

細胞周期制御：シグナル伝達との接点

岸 本 健 雄

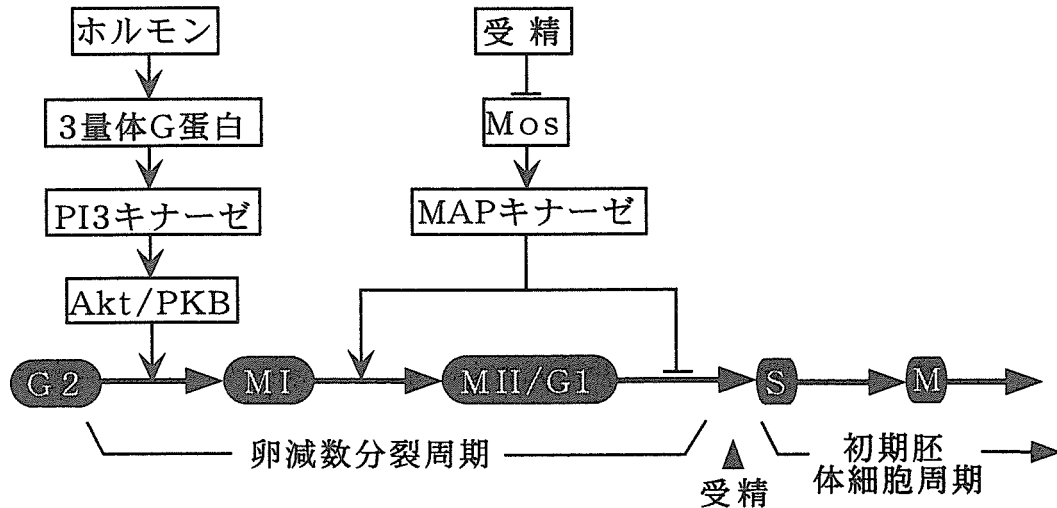
(東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻)

細胞増殖の制御は、生物の存立の基礎であり、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もとづく。本研究では、シグナル伝達機構と細胞周期制御機構の研究が、従来、それぞれにおいては目覚ましい進展をみせているにもかかわらず互いに独立してなされてきたことに着目し、両分野の研究を統一して細胞増殖制御の分子機構について一貫した理解を得ることを目指した。

この目的を達成するために、シグナル伝達に関しては、GTP結合タンパク質（ヘテロ3量体Gタンパク質と単量体低分子量Gタンパク質）とMAPキナーゼカスケードに、解析の基礎を置いた。他方、細胞周期制御に関しては、全真核細胞に共通した細胞周期進行の基幹因子であるサイクリン・CDK (cyclin-dependent kinase) 複合体群に、解析の基礎を置いた。これら両者の接点を現実の生物現象との対応において追求するための実験系としては、ヒトデ・カエル等の卵細胞と哺乳動物由来の培養体細胞とを併用した。これらによって得られた成果のうち、卵細胞型細胞周期制御の特異性に関わるシグナル伝達の分子機構については、ほぼ全容の概要を明らかにすることができたので、その点について、本講演では述べたい。

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、卵細胞における細胞周期の進行は、きわめて普遍的な特徴をもつ。すなわち、卵細胞はまず減数分裂周期を通して染色体数を半数化し、そのあと、受精によって倍数性を回復するとともに、細胞周期のタイプが初期胚型体細胞周期へと転換して発生を開始する。こうした減数分裂周期においては、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はなく、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の始まるシグナルが、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。このような卵細胞型細胞周期制御に至るシグナル伝達機構について、本研究では解析を進めた（図参照）。

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、卵成熟誘起ホルモンによる細胞外刺激にカップルしたヘテロ3量体Gタンパク質から、P13キナーゼAkt/PKB経路を介して、M期開始因子であるサイクリンB・Cdc2キナーゼの活性化に至る、シグナル伝達の全経路を同定することができた。これは、細胞外シグナルからM期開始をもたらす細胞周期制御系に至る全情報伝達経路を、単に卵細胞系にとどまらず、あらゆる生物システムを通じてはじめて同定したものである。従来、Akt/PKBは細胞死を回避するための鍵因子であると目されていたが、本研究は、その下流に新規な経路が存在し、細胞周期制御系が直結していることをはじめて示すものである。しかも、M期開始の最初期段階の解明については、サイクリンB・Cdc2キナーゼの不活性化因子と活性化因子のバランスの逆転が鍵であり、それをもたらすtrigger kinaseの実体解明が



卵細胞型細胞周期制御に至るシグナル伝達

往年の最大懸案であったが、本研究の成果は、Akt/PKBがその機能を担うことを示している。

他方、Mos-MAPキナーゼ系の下流の解析から、卵細胞は、減数第一分裂を終えた時点で、受精の刺激がなくても、既に初期胚型体細胞周期を遂行する能力を獲得している；ところがMos-MAPキナーゼ系は、減数第一分裂終了時に取って減数第二分裂の方向に細胞周期を迂回させることによって染色体数の半数化をもたらすと同時に、しかもそのあと受精がおこるまで細胞周期の進行を停止させることによって単為発生を未然に防ぐこと、が判明した。つまり、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（減数第二分裂中期、あるいは減数分裂完了後のG1期での停止）の鍵をにぎるわけである。従来、Mosは脊椎動物卵にのみ存在して減数第二分裂中期での細胞周期停止にかかわると目されていたが、本研究の成果は、単にそれに限らず、全後生動物を通じて、減数分裂周期から体細胞分裂周期への転換を負に制御するためのシグナル伝達系がMos-MAPキナーゼ経路であるというコンセプトを提唱するものである。

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判明である。しかもそれらは、解析の対象とされた生物種に限ることなく、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始）の機構、減数分裂の本質であるゲノム半減の機構、受精のタイミングの位置づけ、および受精によるS期あるいは発生の開始の機構という、いずれも生物学上の往年の課題について、分子レベルでの普遍的な解答をもたらす大きな手掛りとなるものである。

本講演に関連した主な論文発表

Okumura, E., Sekiai, T., Hisanaga, S., Tachibana, K. and Kishimoto, T. Initial triggering of M-phase in starfish oocytes: A possible novel component of MPF besides cdc2 kinase. *J. Cell Biol.* **132**, 125-135 (1996).

Kishimoto, T. Starfish maturation-promoting factor. *Trends Biochem. Sci.* **21**, 35-37 (1996).

Tachibana, K., Machida, T., Nomura, Y and Kishimoto, T. MAP kinase links the fertilization signal transduction pathway to the G1/S-phase transition in starfish eggs. *EMBO J.* **16**, 4333-4339 (1997).

Okano-Uchida, T., Sekiai, T., Lee, K., Okumura, E., Tachibana, K. and Kishimoto, T. In vivo Regulation of cyclin A/Cdc2 and cyclin B/Cdc2 through meiotic and early cleavage cycles in starfish. *Develop. Biol.* **197**, 39-53 (1998).

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.* **214**, 1-8 (1999).

Iwabuchi, M., Ohsumi, K., Yamamoto, T. M., Sawada, W. and Kishimoto, T. Residual Cdc2 activity remaining at meiosis I exit is essential for meiotic M- M transition in *Xenopus* oocyte extracts. *EMBO J.* **19**, 4513-4523 (2000).

Nishiyama, A., Tachibana, K., Igarashi, Y., Yasuda, H., Tanahashi, N., Tanaka, K., Ohsumi K. and Kishimoto, T. A non-proteolytic function of the proteasome is required for the dissociation of Cdc2 and cyclin B at the end of M-phase. *Genes Dev.* **14**, 2344-2357 (2000).

Tachibana, K., Tanaka, D., Isobe, T. and Kishimoto, T. c-Mos forces the mitotic cell cycle to undergo meiosis II to produce haploid gametes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97**, 14301-14306 (2000)

Kishimoto, T. Meiotic cell-cycle control. Human Frontier Science Program Workshop IX "Cell Division and the Replicon" (Fangman, W.L., Kishimoto, T., Kohiyama, M. and Coath, C. eds), pp.140-145. Human Frontier Science Program, Strasbourg (2000).