

# ゴルジ体・小胞体の形成と維持のための分子機構を探る

## 特に p97ATPase による膜融合の観点から

近藤 久雄

九州大学大学院医学研究院 分子生命科学系部門細胞工学講座

小胞体とゴルジ体は細胞の根幹をなす細胞内小器官であり、その機能は細胞機能にとって必須のものである。小胞体にて作られた蛋白質は、ゴルジ体に運ばれて種々の修飾をされた後に、ゴルジ体からそれぞれの目的の場所に輸送される。その小胞体とゴルジ体の形態は大変に特徴的で、それぞれ網状構造と扁平膜積層構造を示す。これら細胞内小器官の特徴的な構造は、細胞分裂期に入ると失われ、細胞質分裂後に娘細胞にて再構成される。この細胞内小器官の再構成に必要な膜融合として現在までに知られているのは、NSF と p97 の二つの ATPase による膜融合のみであるが、我々はその一つ p97ATPase による膜融合経路についてこの 10 年以上に渡り研究を続けている。今回はその中でも、最近我々が報告した新規膜融合機構 p97/p37 経路を中心に解説したい。

我々が 10 年前に発見した p97/p47 経路は、細胞分裂期終期での娘細胞に於ける細胞内小器官の再構成に特化した細胞内膜融合機構であることを先に報告している<sup>1,2)</sup>。それを可能にする分子機構は p47 の核移行シグナルと細胞分裂期特異的なリン酸化であった。実際に、細胞分裂期でもリン酸化されないようにした変異 p47 を細胞内微量注入すると、細胞分裂期でもゴルジ体の扁平膜積層構造は保たれた<sup>2)</sup>。そこで次に、細胞周期間期での細胞内小器官の維持に働く p97ATPase による新規膜融合機構を見いだすために、間期の細胞質に存在する p97 補因子を探索した。その結果、新規 p97 補因子である p37 を単離同定することに成功した<sup>3)</sup>。

試験管内ゴルジ体再構成系を用いて p37 の機能を検討した結果、p37 単独では膜融合能を呈しないが、p97/p37 複合体を形成すると膜融合を引き起こすことが分かった。この新規膜融合経路の分子機構は、p97/p47 経路とは幾つかの重要な点で異なっていた。例えば、受容体として syntaxin5 ではなくて GS15 を必要とし、同時に小胞繫留装置 p115-GM130 複合体を必要とする。さらに、VCIP135 を必要とするものの、その脱ユビキチン化活性は新経路では必要ではなかった。

p37 の細胞での機能を siRNA を用いて検討したところ、p37 発現の抑制はゴルジ体の小胞化と小胞体の網状構造の断裂をもたらした。さらに、細胞周期の時期に分けて p37 の機能を検討するために、間期と分裂期にある細胞それぞれに抗 p37 抗体の微量注入を行った。その結果、間期でのゴルジ体・小胞体の維持に p37 が必須であることが示された。以上から、p97ATPase による膜融合は、補因子 p47 と p37 を使い分けて、細胞周期の異なるステージにおける細胞内小器官の形成維持に対応していることが初めて明らかとなった。

### 引用文献

- 1) J Cell Biol, 159: 855-866, 2002
- 2) J Cell Biol, 161: 1067-1079, 2003.
- 3) Developmental Cell, 11: 803-816, 2006.