

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H04030

研究課題名（和文）ゴルジ体ストレスシグナルに着目した新たな老年病発症メカニズムの解析

研究課題名（英文）Analysis of novel mechanisms of aging-related diseases focusing on Golgi stress signaling

研究代表者

大橋 憲太郎 (Oh-hashii, Kentaro)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：50332953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ゴルジ体ストレスシグナルセンサーの1つとしてCREB3に着目した。とりわけ、CREB3ファミリーとしてCREB3及びCREB3L2について、類似の構造を有するATF6の発現や分解の制御と比較検討した。また、CREB3標的因子解析を目的として、CREB3、ATF4などを欠損したNeuro2a細胞を樹立・解析し、CREB3標的遺伝子の探索を試みた。最後に、コレステロール骨格を有する抗腫瘍化合物OSW-1を用いた解析により、CREB3活性化を伴わない非典型ゴルジ体ストレス経路の存在を明らかにした。今回得られた知見はゴルジ体を標的とした新たな薬剤及び指標の開発に繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ゴルジ体ストレスセンサーの1つCREB3ファミリーの発現及び分解制御、そして、CREB3のストレス応答への役割について検討を行った。とりわけ、本研究において樹立した各種ERAD不全細胞株、CREB3などのゴルジ体・小胞体ストレス誘導性転写因子欠損細胞株は、今後、ゴルジ体・小胞体ストレスの詳細な解析や薬剤開発に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, I focused on CREB3 as one of the Golgi stress signal sensors. In particular, I analyzed the regulation of expression and degradation of CREB3 and CREB3L2 as CREB3 family members, and ATF6, which has a similar structure to CREB3. We also established Neuro2a cells deficient in CREB3 and ATF4, and analyzed putative CREB3-target genes and ER stress inducible genes. Finally, analysis using OSW-1, an anti-tumor compound with a cholesterol skeleton, revealed the existence of an atypical Golgi stress pathway that does not involve CREB3 activation. Our findings are expected to lead to the development of new Golgi-targeted drugs and indicators.

研究分野：細胞分子生物学

キーワード：ゴルジ体ストレス CREB3 family ERAD

1. 研究開始当初の背景

持続的な栄養バランスの異常は、糖尿病、動脈硬化、神経変性疾患などの老年性疾患の罹患率を増加させ、健康で健やかな老後への大きな障害となる。これらの発症には、各細胞における新陳代謝の低下などの細胞老化が大きく関与するものと考えられる。老化した細胞は、酸化ストレス・慢性炎症など外的要因に対して脆弱となり、機能低下または不全に陥った結果として多くの加齢性疾患を発症する。この細胞老化は、構成成分の劣化や異常分子の蓄積による細胞小器官の機能低下が一因と考えられる。近年多くの疾患が、細胞内における何れかのオルガネラ不全と密接にリンクしていることが報告され、各疾患を『オルガネラ病』として捉えるようになりつつある。

ミトコンドリアにおいては、Bcl1ファミリーをはじめとするアポトーシスシグナル伝達の分子機構が数多く同定されてきた。また、膜タンパク質・分泌性タンパク質の合成・輸送・糖鎖修飾のみならず種々の膜区画成分の供給源など多様な役割を果たしている小胞体では、主要な3つのストレスセンサー (PREK, ATF6, IRE1) が同定されてきた。そして、小胞体に対する種々のストレスは“タンパク質翻訳抑制や小胞体ストレス特異的遺伝子群誘導”といった一連の“折りたたみ不全応答”を引き起こす。また興味深いことに、両オルガネラは接合部 (MAM) にてクロストークしていることも知られている。

一方、小胞体から輸送された因子の修飾 (成熟化) や輸送の仕分けに携わるゴルジ体の機能不全およびそれに起因するシグナル伝達機構は殆ど解明されていない。最近我々は、ATF6 と類似の構造を有する CREB3 が小胞体障害とは異なる刺激に応答することを報告した。近年、ゴルジ体にも小胞体同様のストレスセンサーが存在し、TFE3, CREB3 などによる未解明なセンシング機構が存在することを提唱されている。既に、小胞体ストレスは、様々な疾患の発症・進行にのみならず生体の恒常性に深く関与することが明らかとなっている。これらを考えると、ゴルジ体に起因するストレス機構の解明は、各種疾患の栄養学的予防・治療のみならず細胞生物学において大きなパラダイムシフトを起こすことが期待される。

2. 研究の目的

肥満等によるメタボリックシンドロームや低栄養による老年性症候群など栄養バランスに起因する疾患は高齢化社会において喫緊の課題である。これら疾患の原因として、小胞体異常及びそれにより誘導される数々の因子が研究され、その重要性が明らかとなってきた。一方、小胞体で合成された因子が集積し、各種修飾や標的部位へ輸送を司るゴルジ体の異常と老年性疾患については殆ど研究がなされていない。そこで本研究では、1) ゴルジ体ストレスセンサーとされる CREB3 ファミリーの発現制御および活性化機構の解析、2) CREB3 標的因子の同定と転写調節メカニズムの解明をすることにより、ゴルジ体異常を起因とした新たなストレスシグナル機構の包括的な分子基盤を明らかにし、神経変性疾患等に代表される加齢性疾患の栄養学的予防・治療への新たな知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、マウス神経芽細胞腫 Neuro2a またはヒト胎児腎臓由来細胞株 HEK293 を用い、ゴルジ体ストレス誘導剤には、ブレフェルディン A (BFA)、モネンシン (Mone)、ニゲリシン (Nigr) を、小胞体ストレス誘導には、タブシガルギン (Tg)、ツニカマイシン (Tm) を用いた。各タンパク質の安定性の解析には、プロテアソーム阻害剤 (MG132)、リソソーム阻害剤 (コンカナマイシン A, CMA)、タンパク合成阻害剤 (シクロロヘキシミド, CHX) を使用した。また、キク科植物である *Ornithogalum caudatum* 由来天然物 OSW-1 もゴルジ体を中心としたストレス誘導剤として使用した。

SEL1Lをはじめとする ERAD 関連因子や OSBP など欠損細胞の樹立には、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を行い、ノックインした薬剤耐性遺伝子 (ピューロマイシンまたはハイグロマイシン耐性遺伝子) をもとにセレクションを行った。最終的に、得られたコロニーを選択し、目的タンパク質の欠損を確認した後に、以下の実験に使用した。

野生型および各種ゲノム編集細胞における mRNA およびタンパク質の網羅的な解析として、マイクロアレイおよび MS 解析を行なった。また、各ゲノム編集及び薬剤刺激による mRNA 量の変化は RT-PCR 法にて解析した。各ストレスセンサーの標的遺伝子産物を含めた各タンパク質の

発現量の変化はウエスタンブロッティング法にて解析した。

4. 研究成果

(1) SEL1L 欠損が CREB3 ファミリーの発現に及ぼす影響

CREB3をはじめとする CREB3 ファミリーは、小胞体ストレスセンサーの1つである ATF6 と類似の構造を有する一回膜貫通タンパク質である。無刺激条件下において CREB3/ATF6 ファミリーは、N 末側を細胞質に突出した状態で小胞体膜上に局在しており、何からの刺激に応じて、ゴルジ体へ輸送されると S1P/S2P プロテアーゼにより切断され、N 末側が核内へ移行することで標的遺伝子の転写誘導を促している。小胞体に局在する全長型 ATF6 タンパク質については、SEL1L/Hrd1 を中心とした ERAD 複合体を介して分解されていることが報告されているものの CREB3 ファミリーについては十分に解析されていない。そこで、SEL1L 欠損 HEK293 細胞を樹立し、内因性 CREB3 及び CREB3L2 タンパク質の活性化および分解制御について解析した。

まず、野生型 HEK293 細胞を、Tg、Tm、BFA 刺激したところ、切断型 CREB3 及び CREB3L2 は BFA 刺激時に強く検出された (図 1)。また、他のゴルジ体ストレス誘導剤である Mone でも切断型が見られたものの、Nigr での誘導はごくわずかであった。また、Mone 及び Nigr は、ゴルジ体やリソソーム内の pH に影響を及ぼすことが知られていることから、V-ATPase 阻害剤である CMA についても検討を行ったが、切断型 CREB3 および CREB3L2 の誘導はごく僅かであった。次いで、全長型 CREB3/CREB3L2 の安定性について検討するために、CHX によるタンパク質合成阻害や MG132 (MG) によるプロテアソーム阻害の影響を検討したところ、両タンパク質は非常に分解の速い、不安定なタンパク質であることが明らかとなった。そこで、ATF6 同様に SEL1L 系により分解されるかを検討するために、SEL1L 欠損 HEK293 細胞を用い、CREB3/CREB3L2 含めた各小胞体関連タンパク質の発現を解析した (図 2)。その結果、樹立した 2 種類の SEL1L 欠損 HEK293 細胞において、全長型 CREB3 及び CREB3L2 の著しい増加が見られた。また、SEL1L/Hrd1 ERAD 複合体構成因子

1 つである Herp も著しく増加していた。小胞体内腔にて作用する代表的なシャペロンタンパク質 GRP78/GRP94 タンパク質は、既に野生型細胞にて高発現しており、SEL1L 欠損による増加は僅かであった。そこで、野生型および各 SEL1L 欠損 HEK293 細胞をゴルジ体または小胞体ストレス誘導剤である BFA、Mone、Tg、Tm にて刺激し、CREB3/CREB3L2 タンパク質の発現変化およびプロセッシングを解析した。BFA 刺激では、全長型 CREB3/CREB3L2 タンパク質がほとんど消失し切断型が検出された。興味深いことに、切断型 CREB3/CREB3L2 タンパク質発現量に SEL1L 欠損の影響は見られなかった。一方、Mono 刺激は野生型及び SEL1L 欠損型細胞における全長型 CREB3/CREB3L2 タンパク質を低下させると共に、切断型を誘導した。Mone 刺激による切断型 CREB3/CREB3L2 タンパク質は、BFA 刺激と異なり SEL1L 欠損細胞にて高かった。Tg 処理は、野生型細胞にて全長型 CREB3L2 を誘導し、SEL1L 欠損細胞との差異が見られなくなった。一方で、CREB3 タンパク質は Tg 刺激の影響を受けなかった。Tm 刺激は脱糖鎖型と考えられる低分子量の全長型 CREB3/CREB3L2 タンパク質を誘導し、その発現量は SEL1L 欠損にて高かった。次に、無刺激、Tg または BFA 刺激条件下における野生型及び SEL1L 欠損細胞を用い、CREB3 や CREB3L2 の標的とされる遺伝子発現を解析した (図 3)。その結果、BFA 刺激した SEL1L 欠損細胞にて Sec24d、Sec31a、Arf4、Herp mRNA の増加が見られた。

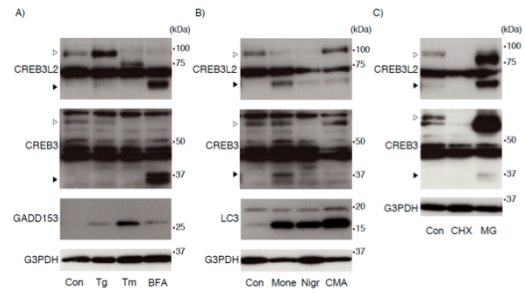


図1 各種刺激による CREB3 及び CREB3L2 タンパク質のプロセッシングと発現変化

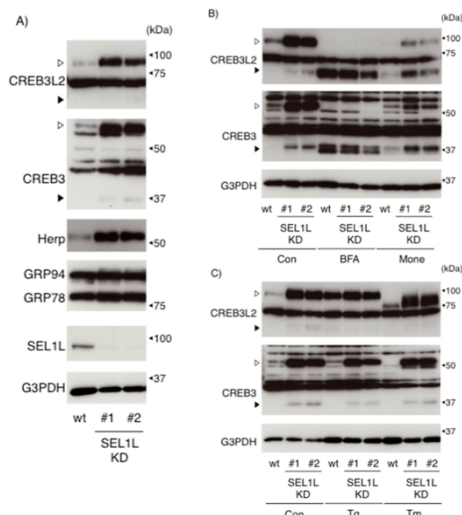


図2 CREB3/CREB3L2 のプロセッシング及び発現に対する SEL1L 欠損の影響

(2) TXNDC11 による CREB3/ATF6 ファミリー
の制御について

上記のように SEL1L 欠損にて小胞体局在性の CREB3/CREB3L2 が安定化することが明らかとなり、両者は ATF6 と類似機構にて制御されていることが明らかとなった。そこで、SEL1L 欠損細胞の性状について更に詳細な解析を行うため、野生型及び SEL1L 欠損 HEK293 細胞におけるタンパク質の網羅的な MS 解析を行なった。

表 1 に示すように、SEL1L 欠損細胞では野生型に比べ複数のタンパク質が増加しており、その中で thioredoxin domain containing protein 11 (TXNDC11) に着目した。TXNDC11 は、甲状腺ホルモン合成に関わる DUOX 会合因子として同定されたタンパク質であるが、近年、EDEM との会合や TXNDC11-EDEM による ATF6 分解に関与することが報告された。そこで、SEL1L 欠損における TXNDC11 mRNA とタンパク質発現を検討したところ、SEL1L 欠損による有意な増加が見られた (図 4)。一方、野生型 HEK293 細胞を MG132、CMA、CXH 処理することにより、TXNDC11 タンパク質の安定性を検証したところ、いずれの処理においても著しい変化は見られなかった。このことは、SEL1L 欠損による TXNDC11 タンパク質の増加は、ERAD 基質としての分解抑制ではなく、SEL1L 欠損による慢性的な小胞体ストレスによる転写誘導である可能性が考えられた。そこで、TXNDC11 遺伝子転写開始点近傍の生物種間で高度に保存された sXBP1 結合配列について、luciferase reporter assay を行い、その機能性を明らかにした。

次に、TXNDC11 欠損 HEK293 細胞を樹立し、CREB3/ATF6 ファミリータンパク質発現への影響を比較した (図 5)。その結果、TXNDC11 欠損はいずれの全長型タンパク質の発現量も増加させた。興味深いことに、その影響は CREB3/CREB3L2 に対して顕著であった。また、各タンパク質の安定性について CHX 処理にて経時的に検討したところ、ATF6 が最も安定であり、野生型細胞での消失には 4 h 以上必要であった。一方、CREB3 は 1 h、CREB3L2 は 0.25 h ほどでその殆どが分解されていた。一方、TXNDC11 欠損は各タンパク質の消失を有意に抑制した。

図5 TXNDC11欠損がCREB3/ATF6ファミリータンパク質発現に及ぼす影響

(3) BFA 誘導性小胞体・ゴルジ体ストレスによる遺伝子発現の解析

上記の通り、SEL1L 欠損細胞では全長型 CREB3/CREB3L2 タンパク質の増加とともに、BFA 刺激にて標的とされる複数の遺伝子発現が増加していた。そこで、CREB3 の標的遺伝子とされる Herp に着目すると同時に、BFA 刺激により誘導される他の小胞体・ゴルジ体ストレス関連遺伝子について解析を行った。実験では、CREB3 欠損 Neuro2a 細胞に加え、小胞体ストレス

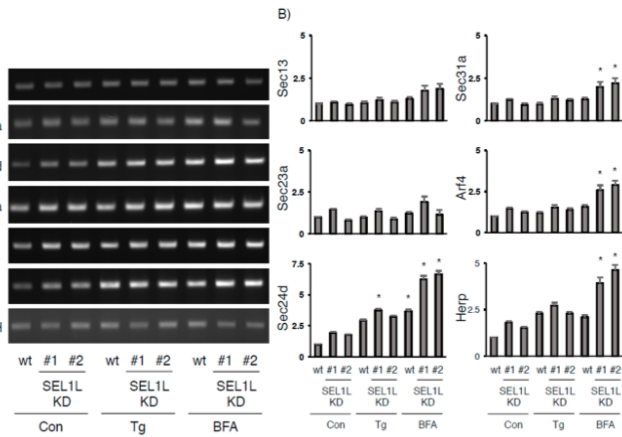


図3 小胞体およびゴルジ体ストレス応答遺伝子の発現誘導に対するSEL1L欠損の影響

表1 野生型及びSEL1L欠損HEK293細胞におけるタンパク質発現の網羅的解析

Name	Gene	MW (kDa)	Fold	
Q6PKC3	Thioredoxin domain-containing protein 11	TXNDC11	111	18.21
Q15011	Homocysteine-responsive endoplasmic reticulum-resident ubiquitin-like domain member 1 protein	HERPUD1	44	11.01
Q13438	Protein OS-9	OS9	76	10.64
P11021	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	HSPA5	72	4.49
P18850	Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-6 alpha	ATF6	75	3.13
P14625	Endoplasmic reticulum chaperone BiP	HSP90B1	92	2.70
Q13217	DnaJ homolog subfamily C member 3	DNAJC3	58	2.61
Q9Y4L1	Hypoxia up-regulated protein 1	HYOU1	111	2.42
P27824	Calnexin	CANX	68	2.09
P13667	Protein disulfide-isomerase A4	PDIA4	73	2.05
Q15084	Protein disulfide-isomerase A6	PDIA6	48	2.02
Q9UKB3	DnaJ homolog subfamily C member 12	DNAJC12	23	1.95
Q9GZP9	Derlin-2	DERL2	28	1.94
Q9UBS4	DnaJ homolog subfamily B member 11	DNAJB11	41	1.92
P23284	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B	PPIB	24	1.62
P30101	Protein disulfide-isomerase A3	PDIA3	57	1.61
P07237	Protein disulfide-isomerase	P4HB	57	1.59
Q99442	Translocation protein SEC62	SEC62	46	1.40
Q8IXB1	DnaJ homolog subfamily C member 10	DNAJC10	91	1.40
Q6DD88	Atlastin-3	ATL3	61	1.07
P55072	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	VCP	89	0.83
Q9Y619	Testis-expressed protein 264	TEX264	34	0.82
Q9UBV2	Protein sel-1 homolog 1	SEL1L	89	0.02

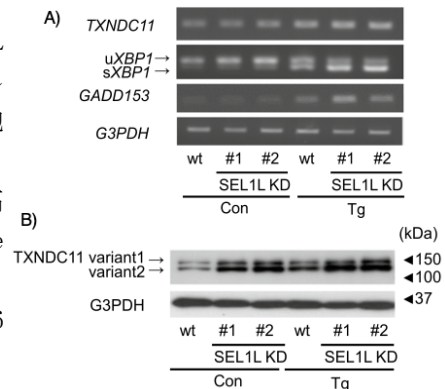


図4 SEL1L欠損HEK293細胞におけるTXNDC11の発現増加

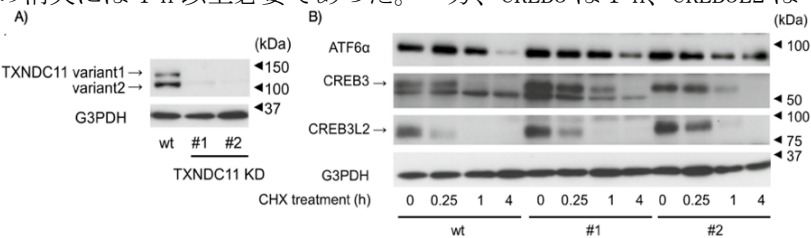


図5 TXNDC11欠損がCREB3/ATF6ファミリータンパク質発現に及ぼす影響

誘導性転写因子である ATF4 及び ATF3 欠損 Neuro2a 細胞も樹立し解析を行なった。

その結果、ATF4 欠損は BFA 刺激による ATF3 や Herp mRNA 誘導に対し有意な発現抑制を示したものの、GADD153 mRNA に対しては影響を示さなかった (図 6)。一方、ATF3 欠損は、BFA 誘導性 GADD153 及び Herp mRNA に対し影響を及ぼさず、BFA 誘導性 ATF4 及び Herp タンパク質発現に対しても同様であった。次に、CREB3 欠損細胞にて同様の検討を行なった。BFA 刺激は、野生型及び CREB3 欠損細胞において同程度の ATF4 タンパク質を誘導した。そして、その条件下における ATF3、Herp、GADD153、GRP78 mRNA レベルを検討したところ、いずれの mRNA の発現誘導も CREB3 欠損の影響を受けなかった。もう一つの CREB3 標的遺伝子とされる Edem1 やゴルジ体ストレス応答因子 (CGCP160、MG130) mRNA 発現についても検討を行なったが、有意な CREB3 欠損の影響は見られなかった。

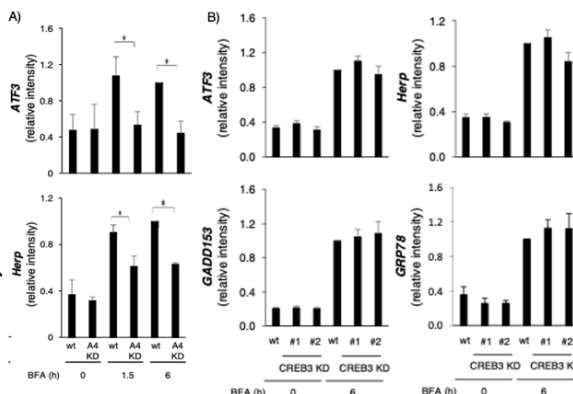


図6 BFA刺激による遺伝子誘導に対するATF4またはCREB3欠損の影響

(4) キク科植物由来抗腫瘍化合物 OSW-1 によるストレス応答の解析

上記までの検討では、主なゴルジ体ストレス誘導剤として BFA を使用してきた。BFA は Arf タンパク質に結合しゴルジ体構造を崩壊させることによりゴルジ体障害を引き起こす。そこで次に、BFA とは異なる作用機序にてゴルジ体ストレスを誘導されるキク科植物由来抗腫瘍化合物 OSW-1 を用い、ストレス応答を解析することで、新たなゴルジ体ストレスシグナルの解析を試みた。OSW-1 は、小胞体-ゴルジ体間のコレステロール輸送を担う OSBP に結合することで細胞障害を誘導するとされている。そこで、これまでの知見をもとに、Neuro2a 細胞を OSW-1 または BFA 処理し、各種 mRNA 及びタンパク質発現を解析した。

その結果、OSW-1 刺激は、濃度依存的に細胞毒性を示した (図 7)。また、OSW-1 刺激は、BFA に比べ、小胞体ストレス誘導能 (GADD153 誘導) は低く、むしろ、オートファジーに関わる LC3-II 蓄積を早期に引き起こすことが明らかとなった。また、OSW-1 と BFA によるゴルジ体ストレスシグナルを解析すると、BFA 刺激は TFE3/TFEB 及び CREB3 経路のいずれも活性化するのに対し、OSW-1 刺激は TFE3/TFEB 経路のみを活性化する非典型的なゴルジ体ストレスを引き起こすことが明らかとなった (図 8)。最後に、OSW-1 の標的とされる OSBP 欠損 Neuro2a 細胞を樹立し OSW-1 応答性を検討したところ、OSW-1 誘導性細胞死や LC3-II 蓄積に影響を及ぼさないことも明らかとなった。

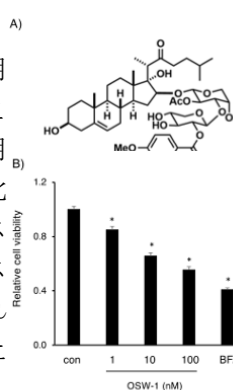


図7 Neuro2a細胞におけるOSW-1誘導性細胞死

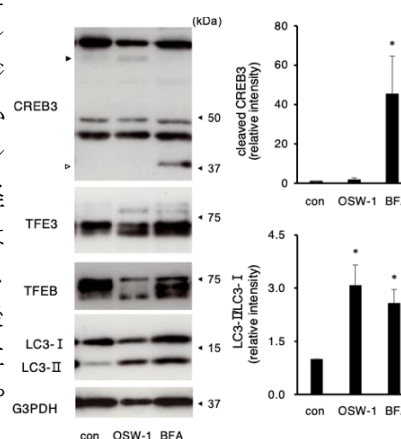


図8 OSW-1刺激したNeuro2a細胞におけるゴルジ体ストレス応答の解析

以上より、本研究ではゴルジ体ストレスシグナルとして、CREB3 ファミリーを中心とした解析を行なった。とりわけ、SLE1L や TXNDC11 などの欠損細胞株の樹立・解析により、CREB3 ファミリーと ATF6 タンパク質の制御における相違点が明らかになった。また、CREB3 欠損細胞株を樹立・解析し、CREB3 の標的因子の同定にも取り組んだ。その結果、CREB3 標的因子との報告のある Herp や Edem1 は CREB3 により直接的に制御されていないことが明らかとなった。一方、これら細胞株を用いた網羅的な遺伝子解析により CREB3 欠損により変化する候補遺伝子を複数見出したものの、直接的な制御については明らかにできなかった。また、OSW-1 を用いることにより、非典型的なゴルジ体ストレスシグナル系を見出した。これら知見は、今後のゴルジ体ストレスの制御とその下流因子の詳細な解析やそれら知見に基づく神経変性疾患を含めた老年性疾患の理解や予防・治療法開発に役立つものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hinaga Shohei, Kandeel Mahmoud, Oh-hashii Kentaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular characterization of the ER stress-inducible factor CRELD2	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12013-024-01300-1	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 Oh-hashii Kentaro, Nakamura Hibiki, Ogawa Hiroataka, Hirata Yoko, Sakurai Kaori	4. 巻 24
2. 論文標題 Elucidation of OSW-1-Induced Stress Responses in Neuro2a Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5787 ~ 5787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24065787	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 Uchio-Yamada Kozue, Yasuda Keiko, Oh-Hashii Kentaro, Manabe Noboru	4. 巻 324
2. 論文標題 Abnormal glomerular basement membrane maturation impairs mesangial cell differentiation during murine postnatal nephrogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F124 ~ F134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00192.2022	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 Kanamori Akane, Hinaga Shohei, Hirata Yoko, Amaya Fumimasa, Oh-hashii Kentaro	4. 巻 50
2. 論文標題 Molecular characterization of wild-type and HSN2B-linked FAM134B	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 6005 ~ 6017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-023-08517-y	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 Murase Ryoichi, Kato Genki, Oh-hashii Kentaro	4. 巻 6
2. 論文標題 Regulation of the ER-Resident Mannosidase EDEM2 in HEK293 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 193 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.6.6_193	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 Murase Ryoichi, Yamamoto Ayumi, Hirata Yoko, Oh-hashii Kentaro	4. 巻 49
2. 論文標題 Expression analysis and functional characterization of thioredoxin domain-containing protein 11	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 10541 ~ 10556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-022-07932-x	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 Takashima Shigeo, Fujita Haruka, Toyoshi Kayoko, Ohba Akiko, Hirata Yoko, Shimozawa Nobuyuki, Oh-hashii Kentaro	4. 巻 137
2. 論文標題 Hypomorphic mutation of PEX3 with peroxisomal mosaicism reveals the oscillating nature of peroxisome biogenesis coupled with differential metabolic activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 68 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.07.008	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 Oh-hashii K, Hasegawa T, Naruse Y, Hirata Y	4. 巻 48
2. 論文標題 Molecular characterization of mouse CREB3 regulatory factor in Neuro2a cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep.	6. 最初と最後の頁 5411-5420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-021-06543-2	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 Oh-hashii K, Yamamoto A, Murase R, Hirata Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparative Analysis of CREB3 and CREB3L2 Protein Expression in HEK293 Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052767	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 Oh-hashii K, Kohno H, Kandeel M, Hirata Y	4. 巻 465
2. 論文標題 Characterization of IRE1 in Neuro2a cells by pharmacological and CRISPR/Cas9 approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 53-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11010-019-03666-w	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 Oh-hashii K, Hirata Y	4. 巻 190
2. 論文標題 Elucidation of the Molecular Characteristics of Wild-Type and ALS-Linked Mutant SOD1 Using the NanoLuc Complementation Reporter System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Appl Biochem Biotechnol	6. 最初と最後の頁 674-685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12010-019-03114-x	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 Oh hashii Kentaro, Takahashi Kanto, Hirata Yoko	4. 巻 593
2. 論文標題 Regulation of the ER bound transcription factor Luman/CREB3 in HEK293 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2771 ~ 2778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13535	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村響、櫻井香里、大橋憲太郎
2. 発表標題 Neuro2a細胞におけるOSW-1誘導性ストレス応答の解析
3. 学会等名 日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金森朱音、大橋憲太郎
2. 発表標題 ERファジー受容体FAM134Bの性状解析
3. 学会等名 日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 貴人 , 平田 洋子 , 大橋 憲太郎
2. 発表標題 HEK293細胞におけるER局在性転写因子Luman/CREB3の調節
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	石垣 診祐 (Ishigaki Sinsuke) (40378170)	滋賀医科大学・神経難病研究センター・教授 (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	高島 茂雄 (Takashima Shigeo) (50537610)	岐阜大学・糖鎖生命コア研究所・准教授 (13701)	
研究分担者	天谷 文昌 (Amaya Fumimasa) (60347466)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授 (24303)	
研究分担者	内尾 こずえ (Uchio Kozue) (70373397)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 創薬資源研究支援センター・主任研究員 (84420)	

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