



プレスリリース

Press Release

Date : 2015. 10.28

表題 :

趣旨・目的

低分子量 GTPase Rab11 はインスリンの分泌などの多様な細胞内物質輸送を司り、糖尿病や神経変性疾患、ガン細胞の転移などとの関連も示唆されている低分子量 GTPase です。本研究では、この Rab11 に結合する新規因子 REI-1 を発見し、この因子が Rab11 の GDP/GTP 交換因子として Rab11 の活性化に働くことを明らかにしました。また、REI-1 の活性が線虫受精卵の細胞分裂に重要であることを見出しました。本研究の成果は、国際雑誌「Developmental Cell」に 10 月 26 日午後 0 時（米国時間）にオンライン版で掲載されました。

概要

ヒトをはじめとするすべての動物は細胞で構成されています。これらの細胞の中には様々な機能を持つオルガネラと呼ばれる小器官が存在し、活発かつ正確に物質のやりとりを行っています。この細胞内物流システムをコントロールしているキープレイヤーの 1 つが Rab タンパク質です。ヒトには 60 種以上の Rab タンパク質が存在しますが、このうち Rab11 タンパク質は細胞内と細胞表面のタンパク質のリサイクリングや分泌、細胞の移動、細胞の分裂など生命にとって非常に重要な役割を担っています。例えば、Rab11 タンパク質は血糖値を下げるホルモンであるインスリンの分泌やインスリンに反応して細胞表面に輸送され、血糖の取り込みに働く GLUT4 という糖輸送タンパク質の輸送にも働いています。また、Rab11 と様々な疾患の関連も報告されており、ガン細胞の転移やアルツハイマー病、ハンチントン病等の神経疾患との関連も示唆されています。このような Rab タンパク質は GDP/GTP 交換因子 (GEF; Guanine nucleotide Exchange Factor) と呼ばれるタンパク質によって活性化されることが知られていますが、これまで Rab11 のスイッチをオンにし、活性を上昇させる GDP/GTP 交換因子は見つかっていませんでした。

今回、群馬大学生体調節研究所細胞構造分野佐藤健教授、坂口愛沙 元助教（現 大阪大学 助教）および生体膜機能分野 佐藤美由紀准教授の研究グループは東京大学 佐藤健准教授、依光朋宏助教、埼玉大学 安藤恵子特任教授、中井淳一教授との共同研究により、この Rab11 の活性化を促すまったく新しいタイプの GDP/GTP 交換因子を発見しました。

本研究では、基礎研究のモデルとしてよく用いられる *C. elegans* という線虫の Rab11 と結合する新規因子を探索し、線虫からヒトまで存在する REI-1 タンパク質を同定しました。そこで、線虫 REI-1 タンパク質とヒトの REI-1 タンパク質 (SH3BP5) を精製し、それぞれ Rab11 に対する影響を解析したところ、両者とも非常に強い GDP/GTP 交換因子の活性を示すことが明らかとなりました。この REI-1 タンパク質を欠損した線虫の受精卵では、Rab11 が正しい場所に存在できず受精卵の分裂に遅延が生じることから、REI-1 タンパク質の 1 つの機能は受精卵において Rab11 を正しい働き場所に導き、細胞分裂を制御することと考えられます。

本研究によって発見された REI-1 タンパク質は、線虫からヒトまで存在するまった

く新しい因子であり、Rab11 が関連するガンや神経疾患、糖尿病等の治療薬開発における新たなターゲットとなる可能性があります。

社会的意義とこれからの展望

本研究によって、REI-1 というこれまで不明であった Rab11 に対する GDP/GTP 交換因子が発見されました。REI-1 はこれまで報告されている Rab の GDP/GTP 交換因子とはあまりアミノ酸配列が似ておらず、また脂質の膜に結合するなど非常にユニークな特性を持つまったく新しい因子です。また、興味深いことに REI-1 は線虫からヒトまで存在するまったく新しい因子であり、ヒトの REI-1 ホモログである SH3BP5 もヒト Rab11 に対して強い GDP/GTP 交換因子としての活性を示しました。ヒトの Rab11 は 3 種類 (Rab11A、Rab11B、Rab11C (Rab25)) 存在することが報告されています。Rab11A、Rab11B に関しては、アルツハイマー病の 1 つの原因である β アミロイドの産生に働くことが報告されており、アルツハイマー病の患者さんの遺伝子 (exome) 解析でも関連性が示唆されています。また、Rab11C (Rab25) に関しては、卵巣ガンや乳ガンにおいて高発現しており、この因子が細胞表面にある $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンという因子を活発にリサイクリングさせることによって、細胞移動を促進し、ガン細胞の転移に関与すると考えられています。Rab11 自体は生物にとって必須なので阻害することは困難ですが、今回発見した REI-1 ファミリータンパク質は Rab11 が関連するガンや神経疾患、糖尿病等の治療薬開発における新たなターゲットとなる可能性があります。

本研究は、科学研究費補助金による支援を受けて行われました。

掲載論文

雑誌名：米国科学誌 *Developmental Cell* (2015 年 10 月 27 日掲載)

REI-1 is a guanine nucleotide exchange factor regulating RAB-11 localization and function in *C. elegans* embryos.

*Sakaguchi A, *Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, #Sato K. *Developmental Cell*. 35(2) 211-221. 2015.

(* 共筆頭著者、#責任著者)

DOI 番号：10.1016/j.devcel.2015.09.013.

本件に関しますお問い合わせ先：(携帯はお持ちの場合にはなるべく、ご記載ください。)

国立大学法人群馬大学生体調節研究所 細胞構造分野

教授 佐藤健 (さとう けん) TEL 027-220-8843 e-mail: sato-ken@gunma-u.ac.jp

<広報に関する問い合わせ先>

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課 研究所庶務係長

田中 みゆき (たなか みゆき)

〒371-8512 前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号

[TEL:027-220-8822](tel:027-220-8822), [FAX:027-220-8899](tel:027-220-8899)

E-mail: t-miyuki@jimmu.gunma-u.ac.jp