

細胞周期の乱れは核輸送の「乱 (Ran)」から？

九州大学医学部細胞工学 林 直之

RCC1は、1987年、高等動物培養細胞（ハムスター由来）の細胞周期特異的温度感受性変異株に対して、世界で初めてその変異形質を回復させる（相補する）という方法でクローニングされた。その経緯から、当然RCC1は細胞周期を制御する因子の一つとして注目されて解析されてきた。ところが、その後関連する因子の同定が進むにつれて、物質の核輸送（核内外両方向）という異なる側面が現れ、イメージを変えつつある。その研究の動向を概説してみたい。

ことはRCC1タンパク質と結合する因子としてRanが発見されたことから始まる。Ran (ras-related nuclear G protein)は低分子量Gタンパク質としての構造と活性を持つ。低分子量Gタンパク質といえば、細胞内での信号伝達および分泌などの物質移動を推進するモータースイッチであることがよく知られている。そして、RCC1はそのRanのグアニヌクレオチド交換反応（GDPからGTPへ）を触媒する酵素で、クロマチンタンパクのひとつであった。RCC1は真核生物種間でよく保存された遺伝子で、ヒト、ハムスター、アフリカツメガエル、ショウジョウバエ、分裂酵母および出芽酵母で認められている。90年代に入って、出芽酵母でとられたRCC1の温度感受性変異の多くは細胞周期の変異ではなく、mRNAの修飾や細胞質への輸送の欠損として報告された。さらに決定的な報告が1993年になされた。核タンパクの核内への移行に必要な細胞質因子としてRanが精製されたのである。²⁾RanによるGTPの加水分解が核移行シグナルを融合した標識タンパクの核膜孔通過に必須であることが示され、さらにハムスター由来細胞株のRCC1変異株でも核タンパクの核内移行が欠損することが報告された。³⁾しかし、Ranの機能が核輸送だけで、細胞周期変異表現型は核輸送がいかないための2次的な影響というなら、説明できない矛盾点がまだまだ多くある。筆者は、Ranは核輸送系や細胞周期シグナルを伝達するメカニズムの中で『分子スイッチ』という部品の一つとして機能すると考えている。だいたい細胞周期に応じて核輸送系も機能的に調節されているはずで、核輸送制御と細胞周期制御を同列で議論するところにも無理があるのかもしれない。

RanはC末端領域でイソプレニル化を受けず、膜にアンカーされない。Ranは発現量が多く、分裂酵母では総タンパク量の0.5%を占め、核質にも細胞質にも存在する。核質、核膜孔、細胞質それぞれでRanは結合する因子を持ち、それによって機能と働く場を決めているようである。細胞質での主な結合因子は、RanBP1とimportin 90/karyopherin β /PTAC97である。RanBP1はRanGAP1/RNA1によるRanのGTPase反応の促進をさらに増幅し、その温度感受性変異では核タンパクの移行が欠損することが示されている⁴⁾が、独立に分離された異なる温度感受性変異株では分裂した核が娘細胞に分配されないというような核輸送系と直接関係なさそうな現象も報告されている。核膜孔では、RanBP2が結合の相手である。これは、核膜孔の細胞質フィラメントに存在する358 kDaの巨大なタンパクで、それを認識する抗体を導入することで核タンパクの核内移行が阻害されるので、これは核移行に必須な役割を示す。⁵⁾また他にもRanと結合する因子がありそうで、これからしばらく結合因子の分離と機能解析で競争になりそうである。Ranの名付け親Ponstinglは「乱(Ran)」の日本語の意味を聞いて、この因子の名にふさわしいと言っていた。ちなみに「乱」という言葉は、黒沢明監督の映画で知ったそうだ。「乱」にどれだけの科学者が巻き込まれるか楽しみでもある。

- 1) Dasso, M.: *Trends Biochem. Sci.*, **18**, 96 (1993).
- 2) Moore, M. S. and Blobel, G.: *Nature*, **365**, 661 (1993).
- 3) Tachibana, T. et al.: *J. Biol. Chem.*, **269**, 24542 (1994).
- 4) Schlenstedt, G. et al.: *EMBO J.*, **14**, 5367 (1995).
- 5) Yokoyama, N. et al.: *Nature*, **376**, 184 (1995).