Osaka University Knowledge Archive

Title	Mice lacking Ran binding protein 1 are viable and show male infertility
Author(s)	永井, 理博
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58971
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【5】

氏　　名	永　井　理　博（ながい まさひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２４８１９　号
学位授与年月日	平成23年４月27日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学　位　論　文　名	Mice lacking Ran binding protein 1 are viable and show male infertility （RanBP1 欠損マウスは生存可能であり、雄性不妊を示す）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　米田　悦啓 （副査） 教　授　田中亀代次　　教　授　濱田　博司

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕低分子量GTPase Ranは核－細胞質間分子輸送・有糸分裂・核膜形成などに関与するが、そのGTP/GDPサイクルは核に存在するRCC1（RanGEF; Guanine-nucleotide exchange factor）、細胞質に存在するRanGAP(GTPase activating protein)によって制御される。生化学的には、RanGAPの活性は単独では不十分で、RanBP1あるいはRanBP2により活性が最大限に発揮される。申請者は、細胞レベルでは機能が解明されたが、いまだ個体レベルでどのような機能を果たしているのか分かっていない、Ranサイクルの生理的意義の解明を目指すため、その調節因子であるRanBP1の欠損マウスを作製した。

〔　方法ならびに成績　〕RanBP1変異ES細胞はES細胞における相同組み換え系を用いて得た。このES細胞からキメラマウスを作製し、ヘテロノックアウトマウスを得、それらを交配することでホモのノックアウトマウスを得た。驚くべきことに、RanBP1欠損マウスはメンデルの法則で推定される率よりは低いものの生存可能であった。RanBP1欠損マウスは野生型

マウスに比して顕著な成長遅滞と雄性不妊を示した。雄性不妊は精子形成不全による無精子症に起因していた。野生型マウスの精子形成過程ではRanBP2の発現が低下しているという観察に基づき、野生型・RanBP1欠損繊維芽細胞にRanBP2に対するsiRNAを処理したところ、RanBP1欠損繊維芽細胞のみが顕著な細胞増殖抑制・細胞死の表現型を示したことから、RanBP1欠損マウスにおける精子形成異常は、RanBP1欠損に加えてRanBP2が発現抑制されることに起因すると考えられた。

〔総　括〕正常個体・細胞の生存維持には、RanBP1が必ずしも必要不可欠ではないということが判明した。またその機能は、主にRanBP2によって相補されていることが正常胎児繊維芽細胞・精巣の観察から示唆された。つまり、多くの正常細胞はRanBP1あるいはRanBP2の片方を有していればよく、お互いが相補しうる関係にあることが示唆される。一方で、多くのがん組織でRanBP1が過剰発現していることが知られており、実際にいくつかのがん細胞株ではRanBP1を発現抑制させると細胞が死滅することから、がん細胞と正常細胞とでRanBP1のふるまいが異なることが考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者らは、低分子量GTPase Ranがつかさどる Ran cycleの生理的意義の解明に資するべく、その調節因子の一つであるRanBP1（Ran Binding Protein 1）の欠損マウス株を作製し、その表現型解析を行なった。RanBP1欠損マウスは一定の割合で生まれ、生存可能であるが、成長遅滞と雄性不妊の表現型を示した。雄性不妊の表現型は、RanBP1の欠損に加えて、RanBP1の推定上の機能相補因子RanBP2（Ran Binding Protein 2）の発現が精子形成の途中で低下することに起因すると考えられた。これらの知見は、これまで得られた細胞生物学上の知見に新たな展開を付与するものであり、博士（医学）の学位授与に値するものである。