

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－イスラエル研究交流）

1. 研究課題名：「神経系における **RAN** 結合蛋白質による空間的制御」
2. 研究期間：平成 22 年 4 月～平成 25 年 3 月
3. 支援額： 総額 15,000,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	米田悦啓	大阪大学大学院生命機能研究科	教授
研究者	安原徳子	大阪大学大学院医学系研究科	特任助教
研究者	永井理博	大阪大学大学院生命機能研究科	特任研究員
研究者			
研究者			
参加研究者 のべ			3 名

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Michael Fainzilber	ワイズマン科学研究所	准教授
研究者	Zehava Levy	ワイズマン科学研究所	技術補佐員
研究者			
参加研究者 のべ			2 名

5. 研究・交流の目的

低分子量 GTPase のひとつである **Ran** は細胞の生存と増殖に必要不可欠である。**Ran** は細胞周期の間期には輸送因子 **importin** との相互作用によって核—細胞質間分子輸送の調節を行い、分裂期には紡錘体装置の形成の一翼を担う。我々のグループの共同研究では、**Ran** のグアニンヌクレオチド交換因子 (**RanGEF**) が軸索で局所的に蛋白質へと翻訳されることにより、**Ran** の機能を調節していることを明らかにした。つまり、**RanGTPase** システムは神経細胞の細胞質中で分子輸送を空間的に調節し、核から離れた局所で細胞骨格のダイナミクスを制御している可能性がある。本共同プロジェクトの主な目的は、このような仮説が成立するか明らかにすることであった。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

米田グループ（日本）は **RanBP1** のノックアウトマウスの作成に成功した。このマウスは生存能力があるが、生後に成長遅延が見られ、雄は精子の成熟過程に異常があり不妊である。この **RanBP1** のノックアウトマウスを解析し、細胞内の **RanGTPase** システムの異常が細胞の生理機能を乱すことを示した。また、細胞における **Ran** の機能を追究するため、ヒトがん細胞株とマウス正常細胞において、**RNAi-oligonucleotide** による **Ran** 遺伝子の発現抑制を行った。その結果、**Ran** が発現抑制された細胞では、老化細胞の出現率が顕著に上昇した。さらに、**Ran** がいかにして細胞老化に関与するか明らかにするため、**Ran** サイクル制御因子である **RanGAP** および **RCC1** の発現抑制を行ったところ、細胞増殖抑制や老化細胞の増加がみられた。よって、**Ran** サイクルのバランスが壊れると、細胞増殖が抑制され、老化

が進むと考えられる。また、Ran が関わる核—細胞質間輸送を担う輸送因子を調べたところ、Ran の発現抑制により、輸送因子 importin  $\alpha$  の核内集積が見られた。以上のことから、Ran はそのサイクル制御因子や下流の輸送因子などに関連し、細胞老化にかかわると考えられる。米田グループ（日本）とファインジルバーグループ（イスラエル）は期間中にそれぞれ数回にわたり訪問しあい、研究セミナーと会議を行った。米田グループ（日本）の研究では、ファインジルバー氏より研究の方針や研究結果の考察に関して多くの提案を得た。特に、細胞での RanBP1 および RanBP2、Ran の機能については研究の初期段階から積極的に議論し、研究が飛躍的に進んだ。

RanBP1 は各種癌細胞で高発現することから、RanBP1 が癌マーカーである可能性がある。RanBP1 ノックアウトマウスは、癌の発生機序の解明に役立つ。また、RanBP1 のノックダウンは癌細胞の細胞死を引き起こす可能性があり、RanBP1 が抗癌薬のターゲットとなる可能性がある。一方、老化は腫瘍形成のバリアとして機能することが知られることから、Ran の発現制御が細胞老化、腫瘍化、細胞死などの細胞運命決定の要因になる可能性が高く、我々の成果は抗腫瘍薬の開発に役立つと期待される。

## 6-2 人的交流の成果

研究分野の近い海外研究者との密な議論の場は、将来の研究者の育成に大変重要である。本研究交流では、ファインジルバーグループ（イスラエル）からファインジルバー氏が来日した際には、参加研究者のみならず、大阪大学生命機能研究科の博士課程に在籍する学生数名も研究会議に参加した。各自の研究について盛んに議論を交わし、将来の共同研究の可能性についても意見を交換した。また、米田グループ（日本）は、これまでに核輸送因子 importin  $\alpha$  の機能に関する研究を行ってきた。今回の交流研究では、ファインジルバーグループ（イスラエル）と importin  $\alpha$  についても情報交換を行い、今後も研究試料を共有する計画である。ファインジルバーグループ（イスラエル）は、Ran と共役して神経損傷に働く核輸送因子 importin  $\beta$  について、importin  $\beta$  の 3'UTR 領域が軸索での転写に必要であることを見出した。また、坐骨神経を用いた解析から、転写因子が軸索の dynein と結合し、軸索上を輸送されることを明らかにした。米田グループ（日本）では importin  $\beta$  に関する研究も行っており、今後もファインジルバーグループ（イスラエル）と情報交換と研究協力をを行う予定である。

## 7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Masahiro Nagai, Tetsuji Moriyama, Rashid Mehmood, Keizo Tokuhira, Masahito Ikawa, Masaru Okabe, Hiromitsu Tanaka, Yoshihiro Yoneda, Mice lacking Ran binding protein 1 are viable and show male infertility, FEBS Letters, 585, 791-796, 2011	
論文	Masahiro Nagai, Yoshihiro Yoneda, Downregulation of the small GTPase Ras-related nuclear protein accelerates cellular ageing, BBA, 1830, 2813-2819, 2013	