

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	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
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人理化学研究所・今本細胞核機能研究室・主任研究員
氏名	今本 尚子

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	109,000,000	109,000,000	0	109,000,000	108,990,247	9,753	0
間接経費	32,700,000	32,700,000	0	32,700,000	32,700,000	0	0
合計	141,700,000	141,700,000	0	141,700,000	141,690,247	9,753	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	189,000	33,350,823	11,728,462	11,295,654	56,563,939
旅費	0	1,502,259	1,853,429	738,330	4,094,018
謝金・人件費等	0	7,065,961	17,365,687	19,335,142	43,766,790
その他	0	149,790	2,270,675	2,145,035	4,565,500
直接経費計	189,000	42,068,833	33,218,253	33,514,161	108,990,247
間接経費計	0	14,595,000	9,405,000	8,700,000	32,700,000
合計	189,000	56,663,833	42,623,253	42,214,161	141,690,247

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
顕微鏡培養装置	MI-IBC-IF	1	945,000	945,000	2011/6/2	独立行政法人理化学研究所
生体分子精製用クロマトグラフィースystem	AKTA avant25	1	10,389,750	10,389,750	2011/7/22	独立行政法人理化学研究所
高精度三次元画像解析装置の高速化アップグレード		1	8,418,458	8,418,458	2011/8/30	独立行政法人理化学研究所
蛍光光源 7波長半導体光源	SSI7-1	1	3,885,442	3,885,442	2011/8/30	独立行政法人理化学研究所
Delta Vision用冷却CCDカメラ	CoolSNAPH Q2	1	3,822,000	3,822,000	2011/9/16	独立行政法人理化学研究所
蛍光実体顕微鏡	オリンパス SZX16	1	2,563,575	2,563,575	2013/1/23	独立行政法人理化学研究所
Delta Vision用解析用ワークステーション	Applied Precision製	1	3,231,900	3,231,900	2013/5/15	独立行政法人理化学研究所
微量冷却遠心機	SS-1500X	1	787,500	787,500	2013/4/23	独立行政法人理化学研究所
オートクレーブ	トミー精工 LSX-500	1	580,125	580,125	2014/1/17	独立行政法人理化学研究所

5. 研究成果の概要

核一細胞質間輸送は全ての真核細胞に備わった保存された分子システムである。この輸送システムが細胞ストレスで大きく切り替わることを本申請研究期間中に明らかにした。定常時に働くimportin輸送がストレス時に低下し、熱ストレスでHikeshi輸送が駆動する。Hikeshi輸送はこれまで知られていたどの核一細胞質間輸送とも原理的に異なる。本研究期間中に新規運搬体分子Hikeshiの結晶解析が進んだ。また、Hikeshiの破綻は細胞のストレスダメージからの回復や、寿命や発生後期の異常といった個体レベルでも深刻な影響が見られることがわかってきた。

課題番号	LS126
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Identification and characterization of thermal stress-induced novel nucleocytoplasmic transport pathway and cellular function of molecular chaperones Hsp70
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	独立行政法人理化学研究所・今本細胞核機能研究室・主任研究員
	RIKEN(The Institute of Physical and Chemical Research)・Cellular Dynamics Laboratory・Chief Scientist
氏名 (下段英語表記)	今本 尚子
	Imamoto Naoko

研究成果の概要

(和文): これまで、大部分のタンパク質の核内外輸送は importin β ファミリー運搬体分子群によって担われることが明らかにされている。しかし、熱ショックをはじめとする細胞のストレス応答時には importin β ファミリー運搬体分子群が担う輸送経路の活性が低下することが知られていた。私たちは、熱ストレスをかけたときに Hikeshi と名付けた importin ファミリーに属さない新しい運搬体が担う輸送経路の駆動することを見つけた。Hikeshi は熱ストレス時に分子シャペロン Hsp70s を核に運ぶ。Hikeshi は低分子量 GTPaseRan を利用しない全く新しい原理の輸送であることが判明した。ヒト培養細胞から Hikeshi を除去すると、細胞はストレスダメージから回復せずに死滅する。このとき人為的に Hsp70 を核に移入させると、その細胞の死は 50%程度レスキューされることから、ストレス時に Hsp70 が核に移入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証明することができた。Hikeshi は酵母からヒトに至るまで進化的に保存された因子である。線虫の Hikeshi ホモログを RNAi でノックダウンすると寿命が短縮して熱耐性がなくなる。コンディショナルノックアウトマウスは生まれなが 14.5 週齢胚が得られ後期発生に影響がでることが考えられる。新規運搬体分子 Hikeshi の欠損は細胞レベルと個体レベルに重篤な影響を与えることがわかってきた。

(英文): We identified a novel carrier protein that mediates heat shock stress-induced nuclear import of Hsp70 molecular chaperones. The identified protein, named Hikeshi, is indispensable for attenuation of cellular stress responses. Depletion of Hikeshi inhibits heat shock-induced nuclear accumulation of Hsp70s and induces deleterious effects, leading to cell death after stress. This provided the first evidence of the importance of stress-induced nuclear migration of Hsp70. Hikeshi is an evolutionarily conserved protein whose function was not characterized until our study. In fission yeast, the Hikeshi homologue only slightly affects cell survival after stress, suggesting its redundant role in lower eukaryotes. However, Hikeshi has surprisingly strong effects on higher eukaryotes. Depletion of Hikeshi in *c.elegans* affects life span and becomes thermal sensitive. Absence of Hikeshi is lethal in mouse, possibly affecting late stages of embryogenesis. These results provides strong evidences that Hikeshi plays physiologically significant roles both at cellular and organism levels in higher eukaryotes and implies there exist yet unknown nuclear roles of molecular chaperones Hsp70.

1. 執行金額 141,700,000 円
(うち、直接経費 109,000,000 円、 間接経費 32,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成 26年3月31日

3. 研究目的

真核生物では、転写や複製などの遺伝子機能の場(細胞核、以下、核と記載)とタンパク質合成の場(細胞質)が核膜によって隔てられている。そのため、核と細胞質の間では絶え間ない情報分子の交換が核膜上の核膜孔複合体を通して行われている。このプロセスを担う核-細胞質間輸送は遺伝子発現制御の要として、細胞が基本的に生きていく上で必須だけでなく、その恒常性を維持し、外界の刺激に応答する上でも不可欠である。

これまで、大部分のタンパク質の核内外輸送は importin β ファミリー運搬体分子群によって担われることが明らかにされている。しかし、熱ショックをはじめとする細胞のストレス応答時には、importin β ファミリーが働く上で鍵となる低分子量 GTPase Ran の活性が低下すると考えられ、この運搬体ファミリーで担われる輸送経路全般の活性が低下する。その一方で、代表的な分子シャペロンである 70kDa 熱ショックタンパク質(hsp70/hsc70:Hsp70s)は、熱ストレスをはじめとするストレス応答時に核内に強く集積することが古くから知られている。実際、定常時と熱ストレス応答時に機能する輸送経路を調べると、熱ストレス応答時に importin β ファミリーの輸送効率が低下する一方で、分子シャペロン Hsp70s の核内輸送効率が劇的に上昇することがわかった。熱ストレス応答時に細胞内で機能する輸送経路の同定を試みてきた。その結果、驚いたことに、熱ストレス応答時は、importin β ファミリーに属さない全く新規の運搬体分子が Hsp70s を核に運ぶことを発見し

た。この分子は、ヒトでは機能未知分子 C11orf73(chromosome11 open reading frame73)としてデータベース上に登録されており、酵母からヒトに至るまで広く保存されている。本研究は、新しく見つけたこの運搬体分子が担う核-細胞質間輸送の分子機序と細胞機能を明らかにすることを目的とする。また、熱ストレスで核に分子シャペロン Hsp70s が集積するメカニズムの解析を通して、分子シャペロンの新たな機能を発掘することを目指す。

4. 研究計画・方法

ストレス応答時に機能するこれまで知られていなかった新規核-細胞質間輸送経路の性質を解明し、新しいシャペロン分子の機能を発掘して理解することを目的とし、具体的研究計画・方法は下記の通り進めた。

新規輸送経路のメカニズム解明:これまで知られている核-細胞質間輸送経路の大部分は、低分子量 GTPaseRan の GTPase サイクルが、運搬体分子(carrier)と積み荷(cargo)の結合解離を制御することで輸送の駆動力として働く。しかし新規運搬体分子(C11orf73)が担う Hsp70s の核内輸送には Ran が必要でないことがわかっている。輸送に ATP が必要なこと、また、運搬体と積み荷である Hsp70s の結合が ATP と細胞質に存在する可溶性因子が必要であることがわかっている。その因子を精製・同定することで、新規輸送経路では何が Ran のように輸送の駆動力となりえるのかを明らかにする。

核-細胞質間輸送システムの切り替わり分子機構の解明: C11orf73 は定常時でも発現している。熱ショックをはじめとするストレス応答時に C11orf73 が担う輸送経路が亢進する分子機構を明らかにするため、熱ショック後のいつ、どこで、運搬体と積み荷が結合するのかを蛍光相互相関法(FCCS)を用いて解析する実験系を立ち上げる。また、定常時とストレス応答時における活性変化を、翻訳後修飾の違いを中心に調べる。また、C11orf73 輸送経路と importin β ファミリー輸送経路はどちらも、核膜上の核膜孔複合体を通して分子を運搬する。核膜孔複合体の性状に変化がないかを、定常時とストレス応答時における核膜孔複合体構成因子の翻訳後修飾の違いを中心に解析する。得られた知見は環境ストレスを細胞の何が感知するのかといった問題へのアプローチを可能にする。

細胞のストレス耐性付与とストレス障害回復の分子機構の解明:生細胞から siRNA で C11orf73 を除去すると、熱ショックストレス応答時に見られる Hsp70s の核内集積の阻害、細胞のストレス耐性の低下、及び、ストレス応答解除の遅延が認められる。C11orf73 が Hsp70s だけを特異的に運搬するのか、或は、ストレス応答時の核に集積する他因子も核に運ぶのかを、タンパク質の相互作用と輸送アッセイ系の両面から解析する。同定した輸送基質のどれが、細胞にストレス耐性を付与し、また、分子シャペロンの発現制御に重要な転写因子 HSF の機能を制御するかを解析する。それらの知見を踏まえ、ヒト細胞で見られる C11orf73 除去の影響が、分子シャペロン Hsp70s だけの影響によるものか、或は、その co-chaperone を含む他因子の影響によるものかを明らかにし、C11orf73 で動員されるシャペロンシステムの実体を明らかにする。

モデル生物を用いた解析: C11orf73 は真核生物で広く保存されており、また、シャペロンシステムも保存されている。モデル生物として分裂酵母と線虫(C.elegans)を用い、C11orf73 が担う輸送経路の保存性、並びに、ストレス応答制御と老化における C11orf73 の作用を、遺伝学的手法と個

レベルで調べる。また、細胞系譜とプログラム細胞死の遺伝学的経路が明らかにされている線虫では、最も多くの細胞死が誘導される胚発生段階の細胞形態や数を調べ、C11orf73 ノックダウンによる異常があるかどうかの情報を得て、分化発生を視野に入れた解析を行う。

5. 研究成果・波及効果

1) 新規輸送経路のメカニズム解明

Hikeshi と Hsp70s との結合に必要な細胞質因子は Hsp110 であることを同定した。Hikeshi は co-chaperone Hsp110 の作用で ATP 型に変換された Hsp70s に結合し、Hsp40 の作用で ADP 型に変換された Hsp70 から解離することが明らかになった。輸送再構成実験系においても、Hikeshi が ATP 型 Hsp70 を選択的に核に輸送することが証明された。逆に、Hsp40 は Hikeshi から Hsp70s を解離させ、輸送反応を阻害する。このことから、Hsp70 の ATPase サイクルが Hikeshi で認識されるための重要な制御ステップであることがわかる。Hsp70s と Hikeshi の「結合」が細胞質、「解離」が核内でおこなえば輸送に方向性がでる。これらの結果は、これまで知られていなかった新しい輸送メカニズムである。

2) 新規運搬体分子の細胞における機能的な重要性

熱ストレス時に Hsp70s を核に運ぶ運搬体分子を同定することで、Hsp70 の核局在制御がはじめて可能になった。RNA 干渉法で Hikeshi をノックダウンした細胞では、Hsp70s のストレス時における核内集積が阻害される。さらに、Hikeshi をノックダウンすると、ストレス後の細胞生存率が顕著に低下することがわかった(図2参照)。正常の細胞ではストレス要因が取り除かれると速やかにストレス状態が解除されるのに対し、Hikeshi をノックダウンした細胞はストレス要因を取り除いてもストレス状態が続く。この結果から Hikeshi をノックダウンした細胞が死滅するのはストレスが解除されないためと結論できた。また、Hikeshi ノックダウンの影響は、Hsp70s を強制的に核に移入させると軽減された。これらの結果から、熱ストレスからの細胞保護やストレスダメージからの回復に、Hikeshi が重要な役割を果たしていること、また、ストレス時に Hsp70s が核内で機能することが細胞の生死に関わるほど重要であることをはじめて明らかにすることができた(Kose et al., Cell 2012, Imamoto & Kose, Nucleus, 2012)。この発見は、核-細胞質間輸送研究分野に対してだけでなく分子シャペロン研究分野にも大きなインパクトを与える。

3) 核-細胞質間輸送システムの切り替り分子機構の解明

TagRFP を結合した Hikeshi と GFP を結合した Hsp70 を細胞内で発現させ、蛍光相関法(FCS)と蛍光相互相関法(FCCS)を利用して、熱ストレスをかけたときに「いつ」「どこで」Hikeshi と Hsp70 が結合するのかを細胞内で調べようとした。細胞内で結合が見えないため、輸送再構成で輸送が起こる条件下で in vitro で同様の蛍光イメージングを試みた。その結果、温度依存性かつ細胞抽出液又は精製 Hsp110 に ATP を加えたときにのみ両者の結合が FCCS で認められた。温度依存性におこる結合が、輸送活性亢進に寄与することが無細胞系で確認されたため、in

in vitro で FCCS によって見られたこの結合が細胞内で起こる結合を反映していると考えられる。結晶構造解析の研究は、全て韓国の李博士の研究グループとの共同研究である。

4) モデル生物を用いた解析

線虫を用いた Hikeshi の機能解析: Hikeshi には4つの splicing variant が存在し、一つのイントロンの挿入により、線虫 Hikeshi が線虫 Hsp70 と結合することが生化学解析で確認できた。線虫 Hikeshi を RNAi feeding 法でノックダウンすると、熱ストレスで線虫個体の寿命 (Life span) が野生株よりも短縮することがわかった。また、RNAi feeding による Hikeshi のノックダウンは、線虫の熱耐性 (thermal resistance) を低下させることがわかり、Hikeshi ホモログは線虫個体内で寿命や熱ストレスに関与すると考えられる。**マウスを用いた Hikeshi の機能解析:** マウスには Hikeshi を code する遺伝子が2つ存在するが、その一つは pseudo gene であると考えられる。Cre-loxp のシステムを用いて、Hikeshi ホモログのコンディショナルノックアウトマウスを作成した。作成したノックアウトマウスを用いて、現在、次の観察結果を得ている。Hikeshi ノックアウトマウスのホモマウスは誕生しないため、生まれる前に死ぬと考えられる。しかし、12.5 週齢胚が得られるため、Hikeshi ノックアウトで初期の胚発生に影響が出るのではなく、発生後期に Hikeshi ノックアウトの影響がでると考えられる。**分裂酵母を用いた解析:** 線虫やマウスから Hikeshi を欠失させると寿命や後期発生といった個体レベルの現象に重篤な影響が見られるのに対して、分裂酵母や出芽酵母では Hikeshi ホモログの欠失が熱ストレスからの回復に影響を与えない。酵母 Hsp70 は定常時でも核内に見られ、熱ストレスで核-細胞質間局在が大きく変化しないことがその一因と考えられる。この知見は進化的に興味深いと考える。

5) Hikeshi の結晶解析

Hikeshi は核膜孔複合体構成因子がもつ FG リピートと結合するとともに、ATP 型の Hsp70 と結合する。大腸菌で Hikeshi を精製し、FG リピートと、ATP 型 Hsp70 との共結晶を得る様々な条件に取り組んだ。その結果、Hikeshi/FG リピートの共結晶を得ることに成功した。Hikeshi は N 末側の領域で特徴的なホモ2量体となり、C 末側の“jelly role/beta-sandwich fold”で形成される疎水ポケットで FG リピートと結合することがわかった。得られた結晶構造に基づいて2量体形成を阻害する点変異を加えていくと、Hikeshi は Hsp70s と結合できず、Hsp70s の輸送活性も低下することがわかった。そのため、Hikeshi はダイマーを形成してはじめて Hsp70s と結合すると考えられる。また N 末端には疎水性ポケットがあり、この部位が輸送活性に重要であることが生化学的解析からわかり、核膜孔複合体の FG リピートとの相互作用に寄与すると予想される。

6) 特記すべき事項

イスラエルの研究グループとの共同研究で、ヒト Hikeshi の点変異は遺伝脱随様疾患を誘発すると考えられる。得られた Hikeshi の結晶構造からの情報と、コンディショナルノックアウトマウスを利用することにより、この疾患を誘引する分子機作を明らかにすることができると考える。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 22 件</p>	<p>(掲載済み—査読有り) 計 17 件</p> <p>(掲載済み—査読無し) 計 1 件</p> <p>(未掲載) 計 4 件</p> <p>(掲載済み—査読有り)</p> <p>Clever, T., Funakoshi, T., Mimura, Y., Takagi M., Imamoto, N. (2012). The nucleoporin ELYS/Mel28 regulates nuclear envelope subdomain formation in HeLa cells. <i>Nucleus</i> 3:2, 1-13. PMID: 22555603</p> <p>Nishino, Y., Eltsov, M., Joti, Y., Ito K., Takata, H., Takahashi, Y., Hihara, S., Frangakis, A.S., Imamoto, N., Ishikawa, T., Maeshima, K. (2012). Human mitotic chromosomes consist predominantly of irregularly folded nucleosome fibres without a 30-nm chromatin structure. <i>EMBO J.</i> 17, 1644-1653. PMID: 22343941</p> <p>Maeshima, K., Iino, H., Hihara, S., Imamoto, N. (2011). Nuclear size, nuclear pore number, and cell cycle. <i>Nucleus</i> 2:2, 113-118. PMID: 21738834</p> <p>Funakoshi, T., Clever, M., Watanabe, A., Imamoto, N. (2011). Localization of Pom121 to the inner nuclear membrane is required for an early step of interphase nuclear pore complex assembly. <i>Mol. Biol. Cell</i> 22, 1058-1069. PMID: 21289085</p> <p>Hihara, S., Pack, C.G., Kaizu, K., Tani, T., Hanafusa, T., Nozak,i T., Takemoto, S., Yoshimi, T., Yokota, H., Imamoto, N., Sako, Y., Kinjo, M., Takahashi, K., Nagai, T., Maeshima, K. (2012). Local nucleosome dynamics facilitate chromatin accessibility in living Mammalian cells. <i>Cell Rep.</i> 2, 1645-1656.</p> <p>Kose, S., Furuta, M., Imamoto, N. (2012). Hikeshi, a nuclear import carrier for Hsp70s, protects cells from heat-shock induced nuclear damage. <i>Cell</i> 149, 578-589. Selected as Faculty of 1000</p> <p>Imamoto, N., Kose, S. (2012). Heat-shock stress activates a novel nuclear import pathway mediated by Hikeshi. <i>Nucleus</i> 3, 422-428.</p> <p>Imamoto, N., Funakoshi, T. (2012). Nuclear pore dynamics during the cell cycle. <i>Curr. Opin. Cell Biol.</i>, 24, 453-459.</p> <p>Imamoto, N. (2013). Cargo recognition explains nuclear transport regulation induced by nuclear pore complex reorganization. <i>J. Mol. Biol.</i> 425, 1849-2851</p>
------------------------	---

<p>Kimura, M., Kose, S., Okumura, N., Imai, K., Furuta, M., Sakiyama, N., Tomii, K., Horton, P., Takao, T., Imamoto, N. (2013). Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. <i>Mol. Cell. Proteomics</i> 12, 145-157.</p> <p>Chinen, T., Kazami, S., Nagumo, Y., Hayakawa, I., Ikedo, A., Takagi, M., Yokosuka, A., Imamoto, N., Mimaki, Y., Kigoshi, H., Osada, H., Usui, T. (2013). Glaziovianin A prevents endosome maturation via inhibiting microtubule dynamics. <i>ACS Chem. Biol.</i> 8, 884-889.</p> <p>Clever, M., Mimura, Y., Funakoshi, T., Imamoto, N. (2013). Regulation and coordination of nuclear envelope and nuclear pore complex assembly. <i>Nucleus</i> 4 105 – 114</p> <p>Kimura, M., Okumura, N., Kose, S., Takao, T., Imamoto, N. (2013). Identification of cargo proteins specific for importin-β with importin-α applying a stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based in vitro transport system. <i>J. Biol. Chem.</i> 288, 24540-24549. PMID: 23846694</p> <p>Kose, S., Imamoto, N. (2014). Nucleocytoplasmic transport under stress conditions and its role in HSP70 chaperone systems. <i>BBA-General Subjects</i> May 2. PMID: 24797038</p> <p>Oda, Y., Kimura, M., Kose, S., Fasken, M.B., Corbett, A.H., Imamoto, N. (2014). The <i>Schizosaccharomyces pombe</i> Hikeshi/Opi10 protein has similar biochemical functions to its human homolog but acts in different physiological contexts. <i>FEBS Lett.</i> 588, 1899-1905. PMID: 24768994</p> <p>Kimura, M., Imamoto, N. (2014). Biological significance of the importin-β family-dependent nucleocytoplasmic transport pathways. <i>Traffic</i> April 25. PMID: 24766099</p> <p>Mäckel, V., Meissl, W., Ikeda, T., Clever, M., Meissl, E., Kobayashi, T., Kojima, T.M., Imamoto, N., Ogiwara, K., Yamazaki, Y. (2014). A novel facility for 3-D micro-irradiation of living cells in a controlled environment by MeV ions. <i>Review of Scientific Instruments</i> 85, 01430. PMID: 24517788</p> <p>(掲載済み－査読無し) Takagi, M., Imamoto, N. (2014) Control of nuclear size by NPC proteins. <i>Cancer biology and nuclear envelope. Adv. Exp. Med. Biol.</i> 773, 571-591. PMID: 24563366 (invited review)</p> <p>(未掲載) Booth, D., Takagi, M., Sanchez-Pulido, L., Petfalski, E., Vargiu, G., Samejima, K., Imamoto, N., Ponting, C.P., Tollervey, D., Earnshaw, W., Vagnarelli, P. (2014). Ki-67 is a PP1-interacting protein that organises the mitotic chromosome periphery. <i>eLife</i> in press.</p>
--

	<p>Kimura, M., Thakar, K., Karaca, S., Imamoto, N., Kehlenbach, R. H. (2014). Novel approaches for the identification of nuclear transport receptor substrates. <i>Methods Cell Biol.</i> in press.</p> <p>Furuta, M., Kose, S., Kehlenbach, R. H., Imamoto, N. (2014). Analysis of nucleocytoplasmic transport in digitonin-permeabilized cells under different cellular conditions. <i>Methods Cell Biol.</i> in press.</p> <p>Maeshima, K., Funakoshi, T., Imamoto, N. (2014). Cell-fusion method to visualize interphase nuclear pore (NPC) formation. <i>Methods Cell Biol.</i> in press.</p>
<p>会議発表 計 26 件</p>	<p>専門家向け 計 21 件</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>専門家向け</p> <p>N. Imamoto, “Novel nuclear transport pathway operates during heat-shock-stress response”, EMBO Workshop on Mechanism of Nucleocytoplasmic Trafficking, Jerusalem Hills, Israel, November (2011). <i>Invited talk</i></p> <p>N. Imamoto, “Three-dimensional micro-irradiation of living cells” Frontier in Science-a symposium supported by HFSP MBSJ2011, Yokohama, Japan, Dec (2011). <i>Invited talk</i></p> <p>N. Imamoto, “Function and mechanism of novel nuclear import pathway that operates during thermal stress” MBSJ2011 Workshop on <i>The nuclear pore complex and the nuclear transport system acting as a molecular switch to regulate nuclear functions</i>, Yokohama, Japan, Dec (2011). <i>Invited talk</i></p> <p>N. Imamoto, “Diversity of nucleocytoplasmic transport pathways: its physiological significances” JST Vinnova Japan-Sweden Joint Workshop, BIWO 2011, CBRC, Tokyo, Japan, January (2012). <i>Invited talk</i></p> <p>N. Imamoto, “A Novel Nuclear Import Pathway is Required During Stress to Protect Cells from Nuclear Damage”, SALK-USCD Seminar, Salk Institute, San Diego, CA, USA, March (2012). <i>Invited talk</i></p> <p>Imamoto, N. “Nuclear transport essential for cell recovery from stress damages” Post Genomic Workshop, Kazan Federal University, Kazan, Russia Nov 19 – Nov 22, 2012. <i>Invited Talk</i></p> <p>Imamoto, N. “Thermal stress-induced nuclear import: new aspects on function of molecular chaperones during a cellular stress” ASCB Special Interest Group on Beyond Border Control: Nuclear Pores, the Nuclear Envelope and the rest of the Cell, San Francisco, USA, Dec15, 2012. <i>Invited talk</i></p> <p>Funakoshi, T. and Imamoto, N. “Reconstitution of human nuclear envelope subdomain formation in vitro“. Organized session for Dr. Iain Mattaj 第 30 回染色体ワークショップ, 淡路、2012 年 12 月 19-21 日 招待講演</p> <p>高木昌俊、田口温子、今本尚子 「Ki67 抗原により染色体表層領域へリクルートされる PP1 の役割 第 30 回染色体ワークショップ, 淡路、2012 年 12 月 19-21 日 <i>Selected talk</i></p> <p>Kose S., Kametaka A., Watanabe A., Motohashi S., and Imamoto N.,. “Thermal stress induced nuclear import mediated by Hikeshi” 第 30 回染色体ワークショップ、淡路、2012 年 12 月 19-21 日 <i>Selected talk</i></p>

	<p>今本尚子「ストレス時に働く核-細胞質間運搬体分子Hikeshi（火消し）」奈良先端大学セミナー 2012年 9月14日 招待講演</p> <p>Imamoto N. "Thermal stress-induced nuclear import mediated by Hikeshi: its mechanism and cellular roles" National Institute of Genetics, The 160th Biological Symposium 2012年 10月31日 招待講演</p> <p>今本尚子「核-細胞質間輸送運搬体分子 Hikeshi（火消し）：その輸送メカニズムと細胞機能」新潟大学公開セミナー 2012年 9月 18日 招待講演</p> <p>Kose, S., A. Kametaka, A. Watanabe, and Imamoto, N. "Nuclear import receptor, Hikeshi, for Hsp70s is required for attenuation of heat-shock response and protecting cell damages from stress" Cold Spring Harbor Meeting on Dynamic Organization of Nuclear Function, Cold Spring Harbor, New York, USA Sept 27-Oct 1, 2012. <i>Selected talk</i></p> <p>Imamoto, N. "How do cells recover from environmental stress damage? – new aspects from nuclear transport system" 2nd RIKEN-KFU Workshop, Physics, Chemistry and Biology of Complex Systems – On the way to trans disciplinary research. Kazan Federal University, Kazan, Russia Nov 19 – Nov 22, 2012. 招待講演</p> <p>今本尚子 「細胞ストレスダメージ回復に必要な核-細胞質間輸送運搬体 Hikeshi」転写代謝セミナー 筑波大学 2013年 1月 7日 招待講演</p> <p>今本尚子 「核-細胞質間輸送: Importin and Hikeshi」疾患プロテオゲノム 特別講演会 徳島大学 2013年 5月 17日 招待講演</p> <p>Naoko Imamoto "Reconstitution of Nuclear Envelope Subdomain Formation in Human Permeabilized Cells" International Meeting on Mechanism of Nuclear Transport, Marine Biology Laboratory, Woods Hole, MA, USA October 18-23, 2013, <i>Invited talk</i></p> <p>今本尚子「ストレス時に働く核-細胞質間輸送運搬体分子 Hikeshi（火消し）」名古屋大学理学部セミナー 2013年 11月 22日 招待講演</p> <p>小瀬真吾、亀高愛、本橋詳子、渡邊愛、今本尚子 「熱ストレス時に誘導される分子シャペロン Hsp70 の Hikeshi 依存的核内移行」第 36 回日本分子生物学会年会ワークショップ（主催者 小瀬、吉村） 2013年 12月 5日 神戸</p> <p>小瀬真吾、亀高愛、本橋詳子、渡邊愛、今本尚子 「熱ストレス時に誘導される分子シャペロン Hsp70 の Hikeshi 依存的核内移行」第 36 回日本分子生物学会年会ワークショップ（主催者 小瀬、吉村） 2013年 12月 5日 神戸</p> <p>一般向け ・今本尚子 「細胞が生きる仕組み」 平成 23 年 12 月 3 日 和光市民大学講座 於：和光市公民館 ・今本尚子「細胞の生きる仕組み」鳥栖高校・鳥栖中学校講演会、佐賀県 2012年11月 12日 ・今本尚子「細胞の生きる仕組み」香楠中学校講演会、佐賀県 2012年11月 12日 ・今本尚子「細胞核が細胞の生命活動を司令する仕組み」佐保会大阪支部理科研修会講演会、大阪府 2013年1月19日</p>
--	--

様式21

	<p>・今本尚子 「ここまで解明された細胞のなぞ」 練馬区光が丘図書館 視聴覚室 2013年11月16日</p>
<p>図書 計6件</p>	<p>今本尚子、三村恭弘、船越智子「核膜孔複合体の形成機構」生体の科学, 62, 378-379 (2011)</p> <p>船越智子、今本尚子「Pom121の構造と核膜孔形成における役割」生体の科学, 62, 388-389 (2011)</p> <p>三村恭弘、今本尚子 「Nup107-133 complex がつくる核膜孔複合体の基礎構造」生体の科学 細胞核-構造と機能 62, 390-391 (2011).</p> <p>今本尚子 (2011)「核膜と核膜孔複合体の形成機構」細胞工学 (特集 オルガネラ・モデリング: パールを脱ぐ分子設計図) Vol. 30, NO.11, 1135-1141</p> <p>小瀬真吾、今本尚子 (2012) “Hikeshi”は分子シャペロン Hsp70 を核に輸送し熱ストレスによる核の損傷から細胞を守る」ライフサイエンス 新着論文レビュー 6月12日.</p> <p>小瀬真吾、今本尚子(2012)「新しい核-細胞質間輸送運搬体分子”Hikeshi”の同定」実験医学 30:2621-2624.</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>理化学研究所ホームページ 研究紹介 http://www.riken.go.jp/research/labs/chief/cell_dyn/</p> <p>研究室ホームページ http://www.riken.jp/celldynamics/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>ホームページを充実させて国民に研究内容を説明していった。また、平成23年度以降は下記のように高校生向きの雑誌や中学、高校生、一般市民に向けて講演をおこなった。平成23年度はT-BERRYプロジェクトの理科王選手権のクイズ出題に協力し、平成24年度は、引き続き、出題した問題を高校生向け「someone」に掲載した。 「someone」HP: http://someone.jp/</p> <p>以下講演</p> <p>「細胞の生きる仕組み」鳥栖高校・鳥栖中学校講演会、佐賀県 2012年11月12日</p> <p>「細胞の生きる仕組み」香楠中学校講演会、佐賀県 2012年11月12日</p> <p>「細胞核が細胞の生命活動を司令する仕組み」佐保会大阪支部理科研修会講演会、大阪府 2013年1月19日</p> <p>「ここまで解明された細胞のなぞ」練馬区光が丘図書館 視聴覚室 2013年11月16日</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計1件</p>	<p>プレス発表</p> <p>2012年4月27日「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ー</p>

様式21

その他	平成 25 年度に第 31 回染色体ワークショップ・第 1 2 回核ダイナミクス研究会合同開催を京大の吉村成弘博士とともに世話人代表として主催した。
-----	--

7. その他特記事項

平成 24 年度 重要業績表彰受賞 理化学研究所