

## プロテオミクスで明らかになった核膜孔複合体の翻訳後修飾による機能制御

小迫 英尊

核と細胞質の間の分子の移動において、唯一の通り道である核膜孔複合体は、約30種類のヌクレオポリンと呼ばれる構成因子が集合した超分子構造体である。プロテオミクスやイメージングの技術が著しく進展したことにより、核膜孔複合体の構成と翻訳後修飾に関してさまざまな知見が得られるようになった。すなわち多数のヌクレオポリンがグリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、SUMO化などの多種・多重な翻訳後修飾を受けていることが明らかになった。これらの修飾によってヌクレオポリンの集合、局在、安定性、輸送運搬体との相互作用などが制御され、核-細胞質間輸送システムやほかの細胞機能が調節されていると考えられる。

### 1. はじめに

真核細胞において核と細胞質は核膜によって隔てられており、核と細胞質の間の物質輸送はすべて核膜を貫通する核膜孔を通路としている。核膜孔には約30種類の構成因子（ヌクレオポリン）からなる、125MDaにも及ぶ筒状の巨大タンパク質複合体が存在する。この核膜孔複合体が複雑な秩序構造を形成することにより、約40kDa以上の分子の受動拡散に対してバリアとして機能しつつ、輸送運搬体による選択的かつ能動的な輸送システムを構築している。輸送運搬体と核膜孔複合体との相互作用を介した核-細胞質間の選択的分子輸送は、真核生物にとってさまざまな生命現象に関与する重要な細胞内プロセスの一つである。また核膜孔複合体は核-細胞質間輸送だけでなく、遺伝子発現やクロマチン構築にも関与しており<sup>1,2)</sup>、最近の研究によって細胞のがん化や分化、老化、さらには万能性との関連も明らかになってきた<sup>3,4)</sup>。

核膜孔複合体はその巨大さと複雑さ、動的でフレキシブルな構造のために研究が遅れていたが、最近の一分子観察・超解像顕微鏡・低温電子断層撮影といったイメージング解析やプロテオミクス解析などの技術革新によって、急速に構造と機能の解明が進んでいる<sup>5)</sup>。特にプロテオミクス解析技術においては、多くの試料調製法が開発され、液体クロマトグラフィーおよび質量分析装置が飛躍的に進歩したことにより、多様な生物種で核膜孔複合体の構成因子がほぼすべて同定され<sup>6)</sup>、各因子間の相互作用部位<sup>7)</sup>および存在量比<sup>8)</sup>が明らかになった。さらに細胞内におけるさまざまな翻訳後修飾を受けたタンパク質の大規模同定や定量を目的としたプロテオミクス解析の結果、多くのヌクレオポリンが修飾されていることが判明した。本稿ではヌクレオポリンのさまざまな修飾による核-細胞質間輸送などの調節機構について解説する。

### 2. 核膜孔複合体の構造と機能

ヒト培養細胞には1個の核あたり約3000個の核膜孔が存在する。個々の核膜孔複合体は8回対称の筒状の構造体であり、その外径は100nm程度である。進化的に保存された約30種類のヌクレオポリンはその大きさ（XY kDa）によって“NupXY”と呼ばれることが多く、数種類のサブ複合体をまず形成する。そして1000個ほどのヌクレオポリンが集合することで1個の核膜孔複合体が形成される（図1A）。Nup93サブ複合体とNup107サブ複合体は核膜孔の

徳島大学藤井節郎記念医科学センター細胞情報学分野（〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15）

**Proteomic analyses reveal regulation of the nuclear pore complex by post-translational modifications**

**Hidetaka Kosako** (Division of Cell Signaling, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, 3-18-15 Kuramotocho, Tokushima 770-8503, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2015.870049

© 2015 公益社団法人日本生化学会

外周部に位置し、骨組みの役割を果たしている。Hetzerらはラット全体を安定同位体元素 $^{15}\text{N}$ でパルスチェイス標識した後、回収した組織をプロテオミクス解析することにより、脳においてNup93サブ複合体とNup107サブ複合体を構成するいくつかのヌクレオポリンがきわめて安定に維持されることを明らかにした<sup>9)</sup>。これらのヌクレオポリンは代謝回転(ターンオーバー)が非常に遅いため、加齢とともにさまざまなダメージを受けると核膜孔複合体の機能が低下し、細胞の老化につながる事が示唆されている<sup>10)</sup>。

核膜孔複合体を構成する約30種類のヌクレオポリンのうち、約1/3はFGリピート領域(疎水的なフェニルアラニン-グリシン配列が親水性アミノ酸に富むリンカー配列をはさんで繰り返す領域)を有するためにFGヌクレオポリンと呼ばれる(図1A)。FGリピート領域は特定の高次構造を持たない天然変性領域であり、核膜孔の中央部で互いにフレキシブルに相互作用することによってメッシュ状に配置され、分子ふるいとして機能する。さらにFGリ

ピート領域が輸送運搬体と特異的かつ一過的に疎水性相互作用することによって選択的な核-細胞質間輸送を可能にしている(図1B)。核膜孔複合体の内部でFGヌクレオポリンが受動拡散に対してバリアとして機能しつつ、輸送運搬体を選択的かつ効率的に通過させる分子メカニズムについてはいくつかのモデルが提唱されている<sup>11)</sup>。

### 3. グリコシル化

いくつかのヌクレオポリンが糖タンパク質であることは古くから報告されていた<sup>12)</sup>。特にセリンまたはトレオニン残基へのO-GlcNAc(O結合型N-アセチルグルコサミン)修飾は核膜孔を中心に細胞内で広く認められ、ほかのグリコシル化が主に細胞外タンパク質に起こると対照的である<sup>13)</sup>。なお、O-GlcNAc修飾を認識するモノクローナル抗体RL2は現在も汎用されているが、もともとラット肝臓由来の核膜孔複合体画分を抗原として作製されたものである<sup>14)</sup>。細胞内において複数のFGヌクレオポリンが高度にO-GlcNAc化されているため、N-アセチルグルコサミンなどに結合するWGA(コムギ胚芽レクチン)を細胞核に加えると輸送運搬体による核-細胞質間輸送が阻害されることが知られている<sup>15)</sup>。

O-GlcNAc修飾は可逆的な反応であり、OGT(O-GlcNAc transferase)とOGA(O-GlcNAcase)のバランスによって規定される<sup>16)</sup>。近年のプロテオミクス解析により、さまざまな細胞内タンパク質においてO-GlcNAc化される部位がリン酸化部位と同一または近接していることが判明したため、O-GlcNAc化とリン酸化が互いに拮抗または協調してタンパク質の機能を制御すると考えられている(図2)<sup>17)</sup>。しかしながらO-GlcNAc化によるヌクレオポリンの生理機能の制御についてはいまだ不明な点が多い。GörllichらはFGヌクレオポリンを*in vitro*でゲル化して核膜孔の内部環境を模倣し、輸送運搬体などの浸透を測定することにより、FGヌクレオポリンのO-GlcNAc化が核膜孔での透過性を調節することを示唆した<sup>18)</sup>。また一部のヌクレオポリンがO-GlcNAc化されることによって細胞内で安定化することも報告されている<sup>19)</sup>。次節で述べるヌクレオポリン

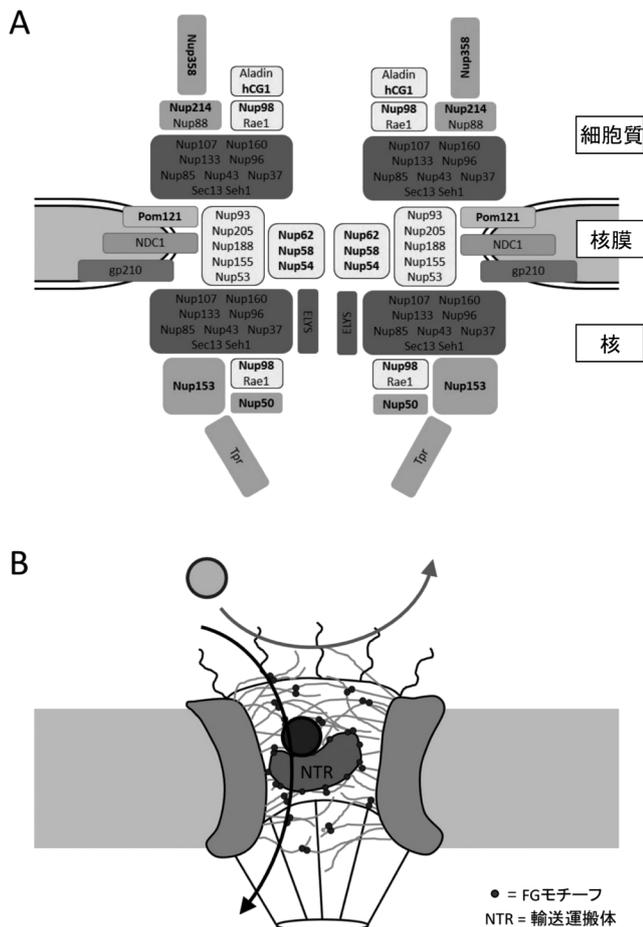


図1 ヒトの核膜孔複合体の分子構成と機能 (A) 核膜孔複合体におけるヌクレオポリンの配置図。FGヌクレオポリンは太字で示した。(B) 核膜孔の中央部はフレキシブルなFGリピート領域で満たされており、40kDaを超える分子は受動拡散による通過ができない。一方で輸送運搬体(nuclear transport receptor: NTR)と結合した積荷タンパク質は、FGリピートと輸送運搬体との疎水性相互作用によって核膜孔を通過することができる。

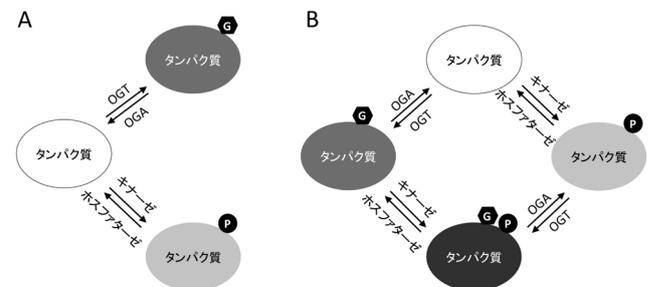


図2 O-GlcNAc化とリン酸化のクロストーク (A) タンパク質の同一のセリン/トレオニン残基がO-GlcNAc化およびリン酸化される場合。(B) タンパク質の近接した2か所のセリン/トレオニン残基がO-GlcNAc化およびリン酸化される場合。

のリン酸化とのクロストークの可能性も含め、さらなる検討が必要と考えられる。

#### 4. リン酸化

##### 1) 分裂期におけるヌクレオポリンのリン酸化

高等真核生物において、分裂前期に核膜が崩壊するのに伴い、核膜孔複合体も解体され、分裂終期になると核膜とともに再形成される。分裂期に多くのヌクレオポリンが高度にリン酸化されることは古くから知られており<sup>20)</sup>、核膜孔複合体の解体に関与することが推測されていた。筆者らはNup50のリン酸化を特異的に認識する抗体を作製し、免疫細胞染色を行うことにより、分裂期細胞でのみリン酸化Nup50が細胞全体に分布しているようすを観察した(図3)。最近になってセミインタクト細胞(界面活性剤ジギトニンにより、核膜は正常だが、細胞膜には穴が開いた細胞)を用いたアッセイ系において、分裂期に活性化するCdk1とNekファミリーキナーゼによって核膜孔複合体の解体が起こることが示された<sup>21)</sup>。さらにヌクレオポリンの一つであるNup98の分裂期における多数のリン酸化部位がプロテオミクス技術によって同定された。これらの部位をすべてアラニンに置換すると核膜孔複合体の解体が遅延したことから<sup>21)</sup>、Nup98の分裂期におけるリン酸化が特に重要であると考えられた。またBeckらは分裂期細胞からNup107サブ複合体を精製し、そのリン酸化部位を高性能質量分析装置によって同定して構造モデルにマップしたところ、別のサブ複合体との相互作用領域にリン酸化部位が集中していることを報告した<sup>7)</sup>。したがってこれらのリン酸化が分裂期におけるサブ複合体間の相互作用を阻害することにより、核膜孔複合体の解体に関与していると考えられることができる。

##### 2) FGヌクレオポリンのリン酸化による輸送運搬体との相互作用の制御

これまで筆者らは、プロテインキナーゼの基質を大規模

に同定するための新たなリン酸化プロテオミクス解析法を開発してきた<sup>22,23)</sup>。そしてERK/MAPキナーゼを対象とすることにより、新規ERK基質を多数同定した。その中に含まれていたFGヌクレオポリンであるNup50, Nup153およびNup214に注目して機能解析を行った(図4A, B)。その結果、これら3種類のFGヌクレオポリンのFGリピート領域がERKによってリン酸化されると、輸送運搬体の一つであるインポーティン $\beta$ との結合能が特異的に抑制されることを見いだした<sup>24)</sup>。さらにERKによってFGヌクレオポリンをリン酸化させたセミインタクト細胞を調製したところ、*in vitro*でのインポーティン $\beta$ の核内移行が有意に抑制されることが判明した。したがってFGリピート領域がERKによってリン酸化されると輸送運搬体との疎水性相互作用が阻害され、輸送運搬体の核膜孔の通過が抑制されるというモデルが考えられた(図4C)。

近年、いくつかのFGヌクレオポリンがDNA損傷<sup>25)</sup>や酸化ストレス<sup>26)</sup>、ウイルス感染<sup>27)</sup>などによってリン酸化されることが報告された。これらのリン酸化に伴って輸送運搬体による核内移行が抑制されることが一部の報告では観察されている。一方Luらは、Aktキナーゼによってリン酸化されたNup153は輸送運搬体の一つであるエクスポートイン5との結合が増強し、マイクロRNAの核外移行を促進することを報告した<sup>28)</sup>。したがってさまざまなシグナル伝達系のキナーゼがFGヌクレオポリンをリン酸化することにより、核-細胞質間輸送システムを制御している可能性がある<sup>29,30)</sup>。

##### 3) Tprのリン酸化

Tprは核膜孔複合体の核質側のバスケット構造を構成する非FGヌクレオポリンであり、特定のRNAの核外移行やクロマチン構築、分裂期における紡錘体チェックポイントを制御することが知られている。ERK基質を同定するための複数のプロテオミクス解析から、TprがERKの主要な細胞内基質の一つであることが明らかとなった<sup>31)</sup>。ERKによってリン酸化されたTprはERKとの結合が増強するた

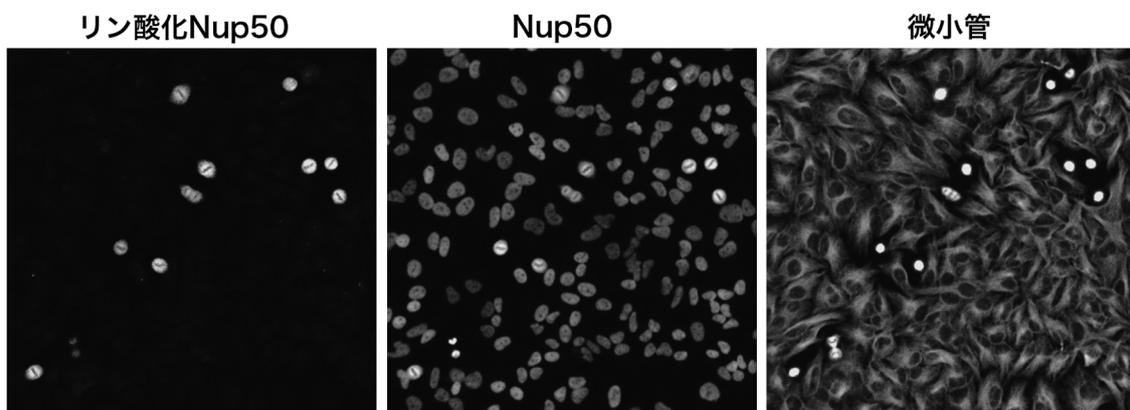
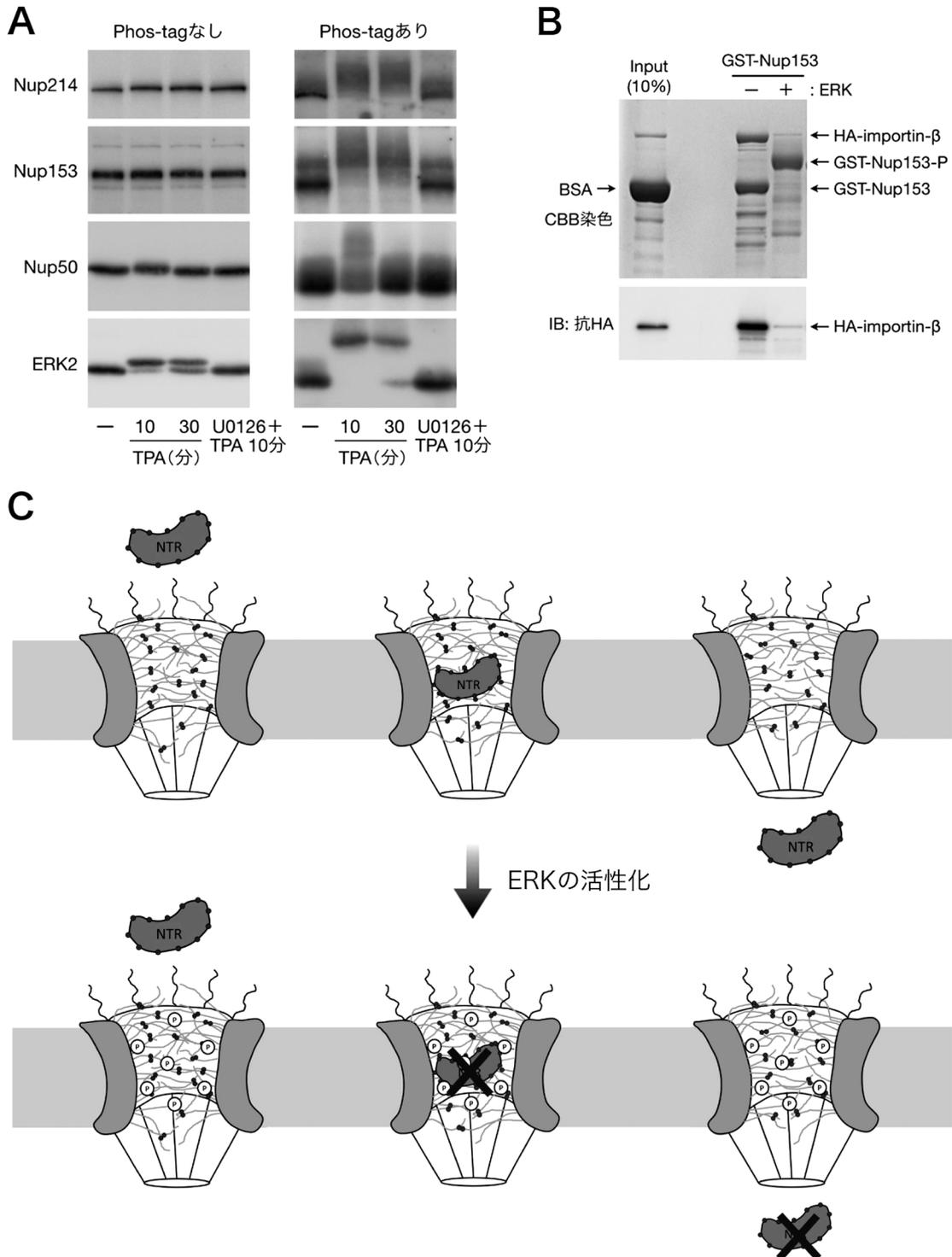


図3 分裂期におけるNup50のリン酸化  
Nup50の221番目のセリンのリン酸化を特異的に認識する抗体(左)、Nup50に対する抗体(中央)、および $\alpha$ -チューブリンに対する抗体(右)でHeLa細胞を三重染色した。

め、ERKの核内移行を促進し、核膜孔においてERKの足場として機能するというモデルが報告されている<sup>32)</sup>。またごく最近、TprがCdk1によってERKとは異なる部位で

リン酸化され、紡錘体チェックポイント因子Mad1との結合が調節されることで細胞分裂に関与することも報告された<sup>33)</sup>。



**図4** ERKによるFGスクレオポリンのリン酸化は輸送運搬体との相互作用を阻害する  
 (A) TPA (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate) 刺激したHeLa細胞の抽出液をPhos-tagのMn<sup>2+</sup>錯体を含むゲルと含まないゲルでSDS-PAGEした後、Nup214、Nup153、Nup50およびERK2 (extracellular signal-regulated kinase 2) に対する抗体でウェスタンブロットした<sup>50)</sup>。(B) リン酸化されていない、またはERKによってリン酸化された部分長(228~611)のNup153をGST(グルタチオンS-トランスフェラーゼ)を介してビーズに固相化した後、HAタグ付きのインポートインβのプルダウンアッセイを行った。(C) ERKの活性化によって核膜孔内のFGリピート領域がリン酸化されると輸送運搬体とFGリピートの相互作用が阻害され、輸送運搬体の通過が抑制されることが考えられる。

## 5. ユビキチン化

近年、細胞内におけるユビキチン化部位を大規模に同定するためのプロテオミクス解析により、多数のヌクレオポリンがユビキチン化されることが判明した<sup>34, 35)</sup>。ヌクレオポリンのユビキチン化の生理的意義についてはいくつかの報告がある。Fontouraらは、Nup96が分裂期にユビキチン-プロテアソーム経路によって特異的に分解されることにより、細胞周期の進行を調節していることを見いだした<sup>36)</sup>。Nup96の発現量を低下させた細胞では、G2期においてサイクリンD3などの細胞周期の制御因子をコードするmRNAが核外輸送されにくくなっていた。またDargemontらは、出芽酵母においてNup159 (ヒトNup214のホモログであり、核膜孔複合体の細胞質側に位置するFGヌクレオポリン)のモノユビキチン化がダイニンの核膜孔へのリクルートを制御しており、分裂期における核の分離に関与することを明らかにした<sup>37)</sup>。ほかのヌクレオポリンのユビキチン化も細胞内で何らかの役割を担っていると考えられる。

## 6. SUMO化

SUMO (small ubiquitin-like modifier) はユビキチンと構造がよく似た約100アミノ酸の低分子量タンパク質であり、GTP型とGDP型のRanのサイクルを制御するRanGAP1 (Ran GTPase-activating protein 1) で初めてSUMO化が報告された<sup>38)</sup>。またNup358はGTP型Ranと結合するタンパク質として同定されたことからRanBP2 (Ran-binding protein 2) と呼ばれ<sup>39)</sup>、核膜孔複合体の細胞質側のフィラメント構造を構成するFGヌクレオポリンである (図1A)。MelchiorらはNup358がSUMO化されたRanGAP1と結合し<sup>40)</sup>、さらにSUMO化のE3リガーゼとして機能することを明らかにした (図5)<sup>41, 42)</sup>。核膜孔を細胞質側へ通過してきた輸送運搬体とGTP型Ranの複合体は、細胞質フィラメントにおいてSUMO化RanGAP1によってGDP型Ranへ変換され、複合体の解離が起こると考えられる。こ

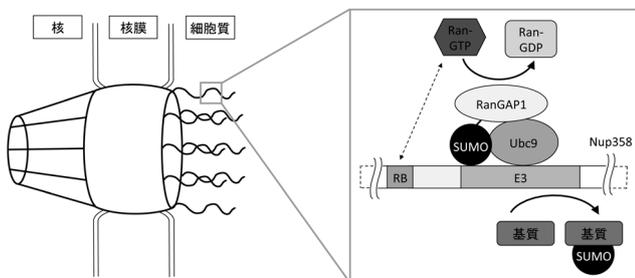


図5 Nup358はSUMO化のE3リガーゼである  
核膜孔複合体の細胞質フィラメントを構成するNup358はRan結合ドメイン (RB) とSUMO化のE3リガーゼドメイン (E3) を持つ。E3ドメインでSUMO化されたRanGAP1およびE2結合酵素Ubc9と結合することにより、RanのGTP型からGDP型への変換と標的基質のSUMO化を引き起こす。

のような核膜孔複合体の直近でのRanの制御機構は効率的な核-細胞質間輸送に重要な役割を果たしていると思われる。

一方で核膜孔複合体の核質側に位置するNup153は、脱SUMO化酵素であるSENPIおよびSENPI2と結合することが知られている<sup>43)</sup>。したがって積荷タンパク質が核膜孔を通過する際にSUMO化と脱SUMO化を両端側で受けている可能性が推測される。Ullmanらは、SENPIとSENPI2をともにノックダウンした細胞ではさまざまなヌクレオポリンの局在異常や発現低下が認められ、特定の積荷タンパク質の核内移行の速度が低下することを報告した<sup>44)</sup>。最近のSUMO化部位を大規模に同定するためのプロテオミクス解析の結果、複数のヌクレオポリンがSUMO化されることが明らかになった<sup>45)</sup>。ヌクレオポリンのSUMO化は核膜孔複合体の正常な集合と機能に重要な役割を果たしている可能性がある。

## 7. おわりに

これまで核-細胞質間輸送システムの制御に関する研究は、STATファミリーやNF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B複合体のリン酸化やユビキチン化など、個々の積荷タンパク質の翻訳後修飾による制御に焦点が当てられてきた。本稿で述べたように、核膜孔複合体のさまざまな翻訳後修飾が見いだされたことにより、新たな輸送制御の仕組みが今後明らかになると思われる。今回紹介した修飾以外にも、多数のヌクレオポリンのアセチル化<sup>46)</sup>やメチル化<sup>47)</sup>がプロテオミクス解析によって見いだされているが、その機能的意義は現在のところ不明である。またアポトーシスにおいて核膜孔におけるバリア機能が破壊されることが知られているが<sup>48)</sup>、カスパーゼによる特定のヌクレオポリンの限定分解が関与する可能性が指摘されている<sup>49)</sup>。

以上のように、さまざまなヌクレオポリンが多種・多重的な翻訳後修飾を受けていることから、細胞内にはヒストンコードに加えて、「ヌクレオポリンコード」が存在する可能性がある。修飾ヌクレオポリンによる核膜孔における核-細胞質間輸送の制御機構を調べるには、イメージングなどのさらなる技術開発が必要であり、今後の進展を期待したい。

## 謝辞

本稿執筆にご協力いただきました、岩田真由美、河野恵の両氏に感謝いたします。また本稿で紹介した筆者らの研究は、学内外の共同研究者の皆様、特に理化学研究所の今本尚子博士と小瀬真吾博士、熊本大学発生医学研究所の谷直紀博士のご尽力により発展してきたものです。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Xylourgidis, N. & Fornerod, M. (2009) *Dev. Cell*, **17**, 617–625.
- 2) Raices, M. & D'Angelo, M.A. (2012) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 687–699.
- 3) Chow, K.-H., Factor, R.E., & Ullman, K.S. (2012) *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 196–209.
- 4) Yang, J., Cai, N., Yi, F., Liu, G.-H., Qu, J., & Izipisua Belmonte, J.C. (2014) *Trends Mol. Med.*, **20**, 1–7.
- 5) Adams, R.L. & Wenthe, S.R. (2013) *Cell*, **152**, 1218–1221.
- 6) Field, M.C., Koreny, L., & Rout, M.P. (2014) *Traffic*, **15**, 141–156.
- 7) Bui, K.H., von Appen, A., DiGiulio, A.L., Ori, A., Sparks, L., Mackmull, M.-T., Bock, T., Hagen, W., Andrés-Pons, A., Glavy, J.S., & Beck, M. (2013) *Cell*, **155**, 1233–1243.
- 8) Ori, A., Banterle, N., Iskar, M., Andres-Pons, A., Escher, C., Bui, H.K., Sparks, L., Solis-Mezarino, V., Rinner, O., Bork, P., Lemke, E.A., & Beck, M. (2013) *Mol. Syst. Biol.*, **9**, 648.
- 9) Toyama, B.H., Savas, J.N., Park, S.K., Harris, M.S., Ingolia, N.T., Yates, J.R. III, & Hetzer, M.W. (2013) *Cell*, **154**, 971–982.
- 10) D'Angelo, M.A., Raices, M., Panowski, S.H., & Hetzer, M.W. (2009) *Cell*, **136**, 284–295.
- 11) Tran, E.J., King, M.C., & Corbett, A.H. (2014) *Biochim. Biophys. Acta*, **1843**, 2784–2795.
- 12) Gerace, L., Ottaviano, Y., & Kondor-Koch, C. (1982) *J. Cell Biol.*, **95**, 826–837.
- 13) Li, B. & Kohler, J.J. (2014) *Traffic*, **15**, 347–361.
- 14) Snow, C.M., Senior, A., & Gerace, L. (1987) *J. Cell Biol.*, **104**, 1143–1156.
- 15) Yoneda, Y., Imamoto-Sonobe, N., Yamaizumi, M., & Uchida, T. (1987) *Exp. Cell Res.*, **173**, 586–595.
- 16) Hart, G.W., Housley, M.P., & Slawson, C. (2007) *Nature*, **446**, 1017–1022.
- 17) Wang, Z., Udeshi, N.D., Slawson, C., Compton, P.D., Sakabe, K., Cheung, W.D., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., & Hart, G.W. (2010) *Sci. Signal*, **3**, ra2.
- 18) Labokha, A.A., Gradmann, S., Frey, S., Hülsmann, B.B., Urlaub, H., Baldus, M., & Görlich, D. (2013) *EMBO J.*, **32**, 204–218.
- 19) Mizuguchi-Hata, C., Ogawa, Y., Oka, M., & Yoneda, Y. (2013) *Biochim. Biophys. Acta*, **1833**, 2682–2689.
- 20) Macaulay, C., Meier, E., & Forbes, D.J. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 254–262.
- 21) Laurell, E., Beck, K., Krupina, K., Theerthagiri, G., Bodenmiller, B., Horvath, P., Aebersold, R., Antonin, W., & Kutay, U. (2011) *Cell*, **144**, 539–550.
- 22) Kosako, H. & Nagano, K. (2011) *Expert Rev. Proteomics*, **8**, 81–94.
- 23) 小迫英尊 (2011) 生化学, **83**, 1122–1127.
- 24) Kosako, H., Yamaguchi, N., Aranami, C., Ushiyama, M., Kose, S., Imamoto, N., Taniguchi, H., Nishida, E., & Hattori, S. (2009) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **16**, 1026–1035.
- 25) Smolka, M.B., Albuquerque, C.P., Chen, S.-H., & Zhou, H. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10364–10369.
- 26) Kodiha, M., Tran, D., Morogan, A., Qian, C., & Stochaj, U. (2009) *PLoS ONE*, **4**, e8420.
- 27) Porter, F.W. & Palmenberg, A.C. (2009) *J. Virol.*, **83**, 1941–1951.
- 28) Wan, G., Zhang, X., Langley, R.R., Liu, Y., Hu, X., Han, C., Peng, G., Ellis, L.M., Jones, S.N., & Lu, X. (2013) *Cell Reports*, **3**, 2100–2112.
- 29) Kodiha, M., Crampton, N., Shrivastava, S., Umar, R., & Stochaj, U. (2010) *Nucleus*, **1**, 237–244.
- 30) Kosako, H. & Imamoto, N. (2010) *Nucleus*, **1**, 309–313.
- 31) Allen, J.J., Li, M., Brinkworth, C.S., Paulson, J.L., Wang, D., Hübner, A., Chou, W.H., Davis, R.J., Burlingame, A.L., Messing, R.O., Katayama, C.D., Hedrick, S.M., & Shokat, K.M. (2007) *Nat. Methods*, **4**, 511–516.
- 32) Vomastek, T., Iwanicki, M.P., Burack, W.R., Tiwari, D., Kumar, D., Parsons, J.T., Weber, M.J., & Nandicoori, V.K. (2008) *Mol. Cell Biol.*, **28**, 6954–6966.
- 33) Rajanala, K., Sarkar, A., Jhingan, G.D., Priyadarshini, R., Jalan, M., Sengupta, S., & Nandicoori, V.K. (2014) *J. Cell Sci.*, **127**, 3505–3520.
- 34) Kim, W., Bennett, E.J., Huttlin, E.L., Guo, A., Li, J., Possemato, A., Sowa, M.E., Rad, R., Rush, J., Comb, M.J., Harper, J.W., & Gygi, S.P. (2011) *Mol. Cell*, **44**, 325–340.
- 35) Wagner, S.A., Beli, P., Weinert, B.T., Nielsen, M.L., Cox, J., Mann, M., & Choudhary, C. (2011) *Mol. Cell. Proteomics*, **10**, M111.
- 36) Chakraborty, P., Wang, Y., Wei, J.-H., van Deursen, J., Yu, H., Malureanu, L., Dasso, M., Forbes, D.J., Levy, D.E., Seemann, J., & Fontoura, B.M.A. (2008) *Dev. Cell*, **15**, 657–667.
- 37) Hayakawa, A., Babour, A., Sengmanivong, L., & Dargemont, C. (2012) *J. Cell Biol.*, **196**, 19–27.
- 38) Matunis, M.J., Coutavas, E., & Blobel, G. (1996) *J. Cell Biol.*, **135**, 1457–1470.
- 39) Yokoyama, N., Hayashi, N., Seki, T., Panté, N., Ohba, T., Nishii, K., Kuma, K., Hayashida, T., Miyata, T., Aebi, U., Fukui, M., & Nishimoto, T. (1995) *Nature*, **376**, 184–188.
- 40) Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., & Melchior, F. (1997) *Cell*, **88**, 97–107.
- 41) Pichler, A., Gast, A., Seeler, J.S., Dejean, A., & Melchior, F. (2002) *Cell*, **108**, 109–120.
- 42) Werner, A., Flotho, A., & Melchior, F. (2012) *Mol. Cell*, **46**, 287–298.
- 43) Palancade, B. & Doye, V. (2008) *Trends Cell Biol.*, **18**, 174–183.
- 44) Chow, K.-H., Elgort, S., Dasso, M., Powers, M.A., & Ullman, K.S. (2014) *Mol. Biol. Cell*, **25**, 160–168.
- 45) Hendriks, I.A., D'Souza, R.C.J., Yang, B., Verlaan-de Vries, M., Mann, M., & Vertegaal, A.C.O. (2014) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **21**, 927–936.
- 46) Choudhary, C., Kumar, C., Gnad, F., Nielsen, M.L., Rehman, M., Walther, T.C., Olsen, J.V., & Mann, M. (2009) *Science*, **325**, 834–840.
- 47) Guo, A., Gu, H., Zhou, J., Mulhern, D., Wang, Y., Lee, K.A., Yang, V., Aguiar, M., Kornhauser, J., Jia, X., Ren, J., Beausoleil, S.A., Silva, J.C., Vemulapalli, V., Bedford, M.T., & Comb, M.J. (2014) *Mol. Cell. Proteomics*, **13**, 372–387.
- 48) Faleiro, L. & Lazebnik, Y. (2000) *J. Cell Biol.*, **151**, 951–960.
- 49) Patre, M., Tabbert, A., Hermann, D., Walczak, H., Rackwitz, H.-R., Cordes, V.C., & Ferrando-May, E. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 1296–1304.
- 50) Kosako, H. (2009) *Nat. Protoc. (Protoc. Exch.)*, doi:10.1038/nprot.2009.170.

## 著者寸描

## ●小迫 英尊 (こさこ ひでたか)



徳島大学藤井節郎記念医科学センター細胞情報学分野教授。博士(理学)。

■略歴 1968年東京都に生る。91年東京大学理学部生物化学科卒業。96年同大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了。96年愛知県がんセンター研究所研究員。2000年東京大学大学院医学系研究科助手。02年東京大学医科学研究所助手(後に助教)相当。08年徳島大学疾患酵

素学研究センター准教授。14年1月徳島大学藤井節郎記念医科学センター特任教授。14年10月より現職。

■研究テーマと抱負 プロテオミクス, イメージング, 相互作用解析技術などを活用して, 様々な細胞内シグナル伝達経路, 特に核-細胞質間輸送システムの制御機構を深く理解したいと考えています。

## ■ウェブサイト

<http://www.tokushima-u.ac.jp/fujii/research/cytology/>

■趣味 写真撮影, スキー, 映画鑑賞, 外食。