課題番号：LS126
助成額：142百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

# ストレス応答時に機能する新規核―細胞質間輸送経路の解明によるシャペロン機能の発掘


今本 尚子
Naoko Imamoto
独立行政法人理化学研究所基幹研究所　主任研究員

**専門分野**
細胞生物学

**キーワード**
核構造／細胞構造・機能／細胞内情報伝達／核ー細胞質間輸送／細胞ストレス

**WEBページ**
http://www.riken.go.jp/research/labs/chief/cell_dyn/

## 研究背景

細胞の恒常性を維持し、外界刺激に応答するため核と細胞質の間では絶え間ない情報分子の交換が行われている。このプロセスを担う核ー細胞質間輸送の大部分はImportinファミリー運搬体が担うと考えられており、これまでその研究が盛んであった。

## 研究目的／研究の特色

ストレス応答時はImportinファミリーが担う輸送活性が低下する一方で、分子シャペロンHsp70が核に集積することが30年前から知られている。その輸送メカニズムと核におけるHsp70の働きの重要性を明らかにする。核ー細胞質間輸送の新しいメカニズムと分化発生や疾患に寄与する分子シャペロンの新たな機能発掘を目指す。

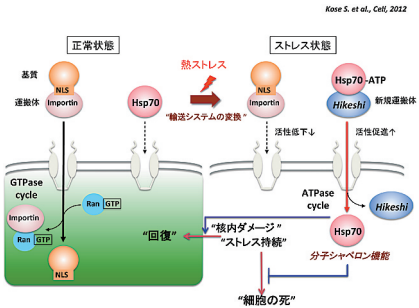
## 実績

**代表論文**：Cell 149, 578-589, (2012)
**受賞**：平成24年度 重要業績表彰（理化学研究所）
**新聞**：日本経済新聞、日刊工業新聞「理研、ストレスを鎮火する因子の発見」、「核と細胞質の間を輸送する新しい運搬体分子“Hikeshi（火消し）”を発見」ー核―細胞質間輸送と分子シャペロンのシステムが初めて結びつく―（2012年4月27日）
**特記事項**：本課題研究成果はRiken Research、Highlight of the Month、研究最前線などの一般に向けた所内広報誌に取り上げられた。

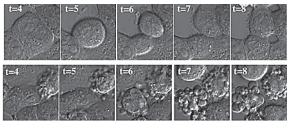
## 研究成果

### 細胞ストレスを鎮火する新規核ー細胞質間輸送運搬体Hikeshi（火消し）の発見

熱ストレス時に見られるHsp70の輸送反応を再構成系で再現し、そのメカニズムを解析することでを新たな運搬体を同定し、“Hikeshi”（火消し）と命名した。同定した新規運搬体にはストレスで誘引される様々なDNAやRNA代謝に関わる細胞核の機能・構造ダメージを修復して、細胞ストレスを鎮める作用があるからである。Hikeshi輸送がHsp70のATPaseサイクルを制御するコシャペロンを必要とする、これまで知られていなかった全く新しいメカニズムの輸送である。Hsp70がストレス時に核内で機能することが細胞の生死を左右するほど重要であることをはじめて明らかにし、分子シャペロン分野に新知見を与えた。Hikeshiの発見は、細胞のストレスダメージ修復という細胞生物学上の重要な問題を喚起した点でも大きなインパクトを与えた。




細胞ストレスで輸送ー細胞質間輸送が切り替かわる




Hikeshiを除去すると細胞はストレスから回復せずに死滅する

## 2030年の応用展開

Hikeshiの破綻は、生体高次機能にも重篤な影響を与えることがわかってきた。線虫ではHikeshiが欠損すると寿命が短くなる。Hikeshiノックアウトマウスは生まれる前に死ぬ。Hikeshi点変異はヒト神経遺伝子疾患を誘発する。細胞の基礎研究が生体の高次機能と密接に結びつき、医学・社会的に資する研究へと発展する。