

MAP キナーゼおよび関連シグナル伝達の制御機構と機能

西田 栄介 (京都大学大学院生命科学研究所教授)
(1953年8月25日生 48歳)

1981年 東京大学大学院理学系研究科
生物化学専攻博士課程修了
1981年 東京大学理学部助手

1993年 京都大学ウイルス研究所教授
1997年 京都大学大学院理学研究科教授
1999年 京都大学大学院生命科学研究所教授

業績の概要

MAP キナーゼは、真核生物に普遍的に存在し、ヒトを含む高等脊椎動物においては、細胞の運命決定の制御ならびに高次生命機能に必須の役割を担っていることが明らかにされている酵素である。西田博士は、世界に先駆けて MAP キナーゼの活性化機構を解明し、脊椎動物細胞における MAP キナーゼの多彩な機能を明らかにすることによって、MAP キナーゼの重要性を確立し、世界の MAP キナーゼ研究の中心的推進者となっている。

西田博士は、細胞骨格に関する生化学的および細胞生物学的研究の過程で、微小管結合タンパク質 MAP2 を試験管内の反応における基質として用いることで新しいタンパク質リン酸化酵素 (タンパク質キナーゼ) を検索するというアプローチによって、種々の細胞増殖因子や発癌プロモーターの刺激で共通に活性化されるセリン/スレオニンキナーゼとして、MAP キナーゼを、1980年代後半に見出した。これは、Sturgill (米国ヴァージニア大) によるインスリン刺激で活性化されるキナーゼとしての MAP キナーゼの発見と独立になされた。西田博士はさらに、MAP キナーゼが分化因子や種々のホルモンなど多様な外界刺激に应答して活性化し機能することを示し、MAP キナーゼの多機能性を明らかにした。特筆すべきは、MAP キナーゼを活性化する因子、MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK), を世界に先駆けて純化精製し、その遺伝子を明らかにしたことで、MAP キナーゼカスケードの概念を確立したことである。

次に、西田博士は、MAP キナーゼと MAPKK の細胞内ダイナミクス、特に核細胞質間輸送のメカニズム、を解明し、核外移行シグナル (NES, nuclear export signal) による細胞内ダイナミクスの制御という新しい概念を提出した。また、NES をもつタンパク質群を輸送するトランスポーターを発見した。さらに、タンパク質分子の空間的制御による細胞機能の調節という細胞生物学の新たなフロンティアを切り開いた。そして細胞分裂のマスターエンジンである細胞分裂期促進因子 (MPF, M-phase promoting factor) の細胞内ダイナミクスの分子機構を明らかにするなど、画期的な成果を挙げている。これら MAP キナーゼおよび関連シグナル伝達に関する一連の研究は、他の追従を許さないものであり、国際的に極めて高く評価されている。現在、西田博士は、多様な高次生命現象、特に寿命 (老化) の制御や体内時計リズムの制御など、における MAP キナーゼ関連シグナル伝達の機能に関する研究も進めており、我々ヒトに関する生命科学の進展にも大きく貢献することが期待されている。

褒章業績に関する主要論文

1. Toyoshima-Morimoto, F., Taniguchi, E., Shinya, N., Iwamatsu, A. and Nishida, E.: Polo-like kinase 1 phosphorylates cyclin B1 and targets it to the nucleus during prophase. *Nature*, 410: 215-220 (2001).
2. Harada, T., Morooka, T., Ogawa, S., and Nishida, E.: ERK induces p35, a neuron-specific activator of Cdk 5, through induction of Egr1. *Nature Cell Biol*, 3: 453-459 (2001).
3. Tanoue, T., Adachi, M., Moriguchi, T. and Nishida, E.: A conserved docking motif in MAP kinases common to substrates, activators and regulators. *Nature Cell Biol*, 2: 110-116. (2000).
4. Yang, N., Higuchi, O., Ohashi, K., Nagata, K., Wada, A., Kangawa, K., Nishida, E. and Mizuno, K.: Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganization. *Nature*, 393: 809-812 (1998).
5. Takenaka, K., Moriguchi, T., and Nishida, E.: Activation of the protein kinase p38 in the spindle assembly checkpoint and mitotic arrest. *Science*, 280: 599-602 (1998).
6. Fukuda, M., Asano, S., Nakamura, T., Adachi, M., Yoshida, M., Yanagida, M. and Nishida, E.: CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature*, 390: 308-311 (1997).
7. Shiina, N., Gotoh, Y., Kubomura, N., Iwamatsu, A. and Nishida, E.: Microtubule severing by elongation

- factor-1a. *Science*, 266: 282-285 (1994).
8. Nishida, E. and Gotoh, Y.: The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem. Sci.*, 18: 128-131 (1993).
 9. Matsuda, S., Kosako, H., Takenaka, K., Moriyama, K., Sakai, H., Akiyama, T., Gotoh, Y. and Nishida, E.: Xenopus MAP kinase activator: identification and function as a key intermediate in the phosphorylation cascade. *EMBO J.*, 11: 973-982 (1992).
 10. Gotoh, Y., Nishida, E., Matsuda, S., Shiina, N., Kosako, H., Shiokawa, K., Akiyama, T., Ohta, K. and Sakai, H.: In vitro effects on microtubule dynamics of purified Xenopus M phase-activated MAP kinase. *Nature*, 349: 251-254 (1991).