

フロンティアサイエンス機構 テニユアトラック教員の5年間の成果報告

24年4月からの所属と職名

福間 剛士

理工研究域電子情報学系・教授

井上 啓

医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

Wong, Richard

理工研究域自然システム学系・教授

森下 知晃

理工研究域自然システム学系・教授

佐藤 純

医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

堀家 慎一

学際科学実験センター・准教授

太田 嗣人

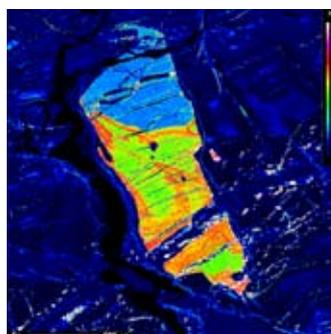
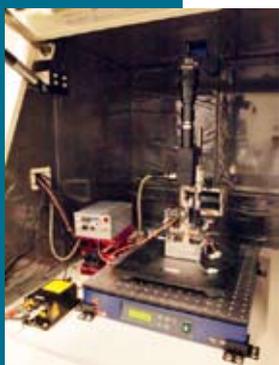
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・准教授

松木 篤

環日本海域環境研究センター・准教授

FSOのテニユアトラック教員は、平成24年4月から各部局の教員として、研究のみならず教育においても活躍が期待されます。

各教員のこれまでの研究概要と成果について報告します。



Nuclear pore 蛋白群 Nucleoporins の動的構造と機能

Wong, Richard

1. 着任時の研究計画の概要

私は 2008 年の 4 月 1 日に、金沢大学フロンティアサイエンス機構にテニュアトラック制度における特任准教授として着任し、独立したラボの主宰として研究を開始した。研究テーマは「核膜孔複合体タンパク質の動的構造と機能に関する研究」である。

哺乳動物細胞ではすべての遺伝的情報は核内に存在しているが、その遺伝情報は核膜上に開いている核膜孔を通して細胞質に運ばれ、これをもとに細胞・生体機能が維持される。また、転写因子等のタンパク質もこの核膜孔を通じて核内外に移行される。このように核内外の物質輸送の制御に関わる核膜孔は生物学的にみても極めて重要であることから、この核膜孔を構成している約 30 種類の核膜孔複合体タンパク質に焦点を当てて複雑な生物学的機構を解明することが目的である。

特に、基本的な生命現象に必須でありダイナミックな形態変化を伴う細胞分裂、細胞周期に注目した。具体的には 1) 細胞周期における核膜孔複合体タンパク質の新規機能の解析、2) 生理的あるいは病的状態における細胞内物質輸送・細胞分裂に関わる核膜孔複合体タンパク質の役割の解明、を計画した。細胞内の物質輸送は空間的・時間的にデリケートに制御されており、細胞内における各器官へのタンパク質の誤送は数多い疾患に関わっている。たとえば細胞質と核間の物質輸送の異常が原因となり、癌や発育欠陥・障害等、数々の疾患をもたらすことが多々報告されている。また、細胞分裂期には核膜は崩壊し、核膜孔複合体タンパク質も個々が分離し何らかの新規機能を発揮すると考えられ、さらに細胞分裂期における異常は癌を含めた様々な疾患を引き起こすことが明らかとなってきていることから、本研究から得られる新知見は今後の生命科学の分野において、さらには様々な疾患に対する臨床応用において意義あるものと思われる。

2. 現時点での研究成果の概要

まずは、細胞周期における核膜孔複合体タンパク質の挙動を解析し、細胞分裂期におけるこれらの重要な新規機能を発見した。例えば核膜孔複合体タンパク質のうちの一つ Rae1 が細胞分裂期に紡錘体上に存在し、有糸

分裂微小管と結合すること、さらに姉妹染色分体の接着に中心的な役割を果たすとされるコヒーシンのサブユニット SMC1 が Rae1 および微小管と相互作用することにより微小管の架橋構造を形成させていることを明らかにした (Wong R, Blobel G. Proc Natl Acad Sci USA 105: 15441-5, 2008; 本論文により 2009 年に金沢大学 COE (革新脳科学) 論文ブレイクスルー賞を受賞した)。この後さらに Rae1-SMC1 複合体について解析を進め、SMC1 の異常発現・局在は癌を誘発する異常多極紡錘体等の染色体分離異常を引き起こすことを見出し (Wong R. Cell Cycle 9: 198-200, 2010), また SMC1 以外のコヒーシンサブユニット (SMC3, Scc1, Scc3) もこれまでの概念とは異なり遺伝子発現や紡錘体極形成に重要な役割を果たしていることを示唆した (Wong R. Cell Cycle 9: 1754-8, 2010)。さらには、他の核膜孔複合体タンパク質 Tpr が紡錘体チェックポイントタンパク質 Mad1 および Mad2 と結合し、さらには細胞分裂期において分子モータータンパクであるダイニンと相互作用して正常な染色体の分離に重要な役割を担っており、その異常は染色体分離異常を誘発すること (Nakano H et al. J Biol Chem 285: 10841-9, 2010; この論文は大学院生によるものであり、その学生の学位論文ともなった), また核膜孔複合体タンパク質 Nup88 に関しても、その異常発現が染色体の異数化・多極紡錘体を引き起こすことを見出してきた (Hashizume C et al. Mol Cancer 9: 119, 2010)。

また、癌の悪性化に関わるとされている核膜孔複合体タンパク質 (Nup88, Nup98, Nup214, Tpr, Rae1 等) についてより詳細に検討するため、マウスモデルの構築を行っている (Funasaka T, Wong R. Cancer Metastasis Rev 30: 239-51, 2011)。すでにいくつかの核膜孔複合体タンパク質トランスジェニックマウスを確立しており (Nup88, Rae1, Nup98-HoxA9, Sec13), 現在それらを解析中である。キメラ遺伝子 Nup98-HoxA9 は白血病患者によく観察される染色体転座であるが、Nup98-HoxA9 トランスジェニックマウス、細胞、ヒト臨床検体を用いた解析によって白血病の発症には Nup98 の結合パートナー Rae1 の異常発現に起因する染色体分離異常の誘発が関与していることを明らかにした (Funasaka T et al. Cell Cycle 10: 1456-67, 2011)。またその他にも、

たとえば Nup88 トランスジェニックマウスは小脳に腫瘍を形成し、歩行障害等の症状がみられるが、現在この詳細なメカニズムを解析中である。

他にも、核膜孔複合体タンパク質をナノスケールで観察するため、X線結晶構造解析やNMR法、また原子間力顕微鏡を用いた研究を進めている。構造解析に関する科研費（新学術領域研究）にも採択され、X線結晶構造解析やNMR解析を京都大学の白川研と共同で研究を進めている。また原子間力顕微鏡を用いた解析は本学の安藤研との共同研究を行っている。上記以外にも他大学・機関との共同研究も積極的に行っている。米国ロックフェラー大学の Blobel 研との共同研究で核膜孔複合体タンパク質 Nup214 の RNA 核外輸送機構を構造生物学的に解明し（Napetschnig J et al. Proc Natl Acad Sci USA 106: 3089-94, 2009）、また東京大学の廣川研究室との共同研究で細胞内の物質輸送に関わるモータータンパク質である KIF17 について研究を行った（Guillaud L et al. Nat Cell Biol 10: 19-29, 2008；第二著者）。

テニュアトラック期間に、着任時に掲げた計画のすべての目標を達成することができた。

● 8 報の論文を corresponding author として発表し、そのうちの 7 報は掲載学術誌のインパクトファクター（IF）が 5 以上であった（Proc Natl Acad Sci USA, J Biol Chem, Cell Cycle 等）。

● 外部研究資金を新規に毎年 1,000 万円以上、コンスタントに獲得している。

● 博士後期課程の学生を指導し、論文を数報発表させ、学位を取得させることができた。またその学位論文が平成 23 年度第 9 回高安賞優秀賞を受賞した。

● 核膜孔複合体について、Cancer Metastasis Rev 誌（IF: 7.3）や日本生化学学会学会誌（J Biochem）等のいくつかの総説論文への投稿を依頼され、また研究成果が Cell 誌や Nature Review 誌をはじめとした総説論文に紹介さ

れ、他論文に引用されるなど、国際的な認知度も高まってきた。

● J Cell Sci 誌、BMC Bioinformatics 誌 や Disease Markers 誌の査読者に選ばれ、さらに World J Biol Chem 誌の Editorial Board Member に選出された。

● 代表的な論文（@は corresponding author）

1. **Wong R@**, Blobel G. (2008) Cohesin subunit SMC1 associates with mitotic microtubules at the spindle pole. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105: 15441-5.

2. Nakano H, Funasaka T, Hashizume C, **Wong R@**. (2010) Nucleoporin Tpr associates with dynein complex preventing chromosome lagging formation. J. Biol. Chem. 285: 10841-9.

3. この制度の感想・意見

本テニュアトラック制度のもと、極めて独立性の高い環境下で、自分の意思決定に基づいた研究活動を進めることができたことから、研究活動における充実性は満足できるものであり、またこのような環境を与えて頂いたことには感謝している。実際に事前に定めた研究計画・目標についてはすべて計画通りに達成することができた。

4. これからの抱負

これまで以上に研鑽を積み、世界をリードする、インパクトの高い研究を進めていき、インパクトファクターの高い、影響力のある学術誌に論文を発表することを目指す。また学部生に対する講義にも注力し、研究室に所属する大学院生に対しても優れた研究者となるよう丁寧な指導を行う。このように研究面でも教育面でも所属する金沢大学、そして理工学域自然システム学類に貢献していきたい。