子である。しかし、植物が進化の途中で pBrp を獲得し、Pol I の基本転写因子として偶然に進化させたとは考えられない。さらに、系統解析の結果は、植物の pBrp が他の真核生物の TFIIB もしくは BRF の水平伝播に由来するのではなく、TFIIB や BRF と同様に、垂直に祖先から受け継がれてきたことを支持している⁽⁷⁾。したがって、初期の真核細胞では 3 種類の RNA ポリメラーゼはいずれも TFB/TFIIB 型の基本転写因子を使って転写を行っていたが、植物以外の真核生物（菌類や動物）の Pol I では TFB/TFIIB 型因子がその後失われ、その他の型の因子に置き換わっていったと考えられる（図 2, 右側）。つまり、始原的な rRNA 合成系が植物に残されていることの発見によって、これまで真核生物において不明であった、rRNA 合成装置の進化の道筋の一端が明らかになった。

現在までに、pBrp が同定されている生物は、シゾンに加えて被子植物（シロイヌナズナやイネなど 10 生物）のみである。最近全ゲノム配列が明らかにされた、単細

胞緑藻 *Ostreococcus tauri* には存在せず、現在公開されている他の緑藻やコケの cDNA 情報からも pBrp は見いだされない。このことは、高等植物が誕生後、Pol I に関わる基本転写因子群の再編成が行なわれたことを示唆している。しかし、植物における pBrp の進化についての詳細な議論は、幅広い植物のゲノム情報の蓄積が必要不可欠であり、今後の解析が待たれる。

- 1) M. R. Paule & R. J. White: *Nucleic Acids Res.*, **28**, 1283 (2000).
- 2) M. C. Thomas & C. M. Chiang: *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **41**, 105 (2006).
- 3) F. Werner: *Mol. Microbiol.*, **65**, 1395 (2007).
- 4) I. Grummt: *Genes Dev.*, **17**, 1691 (2003).
- 5) T. Kuroiwa: *Bioessays*, **20**, 344 (1998).
- 6) M. Matsuzaki *et al.*: *Nature*, **428**, 653 (2004).
- 7) S. Imamura, M. Hanaoka & K. Tanaka: *EMBO J.*, **27**, 2317 (2008).

(今村壮輔^{*1, 2}, 華岡光正^{*1, 3}, 田中 寛^{*1, 3}, ^{*1}東京大学分子細胞生物学研究所, ^{*2}中央大学理工学部, ^{*3}千葉大学大学院園芸学研究科)

古細菌にも存在するエンドソーム選別輸送複合体 (ESCRT) 内腔小胞の形成に必須。元来の役割は細胞分裂？

エンドソーム選別輸送複合体（以下 ESCRT: Endosomal Sorting Complexes Required for Transport）は、受容体タンパク質などの分解や多胞体（以下 MVB: Multi Vesicular Body）の形成に重要な役割を果たしているタンパク質複合体である。1992 年に、米国の Raymond らは、酵母において 41 個の液胞輸送タンパク質（以下 Vps: Vacuolar Protein Sorting）を同定し、その変異株の液胞の表現型解析から、それぞれクラス A からクラス F までのグループに分類した。その後、2001 年に米国の Emr らのグループによって、クラス E-Vps タンパク質が、ユビキチン化された受容体タンパク質などの MVB への輸送に重要な役割を果たしていることが示され、それらは初めて ESCRT タンパク質と名付けられた⁽¹⁾。以降、主に酵母を中心として、いわゆる MVB 経路と呼ばれる液胞（リソソーム）へのタンパク質の輸送・分解機構の理解に研究の重点がおかれてきた。続いて驚くべきことに、ヒトの細胞から HIV-1 などのレトロウイルスが萌芽する際に ESCRT 複合体の機能を利用していることが示された⁽²⁾。さらに 2007 年、ロン

ドン Martin-Serrano らのグループにより、ESCRT 複合体が細胞分裂の際に重要な役割を果たしていることが示された⁽³⁾。これらの 3 つの独立した機能は、一見するとまったく異なるようにも見えるが、細胞質からそこを隔てる膜の離脱 (membrane scission) という点において、トポロジー的に共通している（図 1）。今回は、2008 年の終わりに、筆者らのグループとスウェーデンの Bernander らのグループによってそれぞれ示された、古細菌における ESCRT 複合体の発見、およびその細胞分裂における役割について紹介したい^(4, 5)。

まず、MVB 経路と ESCRT 複合体について概説する。MVB は形態的にユニークなエンドソームであり、その内側に多くの小胞を含んでいる。通常、細胞表面受容体などは、エンドサイトーシスによって細胞内へと取り込まれ、さらにその分解のために、ユビキチン化をシグナルとしてエンドソーム (MVB) の内側の小胞へと輸送される。最終的には、MVB が後期エンドソームを経て液胞/リソソームと融合することで、エンドソーム内腔の小胞中にあるタンパク質は分解を受けることになる

図1 ■ ESCRT 複合体の役割

トポロジ的に等しい3つの膜離脱機構(membrane scission machinery)の概略図

(MVB 経路)。この際に、エンドソーム表面にあるタンパク質をその内側の小胞へと輸送する役割を果たしているのがESCRT 複合体である。ESCRT 複合体には、ESCRT-0, -I, -II, -III の4つのサブ複合体が知られており、タンパク質-タンパク質相互作用、およびタンパク質-脂質相互作用により、細胞質からエンドソーム膜上へと誘導される。その際、内腔小胞への移行は、モノユビキチン化およびLys-63を介したポリユビキチン化をシグナルとして決定される。ESCRT 複合体のうち、ESCRT-0, -I, -II サブ複合体はその構成タンパク質の中にユビキチン結合ドメインをもち、ユビキチン化されたタンパク質の認識に重要な役割を果たしている。一方、ESCRT-III サブ複合体は、ユビキチン結合ドメインをもたず、代わりに、脱ユビキチン化酵素を誘導して、タンパク質が内腔小胞に輸送される前にユビキチンを切り離す役割を担っている。最終的には、ESCRT-III サブ複合体がAAA-ATPaseであるVps4をエンドソーム膜上へと誘導し、そのATP加水分解活性を利用してすべてのESCRT 複合体を膜から解離させると同時に、内腔小胞の形成を完結させると考えられている。

さて、ESCRT 複合体は、酵母からヒトまで真核生物全般に広く保存されており、基本的には同様の機能を果たしていると考えられている。2008年末に、ある種の古細菌(Crenarchaea 種)におけるESCRT 複合体の存在が2つの異なるグループから報告された^(4, 5)。彼らは、

ESCRT-III サブ複合体とAAA-ATPase: Vps4の相同タンパク質の存在を同定した(ESCRT-0, -I, -II サブ複合体については見つかっていない)。しかし、古細菌には、エンドソームに相当するオルガネラの存在は確認されておらず、ESCRT 複合体がどのような役割を担っているのか、それまで明らかではなかった。彼らは、ESCRT-III サブ複合体とVps4が、細胞分裂の際にMidbody(細胞分裂の場)に局在することを示した。さらに、Vps4の酵素活性欠損変異体を過剰発現させることにより、細胞分裂に異常が起こることを示し、ESCRT 複合体が細胞分裂に大きな役割を果たしていることを示した。この古細菌(Crenarchaea 種)には、細胞分裂に重要なタンパク質である(大腸菌から真核生物まで広く分布している)FtsZタンパク質は保存されておらず、ESCRT 複合体が細胞分裂に重要な役割を果たしていることと矛盾しない。また同時に、彼らはESCRT-IIIとVps4の複合体の立体構造を決定し、古細菌からヒトまで20億年の進化の時を超えてその様式が保存されていることを示した。

最近、米国のHurleyらは、*in vitro*でリポソームに内腔小胞を形成させる再構成実験を行ない、内腔小胞の形成にはESCRT-III サブ複合体のみで必要十分であることを示した⁽⁶⁾。このことは、膜を離脱させるESCRT 複合体の機能の理解に、最も単純なモデルとして古細菌のESCRT 複合体(ESCRT-III サブ複合体のみから構成される)が興味深い対象であることを示している。また経緯から考えると、ESCRT 複合体はエンドソームの内腔小胞の形成に重要なタンパク質として当初同定されたが、進化の過程からみると、初期の役割は細胞分裂にあり、より高度な真核生物へと進化するにつれてエンドソーム内腔小胞の形成に役割を果たすようになったと考えられる。

- 1) D. J. Katzmann, M. Babst & S. D. Emr: *Cell*, **106**, 145 (2001).
- 2) J. Martin-Serrano, T. Zang & P. D. Bieniasz: *Nature Med.*, **7**, 1313 (2001).
- 3) J. G. Carlton & J. Martin-Serrano: *Science*, **316**, 1908 (2007).
- 4) R. Y. Samson, T. Obita, S. M. Freund, R. L. Williams & S. D. Bell: *Science*, **322**, 1710 (2008).
- 5) A. C. Lindas, E. A. Karlsson, M. T. Lindgren, T. J. Etema & R. Bernander: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 18942 (2008).
- 6) T. Wollert, C. Wunder, J. Lippincott-Schwartz & J. H. Hurley: *Nature*, **458**, 172 (2009).

(帯田孝之, 英国MRC分子生物学研究所)