

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		小胞体ストレス応答による生体機能調節機構の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		The analysis for the control of biological function regulated by endoplasmic reticulum stress response.			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) サイトウ	名) アツシ	研究期間 B	2010 ~ 2011年
	漢字 CB	齋藤	敦	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Saito	Atsushi	研究機関名	広島大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子細胞情報学・助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>我々が同定した小胞体ストレスセンサーOASIS の中枢神経系における解析を行った。OASIS は小胞体ストレスに応答して膜内切断を受け、N 末端側が核内に移行して転写因子として機能する。すでに作成している OASIS 欠損マウスの胎生期 18.5 日目における脳では、アストロサイトのマーカーである GFAP 陽性細胞数が有意に減少していた。一方、神経前駆細胞のマーカーである Nestin 陽性の細胞数は増加していた。マウス脳から採取した神経前駆細胞をアストロサイトへと分化させると、OASIS 欠損細胞においてアストロサイトへの分化が遅延していた。転写因子 OASIS の中枢神経系における標的遺伝子を同定することを試みた結果、<i>Drosophila</i> において神経前駆細胞からアストロサイトへの分化に必須である Gcm1 の発現レベルが OASIS 欠損細胞において低下していることを見出した。OASIS 欠損神経前駆細胞に Gcm1 を過剰発現させると神経前駆細胞からアストロサイトへの分化遅延が改善された。Gcm1 の発現レベルは小胞体ストレスセンサー群である OASIS、CREB4、Luman の相互作用によって調節されていた。これより、小胞体ストレス応答の一環として活性化する OASIS、CREB4、Luman による Gcm1 の発現レベル調節が、アストロサイトへの分化を制御する上で重要な役割を果たしていることが明らかになった。</p> <p>OASIS は大腸陰窩底部の未成熟な杯細胞にも発現していることから、大腸組織における OASIS の役割についても解析した。その結果、OASIS 欠損マウスの大腸では成熟杯細胞が減少していること、未成熟杯細胞が増加していることがわかった。さらにヒト結腸癌由来細胞が成熟杯細胞に分化する過程で、OASIS が活性化していることがわかった。以上より、OASIS が杯細胞の分化過程で活性化し、杯細胞の最終分化を進めることが明らかになった。</p>					
キーワード FA		小胞体ストレス応答	細胞分化	小胞体ストレスセンサー	OASIS

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Unfolded protein response activated by OASIS family transcription factors promotes astrocyte differentiation								
	著者名 <sup>GA</sup>	Atsushi Saito, <i>et al.</i>	雑誌名 <sup>GC</sup>	Nature Communications						
	ページ <sup>GF</sup>	-	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	3	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	The endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in the terminal differentiation of goblet cells in the large intestine								
	著者名 <sup>GA</sup>	Rie Asada, Atsushi Saito, <i>et al.</i>	雑誌名 <sup>GC</sup>	Journal of Biological Chemistry						
	ページ <sup>GF</sup>	8144~8153	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	287	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>									
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>							
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>		
図書	著者名 <sup>HA</sup>									
	書名 <sup>HC</sup>									
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>		
図書	著者名 <sup>HA</sup>									
	書名 <sup>HC</sup>									
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>		

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Unfolded protein response (UPR) is defense system for dealing with accumulation of unfolded proteins in endoplasmic reticulum (ER) lumen. Recently, novel ER stress transducers OASIS, CREB4 and Luman have been identified. They have a transmembrane domain, which allows them to associate with ER, and are cleaved in response to ER stress. Its N-terminal fragments containing bZIP domain function as transcription factors. OASIS is expressed in astrocytes in central nervous system (CNS). We investigated roles of OASIS in CNS using *Oasis*<sup>-/-</sup> mice. In cerebral cortices of embryonic *Oasis*<sup>-/-</sup> mice, the numbers of cells positive for GFAP, an astrocyte marker, were fewer and those of nestin, a neural precursor cell (NPC) marker, were higher than those of wild-type mice. We found glial cell missing 1 (Gcm1), which is necessary for astrocyte differentiation in *Drosophila*, was down-regulated in *Oasis*<sup>-/-</sup> NPCs. Introduction of Gcm1 into *Oasis*<sup>-/-</sup> NPCs improved delayed differentiation of NPCs into astrocytes by accelerating demethylation of *Gfap* promoter. Gcm1 expression was temporally controlled by UPR through interactions among OASIS, CREB4 and Luman during astrocyte differentiation. Taken together, UPR mediated by accelerating demethylation of *Gfap* promoter through the fine-tuning of Gcm1 expression plays crucial roles in astrocyte differentiation.

Additionally, OASIS is expressed in large intestine. In situ hybridization showed OASIS strongly expressed in pre-goblet cells at crypt base of large intestine. In 3-weeks-old *Oasis*<sup>-/-</sup> mice, the expression of Mucin 2, a mature goblet cell marker, was lower, and that of Trefoil factor 3, a pre-goblet cell marker, was higher than in those of wild-type mice. Electron microscope analysis showed abnormal morphology of mucus vesicles in the goblet cells of *Oasis*<sup>-/-</sup> mice, indicating that OASIS is essential for normal formation of mucus vesicle. We further examined the roles of OASIS in goblet cell differentiation using LS174T colon cancer cells. The expression of OASIS was up-regulated, and the cleavage of OASIS at the membrane region was accelerated during differentiation of LS174T to mature goblet cells. Knockdown of OASIS transcript resulted in disturbance of goblet cell terminal differentiation. Taken together, OASIS could play crucial roles in accelerating terminal differentiation of goblet cells in large intestine involving formation of mucus vesicles.