

クラスリン依存性エンドサイトーシスは、  
後期エンドソーム リソソーム経路において K-Ras シグナルを誘導する

南谷武志

Ras タンパク質は、転写、翻訳、細胞増殖、細胞死など、広範囲な細胞プロセスに関わり、その変異体は癌化を引き起こすことが知られている。一方、Ras タンパク質は複数のアイソフォームを持ち、それぞれの局在部位は異なっている。また、Ras タンパク質はエンドサイトーシス経路で輸送が行われ、種々の作用を示すことも知られている。本論文では、KRas の示す主要なシグナル経路の1つである MAPK カスケードが、エンドサイトーシスによる輸送により調節されていることを示した。

### 紹介論文

**A clathrin-dependent pathway leads to KRas signaling on late endosomes en route to lysosomes**

Albert Lu, *et al.* & Oriol Bachs

Departament de Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Spain

*The Journal of Cell Biology* **184** (6), 863-879 (2009)

### 要旨

Ras タンパク質は分子 GTPase であり、細胞増殖や分化、アポトーシスのような重要な細胞機能の調節に関わる。Ras タンパク質の細胞内移行を理解することは、Ras シグナル経路を同定するために重要である。われわれは、KRas が、上皮細胞成長因子 EGF を引き金に、クラスリン依存性エンドサイトーシス経路を経由して、エンドソーム膜上へ移行することを報告する(カルモジュリン、PKC リン酸化に非依存的に)。初期エンドソームから KRas のみが選別され、後期エンドソーム、リソソームへと移行した(HRas、NRas は移行しない)。黄色蛍光タンパク融合 Raf1 と Raichu-KRas を用いて、われわれは初めて、後期エンドソームの Rab7 上にある活性型 KRas を *in vivo* で同定した。そして、これは Raf1 経由のシグナルを誘導することがわかった。また、後期エンドソーム上の p14-MP1 複合体と ERK 1/2 の活性化を同定した。リソソーム機能の抑制は後期エンドソームの MAPK シグナル発生を持続させた。総じて、本研究は KRas の細胞内移動とシグナル経路の新しい様相を明らかにし、細胞における Ras のコントロール機構に新しい光を流し込んだ。

### 参考文献

1. Malumbres, M. & M. Barbacid. 2003. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer*. 3 : 459-465.