in neurotoxicity and fibrilization of amyloid
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子雅幸, 郭曉鵬, 今泉和則
2. 発表標題 ライソゾームに局在するRNF182はmTORC1シグナルの増強を介して神経分化に関与する
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松久幸司、浅田梨絵、金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 小胞体ストレストランスデューサーOASISの核膜blebにおける特徴的な局在と機能について
3. 学会等名 第19回ORIGIN神経科学研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜 細胞膜コンタクトサイト形成による小胞体ストレス応答の調節を介したスパイン形成と樹状突起の伸長制御
3. 学会等名 第19回ORIGIN神経科学研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子雅幸、前岡侑二郎、呉艶、岡元拓海、今泉和則
2. 発表標題 ライソゾームに局在するユビキチンリガーゼの生理機能
3. 学会等名 第19回ORIGIN神経科学研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾崎陽介、齋藤敦、正木崇生、今泉和則
2. 発表標題 精神発達遅滞を伴うムコ多糖症 型原因分子Iduronate-2-sulfataseの分解機構とその制御による酵素機能の回復
3. 学会等名 第54回広島神経医科学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今泉和則
2. 発表標題 小胞体ストレスと疾患
3. 学会等名 旭川医科大学解剖学講座セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaneko M, Kanemoto S, Guo X, Imaizumi K.
2. 発表標題 Lysosomal ubiquitin ligase RNF182 regulates mTORC1 signaling and neuronal differentiation
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wu Y, Imaizumi K, Kaneko M.
2. 発表標題 Suppression of expression of ubiquitin ligase RNF183 ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾花理徳、守沖瞳、山本彩葉、金本聡自、前田真貴子、今泉和則、中山博之、藤尾慈
2. 発表標題 転写因子OASISは筋線維芽細胞の増殖、遊走を介して腎線維化に関与する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉艶、岡元拓海、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183ノックアウトマウスにおいてデキストラン硫酸ナトリウムによる大腸炎が緩和する
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183の発現増加は大腸炎に関与する
3. 学会等名 第59回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松久幸司、齋藤敦、蔡龍杰、柳田寛太、大河内正康、工藤幸司、松本雅記、中山敬一、今泉和則
2. 発表標題 ERストレストランスデューサー-BBF2H7の膜内切断で産生される小ペプチド
3. 学会等名 第59回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohtake Y, Saito A, Imaizumi K.
2. 発表標題 Axon Regeneration Promoted by Signaling of the Unfolded Protein Response in Peripheral Nerve Injury
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Saito A, Imaizumi K.
2. 発表標題 Dendritic expansion and spine formation regulated by signaling pathways of unfolded protein response
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅田梨絵、金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜タンパク質OASISの核膜への局所的集積とその生理的意義
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 大竹洋輔、齋藤敦、松久幸司、今泉和則
2. 発表標題 Retrograde propagation of signaling regulated by UPR branches promotes peripheral nerve regeneration
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 守沖 瞳、尾花 理徳、山本 彩葉、金本 聡白、前田 真貴子、今泉 和則、中山 博之、藤尾 慈
2. 発表標題 腎線維化病態における転写因子OASISの役割
3. 学会等名 第132回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koji Matsuhisa, Atsushi Saito, Yosuke Ohtake, Kanta Yanagida, Masayasu Okochi, Masaki Matsumoto, Keiichi Nakayama, Kazunori Imaizumi.
2. 発表標題 ER stress-dependent production of small peptides derived from ER stress sensors in neuronal cells
3. 学会等名 第60回神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohtake Y, Saito A, Matsuhisa K, Imaizumi K.
2. 発表標題 Signaling of the Unfolded Protein Response is Critical for Axon Regeneration after Nerve Injury
3. 学会等名 第60回神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾崎陽介、金本聡自、齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体関連分解によるムコ多糖症原因分子イズロン酸-2-スルファターゼの活性化抑制機構
3. 学会等名 第58回（平成29年度）日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 神経活動依存的な小胞体ストレス応答を介した樹状突起の伸長およびスパイン形成制御
3. 学会等名 第12回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 神経活動依存的に発動する小胞体ストレス応答を介した神経細胞の機能制御
3. 学会等名 第18回ORIGIN神経科学研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松久幸司、齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体ストレス依存的に産生される小胞体ストレスセンサー-BBF2H7由来小ペプチドの物性と動態解析
3. 学会等名 第18回ORIGIN神経科学研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Saito A, Imaizumi K.
2. 発表標題 Skeletal cell differentiation and tissue formation regulated by endoplasmic reticulum-derived signaling
3. 学会等名 The 14th Bone Biology Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤敦, 今泉和則
2. 発表標題 神経活動依存的な小胞体ストレス応答を介した樹状突起の伸長およびスパイン形成制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Saito A, Imaizumi K
2. 発表標題 Dendritic expansion and spine formation regulated by signaling pathways of unfolded protein response
3. 学会等名 第60回神経化学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今泉和則
2. 発表標題 小胞体ストレス応答系の多様性と生理機能・疾患との関わり
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今泉和則
2. 発表標題 小胞体ストレス応答を介する細胞機能制御と骨軟骨形成
3. 学会等名 第30回Bone Research Joint Meeting (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asada R, Imaizumi K
2. 発表標題 The roles of UPR signaling in the regulation of physiological functions
3. 学会等名 Washington University School of Medicine Research Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 変異型イズロン酸 - 2 - スルファターゼの機能回復薬剤のスクリーニング方法	発明者 今泉和則、齋藤敦、 尾崎陽介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-096462	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ペプチド、それを含む小胞体ストレスマーカー及びそれを用いた小胞体ストレスの測定方法	発明者 今泉和則、齋藤敦、 松久幸司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-150714	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----