

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25251014

研究課題名(和文)小胞体ストレス応答による生体制御の分子基盤解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of biological regulation by endoplasmic reticulum stress response

研究代表者

今泉 和則 (Imaizumi, Kazunori)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：90332767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体ストレスおよびその応答機構は、細胞/組織の発生・分化・成熟や機能制御に深く関わるだけでなく、疾患発症の要因として極めて重要な役割を果たしている。本研究では、小胞体ストレスセンサーから発信される様々なシグナルの詳細な解析を行い、骨における血管新生や破骨細胞の分化・成熟のメカニズムの解明に成功した。また、小胞体ストレスセンサーの一部が切り離され細胞外に分泌されることで細胞の増殖を引き起こすことも明らかにした。さらにこの分子機構を阻害するモノクローナル抗体を作成し癌細胞の増殖を抑えることにも成功した。

研究成果の概要(英文)：Endoplasmic reticulum (ER) stress and its stress response play important roles in differentiation and maturation of various cells, and are also involved in onset of several diseases. In this research, we found that the signaling from the ER stress sensors activates vascularization in developmental bone tissues and is involved in differentiation of osteoclasts, and that the luminal domains of ER stress sensors are secreted from cells to extracellular spaces and facilitate cell proliferation through the activation of hedgehog signaling pathway. Further, we developed the method for inhibiting cell growth of cancer cells by application of monoclonal antibody against the luminal domain of ER stress sensors.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞内情報伝達機構 小胞体 発生・分化 疾患生物学 ストレス

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、unfolded protein response (UPR))。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。小胞体ストレスセンサーからのシグナルは細胞の危機的狀態から回避するシステムとしてだけではなく、特定の細胞の分化・成熟にも重要な役割を演じていることがわかってきた(生理的小胞体ストレス応答)。例えば、小胞体ストレスセンサー Luman は樹状細胞の分化に必須であることや、申請者が発見した小胞体ストレスセンサー OASIS や BBF2H7 が骨芽細胞や軟骨細胞の分化に促進的に作用することなどが挙げられる。一方、恒常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直結する。最近、小胞体ストレス応答シグナルがこれら疾患の慢性炎症反応の増幅に一役を担っていることがわかり、疾患治療のターゲットとしてもクローズアップされている。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

小胞体ストレスセンサーを起点としたシグナル経路の全容を解明し、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とともに、疾患発症との関わりや新たな創薬ターゲットの発見を目指す。特に以下の3つの課題にフォーカスし研究を進める。(1) 小胞体ストレスセンサーの生理機能とシグナル経路；小胞体ストレスセンサーのうち OASIS ファミリーに属する分子の遺伝子改変マウスを用いて生理機能を明らかにする。(2) 慢性炎症などの生体応答における小胞体ストレスの役割；細胞増殖・癌化、褐色脂肪細胞における熱産生における小胞体ストレスの役割を明らかにする。(3) 小胞体機能調節薬開発のためのスクリーニング系構築；(1) および(2) で解明できた小胞体ストレス応答の分子機構を基盤にして創薬につながる物質を発見する。

3. 研究の方法

(1) 小胞体ストレスセンサーの生理機能とシグナル経路；OASIS、BBF2H7、および

Luman の遺伝子欠損マウスを主に用い、そのシグナル経路や生理機能を生化学的および細胞生物学的に解析した。

(2) 慢性炎症などの生体応答における小胞体ストレスの役割；細胞増殖・癌化については、グリオーマ細胞腫における BBF2H7 の小胞体内腔ドメインの機能に着目し、癌細胞が増殖するメカニズムを生化学的および細胞生物学的に解析した。褐色脂肪細胞における熱産生における小胞体ストレスの役割については、脱共役タンパク質 UCP1 の発現制御における UPR の働きを生化学的に解析した。

(3) 小胞体機能調節薬開発のためのスクリーニング系構築；小胞体ストレスセンサー BBF2H7 の小胞体内腔ドメインは細胞外に分泌され、周辺細胞のヘッジホッグ受容体に作用して細胞増殖を促進する。BBF2H7 の小胞体内腔ドメインの機能を抑制するモノクローナル抗体の作成を試みた。

4. 研究成果

(1) 小胞体ストレスセンサーの生理機能とシグナル経路

小胞体ストレスセンサー OASIS の骨形成における働き；OASIS 欠損マウスは骨形成不全の表現型を呈する。OASIS 欠損骨芽細胞のジーンチップ解析から、HIF1 α のターゲット遺伝子の発現レベルが低下していることを見出した。Realtime PCR により OASIS 欠損細胞における遺伝子発現パターンを解析した結果、HIF1 α のターゲット遺伝子の発現低下が確認できた。免疫沈降法を用いて活性化型の OASIS アミノ末端と HIF1 α の相互作用を検討したところ、両者は核内で結合することが明らかになった。核内で結合した両者は、HIF1 α のターゲット配列である HRE (hypoxia response element) に作用して HIF1 α のターゲットの発現を亢進させることもわかった。OASIS 欠損マウスでは成長板下の血管新生が障害されている。HIF1 α のターゲットのひとつである血管形成に重要な VEGF の発現が OASIS 欠損マウスでは野生型に比べ著しく発現が低下し、組織学的には骨組織内の血管形成が抑制されていることもわかった。以上のことから、OASIS は骨の形成時に HIF1 α と協調して VEGF の転写を誘導し、誘導された VEGF が骨組織内の血管新生を促すことで骨成長を誘導していることが明らかになった。

小胞体ストレスセンサー Luman の破骨細胞分化・成熟における働き；脛骨から骨髄マクロファージを単離し、培養液中にサイトカイン M-CSF および RANKL を添加し、破骨細胞へと分化させた。その際の Luman の発現変化を RT-PCR およびウェスタンブロッティングで検討したところ、経時的に Luman の発現量が増加した。骨髄マクロファージに Luman の shRNA を遺伝子導入後、培養液中に M-CSF および RANKL を添加して培養した。Luman をノックダウンすると多核化破骨細胞への

成熟が阻害された。Luman ノックダウンマクロファージでは破骨細胞の多核化に必須の遺伝子 DC-STAMP の発現量が有意に低下していた。逆に Luman を過剰発現させると、DC-STAMP の発現量が増加した。DC-STAMP のプロモーター領域を用いてレポーターアッセイおよびゲルシフトアッセイを行い、Luman が DC-STAMP のプロモーター領域に作用し発現制御していることを明らかにした。

Luman が DC-STAMP と相互作用するという先行報告があったことから、両者の相互作用について免疫沈降法を用いて検討したところ、Luman と DC-STAMP が互いに結合することが分かった。さらに Luman および DC-STAMP の様々な欠失変異体を作成し、免疫沈降法によって結合に必要な領域をつきとめた。DC-STAMP は Luman と結合することでゴルジ体へ移行するが、Luman と結合できない変異型 DC-STAMP はプロテアソーム系によって速やかに分解されることが示唆された。以上の結果から、Luman は破骨細胞分化の際に発現が誘導され、次いで DC-STAMP の発現を誘導し、さらに DC-STAMP と相互作用することで破骨細胞の成熟に寄与することが明らかとなった。

BBF2H7 小胞体内腔ドメインの新機能；
BBF2H7 の小胞体内腔ドメインは、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ーシスによって細胞外に分泌されていることがわかった。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。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。ヘッジホッグはその受容体 Patched-1 (Ptc1) に結合する。そしてその下流で細胞周期関連遺伝子を活性化させることで細胞増殖を促進させる。免疫沈降解析により、BBF2H7 は Ptc1 およびヘッジホッグと結合し三者コンプレックスを形成することがわかった。従って、BBF2H7 の小胞体内腔ドメインは Ptc1 への Ihh の結合を増強させる co-factor として働き細胞増殖を促進させる働きがあることがわかった。

(2) 慢性炎症などの生体応答における小胞体ストレスの役割

癌細胞の増殖における BBF2H7 小胞体内腔ドメインの機能；

BBF2H7 小胞体内腔ドメインを過剰に発現させた培養上清をグリオブラストーマ U251MG に作用させると、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すると完全にキャンセルされた。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させていることを示唆する。

褐色脂肪細胞における熱産生における小胞体ストレスの役割；褐色脂肪細胞は寒冷暴露や 3 アドレナリン受容体アゴニスト CL 316,243 刺激によって UCP1 の発現量が増加し、熱産生機能を亢進する。この時の UPR 関連遺伝子の発現量や活性化レベルを解析すると、IRE1 -XBP1 経路の特異的な活性化が検出された。次に IRE1 -XBP1 経路の必要性について IRE1 ヌクレアーゼドメイン機能を阻害する化合物 4 μ 8C を用いて調べた。4 μ 8C を褐色脂肪細胞に処理すると、*Xbp1* mRNA のスプライシングと共に、CL 316,243 刺激による *Ucp1* の転写誘導が有意に抑制された。しかし、小胞体ストレス誘導剤ツニカマイシンを処理すると *Xbp1* mRNA がスプライシングされるにも関わらず、*Ucp1* の転写は誘導されなかった。これより、小胞体ストレス非依存的な IRE1 -XBP1 経路の活性化機構が推察された。ノルアドレナリンを受容すると褐色脂肪細胞内では PKA が活性化する。PKA を H89 により阻害すると *Ucp1* の転写誘導と IRE1 -XBP1 経路の活性化が共に有意に抑制された。一方、PKA の下流分子である p38 MAPK を SB 203580 で阻害すると *Ucp1* の転写誘導は抑制されたが、IRE1 -XBP1 経路は活性化していた。以上より、IRE1 -XBP1 経路は *Ucp1* 転写の新規誘導経路であり、PKA 依存的に活性化していることが明らかとなった。

(3) 小胞体機能調節薬開発のためのスクリーニング系構築

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 Ptc1 の共免疫沈降法による結合実験によって、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 Ptc1 が結合するサイトを決定した。Shh および Ptc1 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 Ptc1 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。従って、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

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)すべて査読有り

1. Kanemoto S, Kobayashi Y, Yamashita T, Miyamoto T, Cui M, Asada R, Cui X, Hino K, Kaneko M, Takai T, Matsuhisa K, Takahashi N, Imaizumi K.: Luman is involved in osteoclastogenesis through the regulation of DC-STAMP expression, stability and localization. *Journal of Cell Science*, 128(23): 4353-4365, 2015. DOI: 10.1242/jcs.176057
2. Asada R, Kanemoto S, Matsuhisa K, Hino K, Cui M, Cui X, Kaneko M, Imaizumi K.: IRE1a-XBP1 is a novel branch in the transcriptional regulation of Ucp1 in brown adipocytes. *Scientific Reports*, 5: 16580, 2015. DOI: 10.1038/srep16580
3. Cui M, Kanemoto S, Cui X, Kaneko M, Asada R, Matsuhisa K, Tanimoto K, Yoshimoto Y, Shukunami C, Imaizumi K.: OASIS modulates hypoxia pathway activity to regulate bone angiogenesis. *Scientific Reports*, 5: 16455, 2015. DOI: 10.1038/srep16455
4. Iwamoto H, Matsuhisa K, Saito A, Kanemoto S, Asada R, Hino K, Takai T, Cui M, Cui X, Kaneko M, Arihiro K, Sugiyama K, Kurisu K, Matsubara A, Imaizumi K.: Promotion of cancer cell proliferation by cleaved and secreted luminal domains of ER stress transducer BBF2H7. *PLoS One*, 10(5): e0125982, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0125982
5. 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, 2015. DOI: 10.1093/hmg/ddu444
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. 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
8. 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

9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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 42 件)

1. 今泉和則: 小胞体ストレスとその応答機構. 第 29 回日本軟骨代謝学会 特別講演, 広島, 2/19, 2016.
2. 金本聡自, 松久幸司, 崔旻, 仁谷亮太, 村岡賢, 田原栄俊, 今泉和則: 小胞体ストレスによる多胞体 (multivesicular body) 形成とエクソソーム分泌. 第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会, 兵庫県神戸市, 12/4, 2015.
3. 崔旻, 金本聡自, 崔香, 谷本圭司, 吉本由紀, 宿南知佐, 今泉和則: 小胞体ストレストランスデューサーOASISはHIF1 のシグナル経路を介して骨の血管新生を制御する. 第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会合同大会, 兵庫県神戸市, 12/3, 2015.
4. 浅田梨絵, 今泉和則: IRE1a-XBP1経路による褐色脂肪細胞の熱産生遺伝子Ucp1の発現

- 制御. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会, 兵庫県神戸市, 12/3, 2015.
5. 崔香、崔旻、金本聡自、今泉和則: 前立腺癌細胞における小胞体膜局在転写因子 AlbZIP/CREB4の機能解析. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会, 兵庫県神戸市, 12/1, 2015.
 6. Cui M, Kanemoto S, Cui X, Imaizumi K: ER Stress Transducer OASIS modulates hypoxia pathway activity to regulate bone angiogenesis. Australian New Zealand Bone & Mineral Society Annual Scientific Meeting 2015, Hobart, AUS, 11/3, 2015.
 7. 金本聡自、松久幸司、崔旻、今泉和則: Multivesicular body is formed after endoplasmic reticulum stress. 第58回日本神経化学学会大会, 埼玉, 9/11, 2015.
 8. 今泉和則: 小胞体ストレス応答による生体制御と疾患. 第25回日本病態生理学会大会, 愛媛, 8/1, 2015.
 9. 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 と破骨細胞融合因子 DC-STAMP の結合による破骨細胞分化制御機構. 第33回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 7/25, 2015.
 10. 崔旻、金本聡自、吉本由紀、宿南知佐、今泉和則: 小胞体ストレスセンサーOASISは HIF1 α と協調して骨組織の血管新生に関与する. 第33回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 7/23, 2015.
 11. 金本聡自、崔旻、今泉和則: 樹状細胞における小胞体膜局在転写因子Lumanの機能解析. 第1回日本骨免疫学会, 沖縄, 6/30, 2015.
 12. 浅田梨絵、今泉和則: 小胞体ストレス応答による褐色脂肪細胞の機能調節. 第56回日本生化学会 中国・四国支部例会, 島根, 5/30, 2015.
 13. Miyagi H, Kanemoto S, Kiuchi Y, Imaizumi K: An ER stress sensor PERK is involved in Post-operative Subconjunctival Scarring in a Mouse Model of Glaucoma Filtration Surgery. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Denver, USA, 5/4, 2015.
 14. 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, Boston, USA, 3/29, 2015.
 15. 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, 神奈川, 11/26, 2014.
 16. 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の解明. 第87回日本生化学会大会, 京都, 10/18, 2014.
 17. 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, 京都, 10/18, 2014.
 18. 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, 京都, 10/17, 2014.
 19. 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, 京都, 10/17, 2014.
 20. 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, 京都, 10/16, 2014.
 21. Kanemoto S, Imaizumi K: Luman, an ER membrane-bound transcription factor, is involved in osteoclastogenesis. 11th Meeting of Bone Biology Forum, Shizuoka, 8/23, 2014.
 22. 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, 大阪, 7/26, 2014.
 23. 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, 大阪, 7/25, 2014.
 24. 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, 特別講演, 東京, 7/18, 2014.
 25. 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, 愛媛, 6/6, 2014.
 26. 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, San Diego, USA, 4/28, 2014.
 27. 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, 福岡, 4/25, 2014.
 28. 齋藤敦、今泉和則: Chondrocyte proliferation regulated by luminal domain of ER stress transducer BBF2H7. 第8回 Bone Research Seminar, 東京, 2/15, 2014.
 29. 立本淑子、齋藤敦、木戸美織、日野健太、今泉和則: Sox9 による小胞体ストレストランスデューサーBBF2H7 の発現制御. 第36回日本分子生物学会年会, 神戸, 12/5, 2013.
 30. 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, 横浜, 9/12, 2013.
 31. 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, 横浜, 9/11, 2013.
 32. 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, 横浜, 9/11, 2013.
33. 岩本秀雄、齋藤敦、今泉和則: 小胞体ストレスセンサー-BBF2H7 の分泌切片による癌細胞増殖促進作用. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9/11, 2013.
34. 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, Melbourne, AUS, 9/9, 2013.
35. 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, 徳島, 6/1, 2013.
36. 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, 徳島, 6/1, 2013.
37. 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, KOBE, 5/31, 2013.
38. 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, 神戸, 5/30, 2013.
39. 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, KOBE, 5/28, 2013.
40. 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, VA, U.S.A., 5/3, 2013.
41. 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, VA, U.S.A., 5/3, 2013.
42. 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, 仙台, 4/26, 2013.
3. 今泉和則: 小胞体ストレス応答性膜型転写因子 OASIS ファミリー. **柳屋士社 実験医学**, Vol.32 (14): 2233-2240, 2014.
4. 今泉和則: 小胞体ストレス応答による軟骨形成制御. **柳エイド出版 グルコサミン研究10**, 1-6, 2014.
5. 今泉和則: OASIS ファミリーによる小胞体ストレス応答の制御と生理的役割. **柳学研メディカル秀潤社 細胞工学**, Vol.33 No.7: 739-744, 2014.
6. 今泉和則: 骨軟骨代謝制御における小胞体ストレス応答の役割. **柳屋士社 実験医学**, Vol.32 (7): 1086-1092, 2014.
7. 今泉和則: 骨・軟骨形成と小胞体ストレス. **柳医業ジャーナル社 CLINICAL CALCIUM**, Vol.23 (12): 67-74, 2013.
8. 今泉和則: 骨の環境変化への適応と破綻. **柳医業ジャーナル社 CLINICAL CALCIUM**, Vol.23 (11): 9, 2013.
9. 齋藤敦、今泉和則: 骨形成における小胞体ストレスシグナル. **柳医業ジャーナル社 CLINICAL CALCIUM**, Vol.23 (11): 21-27, 2013.
10. 今泉和則: 脳神経を保護するアストロサイト-小胞体ストレスセンサーOASIS の役割-. **柳科学評論社 神経内科**, Vol.79 (2): 238-246, 2013.
11. 今泉和則: 脳虚血における小胞体ストレス応答の役割. **日本脳循環代謝学会 脳循環代謝**, Vol.24 (2): 56-61, 2013.
12. 今泉和則: 小胞体ストレスと骨代謝. **柳先端医学社 骨粗鬆症治療**, Vol.12 (2): 69-72, 2013.
13. 今泉和則: 小胞体ストレス応答による骨軟骨形成制御. **柳屋士社 実験医学**, Vol.31 (6): 849-855, 2013.

〔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

〔図書〕(計 13 件)

1. 今泉和則: 小胞体ストレスセンサー. **柳屋士社 骨ペディア**, 67-69, 2015.

2. 金本聡自、今泉和則: 小胞体ストレス応答. **柳医学書院 生体の科学**, Vol.66(5): 492-493, 2015.