

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25650069

研究課題名(和文)小胞体ストレスセンサーによる細胞間情報伝達機構の解析

研究課題名(英文)The molecular mechanisms of cell-to-cell communication by a cleaved endoplasmic reticulum stress transducer

研究代表者

今泉 和則 (Imaizumi, Kazunori)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号：90332767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体ストレスセンサーBBF2H7は小胞体ストレス依存的に膜内切断され、細胞質側のN末端と小胞体内腔側のC末端に分離される。本研究では切断された小胞体内腔側のドメインの機能に着目して研究を進めた。BBF2H7小胞体内腔ドメインは小胞輸送により細胞膜近傍まで輸送されエキソサイトシスにより細胞外に分泌される。分泌された小胞体内腔ドメインはヘッジホッグおよびその受容体であるPatched-1に結合し周辺細胞のヘッジホッグシグナルを活性化して細胞増殖を促進させることがわかった。BBF2H7小胞体内腔ドメインによる細胞増殖効果は発生段階の軟骨細胞およびある種の固形癌で認められた。

研究成果の概要(英文)：The endoplasmic reticulum (ER) stress transducer BBF2H7 is an ER-resident transmembrane protein. In response to ER stress, it is processed at the transmembrane region to generate a cytoplasmic N-terminus and luminal c-terminus. We found that BBF2H7 C-terminus is secreted into extracellular space as a signaling molecule for cell-to-cell communication. The secreted BBF2H7 c-terminus directly binds to both hedgehog and its receptor Patched-1, followed by activation of hedgehog signaling, resulting in promoting the proliferation of neighboring cells. The effects of BBF2H7 C-terminus on cell growth are observed in developing chondrocytes and tumor cells such as glioblastomas and breast cancers.

研究分野：医化学

キーワード：細胞内情報伝達機構 小胞体 ヘッジホッグシグナル 細胞増殖 軟骨 癌

1. 研究開始当初の背景

虚血、酸化ストレス、感染などの様々な異常環境に曝されると、小胞体の働きに破綻を来し、不完全なタンパク質が小胞体に大量に生み出される(小胞体ストレス)。細胞はこの様な異常事態を感知する小胞体ストレスセンサーを有しており、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傷害から身を守る(小胞体ストレス応答)。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 と呼ばれる古典的小胞体ストレスセンサーに加え、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。我々は OASIS ファミリーのうち OASIS および BBF2H7 を同定しそれぞれの機能について解析を行ってきた。ノックアウトマウスの解析等からこれら細胞種特異的小胞体ストレスセンサーは非常時の細胞生存に働くのではなく、細胞の分化・成熟に必須の役割を担っていることを明らかにした。OASIS ファミリーは上述のように膜貫通型転写因子であるので、小胞体ストレス依存的に膜内切断されて、細胞質側ドメインが転写因子と機能する。切断されたもう一方の小胞体内腔側のドメインはジャンクとして速やかに分解されると考えられていた。しかし、膜内切断後の内腔ドメインの局在を詳細に観察すると、小胞体から徐々に離れ輸送小胞に搭載され細胞膜から細胞外に分泌されており、細胞間の情報伝達を担う可能性が示唆されている。しかし、分泌された断片がどのような情報を周辺細胞に伝えているかは不明であった。

2. 研究の目的

小胞体に局在する OASIS ファミリーは小胞体ストレスに応答して膜内切断を受け、転写因子として機能する細胞質ドメインと、細胞外に分泌される小胞体内腔ドメインに切り離される。本研究課題では、OASIS ファミリーのうち特に BBF2H7 に着目し、分泌された小胞体内腔ドメインの解析を通して、『小胞体ストレスの細胞間情報伝達』の仕組みと生理的役割を明らかにすることを目的に研究を進めた。

3. 研究の方法

1) 小胞体内腔ドメインの生理活性解明; 細胞外に分泌された BBF2H7 の小胞体内腔ドメインと結合する細胞膜表面タンパク質(受容体)を同定し、結合後に起こる細胞内イベント(細胞内シグナル伝達)と細胞機能変化を明らかにする。

2) 小胞体内腔ドメインの機能制御; 小胞体内腔ドメインに対するモノクローナル抗体を作成し、小胞体ストレスの細胞間情報伝達をブロックすることで細胞増殖等の機能制御を図る。

4. 研究成果

(1) 軟骨における BBF2H7 小胞体内腔ドメインの機能

BBF2H7 小胞体内腔ドメインは細胞外に分泌される; 本研究を開始するまでにすでに BBF2H7 欠損マウスでは成長軟骨増殖層の軟骨細胞が激減していることがわかってきた。この細胞数激減がアポトーシスによるものか軟骨細胞増殖抑制によるものかを調べた。その結果、TUNEL 陽性細胞は増加していなかったが、BBF2H7 欠損軟骨細胞では BrdU の取り込みが有意に減少していることがわかり、細胞増殖の低下が主な軟骨細胞減少の原因であることが判明した。BBF2H7 欠損軟骨細胞に全長型 BBF2H7 を戻すと、細胞増殖スピードは野生型細胞と同じレベルまで回復した。BBF2H7 の N 末端側、すなわち転写因子の部分だけを戻しても細胞増殖は回復しなかったが、小胞体内腔ドメインの部分が発現させると細胞増殖は見事に回復した。BBF2H7 の小胞体内腔ドメインの詳細な細胞内局在を調べてみると、膜内切断後、輸送小胞に載って細胞膜近傍まで輸送され、やがてエキソサイトシスによって細胞外に分泌されていることがわかった。以上から BBF2H7 は膜内切断を受けたのち、小胞輸送システムによって細胞内から細胞外に分泌され、分泌された小胞体内腔ドメインに細胞増殖活性があることが予想された。

分泌された BBF2H7 小胞体内腔ドメインはヘッジホッグおよびその受容体と結合してヘッジホッグシグナルを活性化する; BBF2H7 は fibromyxoid sarcoma の原因遺伝子として発見されており、腫瘍細胞の増殖と関連している可能性がある。興味深いことにこの腫瘍組織ではヘッジホッグシグナルが活性化している。BBF2H7 欠損マウスの軟骨を用いてヘッジホッグシグナルの下流で発現が制御される遺伝子群を調べたところ、FoxL1、Gli1、CyclinD1 などが軒並み野生型に比べ発現が低下していることがわかった。以上から細胞外に分泌される BBF2H7 小胞体内腔ドメインがヘッジホッグシグナルの活性化を通じて細胞増殖を誘導すると考えられた。

ヘッジホッグはその受容体 Patched-1 (Ptch1) に結合する。ヘッジホッグが結合しない状態では、Ptch1 は 7 回膜貫通型タンパク質である Smoothened の活性化を抑制しているが、ヘッジホッグが結合すると、Smoothened の抑制が解かれて細胞増殖シグナルを活性化させる。軟骨にはインディアンヘッジホッグ (Ihh) が発現しており、増殖層の軟骨細胞を増殖させる。免疫沈降およびウエスタンブロット解析により、BBF2H7 は Ptch1 および Ihh とともに結合することがわかり、Ptch1 への Ihh の結合を増強させる co-factor として働く可能性が示された。

増殖層の軟骨細胞は増殖をしながら大量のマトリックスを産生する。BBF2H7 の N 末端側(転写因子の部分)は分泌経路を活性化してマトリックス産生を増大させ、一方、小胞

体内腔ドメインは分泌され、周辺の軟骨細胞に働きかけて細胞増殖を促進させる二方向性の機能を併せ持つことで、発達期の軟骨成長に必須の役割を演じていると考えられる。

(2) 癌細胞の増殖における BBF2H7 小胞体内腔ドメインの機能

腫瘍細胞における BBF2H7 の発現；ヒトグリオブラストーマ U251MG 細胞、乳癌細胞 MCF7、子宮頸癌細胞 HeLa、前立腺癌細胞 LNCap、および大腸癌細胞 LS174T における BBF2H7 の発現を調べた。抗 BBF2H7 N 末端抗体および C 末端抗体を用いた細胞ライゼートのウエスタンブロッティングの結果から、BBF2H7 は LS174T 細胞以外の調べた癌細胞全てに発現していること、さらには一部切断を受けていることが確認できた。BBF2H7 が発現していることが確認できた4つの細胞の培養上清を用い、抗 BBF2H7 C 末抗体により免疫沈降を行なうと、約 12kDa の BBF2H7 C 末端断片が検出できた。以上の結果から、LS174T 細胞を除く全ての腫瘍細胞株で BBF2H7 は切断され、C 末端断片(小胞体内腔ドメイン)が細胞外に分泌されていることが明らかとなった。

細胞外に分泌された BBF2H7 小胞体内腔ドメインによるヘッジホッグシグナルの活性化；BBF2H7 小胞体内腔ドメインは、軟骨細胞ではヘッジホッグおよびその受容体である Patched-1 (Ptch1) と結合し、ヘッジホッグシグナルを活性化することで細胞増殖を促進する。腫瘍細胞でも同じ効果を発揮するかを調べるため、BBF2H7 小胞体内腔ドメインを過剰に発現させた HEK293T 細胞の培養上清を U251MG 細胞の細胞上清に添加し、ヘッジホッグシグナルの活性化指標である Gli1 および Foxl1 の発現レベルを RT-PCR で調べた。BBF2H7 小胞体内腔ドメインを過剰に発現させた培養上清を添加すると、U251MG 細胞内の Gli1 および Foxl1 の発現レベルが有意に上昇した。この効果は、培養上清から BBF2H7 小胞体内腔ドメインを抗体で吸収した場合、あるいはヘッジホッグシグナルをシャットオフさせる smoothed のインヒビターであるシクロパミン (CPN) を処理した場合に完全にキャンセルされた。また細胞増殖に対する BBF2H7 小胞体内腔ドメインの効果もヘッジホッグシグナルへの効果同様、BBF2H7 小胞体内腔ドメインを過剰に発現させた培養上清を添加すると細胞増殖は促進されるが、BBF2H7 小胞体内腔ドメインを吸収した場合、あるいは CPN を処理した場合、その効果は完全にキャンセルされた。これら結果は、培養上清中に分泌された BBF2H7 小胞体内腔ドメインそのものがヘッジホッグシグナルを活性化させ、腫瘍細胞の増殖を促進していることを示唆する。

BBF2H7 のノックダウンによる細胞増殖抑制；BBF2H7 の発現を抑えることで腫瘍細胞の増殖を抑制できるか否かについて検討した。ノックダウンに用いた 2 種の siRNA とも

BBF2H7 の発現を約 70% 程度低下させることを確認している。siRNA で BBF2H7 がノックダウンされた細胞はいずれもヘッジホッグ関連遺伝子の発現が低下し、かつ細胞増殖が有意に抑制されていた。これら効果はヘッジホッグシグナルの活性化剤プルモルファミン (PPN) でキャンセルされ増殖速度が回復した。以上の結果は、BBF2H7 小胞体内腔ドメインはヘッジホッグシグナルの上流に作用して細胞増殖を促進する機能があることを裏付けている。

BBF2H7 小胞体内腔ドメインの機能を中和するモノクローナル抗体の作成；BBF2H7 小胞体内腔ドメインの deletion クローンと Shh および Ptch1 の共免疫沈降法によって結合実験によって、BBF2H7 小胞体内腔ドメインペプチド配列中でソニックヘッジホッグ (Shh) および Ptch1 が結合するサイトを決定した。Shh および Ptch1 は BBF2H7 の 431a.a.-520a.a. に結合することがわかった。次に、小胞体内腔ドメインの Shh および Ptch1 への結合を阻害する中和抗体の作成に取り掛かった。GST 融合 BBF2H7 小胞体内腔ドメインペプチド (431-520) をマウスに免疫し、常法に従ってハイブリドーマを作成した。その結果、BBF2H7 小胞体内腔ドメインに反応するハイブリドーマ細胞株を 10 クローン得た。その中で特にタイターの高かった A6-16 および A6-41 クローンから精製したモノクローナル抗体を、U251MG 細胞に添加して細胞増殖アッセイを実施した。この 2 種の抗体を添加したものでは、コントロール抗体を添加したものよりも有意に細胞増殖が抑制された。現在、ヘッジホッグシグナルへの影響と、まだ実施できていない他のクローンの細胞増殖抑制効果について詳細に解析を進めている。

(1) および (2) の研究成果から、小胞体ストレストランスデューサー BBF2H7 の小胞体内腔ドメインは細胞外に細胞間情報伝達機能のある物質として分泌され、周辺細胞のヘッジホッグ受容体に作用し細胞の増殖を促進する機能があることがわかった。この現象は正常な軟骨の発生段階でみられる増殖軟骨層の軟骨細胞増殖のみならず、ある種の固形癌の細胞増殖に寄与していることが明らかになった。BBF2H7 小胞体内腔ドメインの機能を中和するモノクローナル抗体は癌細胞の増殖を抑制する抗体製剤として応用できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件) 全て査読有り

1. Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N.: Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells. *Human Molecular Genetics*, 24(2): 299-313, 2014.

DOI: 10.1093/hmg/ddu444

2. Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, Sakagami Y, Tagami S, Okochi M, Morihara T, Sato M, Yanagida K, Kitasyoji A, Hara H, Imaizumi K, Maurice T, Chevallier N, Marchal S, Takeda M, Kudo T.: Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor. *Cell Death & Disease*, 5:e1332, 2014. DOI: 10.1038/cddis

3. Okuda H, Tatsumi K, Horii-Hayashi N, Morita S, Okuda-Yamamoto A, Imaizumi K, Wanaka A.: OASIS regulates chondroitin 6-O-sulfotransferase 1 gene transcription in the injured adult mouse cerebral cortex. *Journal of Neurochemistry*, 130(5):612-25, 2014. DOI : 10.1111/jnc.12736

4. Hino K, Saito A, Kido M, Kanemoto S, Asada R, Takai T, Cui M, Cui X, Imaizumi K.: Master Regulator for Chondrogenesis, Sox9, Regulates Transcriptional Activation of the ER Stress Transducer BBF2H7/CREB3L2 in Chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 289: 13810-13820, 2014. DOI : 10.1074/jbc.M113.543322

5. Hino K, Saito A, Asada R, Kanemoto S, Imaizumi K.: Increased Susceptibility to Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in the Endoplasmic Reticulum Stress Transducer OASIS Deficient Mice. *PLOS ONE*, 9: e88048, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0088048

6. Saito A, Kanemoto S, Zhang Y, Asada R, Hino K, Imaizumi K.: Chondrocyte Proliferation Regulated by Secreted Luminal Domain of ER Stress Transducer BBF2H7/CREB3L2. *Molecular Cell*, 53: 127-139, 2014. DOI : 10.1016/j.molcel.2013.11.008

7. Yumimoto K, Matsumoto M, Onoyama I, Imaizumi K, Nakayama KI. : F-box and WD repeat domain containing-7 (Fbxw7) Targets Endoplasmic Reticulum-Anchored Osteogenic and Chondrogenic Transcriptional Factors for Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 288: 28488-28502, 2013. DOI : 10.1074/jbc.M113.465179

8. Miyagi H, Kanemoto S, Saito A, Asada R, Iwamoto H, Izumi S, Kido M, Gomi F, Nishida K, Kiuchi Y, Imaizumi K.: Transcriptional Regulation of VEGFA by the Endoplasmic Reticulum Stress Transducer OASIS in ARPE-19 Cells. *PLOS ONE*, 8: e55155, 2013. DOI : 10.1371/journal.pone.0055155

9. Sakagami Y, Kudo T, Tanimukai H, Kanayama D, Omi T, Horiguchi K, Ochochi M, Imaizumi K, Takeda M.: Involvement of endoplasmic reticulum stress in tauopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 430: 500-504, 2013. DOI : 10.1016/j.bbrc.2012.12.007

〔学会発表〕(計 43 件)

1. Cui M, Cui X, Kanemoto S, Tanimoto K, Imaizumi K.: OASIS Is a Novel Cofactor of HIF1 α to Promote the Transcription Depend on

Hypoxia Response Element under the Hypoxic Condition. *Experimental Biology* 2015, 3/29, 2015, Boston(USA).

2. 今泉和則: 小胞体ストレス応答による生体制御と疾患. 第 61 回広島麻酔医学会, 1/24, 2015, 広島市.

3. 今泉和則: 骨・軟骨形成における小胞体ストレス応答の役割. 第 32 回長崎骨粗鬆症研究会, 1/14, 2015, 長崎市.

4. 今泉和則: 疾患と小胞体ストレス. 分子内科学セミナー, 1/13, 2015, 広島市.

5. 今泉和則: 小胞体ストレス応答が制御する細胞分化・増殖と疾患. 宮崎大学医学部 第 5 回機能生化学セミナー, 12/25, 2014, 宮崎市.

6. 浅田梨絵, 今泉和則: 褐色脂肪細胞活性化及び細胞分化における小胞体ストレス応答の役割. 第 37 回日本分子生物学会年会, 11/26, 2014, 神奈川県・横浜市.

7. 金本聡自, 小林泰浩, 山下照仁, 宮本健史, 高橋直之, 今泉和則: 小胞体膜局在転写因子 Luman による破骨細胞分化制御機構の解明. 第 87 回日本生化学会大会, 10/18, 2014, 京都市.

8. 浅田梨絵, 今泉和則: 褐色脂肪組織における小胞体ストレスセンサーBBF2H7 の働き. 第 87 回日本生化学会大会, 10/18, 2014, 京都市.

9. 高井知子, 松久幸司, 日野健太, 岩本秀雄, 今泉和則: BBF2H7小胞体内腔ドメインによる癌細胞増殖促進機構. 第87回日本生化学会大会, 10/17, 2014, 京都市.

10. 日野健太, 松久幸司, 高井知子, 今泉和則: 軟骨細胞におけるERストレスセンサーBBF2H7のSox9による転写制御機構. 第87回日本生化学会大会, 10/17, 2014, 京都市.

11. 崔香, 浅田梨絵, 崔旻, 今泉和則: 前立腺癌細胞の増殖における小胞体膜結合型転写因子AlbZIP/CREB4の働き. 第87回日本生化学会大会, 10/16, 2014, 京都市.

12. 今泉和則: 神経系における細胞ストレス. 第57回日本神経化学会大会・第7回(2014年)神経化学の若手研究者育成セミナー, 9/29, 2014, 奈良市.

13. Kanemoto S, Imaizumi K.: Luman, an ER membrane-bound transcription factor, is involved in osteoclastogenesis. 11th Meeting of Bone Biology Forum, 8/23, 2014, 静岡県・裾野市.

14. 今泉和則: 小胞体ストレスと骨・軟骨形成. 第32回日本骨代謝学会学術集会, 7/26, 2014, 大阪市.

15. 今泉和則: 小胞体発動シグナルによる骨軟骨形成制御. 第32回日本骨代謝学会学術集会 学術賞受賞講演, 7/25, 2014, 大阪市.

16. 今泉和則: 小胞体膜局在転写因子OASISファミリーによる生体制御機構. 第23回日本Cell Death学会学術集会, 7/18, 2014, 東京都.

17. 今泉和則: 医学の中の細胞生物学 - 小胞体は病気治療のターゲット -. 第1回医科学セミナー, 6/27, 2014, 広島県・東広島市.

18. 日野健太、齋藤敦、金本聡自、高井知子、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーBBF2H7の発現はSox9によって制御される. 第55回日本生化学会 中国・四国支部例会, 6/6, 2014, 愛媛県・松山市.

19. 今泉和則: アルツハイマー病ってどんな病気? - 治すことはできるのか. 世界脳週間2014広島会場イベント 脳と心の科学はおもしろい!, 5/31, 2014, 広島市.

20. Hino K, Saito A, Asada R, Imaizumi K.: Increased sensitivity to DSS-induced colitis in the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS deficient mice. *Experimental Biology* 2014, 4/28, 2014, USA(San Diego).

21. 今泉和則: 小胞体ストレスセンサーBBF2H7の分泌断片による軟骨細胞増殖制御. 第87回日本内分泌学会学術総会, 4/25, 2014, 福岡市.

22. 今泉和則: 骨軟骨形成における小胞体ストレス応答の役割. 群馬大学大学院医学系研究科医科学専攻「第12回大学院生によるワークショップ」, 3/19, 2014, 群馬県・前橋市.

23. 齋藤敦, 今泉和則: Chondrocyte proliferation regulated by luminal domain of ER stress transducer BBF2H7. 第8回Bone Research Seminar, 2/15, 2014, 東京都.

24. 今泉和則: 小胞体ストレスと軟骨代謝. 第10回グルコサミン研究会, 2/15, 2014, 東京都.

25. 今泉和則: 骨・軟骨形成における小胞体ストレス応答の役割. 第37回骨を語る会, 2/14, 2014, 青森県弘前市.

26. 金本聡自、今泉和則: 破骨細胞分化過程における小胞体膜局在転写因子Lumanの役割. 第8回小胞体ストレス研究会, 10/26, 2013, 石川県・金沢市.

27. 齋藤敦、今泉和則: 小胞体から発信される細胞間コミュニケーションシグナル. 第8回小胞体ストレス研究会, 10/26, 2013, 石川県・金沢市.

28. 齋藤敦、今泉和則: 小胞体ストレス応答と骨軟骨形成. 第14回運動器科学研究会, 9/13, 2013, 東京都.

29. 今泉和則: 膜内切断後に細胞外に分泌される小胞体ストレスセンサーの生理機能. 第86回日本生化学会大会, 9/12, 2013, 神奈川県・横浜市.

30. 齋藤敦、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーOASISファミリーを介した細胞分化制御機構. 第86回日本生化学会大会, 9/11, 2013, 神奈川県・横浜市.

31. 日野健太、浅田梨絵、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーOASIS欠損マウスにおける薬剤誘発性大腸炎に対する感受性. 第86回日本生化学会大会, 9/11, 2013, 神奈川県・横浜市.

32. 岩本秀雄、齋藤敦、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーBBF2H7の分泌断片による癌細胞増殖促進作用. 第86回日本生化学会大会, 9/11, 2013, 神奈川県・横浜市.

33. Kanemoto S, Saito A, Kobayashi Y, Yamashita T, Miyamoto T, Takahashi N,

Imaizumi K.: Luman, an ER stress transducer, is involved in osteoclastogenesis through the regulation of DC-STAMP expression. ANZBMS 23rd Annual Scientific Meeting, 9/9, 2013, AUS(Melbourne).

34. 今泉和則: 小胞体ストレスによる生体制御 - 発生、分化、再生、疾患との関わり. 第17回眼創傷治癒研究会, 9/1, 2013, 広島市.

35. 今泉和則: 小胞体ストレス応答による骨軟骨形成制御. 第17回小児分子内分泌研究会, 7/6, 2013, 北海道・札幌市.

36. 日野健太、浅田梨絵、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーOASIS欠損マウスにおける薬剤誘発性大腸炎に対する感受性. 第54回日本生化学会 中国・四国支部例会, 6/1, 2013, 徳島市.

37. 岩本秀雄、齋藤敦、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーBBF2H7の小胞体内腔ドメインによる癌細胞の増殖促進. 第54回日本生化学会 中国・四国支部例会, 6/1, 2013, 徳島市.

38. Saito A, Asada R, Iwamoto H, Izumi S, Kanemoto S, Imaizumi K.: Chondrocyte proliferation controlled by secreted partial fragments of endoplasmic reticulum stress transducer BBF2H7. IBMS-JSBMR 2013, 5/31, 2013, 兵庫県・神戸市.

39. 今泉和則: 骨・軟骨の発生・再生. 第31回日本骨代謝学会学術集会, 5/30, 2013, 兵庫県・神戸市.

40. Izumi S, Saito A, Ochi M, Imaizumi K.: The endoplasmic reticulum stress sensor BBF2H7 suppresses apoptosis by activating the ATF-5-MCL1 pathway in chondrocytes. IBMS-JSBMR 2013, 5/28, 2013, 兵庫県・神戸市.

41. Asada R, Imaizumi K.: The Role of Endoplasmic Reticulum Stress Transducer OASIS in Differentiation of Goblet Cells in the Large Intestine. ASBMB Special Symposia Series, 5/3, 2013, U.S.A(Virginia).

42. Saito A, Asada R, Iwamoto H, Izumi S, Kanemoto S, Zhang Y, Kamon M, Imaizumi K.: Secreted Partial Fragments of ER Stress Transducer BBF2H7 Promote Proliferation of Neighboring Cells via Activation of Hedgehog Signaling. ASBMB Special Symposia Series, 5/3, 2013, U.S.A(Virginia).

43. 今泉和則: 小胞体ストレス応答を介する骨・軟骨形成. 第86回日本内分泌学会学術総会, 4/26, 2013, 宮城県・仙台市.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: BBF2H7 (BBF2 human homologue on chromosome7) 部分アミノ酸配列を有するペプチドまたはそれに結合する抗体を含む細胞増殖調節用組成物

発明者: 今泉和則, 齋藤敦

権利者: 国立大学法人 広島大学

種類: 特許

番号：PCT/JP2013/072964
出願年月日：2013年8月26日
国内外の別：国外

〔その他〕

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/imaizumi/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

今泉 和則 (IMAIZUMI KAZUNORI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：90332767