

# 増殖・分化を制御するシグナル伝達の分子機構

松本 邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科教授)  
(1951年12月8日生 49才)

1976年 大阪大学大学院工学研究科  
発酵工学専攻修士課程修了  
1977年 鳥取大学工学部工業化学科助手

1985年 米国 DNAX 分子生物研究所  
主任研究員  
1990年 名古屋大学理学部分子生物学科教授  
1996年 名古屋大学大学院理学研究科教授

## 業績の概要

生物個体の誕生から死までを制御する仕組みを理解することは、現代生物学の重要な研究課題である。この理解のうえで細胞の増殖・分化制御の解明は中心的テーマの一つである。細胞の増殖・分化は、様々な外界のシグナルにより制御されているが、これらの細胞外シグナルは細胞膜にある受容体によって認識された後、細胞内シグナル伝達経路を経て核内に到達し、細胞応答を引き起こす。また、正常な細胞は外界のシグナルに応答して増殖・分化を行うことが厳密に調節されているが、このシグナル伝達の調節に異常が起こると細胞はガン化する。従って、増殖・分化を制御するシグナル伝達機構の解析は、細胞のガン化の機構解明にも大きく寄与することが期待される。増殖・分化を制御する細胞内シグナル伝達機構では、セカンドメッセンジャー、蛋白質リン酸化酵素、GTP-結合蛋白質などが基本因子となっている。松本博士は酵母をモデル生物として、増殖・分化制御に関するシグナル伝達経路の解明を行った。まず、酵母の細胞増殖制御におけるセカンドメッセンジャー、サイクリック-AMP(cAMP) 経路の全容を明らかにし、この研究はその後 Wigler 博士との共同研究による『酵母の RAS ガン遺伝子産物のターゲットは cAMP 合成酵素アデニル酸シクラーゼである』という画期的な発見に発展した。さらに、酵母の分化因子、性フェロモンによる増殖・分化の制御機構の解明を行い、酵母フェロモンによるシグナル伝達系が、動物細胞のホルモンシグナル伝達系と同様に、GTP-結合蛋白質と蛋白質リン酸化酵素により制御されることを明らかにした。現在、これらの GTP-結合蛋白質、蛋白質リン酸化酵素によるシグナル伝達機構は、動物細胞におけるモデル系となっている。このように、松本博士は真核生物の増殖・分化の制御機構において、酵母と動物細胞で共通の因子が使われているという基本概念を確立し、これらの研究成果は国際的に高く評価されている。

次に、松本博士はこの基本概念を発展させ、『酵母のシグナル伝達系を利用した動物細胞遺伝子の分離』という新しい分子遺伝学的手法を開発した。この方法により、動物細胞において増殖・分化の制御に関する重要な因子を次々に同定した。さらに、発生・分化の制御に関する因子の分離にも成功し、全く未知であった発生・分化を制御するシグナル伝達経路の解明へと研究が展開している。また、発生・分化の解明において重要なモデル生物である線虫やショウジョウバエの系にも先の手法を適用し、線虫、ショウジョウバエのシグナル伝達系に関する因子の分離に成功している。現在、これらの因子が線虫、ショウジョウバエにおいて、発生・分化、及び神経系の制御に関与することが明らかとなり、これらの研究成果は高等脊椎動物の発生過程における形態形成プログラムの解明と将来のガン治療に大きく貢献するものと期待されている。

## 参考論文

1. Nishiwaki, K., Hisamoto, N. and Matsumoto, K.: A metalloprotease disintegrin that controls cell migration in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 288: 2205-2208 (2000).
2. Ninomiya-Tsuji, J., Kishimoto, K., Hiyama, A., Inoue, J., Cao, Z. and Matsumoto, K.: The kinase TAK1 can activate the NIK-I $\kappa$ B as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. *Nature*, 398: 252-256 (1999).
3. Meneghini, M., Ishitani, T., Carter, C., Hisamoto, N., Ninomiya-Tsuji, J., Thorpe, J., Matsumoto, K. and Bowerman, B.: MAP kinase and Wnt pathways converge to downregulate an HMG-domain repressor in *C. elegans*. *Nature*, 399: 793-797 (1999).
4. Ishitani, T., Ninomiya-Tsuji, J., Nagai, S., Nishita, M., Meneghini, M., Barker, N., Waterman, M., Bowerman, B., Clevers, H., Shibuya, H. and Matsumoto, K.: The TAK1-NLK-MAPK related pathway antagonizes signalling between b-catenin and the transcription factor TCF. *Nature*, 399: 798-802 (1999).
5. Adachi-Yamada, T., Fujimura-Kamada, K., Nishida, Y. and Matsumoto, K.: Distortion of proximodistal information causes JNK-dependent apoptosis in *Drosophila* wing. *Nature*, 400: 166-169 (1999).

6. Kurokawa, M., Mitani, K., Irie, K., Matsuyama, T., Takahashi, T., Chiba, S., Yazaki, Y., Matsumoto, K. and Hirai, H.: The oncoprotein Evi-1 represses TGF- $\beta$  signalling by inhibiting Smad3. *Nature*, 394: 92–96 (1998).
7. Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K. and Gotoh, Y.: Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, 275: 90–94 (1997).
8. Shibuya, H., Yamaguchi, K., Shirakabe, K., Tonegawa, A., Gotoh, Y., Ueno, N., Irie, K., Nishida, E. and Matsumoto, K.: TAB1: an activator of the TAK1 MAPKKK in TGF- $\beta$  signal transduction. *Science*, 272: 1179–1182 (1996).
9. Yamaguchi, K., Shirakabe, K., Shibuya, H., Irie, K., Oishi, I., Ueno, N., Taniguchi, T., Nishida, E. and Matsumoto, K.: Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF- $\beta$  signal transduction. *Science*, 270: 2008–2011 (1995).
10. Irie, K., Gotoh, Y., Yashar, B., Errede, B., Nishida, E. and Matsumoto, K.: Stimulatory effects of yeast and mammalian 14-3-3 proteins on the Raf protein kinase. *Science*, 265: 1716–1719 (1994).