

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02366

研究課題名(和文) 疾患および老化研究に必要な不可欠なストレス可視化マウスの開発

研究課題名(英文) Transgenic mice for imaging of cellular stress associated with diseases and aging

研究代表者

岩脇 隆夫 (IWAWAKI, Takao)

金沢医科大学・総合医学研究所・教授

研究者番号：50342754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生きている状態そのままで生命現象を捉えることは生命科学研究において大切なことであり、そのための生体イメージング技術は近年になり急速に進んでいる。その技術を上手く活用することで、ある種の疾患については原因究明や治療法開発に役立ちつつある。この技術を支えるものに光レポーターを導入したモデルマウスがあるが、より広い分野で深く貢献するには現在でも種類が不足している。本研究では特に私たちの健康問題と密接に結びつく3種類のストレスを可視化する新たな生体イメージング用モデルマウスの開発を目指して、期間内に2種類のモデルマウスを確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したモデルマウスは健康および生命維持に重要な生体恒常性に影響を与え、その破綻は重篤な疾患や老化促進に繋がる細胞ストレスを可視化するものである。このマウスを利用することで特定疾患の病態を詳細に理解でき、さらには予防法や治療法の開発に繋げることができる。その意味で本研究は基礎生命科学研究に留まらず、医学研究や薬学研究とも有機的に結びつくものとなっている。

研究成果の概要(英文)：It is important in life science research to capture life phenomena as they are alive, and bioimaging technology for that purpose has been rapidly advancing in recent years. By making good use of this technology, it is becoming useful for investigating the cause and developing treatments for certain diseases. There is a model mouse that introduces an optical reporter to support this technology, but there are still insufficient types to make a deep contribution in a wider field. In this study, we aimed for developing a new model mouse for bioimaging that visualizes three types of stress that are closely related to our health problems, and established two types of model mice within the period.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：細胞ストレス 生体イメージング 疾患モデル 老化モデル

1. 研究開始当初の背景

切ったり、固めたり、すり潰したりせずに生きている状態そのまま生命現象を見る取組みは多くの生命科学研究者にとって大変重要であることは言うまでもなく、最近では「生体イメージング」とよばれる研究領域が医学・薬学分野において顕著な成果を挙げている。2008年に下村博士が受けたノーベル賞は GFP（緑色蛍光タンパク質）の発見を通じて生体イメージングへの貢献が評価されたことだと理解している。GFP 以外にも現在までに様々な光特性を持つタンパク質が開発されていて、それらを上手く活用すれば疾患に関連する分子の挙動や細胞のストレス状態も把握することができる。また生体イメージングを上手く活用することで種々の疾患の原因究明や治療法開発にも研究を発展させられる。その際に必要不可欠になるのは生体イメージング用のモデルマウスである。しかしながら、その種類はまだ不足していて貢献できる分野も限られており、高い性能・性質を持った生体イメージング用モデルマウスの開発に期待が寄せられている。

2. 研究の目的

前述の背景および問題をうけて本研究では未だ作製されていないモデルマウスの新たな開発に挑戦して、生体イメージング技術を通じて医学・薬学研究に貢献することを目的とする。現在、研究代表者が可視化対象として最も興味を持っているのは「統合ストレス」、「ミトコンドリアストレス」および「タンパク質糖化ストレス」であり、いずれのストレスも健康および生命維持に重要な生体恒常性に影響を与え、その破綻は重篤な疾患や老化促進に繋がるため、開発を目指すモデルマウスは医学・薬学分野において大きく貢献するはずであり、これらマウスの開発へ研究代表者が今日までに培った独自の手法やアイデアで臨んだ。

3. 研究の方法

全てのモデルマウス開発は次の順に進めた。

- (1) 培養細胞レベルでストレス特異的な挙動変化を生じる分子の調査と選定
- (2) 選定した分子のストレス特異的挙動変化を利用した光レポーター遺伝子の考案と機能確認
- (3) 機能確認できた光レポーター遺伝子をもつトランスジェニックマウスの作出
- (4) 作出したトランスジェニックマウスの性能評価および系統確立

4. 研究成果

<統合ストレス>

ヒトを含む哺乳動物にはアミノ酸飢餓やウイルス感染などのストレスをそれぞれ特異的に感知して統合的に処理する仕組が備わっている。その仕組において ATF4 遺伝子はユニークな翻訳制御を介して生体防御反応を促す役目を担っており、ATF4 に収束するストレスは「統合ストレス」とよばれている。近年、この統合ストレスは糖尿病や慢性炎症、記憶障害など様々な疾患の病態を理解する上で注目されている。

ストレスに対する ATF4 遺伝子の翻訳は次のように制御されている。ストレスがない場合ならば翻訳は偽の領域で優先して起こり、逆にストレスがある場合の翻訳は真の領域から切り替わる。この翻訳領域に関する切り替えは厳密に制御されていて、生体イメージング技術に利用

するには恰好の分子メカニズムである。そこで研究代表者は ATF4 遺伝子が持つ真の翻訳領域を光レポーター遺伝子のものに置き換えることで「統合ストレス」を視覚化できると考えた。

現時点において光レポーター遺伝子には理化学研究所の宮脇研究室が開発した AzaleaB5 および大阪大学の永井研究室が開発した ReNL を採用して、未発表ながら2種類のトランスジェニックマウスを確立できている。写真はそれらマウスの基本性能を示したものである。

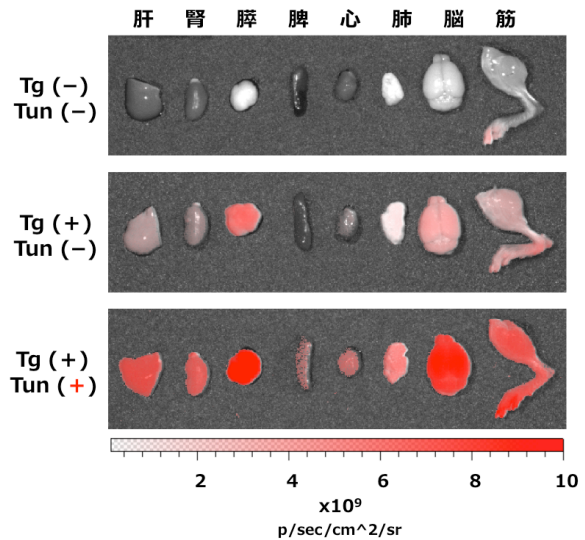
<ミトコンドリアストレス>

ミトコンドリアは真核細胞に特徴的な細胞小器官で酸素呼吸の場として重要な機能を担っている。そのミトコンドリア内に生じる異常はミトコンドリア自体をストレスに曝らし、主機能である酸素呼吸に悪影響を及ぼすことで細胞にダメージを与える。糖尿病、パーキンソン病、アルツハイマー病、癌などの晩期発症型疾患では、ミトコンドリア機能の障害を伴っていることが多い。

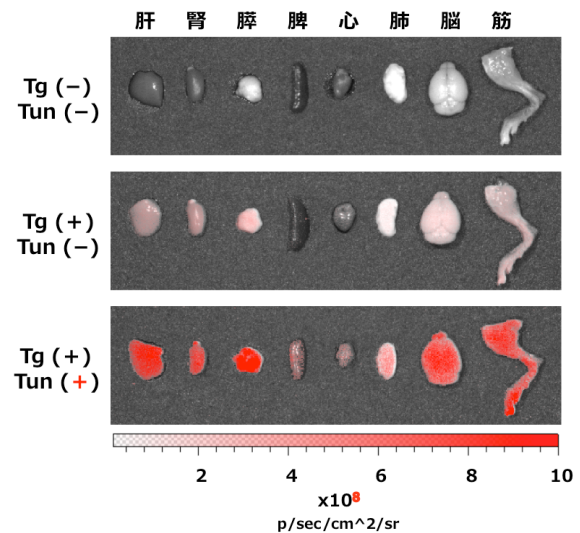
ATFS-1 は細胞質中で恒常的に合成されるタンパク質であり、MITO ストレスにより局在と安定性を変化させる。つまり通常状態なら ATF-S1 はミトコンドリア内へ移行して Lon プロテアーゼにより速やかに分解されるが、ストレス状態なら核移行シグナル (NLS) を使って核へ向かい、分解されずに転写因子として働く。

この ATFS-1 のミトコンドリア移行および分解も厳密に制御されていて生体イメージング技術に利用するには恰好の分子メカニズムである。そこで研究代表者は ATFS-1 のミトコンドリア移行シグナル (MTS) と分解制御ドメインを光レポータータンパク質に融合することで「MITO ストレス」を視覚化できると考えた。この発想をもとに幾つかのレポーターシステムを試作したが、その性能はマウスに適用できるレベルになかった。現在は ATFS-1 とは異なるミトコンドリアストレス応答分子に焦点を当ててレポーターシステムの構築をやり直している。

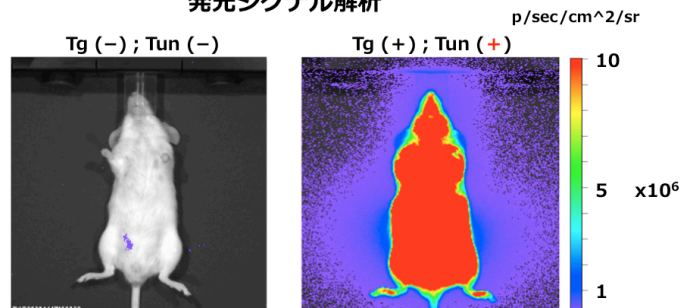
AzaleaB5型マウスの 蛍光シグナル解析



ReNL型マウスの 蛍光シグナル解析



ReNL型マウスの 発光シグナル解析



<タンパク質糖化ストレス>

タンパク質の糖化はフルクトースやグルコースなどの糖分子が酵素触媒なしにランダムに結合することで生じ、そのタンパク質機能を阻害することもある。この糖化で厄介なのは、反応が進むと不可逆的となり、様々な疾患（糖尿病、認知症、不妊症など）や老化に関与することである。

糖化タンパク質を認識／感知する分子には RAGE が知られている。RAGE は細胞膜表面に存在して、細胞外領域を介して糖化タンパク質と結合することで RAGE 間分子会合が促進／安定化され、NF- κ B などの転写因子を通じてストレス応答を誘導する。

これを踏まえて「タンパク質糖化ストレス」を可視化するために split 光レポーターの技術を利用することを考えた。RAGE の細胞質側領域に光レポータータンパク質の N 末域あるいは C 末域が融合された 2 種類の改変 RAGE タンパク質を細胞やマウスで遺伝子組換え手法により発現させる。そのような細胞やマウスが糖化ストレスに曝されれば、内在性 RAGE と同様に光レポーター融合型 RAGE も分子会合が促進／安定化され、結果的に光レポータータンパク質の N 末域および C 末域は相互作用できる。ちなみに、このレポーターは N 末域または C 末域だけでは光活性を持たず、相互作用が可能になると光活性を発揮するので、糖化ストレスを光シグナルとして捉えられると考えた。しかしながら現時点では満足のいくレポーターシステムの開発には至っていない。おそらくレポーター開発用に選定した分子が残念ながら適していないことが原因と考えられるので、現在はレポーターに適用する分子（機能）の選定からやり直している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Antoniou AN, Lenart I, Kriston-Vizi J, Iwawaki T, Turmaine M, McHugh K, Ali S, Blake N, Bowness P, Bajaj-Elliott M, Gould K, Nesbeth D, Powis SJ	4. 巻 78
2. 論文標題 Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 74-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2018-213532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Medel B, Costoya C, Fernandez D, Pereda C, Lladser A, Sauma D, Pacheco R, Iwawaki T, Salazar-Onfray F, Osorio F	4. 巻 9
2. 論文標題 IRE1 Activation in Bone Marrow-Derived Dendritic Cells Modulates Innate Recognition of Melanoma Cells and Favors CD8+ T Cell Priming	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 3050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.03050	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 Liu L, Zhao M, Jin X, Ney G, Yang KB, Peng F, Cao J, Iwawaki T, Del Valle J, Chen X, Li Q	4. 巻 21
2. 論文標題 Adaptive endoplasmic reticulum stress signalling via IRE1 -XBP1 preserves self-renewal of haematopoietic and pre-leukaemic stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol	6. 最初と最後の頁 328-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0285-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Apostolou E, Moustardas P, Iwawaki T, Tzioufas AG, Spyrou G	4. 巻 10
2. 論文標題 Ablation of the Chaperone Protein ERdj5 Results in a Sjogren's Syndrome-Like Phenotype in Mice, Consistent With an Upregulated Unfolded Protein Response in Human Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00506	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 Kim MS, Yi EJ, Kim YI, Kim SH, Jung YS, Kim SR, Iwawaki T, Ko HJ, Chang SY	4. 巻 10
2. 論文標題 ERdj5 in Innate Immune Cells Is a Crucial Factor for the Mucosal Adjuvanticity of Cholera Toxin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01249	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 Suzuki T, Muramatsu A, Saito R, Iso T, Shibata T, Kuwata K, Kawaguchi SI, Iwawaki T, Adachi S, Suda H, Morita M, Uchida K, Baird L, Yamamoto M	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Cellular Oxidative Stress Sensing by Keap1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 746-758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.047	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 Chopra S, Giovanelli P, Alvarado-Vazquez PA, Alonso S, Song M, Sandoval TA, Chae CS, Tan C, Fonseca MM, Gutierrez S, Jimenez L, Subbaramaiah K, Iwawaki T, Kingsley PJ, Marnett LJ, Kossenkov AV, Crespo MS, Dannenberg AJ, Glimcher LH, Romero-Sandoval EA, Cubillos-Ruiz JR	4. 巻 365
2. 論文標題 IRE1 -XBP1 signaling in leukocytes controls prostaglandin biosynthesis and pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eaau6499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aau6499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura H, Sekiguchi A, Ogawa Y, Kawamura T, Akai R, Iwawaki T, Makiguchi T, Yokoo S, Ishikawa O, Motegi SI	4. 巻 95
2. 論文標題 Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 62-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda K, Nagashima S, Shiiba I, Uda A, Tokuyama T, Ito N, Fukuda T, Matsushita N, Ishido S, Iwawaki T, Uehara T, Inatome R, Yanagi S	4. 巻 38
2. 論文標題 MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1 ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e100999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2018100999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekiguchi A, Motegi SI, Fujiwara C, Yamazaki S, Inoue Y, Uchiyama A, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O	4. 巻 96
2. 論文標題 Inhibitory effect of kaempferol on skin fibrosis in systemic sclerosis by the suppression of oxidative stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 8-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koehn BH, Saha A, McDonald-Hyman C, Loschi M, Thangavelu G, Ma L, Zaiken M, Dysthe J, Krepps W, Panthera J, Hippen K, Jameson SC, Miller JS, Cooper MA, Farady CJ, Iwawaki T, Ting JP, Serody JS, Murphy WJ, Hill GR, Murray PJ, Bronte V, Munn DH, Zeiser R, Blazar BR	4. 巻 134
2. 論文標題 Danger-associated extracellular ATP counters MDSC therapeutic efficacy in acute GVHD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1670-1682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Govindarajan S, Gaublot D, Van der Cruyssen R, Verheugen E, Van Gassen S, Saeys Y, Tavernier S, Iwawaki T, Bloch Y, Savvides SN, Lambrecht BN, Janssens S, Elewaut D, Drennan MB	4. 巻 9
2. 論文標題 Stabilization of cytokine mRNAs in iNKT cells requires the serine-threonine kinase IRE1alpha	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07758-x	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 岩脇隆夫, 赤井良子	4. 巻 32
2. 論文標題 小胞体ストレスの生体イメージング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 THE BONE	6. 最初と最後の頁 171 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urra H, Henriquez DR, Canovas J, Villarroel-Campos D, Carreras-Sureda A, Pulgar E, Molina E, Hazari YM, Limia CM, Alvarez-Rojas S, Figueroa R, Vidal RL, Rodriguez DA, Rivera CA, Court FA, Couve A, Qi L, Chevet E, Akai R, Iwawaki T, Concha ML, Glavic A, Gonzalez-Billault C, Hetz C	4. 巻 20
2. 論文標題 IRE1 governs cytoskeleton remodelling and cell migration through a direct interaction with filamin A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 942 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0141-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 岩脇隆夫	4. 巻 43
2. 論文標題 タンパク質恒常性と糖代謝異常に関わる小胞体ストレス応答の役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 金沢医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 15 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekiguchi A, Motegi SI, Uchiyama A, Uehara A, Fujiwara C, Yamazaki S, Perera B, Nakamura H, Ogino S, Yokoyama Y, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O	4. 巻 90
2. 論文標題 Botulinum toxin B suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model: Possible regulation of oxidative and endoplasmic reticulum stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 144 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Pandey A, Lin F, Cabello AL, da Costa LF, Feng X, Feng HQ, Zhang MZ, Iwawaki T, Rice-Ficht A, Ficht TA, de Figueiredo P, Qin QM	4. 巻 8
2. 論文標題 Activation of Host IRE1 -Dependent Signaling Axis Contributes the Intracellular Parasitism of Brucella melitensis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2018.00103	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 Tsuchiya Y, Saito M, Kadokura H, Miyazaki JI, Tashiro F, Imagawa Y, Iwawaki T, Kohno K	4. 巻 217
2. 論文標題 IRE1-XBP1 pathway regulates oxidative proinsulin folding in pancreatic cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201707143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chapple RH, Hu T, Tseng YJ, Liu L, Kitano A, Luu V, Hoegenauer KA, Iwawaki T, Li Q, Nakada D	4. 巻 7
2. 論文標題 ER promotes murine hematopoietic regeneration through the Ire1 -mediated unfolded protein response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e31159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.31159	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 Yamazaki Sahori, Sekiguchi Akiko, Uchiyama Akihiko, Fujiwara Chisako, Inoue Yuta, Yokoyama Yoko, Ogino Sachiko, Torii Ryoko, Hosoi Mari, Akai Ryoko, Iwawaki Takao, Ishikawa Osamu, Motegi Sei-ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Apelin/APJ signaling suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58452-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akai Ryoko, Saito Michiko, Kohno Kenji, Iwawaki Takao	4. 巻 69
2. 論文標題 Transgenic mouse model exhibiting weak red fluorescence before and strong green fluorescence after Cre/loxP-mediated recombination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 306 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.19-0085	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Yuta, Uchiyama Akihiko, Sekiguchi Akiko, Yamazaki Sahori, Fujiwara Chisako, Yokoyama Yoko, Ogino Sachiko, Torii Ryoko, Hosoi Mari, Akai Ryoko, Iwawaki Takao, Ishikawa Osamu, Motegi Sei ichiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Protective effect of dimethyl fumarate for the development of pressure ulcers after cutaneous ischemia reperfusion injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Wound Repair and Regeneration	6. 最初と最後の頁 600 ~ 608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/wrr.12824	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aguila Monica, Bellingham James, Athanasiou Dimitra, Bevilacqua Dalila, Duran Yanai, Maswood Ryea, Parfitt David A, Iwawaki Takao, Spyrou Giannis, Smith Alexander J, Ali Robin R, Cheetham Michael E	4. 巻 29
2. 論文標題 AAV-mediated ERdj5 overexpression protects against P23H rhodopsin toxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1310 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddaa049	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Batista Alyssa, Rodvold Jeffrey J., Xian Su, Searles Stephen C., Lew Alyssa, Iwawaki Takao, Almanza Gonzalo, Waller T. Cameron, Lin Jonathan, Jepsen Kristen, Carter Hannah, Zanetti Maurizio	4. 巻 18
2. 論文標題 IRE1 regulates macrophage polarization, PD-L1 expression, and tumor survival	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000687	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu Longyong, Iwawaki Takao, Chen Xi et al	4. 巻 22
2. 論文標題 Protein quality control through endoplasmic reticulum-associated degradation maintains haematopoietic stem cell identity and niche interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1162 ~ 1169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-00581-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Navarro-Betancourt Jose R., Papillon Joan, Guillemette Julie, Iwawaki Takao, Chung Chen-Fang, Cybulsky Andrey V.	4. 巻 6
2. 論文標題 Role of IRE1 in podocyte proteostasis and mitochondrial health	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-020-00361-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kolpikova Elena P., Tronco Ana R., Den Hartigh Andreas B., Jackson Konner J., Iwawaki Takao, Fink Susan L.	4. 巻 12
2. 論文標題 IRE1 Promotes Zika Virus Infection via XBP1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12030278	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Jose R Navarro-Betancourt, Joan Papillon, Julie Guillemette, Takao Iwawaki, Andrey V Cybulsky
2. 発表標題 Role of IRE1 in Podocyte Proteostasis
3. 学会等名 KIDNEY WEEK 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩脇隆夫、赤井良子
2. 発表標題 小胞体ストレス応答分子により制御される過食行動の分子メカニズム
3. 学会等名 第14回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Nakayama, Shiko Kuribayashi, Junko Hirato, Takao Iwawaki, Ko Nakata, Hirohito Tanaka, Taku Tomizawa, Hiroko Hosaka, Yasuyuki Shimoyama, Osamu Kawamura, Motoyasu Kusano, Toshio Uraoka
2. 発表標題 Comparison between endoscopic and histopathological findings in patients with ulcerative colitis
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤井良子、岩脇隆夫
2. 発表標題 睡眠不足モデルマウスにおける細胞ストレス応答と炎症反応の生体イメージング
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤井良子、岩脇隆夫
2. 発表標題 ATF4の翻訳活性化機構を利用した統合ストレス可視化モデルマウスの開発
3. 学会等名 住商ファーマインターナショナル株式会社in vivoイメージングフォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫
2. 発表標題 細菌によって利用される宿主細胞の生体防御反応～小胞体ストレス応答～
3. 学会等名 第55回日本細菌学会中部支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫
2. 発表標題 細胞ストレスおよび炎症可視化モデルマウスの開発とその性能
3. 学会等名 第342回熊本大学・発生研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫
2. 発表標題 細胞ストレスおよび炎症可視化モデルマウスの開発とその性能
3. 学会等名 第16回京都薬科大学・実験動物セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫
2. 発表標題 『見えない』を『見える』にするマウス
3. 学会等名 第20回KMU研究推進セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫, 赤井良子
2. 発表標題 ATF4の翻訳活性化機構を利用した統合ストレス可視化モデルマウスの開発と疲労研究への応用
3. 学会等名 第14回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤井良子, 岩脇隆夫
2. 発表標題 ATF4の翻訳活性化機構を利用した統合ストレス可視化モデルマウスの開発
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩脇隆夫, 赤井良子
2. 発表標題 ストレス可視化モデルマウスの開発と疲労研究への応用
3. 学会等名 第16回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jose R. Navarro-Betancourt, Joan Papillon, Julie Guillemette, Takao Iwawaki, Andrey V. Cybulsky
2. 発表標題 IRE1 Is Essential for Podocyte Proteostasis and Mitochondrial Health
3. 学会等名 KIDNEY WEEK 2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://mri-cell-medicine.kanazawa-med.labos.ac/one/>
<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~souiken/ls/dcm/>

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 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

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Texas A&M University	Baylor College of Medicine	University of Michigan	他13機関
英国	Northumbria University	University College London	University of Oxford	他1機関
韓国	Ajou University	Kangwon National University		
スウェーデン	Linkoping University			
ドイツ	Martin Luther University	University Hospital Tubingen	Albert Ludwigs University	他1機関
ベルギー	VIB			
チリ	University of Chile			
オーストラリア	University of Queensland	Berghofer Medical Research Institute		
スイス	Novartis			
イタリア	Verona University			

共同研究相手国	相手方研究機関			
ギリシャ	Academy of Athens			
カナダ	McGill University			