

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	24228002	研究期間	平成24年度～平成28年度
研究課題名	小胞体ストレス応答の分子機構とその破綻による疾患機序の解明	研究代表者 (所属・職) (平成30年3月現在)	河野 憲二（奈良先端科学技術大学院大学・研究推進機構・特任教授）

【平成27年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○ A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、小胞体ストレス応答の分子機構とともに生理機能の解明を目指したものである。(1) XBP1の翻訳休止に伴う小胞体移行の新 SRP 経路の発見、(2) 消化器系特異的アイソフォーム IRE1β のノックアウトマウスを用いた杯細胞におけるムチン過剰産生、小胞体内蓄積と KO マウスにおける寄生線虫の排除の遅れを見だし、(3) 普遍的 IRE1α の膵島β細胞特異的ノックアウトマウスの解析により、正常なインスリン産生に対する必要性を明らかにしつつある。研究は概ね順調であり、今後の更なる検証と成果発表が期待される。

【平成30年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	<p>本研究では、膵臓β細胞や大腸及び小腸上皮の杯細胞における恒常的な小胞体ストレス応答経路の活性化を見いだすとともに、ノックアウトマウスやマウス由来細胞を用いて小胞体ストレスセンサーIRE1α のインスリン分泌産生及び IRE1β のムチン産生と寄生線虫の排除への関与を明らかにし、生理的条件下における小胞体ストレス応答機構の重要性を示した。</p> <p>また、IRE1α のターゲットである転写因子 XBP1 の翻訳休止に伴う小胞体膜局在に関し、従来の SRP 経路とは異なる新規の SRP 経路を発見している。</p>