門田裕志
大矢禎一

酵母の細胞壁合成はどのように制御されているか

真菌の細胞壁の構造と機能の研究は、抗真菌剤の開発と密接な関係を保っている。近年、出芽酵母において生化学的手法と分子生物学的手法を組み合わせ、細胞壁の主要な構成成分である 1,3- β -グルカンの生合成の解析が著しく進んだ。ごく最近、調節サブユニットであることが明らかになった Rho1p GTPase の解析を中心に、細胞の形態形成の調節という観点から細胞壁形成の分子メカニズムについて紹介する。

Regulation of Cell Wall Assembly in *Saccharomyces cerevisiae*

* Hiroshi QADOTA, Yoshikazu OHYA, 東京大学大学院理学系研究科

細胞の形態は、細胞内の骨格系と細胞外の構造によって決定される。動物を除く植物や真菌には、細胞膜の外に存在する細胞壁が発達しており、細胞壁によって細胞形態が決定しているといっても過言ではない。実際に、レクチンなどによって認識されるのは、細胞壁の糖蛋白質であり、細胞壁はいわば“細胞の表の顔”であるといえる。また、細胞壁は細胞の物理的強度を保ち、細胞内外の物質の輸送にも深く関与している。細胞壁の合成とその制御は、魅力的な課題でありながら、生化学的解析の難しさからなかなか進まなかった。しかし近年、生化学的手法を含む様々な手法が発達した出芽酵母（パン酵母）を材料として、分子レベルでの細胞壁合成制御機構が急速に明らかにされつつある。本稿ではまず、出芽酵母の細胞壁の構成から解説することにする。

出芽酵母の細胞壁

出芽酵母の細胞壁は、グルカン、マンノ蛋白質、キチンの3つの主要構成成分からなっている⁽¹⁾。キチンは少量であり、出芽したあとの部分（出芽痕）に主に局在している。グルカンとマンノ蛋白質は、細胞壁中にほぼ等量存在し、グルカンが繊維状に張り巡らした網目にマンノ蛋白質は埋め込まれている。これは、鉄筋コンクリートを例にとって、鉄筋がグルカン、コンクリートがマンノ蛋白質と考えると、イメージが浮かびやすい（図1）。鉄筋であるグルカンがマンノ蛋白質の埋め込まれる土台をつくっており、グルカンが細胞の大まかな形を決定していると考えることができる。グルコースが直鎖状につながったグルカンには、 β -1,3結合のものと β -1,6結合のものが含まれており、 β -1,3結合のグルカンがほとんどを占める。すなわち、この β -1,3結合のグルカンを合成する酵素（以下、グルカン合成酵素と呼ぶ）が、出芽酵母の細胞壁の強度と形態を主に決定していると考えることができる。

グルカン合成酵素の生化学的解析

グルカン合成酵素の研究は、その生化学的活性が1970年代中頃に検出されて以来、生化学的な解析を中心に進められてきた⁽²⁾。1980年からは、米国国立衛生研究所のCabibのグループによる優れた研究が行なわれ、UDPグルコースを基質にすること、反応にGTPを要求すること、といった基礎的なデータが蓄積していた。また、精製の試みも進められており、その過程で、グルカン合成酵素は膜内在性のサブユニットと、塩/可溶化剤の処

図 1 ■ 出芽酵母の細胞壁の構造

細胞壁の大部分を占めるグルカンとマンノ蛋白質の存在様式を示す。細胞膜にアンカーされているグルカンの網の目にマンノ蛋白質が埋め込まれて細胞壁を構成している。グルカンのポリマーは、細胞膜上にあるグルカン合成酵素によってつくられる。

理によって可溶性になる GTP 結合性のサブユニットの 2 つからなることがわかってきた^(3,4)。

グルカン合成酵素研究のプレイクスルーの役目を果たしたのは、日本ロシュのグループによるグルカン合成酵素の精製とサブユニット遺伝子のクローニングであった⁽⁶⁾。彼らは、可溶化した膜画分に基質である UDP グルコースを加え、最終産物であるグルカンのポリマーをつくらせて、グルカンポリマーとともにグルカン合成酵素を回収し、比活性で 700 倍以上に精製した。ここで用いられたのはプロダクトエントラップメントと呼ばれる方法で、一種のアフィニティークロマトグラフィーと考えることができる。この精製過程の進行に伴って主に存在するようになる 200 kDa の蛋白質をコードしている遺伝子をクローニングしたところ、推定 16 回の膜貫通領域をもった 2 つの遺伝子 *FKS1*, *FKS2* が同定された。*FKS1* 遺伝子の変異は、グルカン合成酵素の特異的阻害剤である echinocandin や papulacandin に対する耐性を付与する変異としても単離されていることから^(6,7)、これら遺伝子の産物 Fks1p/Fks2p がグルカン合成酵素の膜内在性の触媒サブユニットであると思われる。*FKS1*, *FKS2* 遺伝子は互いによく似た構造をもつ遺伝子産物をコードしており、同時に両遺伝子を破壊すると細胞は致死する⁽⁶⁾。ここに、初めて細胞壁合成酵素の活性が細胞増殖に必須であることが示されたのである。

グルカン合成酵素活性における Rho1p GTPase の関与

グルカン合成酵素の活性調節の詳細なメカニズムを解析するためには、触媒サブユニット以外のサブユニット

の同定と解析が必須である。筆者らは、蛋白質の翻訳後修飾の一つであるゲラニルゲラニル基転移酵素の必須な標的として Rho1p GTPase の機能解析を行なっていた⁽⁸⁾。その分子遺伝学的解析から、Rho1p GTPase は細胞が外界の浸透圧変化に対応する過程に必須であることがわかっていた^(9,10)。この事実、細胞壁合成に Rho1p GTPase が関与していることを示唆している。実際に、Rho1p の変異株では、グルカン合成酵素の特異的阻害剤である echinocandin B に対して感受性になっていた⁽¹¹⁾。そして、以下に述べる事実から、Rho1p GTPase がグルカン合成酵素の調節サブユニットであることが明らかにされた。

RHO1 遺伝子の温度感受性変異株から調製したグルカン合成酵素は、温度感受性の活性を示した^(12,13)。その活性の低下は、リコンビナントの Rho1 蛋白質を加えることにより回復が見られた^(12,13)。また、グルカン合成酵素は通常、活性に GTP またはその非水解アナログである GTP γ S を必要とするが、GTP 型に固定する変異を導入した *RHO1* を発現させると、活性が GTP γ S を必要としなくなった。以上のことから、Rho1p GTPase はグルカン合成酵素活性に必須であり、GTP 型でグルカン合成酵素を活性化することがわかる。

では、Rho1p GTPase は、グルカン合成酵素に含まれるのだろうか？ その解答は、日本ロシュの確立したプロダクトエントラップメント法を用いて得られた。

Fks1p と同様に Rho1p GTPase は精製したグルカン合成酵素中に検出された^(12,14)。さらに、Fks1p と Rho1p GTPase との間には、免疫沈降による共沈も検出された^(12,14)。以上の事実から、グルカン合成酵素の 2 つのサ

図 2 ■ グルカン合成酵素のサブユニット構成

グルカン合成酵素は、膜内在性の触媒サブユニットであると思われる Fks1p/Fks2p と表在性の調節サブユニットである Rho1p からなっている。

ブユニットの遺伝子/蛋白質レベルでの同定がなされた (図 2)。これからは、触媒サブユニット/調節サブユニットとして同定された 2 つのサブユニットを用いて、グルカン合成酵素の活性調節の分子機序を記述することが可能になったのである。これら 2 つのサブユニット以外にサブユニットがあるのか否かは現在まだ不明であり、2 つのサブユニットの間の相互作用の詳細な解析を含め、解析をさらに進める必要がある。

グルカン合成酵素の活性調節の分子メカニズム

グルカン合成酵素の生化学的解析、およびその分子生物学的解析からはサブユニットが同定できた。2 つのサブユニットは細胞内においてどのような挙動をしているのであろうか。2 つのサブユニットの細胞内におけるダイナミックスについて、次に述べてみたい。

出芽酵母はその名の通り、出芽によって増殖する。出芽の位置はあるルールによって個々の細胞で決まっております。出芽開始点に、パッチ状のアクチン (アクチンパッチ) が局在している。芽の伸長の際にも終始芽の先端にアクチンパッチが局在している。アクチンパッチからは、アクチンフィラメントと呼ばれるケーブル状のアクチンが伸びていることが観察される。出芽した娘細胞が母細胞と同程度の大きさになると、間のくびれた部分が切断され、2 つの細胞となる。この時にはアクチンは、2 つの細胞の間の付け根の部分に局在している⁽¹⁵⁾。このアクチンパッチとほぼ同じ部位に、Rho1p GTPase が局在していることは大阪大学の高井のグループの研究によりすでに示されていた⁽¹⁰⁾。

Fks1p サブユニットに対する抗体を使い、細胞内でのグルカン合成酵素の局在を調べてみたところ、Fks1p は

細胞膜上の特定の部位に局在していた。芽が伸長を続けている間は芽の先端に、2 つの細胞が別れるときにはその付け根の部分に局在しており、Rho1p GTPase の局在とはほぼ重なっていた⁽¹²⁾。この局在部位は、芽の成長または細胞分裂が起こるために、積極的に細胞壁の新生が起こらねばならないところである。つまり、グルカン合成酵素は、本来細胞壁合成が活発であることが必要と考えられていたところに局在していることになる。

しかし、Fks1p 抗体を用いた局在の観察結果では、完全に Rho1p GTPase の局在部位と重ね合わせることはできなかった。Fks1p は、細胞膜上の局在とは別に細胞内にドット状にも局在していたのである。Fks1p, Fks2p は膜蛋白質であり、蛋白質の分泌経路を通ると仮定すると、細胞内に見えるドットは、小胞体やゴルジ体などの細胞内小器官であると考えられることができる。

この仮説を検証するために、出芽酵母で多数単離されている蛋白質分泌経路の変異株での Fks1p の局在を調べてみた。その結果、細胞内蛋白質輸送の止まる変異株では、Fks1p の芽の先端への局在が失われ、細胞内のみドット状の局在を示した。この結果から、膜内在性である Fks1 サブユニットは蛋白質の輸送経路を通して芽の先端に送られることがわかった。

では、Rho1p GTPase はどのように芽の先端に局在するのであろうか。Rho1p は、そのカルボキシル末端に翻訳後修飾の一種であるゲラニルゲラニル基の付加を受け、その結果として疎水性が増し膜へと移行することが知られている⁽¹⁶⁾。実際に、Fks1p が細胞内に蓄積する蛋白質輸送の変異株においても、Rho1p は細胞膜上に局在していた。すなわち、Fks1p サブユニットと Rho1p サブユニットは異なる輸送経路を介して芽の先端に局在し、両サブユニットが会合したときに活性をもったグルカン合成酵素複合体を形成するというモデルを提唱している (図 3)。

キーワード

rho GTPase 癌遺伝子として有名な *ras* に類似した構造をもつ蛋白質は、活性化型 (GTP 結合型) と不活性化型 (GDP 結合型) の変換により分子スイッチとして働いており、rho 型の GTPase はアクチン骨格系の制御に関与している。

GTPase 制御因子 GTPase の GTP/GDP 型の変換を制御する因子として、GTP 型への変換に必要な GEF、その変換を阻害する GDI、自身のもつ GTPase 活性を促進する GAP が知られている。

図 3 ■ グルカン合成酵素の2つのサブユニットの細胞内ダイナミクス

現在考えているモデルを示す。膜内在性である Fks1p/Fks2p は、小胞体、ゴルジ体を通して、輸送小胞上で Rho1p と会合し、グルカン合成酵素が活性化すると考えている。Rho1p は、カルボキシ末端のゲラニルゲラニル基付加により、膜へと局在化する。

では、Fks1p サブユニットと Rho1p サブユニットの会合はどこで起こるのだろうか。輸送の変異株では、Rho1 と Fks1 の局在が変化し、異なる部位に局在するようになり、グルカン合成酵素活性は低下しているものと予想される。輸送経路の中で、小胞体からゴルジ体への輸送、またゴルジ体内での輸送が停止する変異株では、予想通り、活性の顕著な低下がみられた。しかし、分泌小胞から細胞膜への輸送が止まる変異株では活性は低下していなかった。この結果は、分泌小胞上ではすでに、Fks1p と Rho1p が会合してグルカン合成酵素を活性化していると解釈できる。実際に、輸送小胞が多く含まれる画分には、ADP リボシル化を用いた検出法により Rho1p が含まれることが示されている⁽¹⁷⁾。しかし、抗体を用いた染色では、分泌小胞が蓄積する変異株でも Rho1p のいくぶんかは細胞膜上に局在しているので、Rho1p の一部が輸送小胞上の Fks1p と会合しているのではないかと考えている (図3)。

形態形成を制御する rho GTPase ファミリー

ここまで、Rho1p GTPase によるグルカン合成調節について述べてきたが、それ以外にも Rho1p GTPase は細胞内で多様な機能を果たしていることが最近わかってきた。酵母 Rho1p GTPase のターゲット分子が次々と報告され、現在までに3つのターゲットが同定されている(図4)。Rho1p GTPase は、グルカン合成酵素以外に、哺乳類のプロテインキナーゼ C に相同な蛋白質である Pkc1p キナーゼ^(18,19)、そして細胞質分裂に関与する Bni1 蛋白質に結合し⁽²⁰⁾、その活性を制御している。

図 4 ■ 出芽酵母 Rho1p GTPase のターゲットとその細胞内機能

グルカン合成酵素は直接的に、Pkc1p キナーゼは間接的に、細胞壁の合成を制御していると考えている。Bni1p と Pkc1p キナーゼは、協調してアクチン細胞骨格の制御を行なっていると思われる。

Pkc1p キナーゼは、Bck1p-Mkk1p/Mkk2p-Mpk1p といった一群の蛋白質キナーゼから構成される MAP キナーゼカスケードを制御しており、細胞壁合成を含む広範囲な遺伝子の発現調節に関与している⁽²¹⁾。大阪大学の高井のグループにより Rho1p に結合する蛋白質として単離された Bni1 蛋白質は、詳細な機能はわかっていないが、その細胞骨格系との関連が注目されており、遺伝学的解析から、Pkc1p キナーゼと協調して細胞骨格、特にアクチンの制御を行なっていることが示唆されている⁽²⁰⁾。すなわち、Rho1p GTPase は、グルカン合成酵素活性を制御することにより細胞の外から、また Pkc1p キナーゼと Bni1p を制御することにより細胞の内から、それぞれ細胞の形態を制御していると捉えることができる。

形態形成を制御している rho GTPase は Rho1p だけではない。増殖に必須なもう一つの rho GTPase として

Cdc42p が知られている⁽²²⁾。Cdc42p GTPase は、その温度感受性変異株の解析から、出芽を開始する最初の過程に必須であることが報告されている。すなわち、Cdc42 GTPase が機能を欠損した細胞は出芽することができずに、大きく丸くなってしまうのである。この時に、本来なら出芽開始位置に局在するアクチンパッチは、細胞膜全体に広がってしまっている。このような解析から、Cdc42p GTPase は、細胞の一点から出芽を開始するために必須な構成因子を集約させる役割を担っていると考えられる。一方、出芽する位置を決定しているのは、Rsr1p GTPase というやはり低分子量 GTPase に属する蛋白質である⁽²³⁾。

こうしてみると、出芽の過程には、時間的進行とともに複数の低分子量 GTPase が関与していることがわかる。これらの低分子量 GTPase の間には相互に関連があるのだろうか。現在までに、生化学的解析、遺伝学的解析によって、哺乳類の場合を含めて Rsr1p GTPase から Cdc42p GTPase へ、Cdc42p GTPase から Rho1p GTPase へと信号が伝達されるカスケードモデルが提唱されている⁽²⁴⁾。しかし、時間的経過から言えば、Cdc42p GTPase によって Rho1p GTPase が影響を受けるはずであるが、グルカン合成酵素活性を指標にした生化学的解析では、そのような知見は得られていない(Qadota と Ohya, 未発表)。この問題は、すなわち Rho1p GTPase を活性化型である GTP 型にする信号はどこから来るのか、という問題にも置き換えることができる。エレガントな分子遺伝学を駆使できる出芽酵母を用いた解析でこそ、以上のような rho GTPase 間の相互作用の問題が今後解き明かされるであろう。

抗真菌剤の開発への応用

真菌の形態形成を制御する機構の解明は、抗真菌剤の開発にも新たな道を開いた。現在、なお深在性真菌による感染は、エイズや癌により免疫機能の低下した患者にとってはきわめて深刻な問題である。従来の抗真菌剤の開発の一つの方向は、真菌と哺乳類細胞の違いである細胞壁をターゲットとしており、細胞壁合成酵素の生化学的アッセイを指標として薬剤のスクリーニングが行なわれていた。Rho1 GTPase によるグルカン合成酵素の活性調節という発見は、抗真菌剤開発のためのターゲットの数を飛躍的に増加させたと言っても過言ではない。現在までにサブユニットであることがわかっている Fks1p/Fks2p, Rho1p だけでなく、さらにそれぞれのサブユニットの生合成に関与する因子、そして特に Rho1p

GTPase については、その GTPase 活性を制御する因子群 (GEF, GAP, GDI)⁽²⁵⁾ などが抗真菌剤のターゲットとして注目を浴びることになった。

rho GTPase は、酵母などの真菌だけではなく、高等哺乳類細胞にも存在している。抗真菌剤として開発される Rho1p GTPase の機能を阻害する薬剤は、人体にも毒性をもつ可能性がある。酵母の rho GTPase とヒトの rho GTPase の違い、そしてそのターゲットおよび細胞内での機能の違いを勘案すると、Rho1p GTPase をターゲットとした新たな抗真菌剤開発の可能性を次のように考えることができる。

酵母 Rho1p とヒト rhoA は、アミノ酸残基にして 72% が同一であり、構造的によく似ている。酵母 *RHO1* 遺伝子は細胞増殖に必須であるので、その遺伝子欠損の致死性をヒト rhoA が相補できるか否かを調べることで、ヒトと酵母の rho GTPase の機能的相同性を調べることができる。事実、ヒト rhoA を発現させた酵母 *rho1* 破壊株は増殖が可能であったが、酵母 *RHO1* を破壊してヒト rhoA を発現させた株は、高温では増殖できなかった⁽⁹⁾。構造的には相同性があるにもかかわらず、ヒト rhoA は完全に酵母 Rho1p の代わりをすることはできなかったのである。

この機能的な違いは、約 200 アミノ酸からなる rho GTPase の中央部分のわずか 27 アミノ酸に起因することもわかった。つまり、ヒトと酵母の rho GTPase は基本的には同じ機能をもっているが、酵母などの真菌の中では、ヒトの rho GTPase は酵母のものに比べてわずかに機能が欠けているのである。また、ヒト rhoA を酵母 *RHO1* の代わりに発現させた酵母では、グルカン合成酵素活性が低下していたことから⁽²⁰⁾、ヒトの rho GTPase がもっていない機能の一つが、グルカン合成酵素の活性化であることが示唆される。したがって、Rho1p GTPase のグルカン合成酵素の活性化阻害が特異的な抗真菌剤によるならば、ヒト rho GTPase の活性には、影響を及ぼさないであろうことが予測できる。

それでは、哺乳類の rho GTPase はどのような機能を、どのようなターゲットを介して果たしているのだろうか。哺乳類の rho GTPase は現在までに 11 種知られており、酵母の Rho1p と高い相同性を有するのは、rhoA, B, C の 3 種である。ヒトの rho GTPase 自身の機能としては、マイクロインジェクションなどの研究から、細胞骨格の中でもアクチンの制御に関与していることがわかっている^(26,27)。酵母 Rho1p に相同性の高い哺乳類 rho GTPase のターゲットとしては、4 タイプの蛋白質 (プロテインキナーゼ、ホスファターゼ、アダプター

図 5 ■ 哺乳類 rhoA GTPase のターゲットとその予想される細胞内機能

哺乳類の RhoIp ホモログである rhoA は、様々なターゲットと相互作用する。ターゲットは、4つのクラスに分かれ、ROK、ミオシンホスファターゼ、PIP-5-キナーゼは、アクチン細胞骨格の制御に関与していることが知られている。PKN: プロテインキナーゼ N, ROK: rhoA 結合キナーゼ、PIP: ホスファチジルイノシトールリン酸

蛋白質、リピッドキナーゼ) が知られている (図 5)⁽²⁸⁾。ここで、ターゲットとしてあげたのは、基本的にはヒトの rho GTPase に結合する分子であり、細胞内の必須機能にすべてが関与しているのか否かは、これからの解析を待たねばならない。細胞内での機能の解析が行なわれている分子に関しては、アクチン細胞骨格の制御に関与していることがわかっている (図 5)。

現在、哺乳類の rho GTPase は、アクチン制御だけではなく、エンドサイトーシスなどの細胞内の様々な現象に関与していることも報告されているが⁽²⁶⁾、真菌における細胞壁合成制御と類似した機能は報告されておらず、グルカン合成酵素の触媒サブユニットと思われる Fks1p, Fks2p と同様な蛋白質も哺乳類では見つからない。したがって、ヒト rho GTPase の機能、およびターゲットの観点からも、rho GTPase をターゲットとした抗真菌剤の開発は可能であると思われる。

出芽酵母における細胞壁合成の研究は、形態形成の分子メカニズムの理解のために不可欠だけではなく、その成果は直ちに抗真菌剤の開発へと応用されることになるとと思われる。

*

出芽酵母の主細胞壁構成成分であるグルカンの合成酵素のサブユニットとしての Rho1 GTPase の役割を中心に、現在までに明らかになっているグルカン合成酵素の活性調節機構を述べてきた。これらの分子生物学的解析は新しい薬剤の開発にすぐにも応用されてゆくであろうことが予想される。最終的には、細胞の極性と、そ

れを介した細胞の形態形成の制御機構を rho GTPase ファミリーをキーワードとして解明することにより、細胞の“かたち”を制御する神秘的とさえいえる機構が分子レベルで解明されることを期待している。

最後に本稿の執筆の機会を与えて下さいました大阪大学医学部の高井義美教授に感謝いたします。

文 献

- 1) V.J. Cid, A. Duran, F. Rey, M.P. Snyder, C. Nombela & M. Sanchez : *Microbiol. Rev.*, **59**, 345 (1995).
- 2) E. Cabib & R. Roberts : *Ann. Rev. Biochem.*, **51**, 763 (1982).
- 3) M.S. Kang & E. Cabib : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 5808 (1986).
- 4) P.C. Mol, H. Park, J.T. Mullins & E. Cabib : *J. Biol. Chem.*, **269**, 31267 (1994).
- 5) S.B. Inoue, N. Takewaki, T. Takasuka, T. Mio, M. Adachi, Y. Fujii, C. Miyamoto, M. Arisawa, Y. Furuichi & T. Watanabe : *Eur. J. Biochem.*, **231**, 845 (1995).
- 6) C.M. Douglas, F. Foor, J.A. Marrinan, N. Morin, J.B. Nielsen, A.M. Dahl, P. Mazur, W. Baginsky, W. Li, M. El-Sherbeini, J.A. Clemas, S.M. Mandala, B.R. Frommer & M.B. Kurtz : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 12907 (1994).
- 7) C. Castro, J.C. Ribas, M.H. Valdivieso, R. Varona, F. Rey & A. Duran : *J. Bacteriol.*, **177**, 5732 (1995).
- 8) 門田裕志, 安楽泰宏, 大矢禎一: “第 11 回酵母合同シンポジウム「酵母研究のフロンティア——生命科学・医学・産業へのインパクト」”, 酵母細胞研究会, 1994, p. 33.
- 9) H. Qadota, Y. Anraku, D. Botstein & Y. Ohya : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 9317 (1994).
- 10) W. Yamochi, K. Tanaka, H. Nonaka, A. Maeda, T. Musha & Y. Takai : *J. Cell Biol.*, **125**, 1077 (1994).
- 11) S.B. Inoue, H. Qadota, M. Arisawa, Y. Anraku, T. Watanabe & Y. Ohya : *Cell Struct. Funct.*, **21**, 395 (1996).
- 12) H. Qadota, C.P. Python, S.B. Inoue, M. Arisawa, Y. Anraku, Y. Zheng, T. Watanabe, D.E. Levin & Y. Ohya : *Science*, **272**, 279 (1996).
- 13) J. Drgonová, T. Drgon, K. Tanaka, R. Kollár, G.-C. Chen, R.A. Ford, C.S. M. Chan, Y. Takai & E. Cabib : *Science*, **272**, 277 (1996).
- 14) P. Mazur & W. Baginsky : *J. Biol. Chem.*, **271**, 14604 (1996).
- 15) D.G. Drubin & W.J. Nelson : *Cell*, **84**, 335 (1996).
- 16) Y. Ohya, H. Qadota, Y. Anraku, J.R. Pringle & D. Botstein : *Mol. Biol. Cell*, **4**, 1017 (1993).
- 17) M. McCaffrey, J.S. Johnson, B. Goud, A.M. Myers, J. Rossier, M.R. Popoff, P. Madaule & P. Boquet : *J. Cell Biol.*, **115**, 309 (1991).
- 18) H. Nonaka, K. Tanaka, H. Hirano, T. Fujiwara, H. Kohno, M. Umikawa, A. Mino & Y. Takai : *EMBO J.*, **14**, 5931 (1995).
- 19) Y. Kamada, H. Qadota, C.P. Python, Y. Anraku, Y. Ohya & D.E. Levin : *J. Biol. Chem.*, **271**, 9193 (1996).
- 20) H. Kohno, K. Tanaka, A. Mino, M. Umikawa, H. Imamura, T. Fujiwara, Y. Fujita, K. Hotta, H. Qadota, T. Watanabe, Y. Ohya & Y. Takai : *EMBO J.*, **15**, 6060 (1996).
- 21) B. Errede & D.E. Levin : *Curr. Opin. Cell Biol.*, **5**, 254 (1993).
- 22) D.I. Johnson & J.R. Pringle : *J. Cell Biol.*, **111**, 143 (1990).

- 23) A. Bender & J.R. Pringle: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 9976 (1989).
 24) J. Chant & L. Stowers: *Cell*, 81, 1 (1995).
 25) M. S. Boguski & F. McCormick: *Nature*, 366, 643 (1993).
 26) Y. Takai, T. Sasaki, K. Tanaka & H. Nakanishi: *Trend. Bio. Sci.*, 20, 227 (1995).
 27) A.J. Ridley: *Curr. Opi. Genet. Dev.*, 5, 24 (1995).
 28) A.J. Ridley: *Curr. Biol.*, 6, 1256 (1996).

プロフィール

赤池 敏宏 (Toshihiro Akaike) 昭和21年7月20日生<略歴>昭和44年東京大学工学部合成化学科卒業/50年同大学大学院工学系研究科合成科学専攻博士課程修了/同年東京女子医科大学日本心臓血圧研究所助手/55年東京農工大学工学部助教授/平成2年東京工業大学生命理工学部教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>肝臓社会と医用高分子(人工肝臓, 肝炎, 肝臓形成, 肝疾患の遺伝子治療など)<趣味>読書, 歴史探訪旅行, 陶磁器・絵画鑑賞

赤塚 浩之 (Hiroyuki Akatsuka) 昭和40年3月12日生<略歴>1987年大阪大学工学部醸酵学科(現応用生物工学科)卒業/1989年同大学大学院工学研究科醸酵工学専攻修士課程修了/同年田辺製薬(株)応用生化学研究所(現医薬拓新研究所)勤務, 現在にいたる<研究テーマと抱負>ABC-トランスポーターによる物質輸送に関する研究に加え, 骨芽細胞の分化・成熟に関する研究に興味をもっている<趣味>旅行

穴澤 秀治 (Hideharu Anazawa) 昭和27年8月28日生<略歴>1977年東京大学農学部農芸化学科卒業/1982年同大学大学院農学系研究科博士課程修了(農博)/同年協和発酵工業(株)東京研究所勤務/1990~91年オランダ・アムステルダム自由大学生物学科博士研究員/1992年協和発酵工業(株)東京研究所主任研究員, 現在にいたる<研究テーマと抱負>遺伝子組換え技術を用いた物質生産, 生物固有の機能を取り出して実用化に結びつけること<趣味>ソフトボール, 低登山

海老沼宏安 (Hiroyasu Ebinuma) 昭和30年3月7日生<略歴>昭和53年東京大学農学部農芸生物学科卒業/59年同大学大学院農学系研究科博士課程修了/63年十條製紙(現日本製紙)(株)入社, 中央研究所勤務, 現在, 樹木工学研

究室室長<研究テーマと抱負>樹木の遺伝子工学とMATベクターの応用. MATベクターを日本独自の技術として, 世界へ普及させたい<趣味>スイミングスクールで1500~2000m泳ぐこと. 現在, 子供と競って音楽教室でピアノを習っています

大森 謙司 (Kenji Omori) 昭和32年2月17日生<略歴>1981年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修了/同年田辺製薬(株)応用生化学研究所(現医薬拓新研究所)勤務, 現在にいたる<研究テーマと抱負>真核生物における遺伝子転写制御に関する研究. 特に血管平滑筋細胞の形質転換とその遺伝子発現の変化について興味<趣味>ABC-トランスポーターに関する研究とフランス旅行

大矢 禎一 (Yoshikazu Ohya) 昭和34年9月21日生<略歴>1982年東京大学理学部植物学科卒業/1986年同大学理学部助手/1993年同大学大学院理学系研究科助教授, 現在にいたる. この間, 1991~93年米国スタンフォード大学医学部遺伝学教室留学<研究テーマと抱負>細胞周期にカップルした細胞の形態形成の機構<趣味>テニス

門田 裕志 (Hiroshi Qadota) 昭和43年2月8日生<略歴>1990年東京大学理学部植物学科卒業/1995年同大学大学院理学系研究科博士課程修了/同年学術振興会特別研究員, 現在にいたる<研究テーマと抱負>現在, 細胞壁合成による細胞形態の制御機構を分子生物学的に研究している<趣味>読書(特にSF), 音楽をきくこと(日本の女性ヴォーカリスト)

金丸 義敬 (Yoshihiro Kanamaru) 昭和22年11月16日生<略歴>昭和46年北海道大学理学部高分子学科卒業/52年同大学大学院農学研究科博士課程中退/同年岐阜大学農学部助手, その後,

助教授を経て, 平成3年同教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>乳タンパク質の生理機能<趣味>テニス

金本 龍平 (Ryuhei Kanamoto) 昭和27年4月22日生<略歴>1976年京都府立大学農学部農芸化学科卒業/1981年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻修了(農博)/同年東京慈恵会医科大学栄養学教室助手/1988~90年米国ウィスコンシン州立大学マッカードル癌研究所留学/1991年同大学講師/1994年京都府立大学農学部助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>タンパク質栄養が単に生体材料の給源としてだけではなく増殖シグナルとして作用するという仮説のもとに, タンパク質栄養に応答する増殖関連遺伝子を検索している<趣味>競泳

桑原 幹典 (Mikinori Kuwabara) 昭和18年4月26日生<略歴>昭和42年北海道大学理学部物理学科卒業/44年同大学大学院理学研究科修士課程修了/同年同大学獣医学部獣医放射線学講座助手/56年同助教授/平成8年同大学大学院獣医学研究科環境獣医学講座教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>放射線ならびにオキシラジカル誘発DNA損傷とその修復機構, 遺伝性ウシ白血球粘着不全症(BLAD)にみられるフリーラジカル生成異常. フリーラジカルに関係するものなら何でもやってみたい<趣味>学生や家族などとスキーや釣りに行くこと, 古代史に関する本を読むこと

相崎 弘幸 (Hiroyuki Sugisaki) 昭和24年3月28日生<略歴>昭和48年京都大学大学院理学研究科修士課程修了後, 同大学化学研究所文部技官教務職員, 同大学助手を経て, 助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>RNA編集の反応機構