

細胞周期制御に至るシグナル伝達

岸本 健雄

(東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻)

細胞増殖の制御は、細胞外からの情報の細胞内でのシグナル伝達と細胞周期制御との連携によってもたらされると考えられている。そのため、シグナル伝達に関しては、ヘテロ3量体G蛋白質や低分子量G蛋白質あるいはMAPキナーゼカスケード等を中心として、目覚ましい理解が進んでいる。他方、細胞周期制御についても、全真核細胞に共通して細胞周期の進行を統御するのはサイクリン・CDK (cyclin-dependent kinase) 複合体群であるという概観が、近年確立されるに至っている。しかし、シグナル伝達系と細胞周期制御系とがどのように連携しているのか、しかもそれが現実の生物現象にどのように対応しているのかについては、未だほとんど不明である。そこで、本研究ではこの点の解明をめざした。

現実の種々の生物の生体内には様々な細胞種が存在し、それに対応して独自のシグナル伝達と細胞周期制御のあり方が存在している。その中でも、卵細胞における減数分裂周期の進行は、きわめて普遍的な特徴をもつ。すなわち、卵細胞が減数分裂をおこなう際、減数第一分裂と第二分裂の間期にはS期が欠失するだけでなく、減数分裂の初め（減数第一分裂前期、すなわちG2期）と終わり（減数第二分裂中期、あるいは減数分裂完了後のG1期）には特異的な、しかも顕著な細胞周期の停止がある。これらの停止の解除に際しては、通常、卵成熟誘起ホルモンや受精の刺激に始まるシグナルが、転写調節を介することなく、細胞周期制御系に直接伝達される。こうした卵細胞型細胞周期制御の特異性にかかわるシグナル伝達機構について、本プロジェクトでは解析を進めた。その結果、減数第一分裂の再開すなわちG2/M期移行に関しては、細胞外刺激にカップルしたヘテロ3量体G蛋白質からM期開始の引金であるサイクリンB・Cdc2キナーゼの活性化に至る、シグナル伝達の全経路をほぼ同定することができた。他方、Mos-MAPキナーゼ経路を介したシグナル伝達が、減数第二分裂の成立とともにその後の細胞周期停止の鍵をにぎることが確かとなった。これらの成果は、シグナル伝達系と細胞周期制御系との直接的連携の解明であるだけでなく、動物の未成熟卵における卵成熟の開始（減数第一分裂の再開）の機構、減数分裂の本質であるゲノム半減の機構、および受精によるS期開始の機構という、いずれも生物学上の往年の課題について、分子レベルでの解答をもたらす大きな手掛りといえる。

Kishimoto, T. Cell cycle arrest and release in starfish oocytes and eggs. *Seminars Cell Develop. Biol.* 9, 549-557 (1998).

Kishimoto, T. Activation of MPF at meiosis reinitiation in starfish oocytes. *Develop. Biol. (Review)* 214, 1-8 (1999).