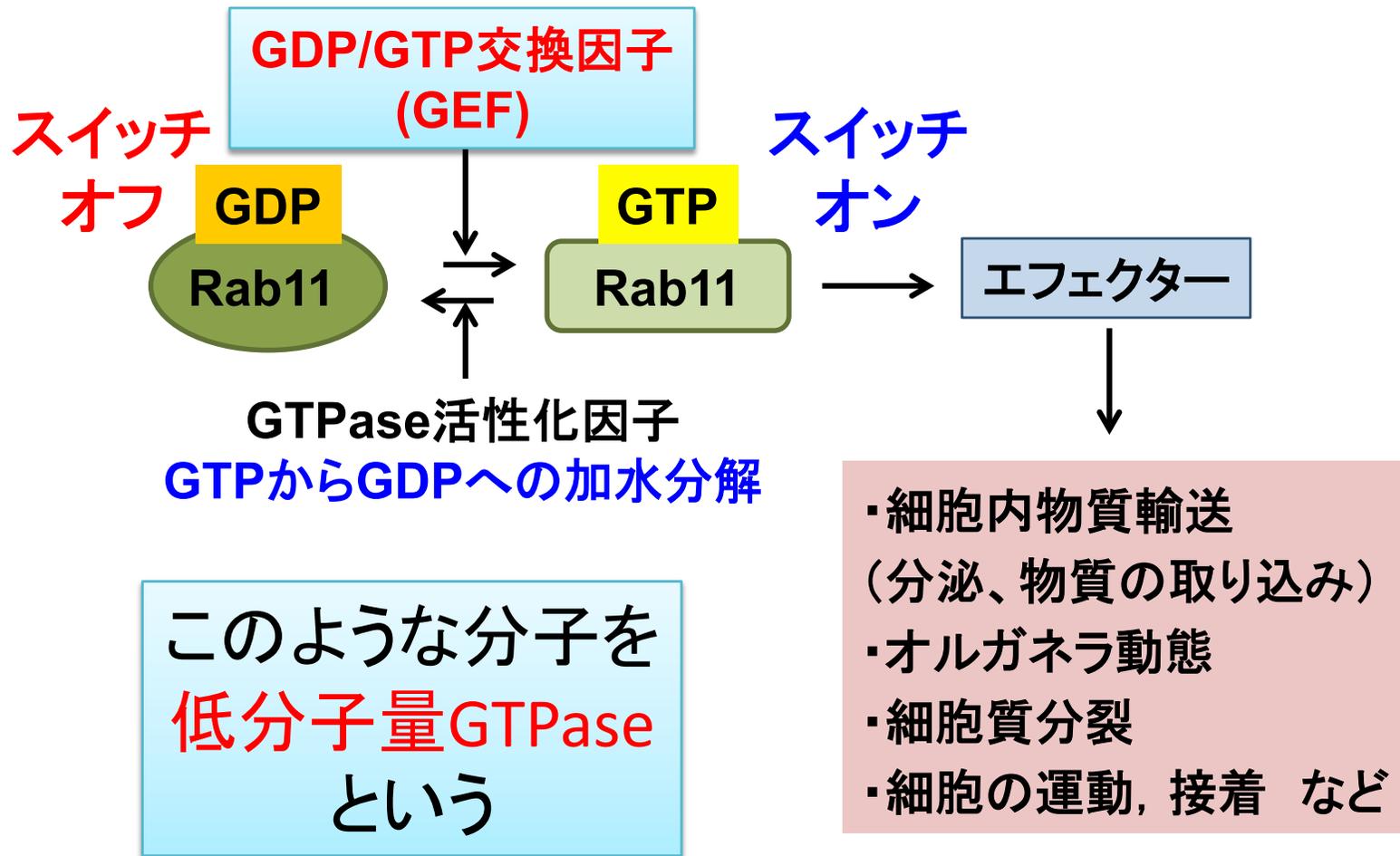


図1

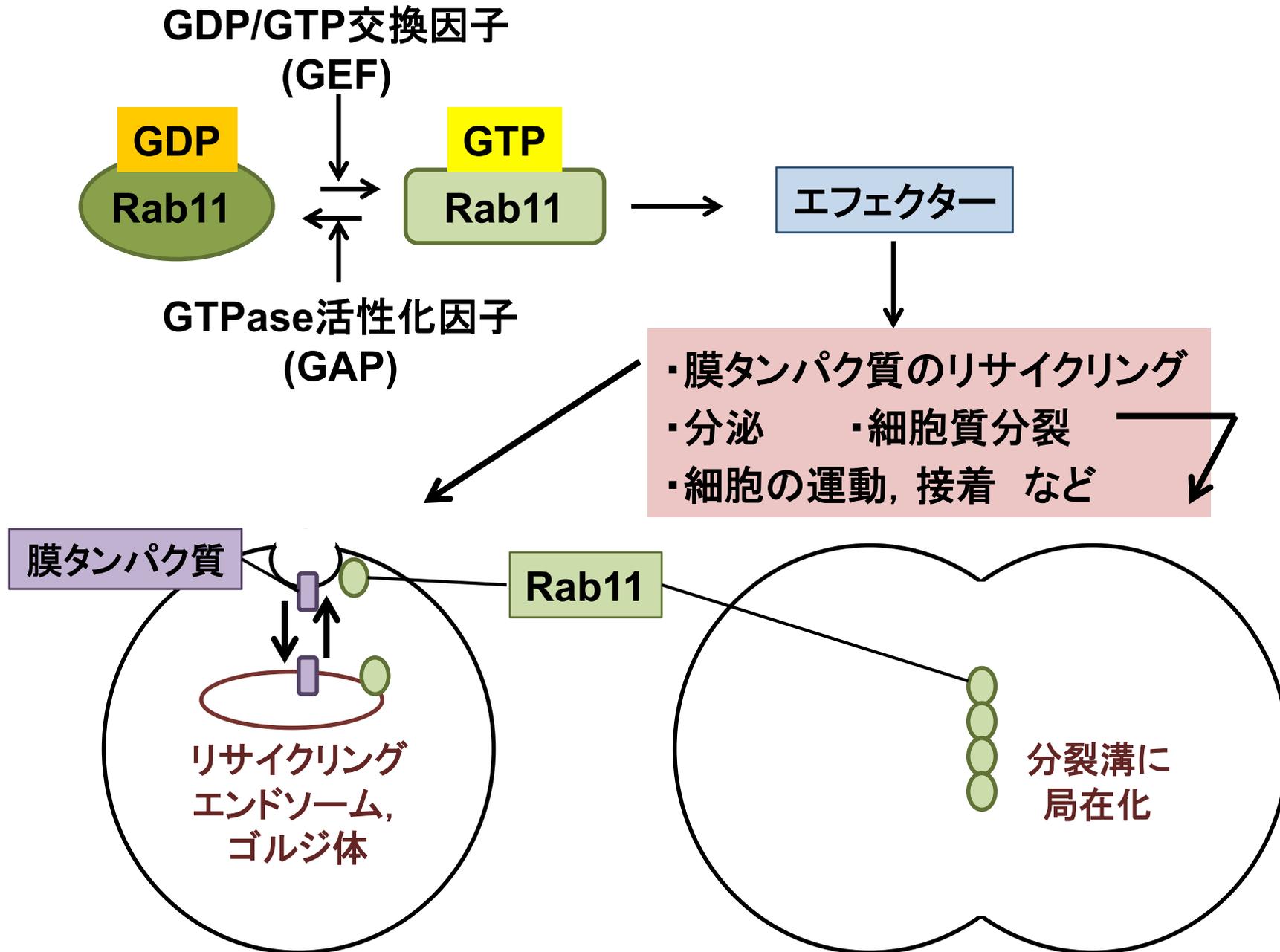
Rab は分子スイッチとして働く



GDP (guanosine di-phosphate; グアノシン-5'-二リン酸)

GTP (guanosine tri-phosphate; グアノシン-5'-三リン酸)

図2 Rab11は様々な細胞内物質輸送を担う重要な低分子量GTPaseである



Rab11の多彩な役割

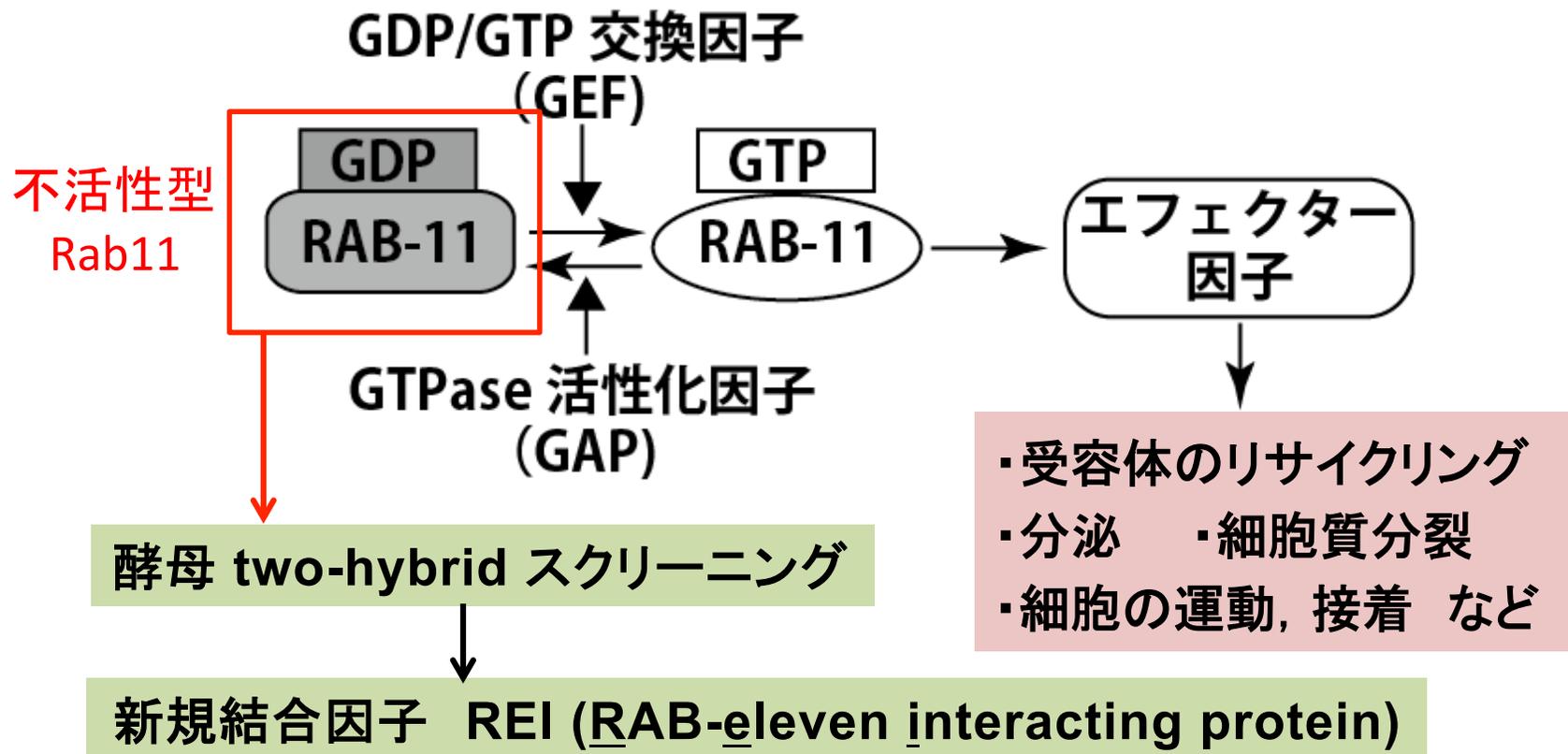
- 細胞内と細胞表面の膜タンパク質のリサイクリング
(GLUT-4糖輸送体、トランスフェリン受容体, インテグリン等)
- 細胞からの分泌 (インスリン等)
- 細胞の移動
- 細胞の伸張
- 細胞の分裂

など生命にとって非常に重要な役割を担っている.

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る.

図4

RAB-11のGDP/GTP交換因子の探索



REI-1



244
a.a.

REI-2



431
a.a.

図5

REI-1/-2はショウジョウバエや哺乳動物にも存在する

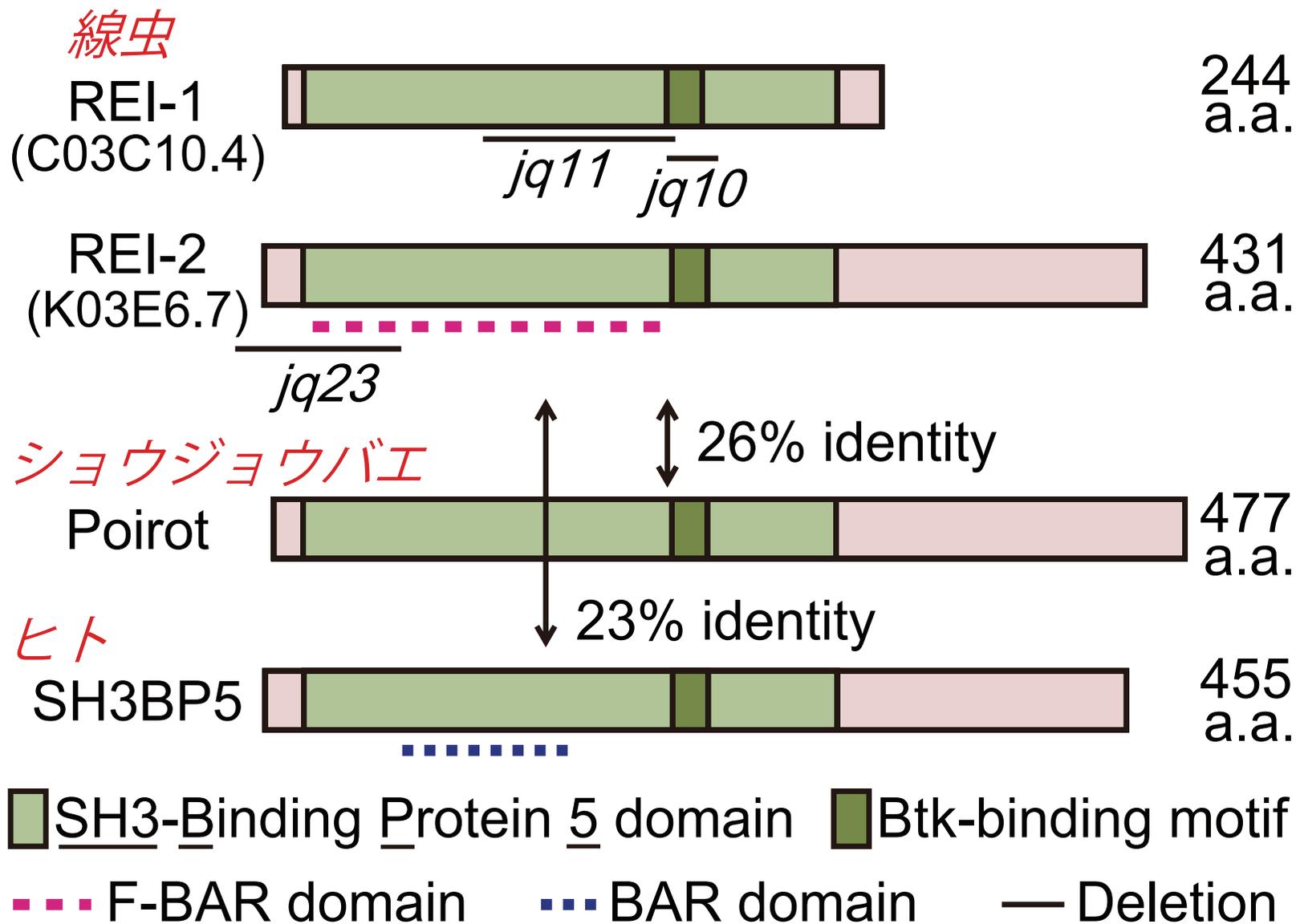


図6

GDP/GTP交換因子活性測定法

GDP/GTP交換因子(GEF)

GTP類似物

Mant-GDP

解離

Rab11

Rab11

Mant-GDP

GTP類似物

励起

366nm

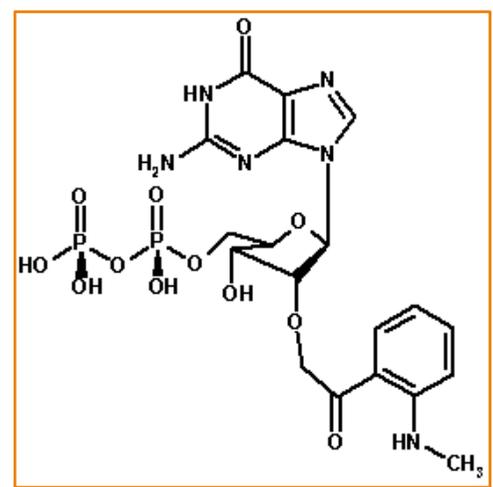
蛍光

443nm

蛍光の減弱

Mant-GDP

蛍光色素

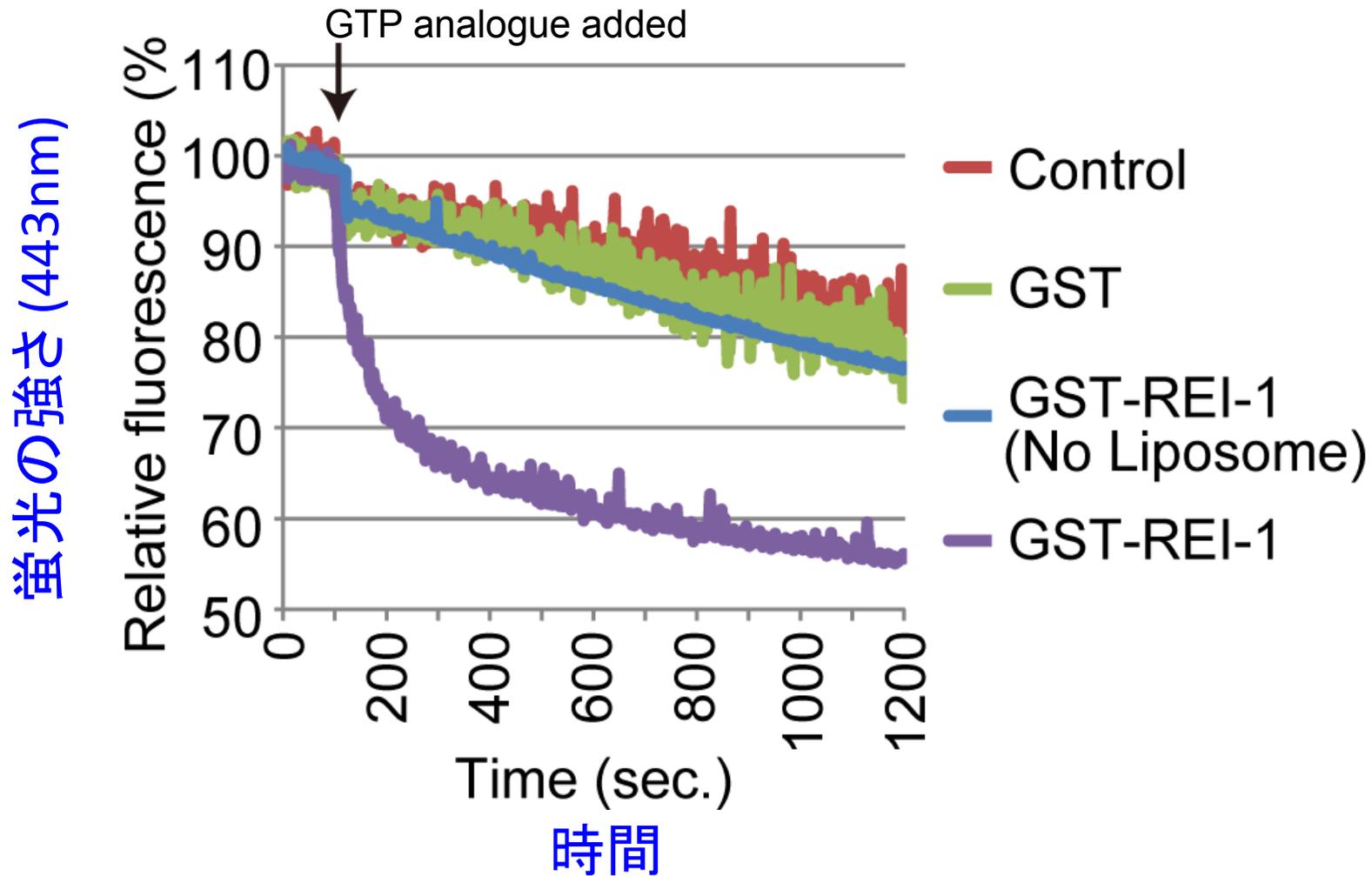


GTP類似物 (GMP-PMP)
GTPと類似しているが、
GDPに加水分解されない

図7

REI-1 はRAB-11 に対して強いGEF 活性を示す

MANT-GDPの RAB-11からの解離



REI-1が存在するとRAB-11からMANT-GDPがすみやかに解離し、蛍光が減弱する。

図8

REI-1 のRab11 に対するGEF 活性は 種をこえて保存されている

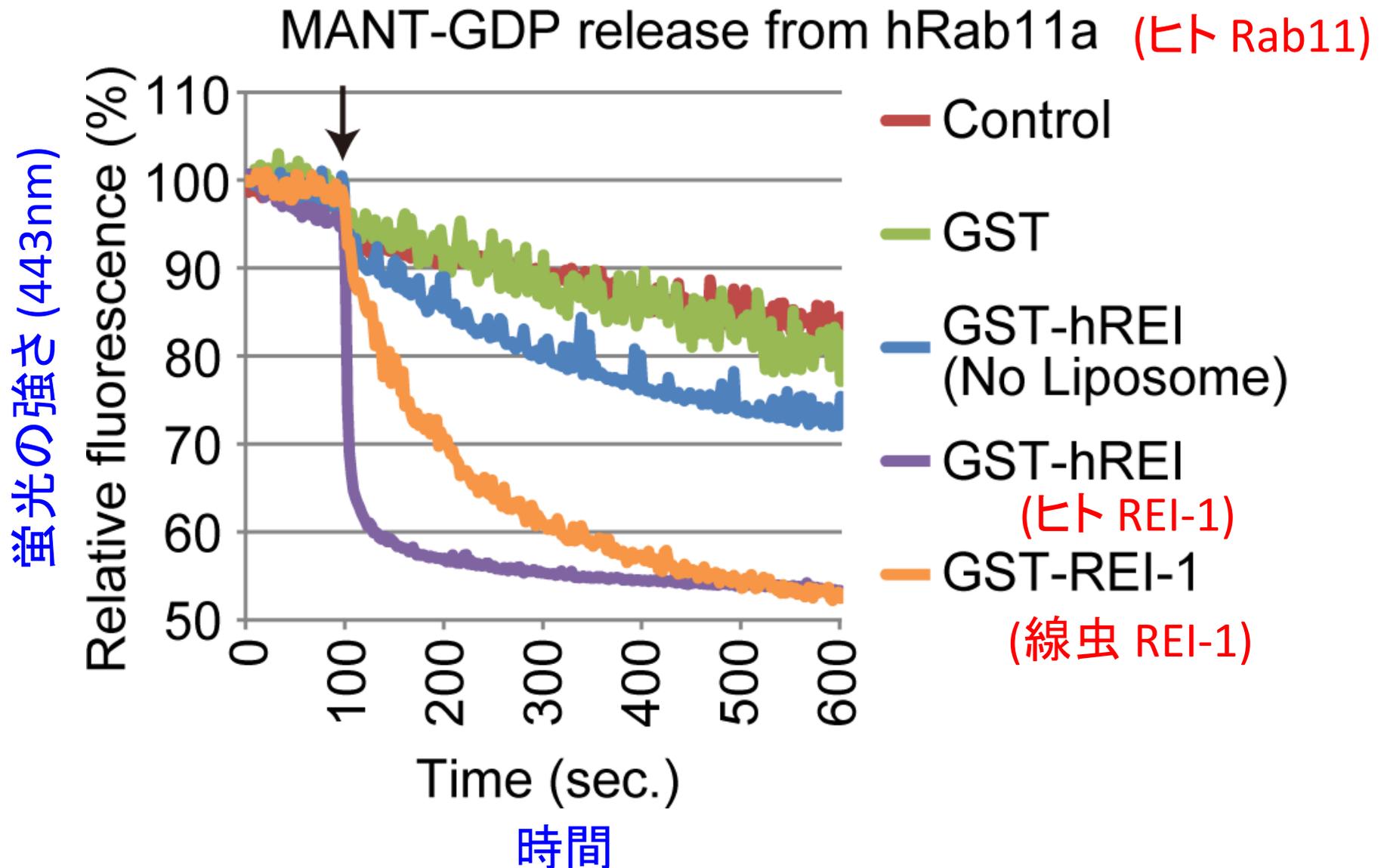
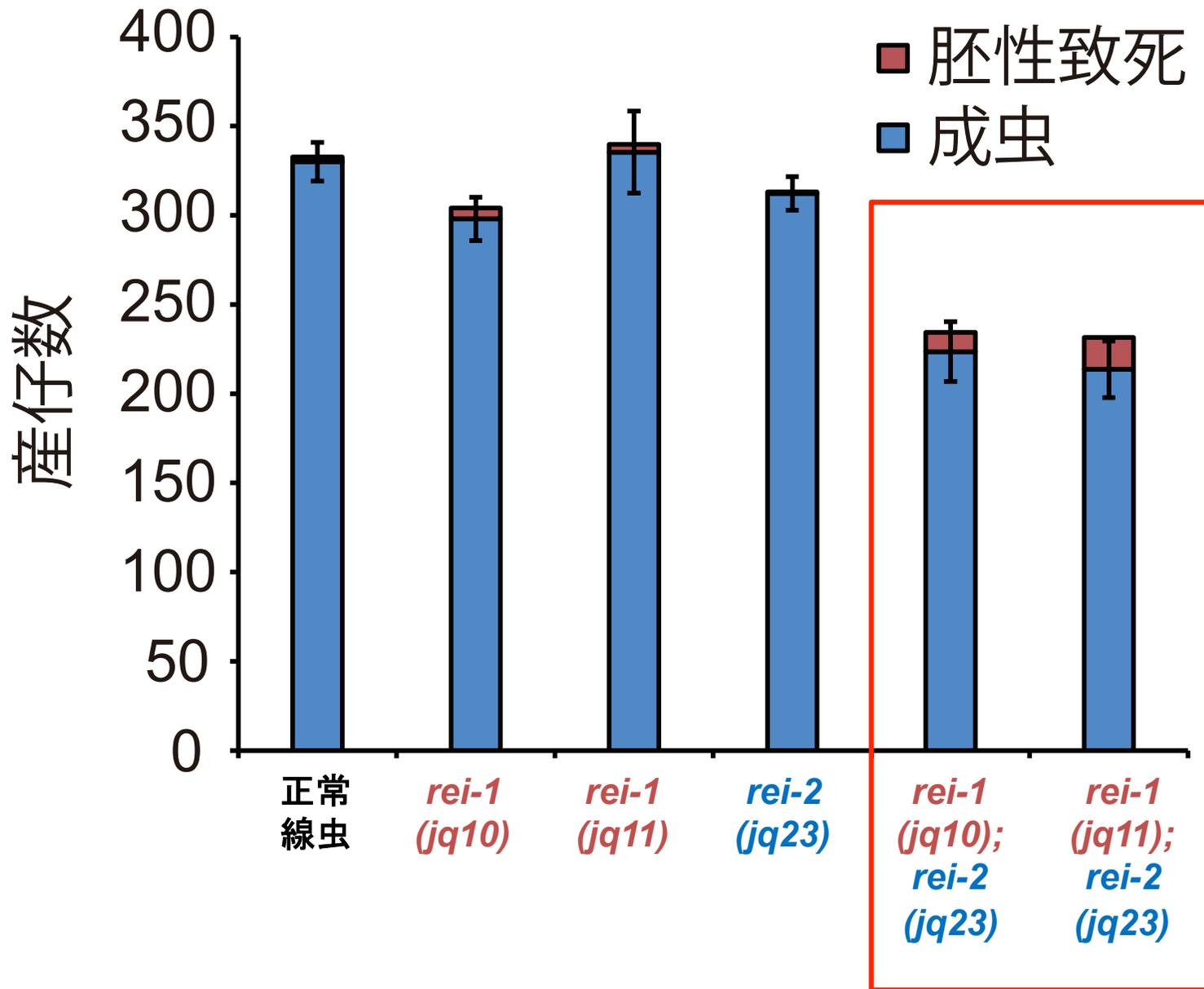


図9

rei-1; rei-2 欠損線虫では産卵数が減少する

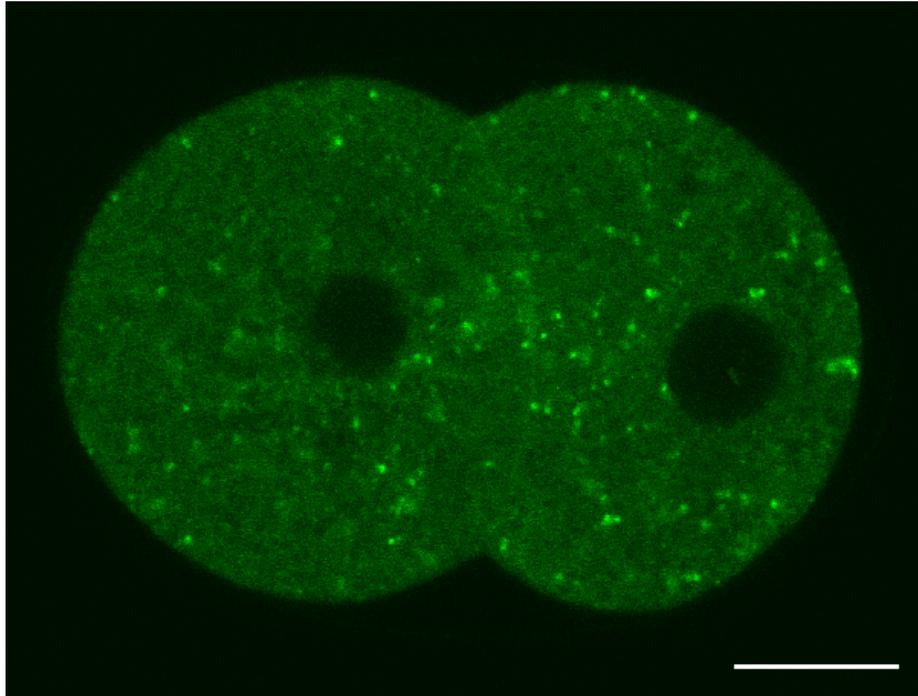


rei-1; rei-2 欠損胚ではRAB-11の位置が異常になる

図10

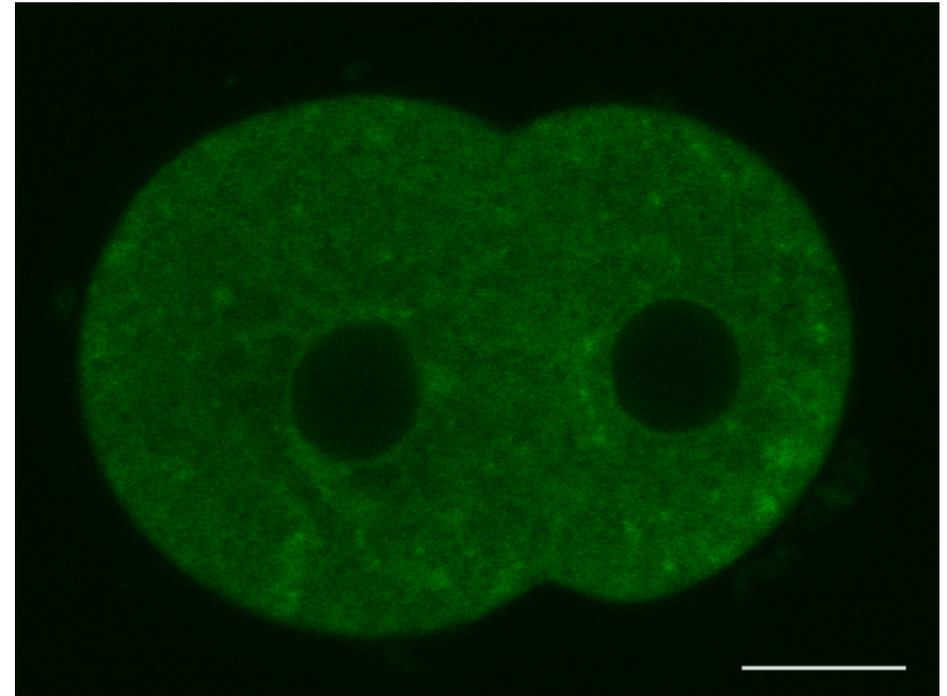
正常卵

GFP::*RAB-11*



正常卵においてRab11はドット状の膜構造(ゴルジ体等)に存在する

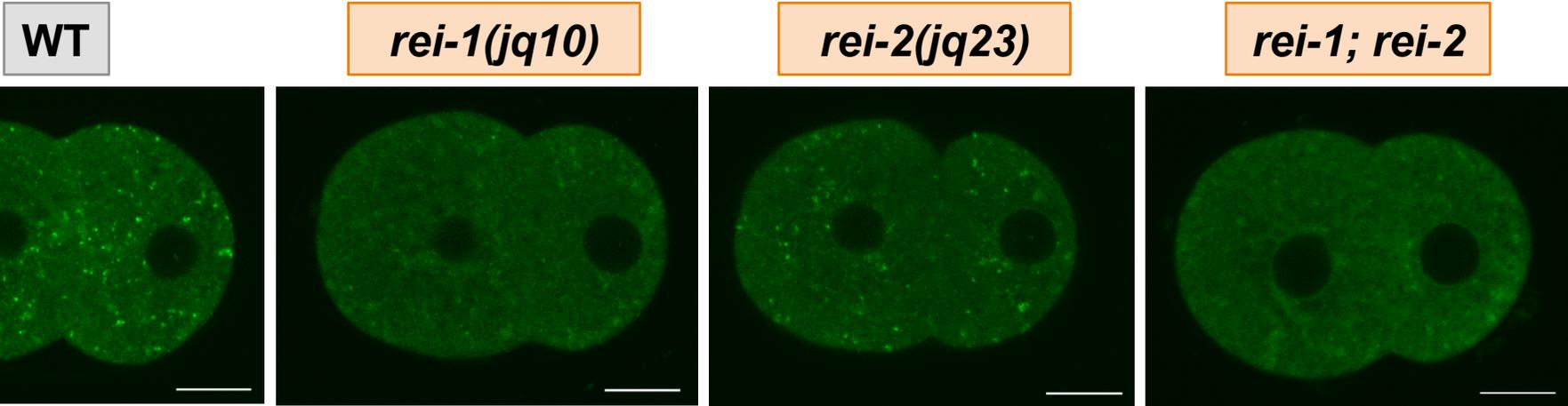
rei-1(jq10); rei-2(jq23)



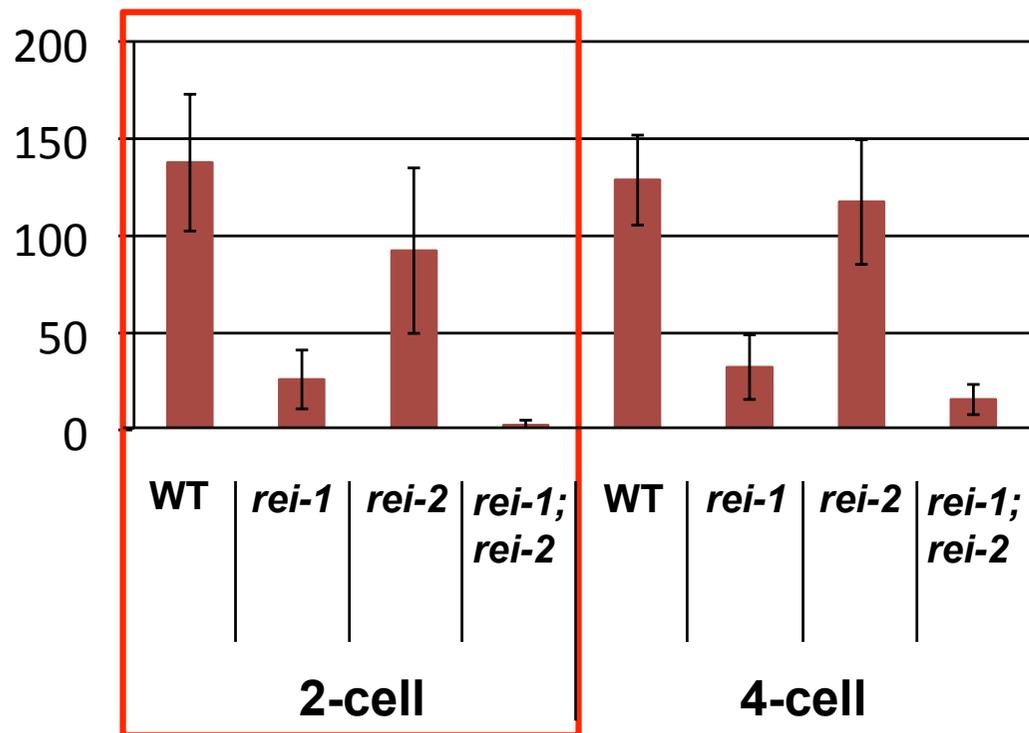
*rei-1; rei-2*欠損卵においてはRab11はドット状の膜構造にあまり存在しなくなる

rei-1;rei-2 欠損卵ではRAB-11がドット状の膜構造に存在しない

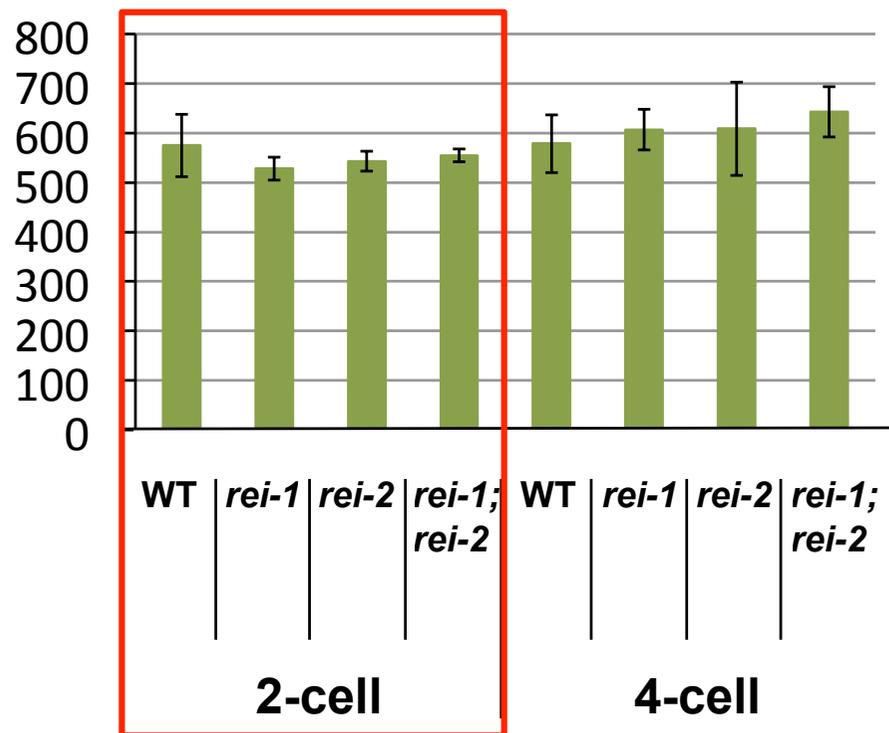
図11



GFP::RAB-11のドットの数



GFP::RAB-11の蛍光の強さ



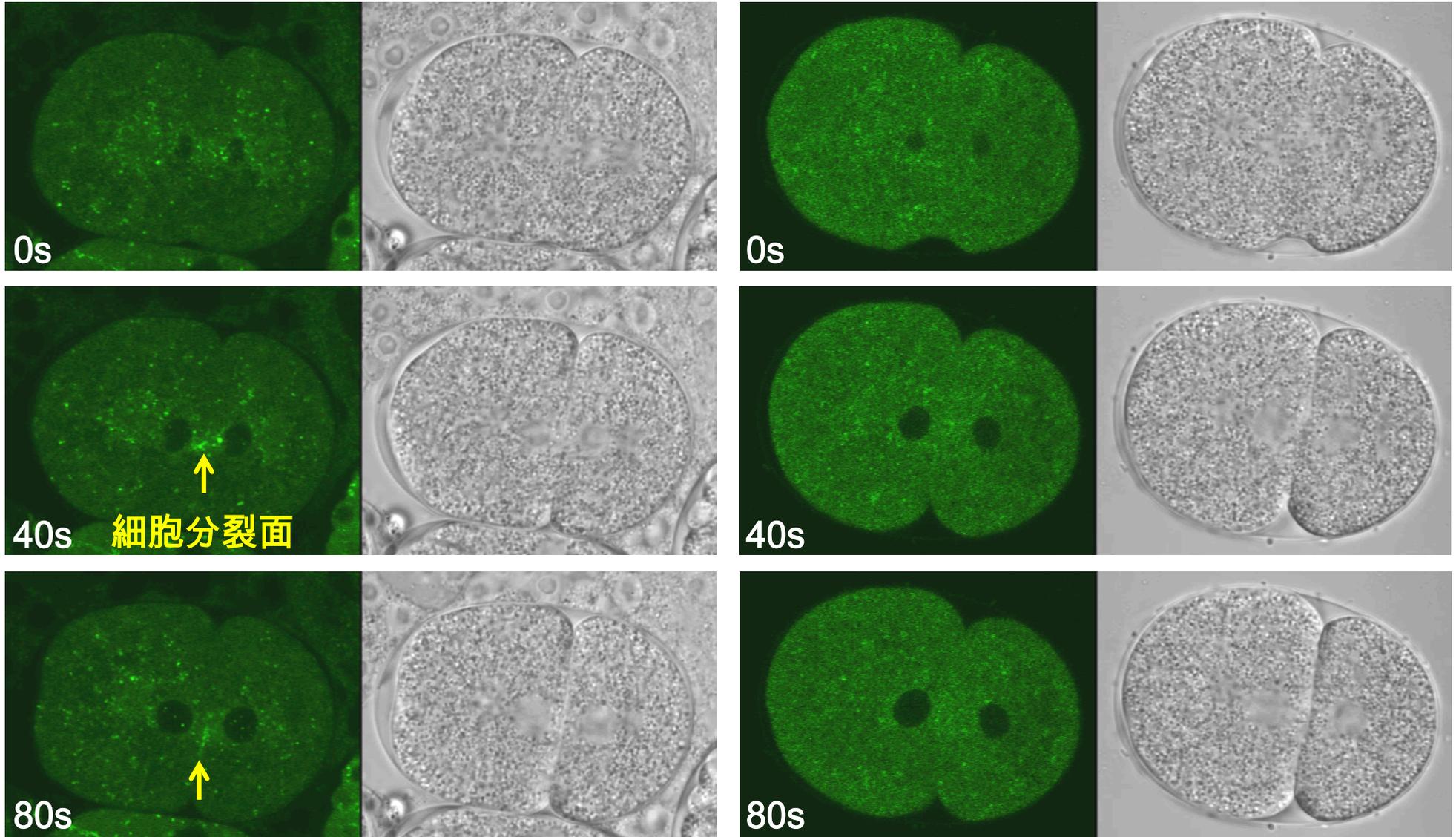
rei-1; rei-2 変異体の初期胚ではRAB-11の細胞分裂面への集積が減少する

図12

1-cell

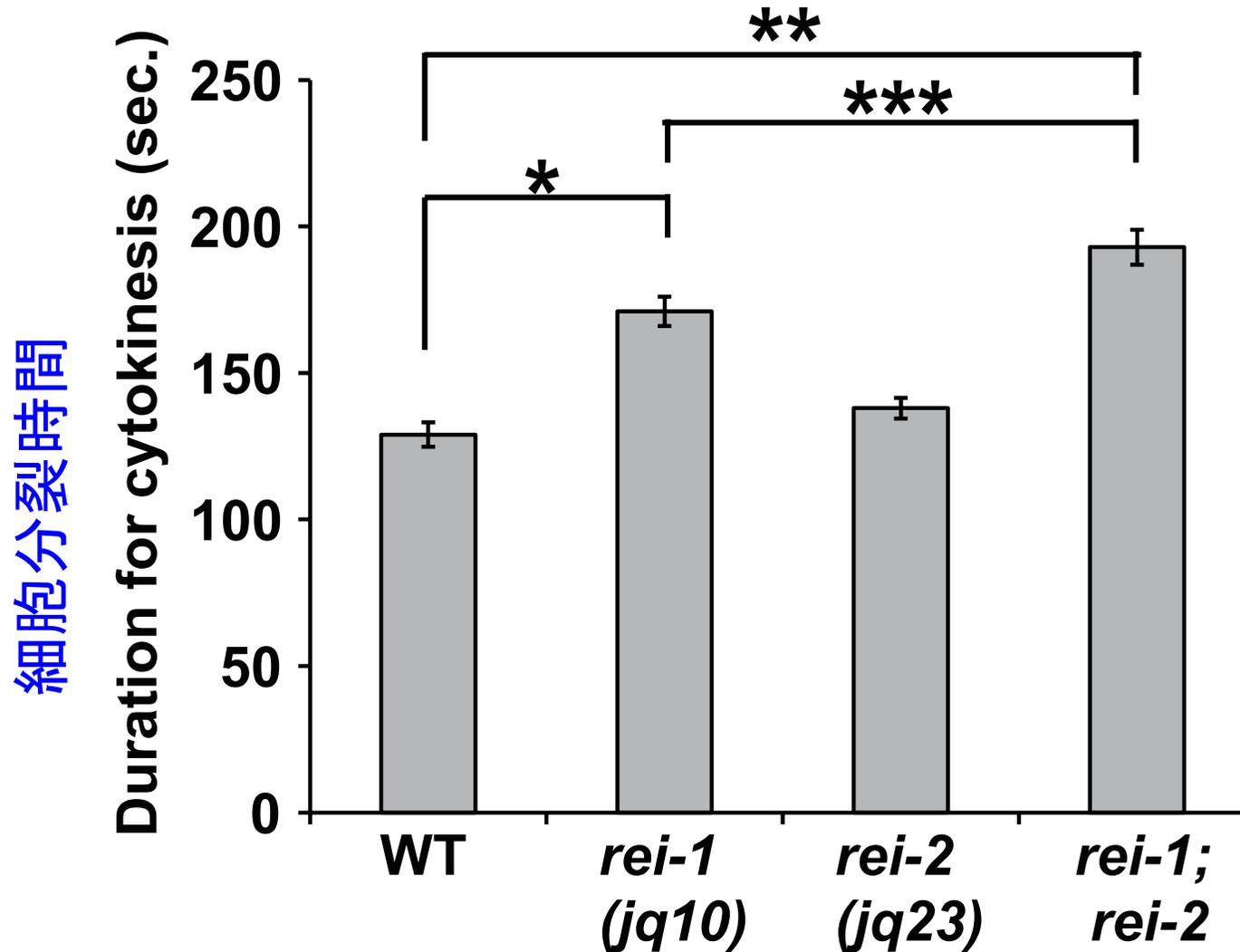
正常卵

rei-1; rei-2 欠損卵



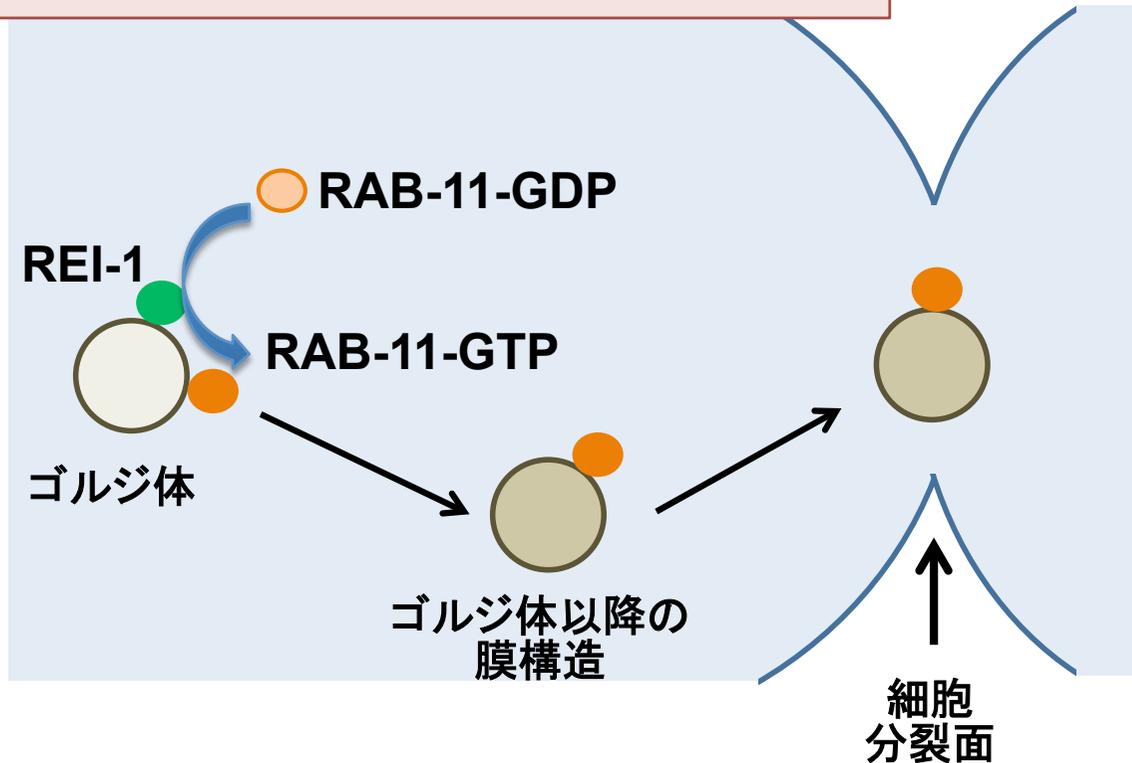
rei-1, *rei-1; rei-2* 欠損卵では細胞分裂が遅延する

図13



線虫初期胚におけるモデル

1. REI-1はゴルジ体で RAB-11を活性化



・*rei-1* 変異体では
RAB-11がゴルジ体,
細胞分裂面に
局在できない
↓
細胞質分裂の遅延

2. 活性化された RAB-11はゴルジ体や細胞分裂面へ局在化

REI-1は線虫からヒトまで保存された
まったく新しいタイプのRab11のGDP/GTP交換因子である

今後の展望

Rab11A, Rab11B

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る (Udayarら, Cell Reports, 2013等).

→ Rab11活性を低下させると β アミロイドの産生が低下する

Rab11C(Rab25)

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る (Dozynkiewiczら, Dev. Cell, 2012など).

→ Rab11C (Rab25) の活性を阻害すると卵巣癌の増殖を阻害する (Fanら, Pathology, 2006)

ヒトREI-1 (SH3BP5) はこのような疾患に対する創薬の新たなターゲットになる可能性がある。