

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		核膜孔複合体ダイナミクス of 分子機構およびその生理機能の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Molecular mechanism of nuclear pore complex dynamics and its physical function			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ウオング	名)リチャード	研究期間 B	2011 ~ 2012 年
	漢字 CB			報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Wong	Richard	研究機関名	金沢大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		金沢大学理工学研究域自然システム学系・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 真核細胞の核膜孔を形成する核膜孔複合体(NPC)は、ヌクレオポリンと呼ばれる 30 種類以上のタンパク質から構成される巨大タンパク質複合体であり、核-細胞間の物質輸送を制御している。当初ヌクレオポリンは、有糸分裂初期に核膜の崩壊と共にばらばらに分解されると、有糸分裂後期に再び NPC として集合するまで不活性であると考えられていたが、最近の研究ではいくつかのヌクレオポリンの中には紡錘体形成、及び、有糸分裂後期開始に影響を与え、細胞の癌化に関与するものがあることが明らかになってきた (Funasaka and Wong, Cancer Metastasis Rev 2011; Nakano et al., Cell Cycle 2011)。本研究課題では、NPC タンパク質の詳細な細胞内動態とその生理機能の解析を目的とした。 本研究において、細胞質繊維構造を形成するヌクレオポリンの一つ Nup358/RanBP2 が、有糸分裂期でも輸送受容体 Importin β 1 と結合し染色体の正確な分離に寄与すること、及び、この生理機能の破たんはアポトーシスを誘導することで細胞核の異数体化を防ぐことを見出した (Hashizume et al., Cell Death Dis. 2013)。また、NPC の中央部に位置するヌクレオポリンの一つ Nup62 は、有糸分裂期において中心体に局在し、中心体タンパク質 γ-Tubulin や SAS-6 と相互作用することで、有糸分裂期の中心体成熟に寄与することを初めて発見した (Hashizume et al., Cell Cycle 2013)。さらに、有糸分裂期においてヌクレオポリンの一つ Rae1 と結合することが知られている Nuclear mitotic apparatus protein ((NuMA) を細胞内で過剰発現させると、癌抑制遺伝子産物 p53 の転写が促進され、p53 が核内に蓄積し、p21、PUMA といった p53 下流遺伝子の転写を促進することを見出した (Endo et al., Cell Death Dis. 2013)。以上の成果により、ヌクレオポリン、及び、関連タンパク質の新たな細胞内動的分子機構とその生理機能を解明することができた。					
キーワード FA	核膜孔複合体	Nup358/RanBP2	Nup62	有糸分裂期	

(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 ^{GB}	Nucleoporin Nup62 maintains centrosome homeostasis.										
	著者名 ^{GA}	Hashizume C*, Moyori A*, Kobayashi A, Yamakoshi N, Endo A and Wong RW@		雑誌名 ^{GC}	Cell Cycle							
	ページ ^{GF}	In press		発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	1 2		
雑誌	論文標題 ^{GB}	Down-modulation of nucleoporin RanBP2-induced chromosome mis-alignment and mitotic catastrophe.										
	著者名 ^{GA}	Hashizume C, Kobayashi A, and Wong RW@		雑誌名 ^{GC}	Cell Death & Disease							
	ページ ^{GF}	In press		発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}			
雑誌	論文標題 ^{GB}	Nuclear Mitotic Apparatus protein, NuMA modulates p53 mediated transcription in cancer cells.										
	著者名 ^{GA}	Endo A*, Moyori A*, Kobayashi A and Wong RW@		雑誌名 ^{GC}	Cell Death & Disease							
	ページ ^{GF}	e713		発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	4		
図書	著者名 ^{HA}											
	書名 ^{HC}											
	出版者 ^{HB}			発行年 ^{HD}					総 ▲			
図書	著者名 ^{HA}											
	書名 ^{HC}											
	出版者 ^{HB}			発行年 ^{HD}					総 ▲			

欧文概要^{EZ}

In eukaryotes, the nuclear envelope (NE) forms a membrane barrier around the chromosomes. Most of the molecular transportation in and out of the nucleus is mediated by nuclear pore complexes (NPC) , which are large multiprotein channels composed of ~30 different nuclear pore proteins (Nups) that span the NE. Nucleoporins , once thought to be solely structural blocks of the nuclear pore with roles only in nuclear transportation, are emerging as regulators of diverse cellular functions. We and other investigators demonstrated that a number of Nups play active roles during mitosis.

In the present study, we discovered a novel role for human Nup62 in regulating centrosome homeostasis. We found that Nup62 localized to centrosomes and knockdown of Nup62 was able to induce uncontrolled centrosome amplification and abnormal centriole separation (Hashizume et al. , Cell Cycle 2013). We also identified a link between the Nup358-RANGAP1-Importin B1 complex and proper chromosome segregation (Hashizume et al. , Cell Death Dis. 2013). Furthermore , we discovered Nuclear mitotic apparatus protein, NuMA , modulates p53-mediated transcription in cancer cells (Endo et al. , Cell Death Dis. 2013)