

- Golgi vesiculation and lysosome dispersion in cells lacking cytoplasmic dynein. *J. Cell Biol.*, 141: 51-59, 1998.
33. Yonekawa, Y., A. Harada, Y. Okada, Y. Kanai, Y. Takei, T. Funakoshi, S. Terada, T. Noda, and N. Hirokawa. Defect in synaptic vesicle precursor transport and neuronal cell death in KIF1A motor protein-deficient mice. *J. Cell Biol.*, 141: 431-441, 1998.
34. Tanaka, Y., Y. Kanai, Y. Okada, S. Nonaka, S. Takeda, A. Harada, and N. Hirokawa. Targeted disruption of mouse conventional kinesin heavy chain, KIF5B, results in abnormal perinuclear clustering of mitochondria. *Cell*, 93: 1147-1158, 1998.
35. Nonaka, S., Y. Tanaka, Y. Okada, S. Takeda, A. Harada, Y. Kanai, M. Kido, and N. Hirokawa. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell*, 95: 829-837, 1998.
36. Okada, Y. and N. Hirokawa. A processive single-headed motor: kinesin superfamily protein, KIF1A. *Science*, 283: 1152-1157, 1999.

医学博士上代淑人氏の「GTP結合タンパク質の反応機構ならびに生理機能に関する研究」に対する授賞審査要旨

GTP結合タンパク質はGTP/GDPと結合し、GTP水解放性をもつ一群のタンパク質の総称である。タンパク質生合成の開始、伸長、および終結の各過程にそれぞれ特異的なGTP結合タンパク質が関与している。また、細胞内シグナル伝達系においては、ホルモン、神経伝達物質、および感覚刺激などに対するレセプターと共役している多数の三量体GTP結合タンパク質（Gタンパク質）が存在している。一方、Rasタンパク質で代表される低分子単量体GTP結合タンパク質（Rasスーパーファミリー）には、五〇種以上の分子種の存在が知られているが、それらは細胞の増殖と分化、運動と形態の維持、およびタンパク質の細胞内輸送などの多彩な生理機能を担っている。したがって、GTP結合タンパク質の研究は、生体の基本的な機能とその病態の理解のために極めて重要である。上代淑人氏は一貫してGTP結合タンパク質の研究を行い、左記に述べるような特筆すべき研究成果を収めている。

まず第一に、上代氏はタンパク質生合成反応の分子機構を明らか

にし、タンパク質生成におけるGTPの役割を解明した。タンパク質生成に対するGTPの要求性に関しては、長いあいだその理由が知られていなかったが、上代氏は、タンパク質合成因子E2、Tu、EF-GなどがGTP結合タンパク質であり、GTP/GDPの結合ともなつてコンホメーションが変換され、他の生体高分子に対する反応性が質的に、かつ可逆的に転換されることを明らかにした。タンパク質の反応性が、リガンドのリン酸エネルギー準位 (phosphate potential) によつて可逆的に転換されるというモデルは、極めてユニークで斬新な概念であり、画期的なものであった。上代氏の提唱したこのモデルは、最近の高次構造の研究から実証された。また、この反応機構はGTP及びATPを必要とする他の多くの反応系に拡張され、現在では普遍的な基本的概念として定着している。

第二に上代氏は、細胞内シグナル伝達系に参与する多数のGTP結合タンパク質の構造と機能の研究を極めて精力的に推進した。Gタンパク質に関しては、Gタンパク質 α サブユニット ($G\alpha$) のcDNAおよびヒト遺伝子のクローニングと構造解析を行ない、Gタンパク質が互いに構造の類似した一群のファミリーから構成されていることを明らかにした。この過程でいくつかの新しい分子種 ($G12$, $G13$, Gz など) の存在を見出し出している。 $G\alpha$ のヒト遺伝子の構成 (organization) を明らかにしたのも上代氏が最初であった。

また、発芽酵母から二種類、分裂酵母から一種類の新しいG α 遺伝子を単離し、構造を決定した。さらに酵母のGタンパク質が接合因子レセプターに共役し、そのシグナル伝達に参与していることを見出した。酵母のように遺伝学的に取扱える生物で、Gタンパク質の存在することが発見されたことは、その後のこの分野の研究に極めて重要な意義を持つものであった。

第三には、Rasタンパク質の機能についての研究があげられる。Rasタンパク質は細胞の増殖、分化、および癌化に重要な役割を果たすことが知られている。上代氏は、血小板由来増殖因子 (PDGF)、上皮増殖因子 (EGF) などの細胞増殖因子の刺激によつてRasがGTP型に活性化されること、およびsrc, erbB2などの癌遺伝子による癌化の際にもRas・GTP量の増加がおこることを見出した。この研究はチロシinkinナーゼ活性をもつsrc遺伝子産物と、GTP結合活性をもつras遺伝子産物という二つの重要な癌遺伝子のあいだのシグナルの伝達を、生化学的に結びつけたものとして注目を浴びた。さらに、IL-2, IL-3, およびGM-CSFなどのリンフォカイン、コロニー刺激因子からのシグナル伝達にもRasが関与していることを明らかにした。また、Rasタンパク質と直接に相互作用をおこなう下流のターゲット分子の解析を行ない、Ras・GTPにRafタンパク質が結合することを見出し、Rafの活性化機構を追求している。最近

は、三量体Gタンパク質のシグナル伝達系と、Rasなどの低分子量GTP結合タンパク質のシグナル伝達系のあいだのクロストーク等を中心に研究を進め、GTP結合タンパク質間のネットワークについて解析を行い、多くの興味ある成果を報告している。

結論として、細胞内には多数のGTPおよびATP結合タンパク質が存在していて、それらはタンパク質、DNAなどの生命成における化学的認識、また細胞の運動性、細胞内のタンパク質の輸送、細胞内の情報伝達などの多様な生理機能に関与していることが知られている。それらのタンパク質はすべて基本的には、上代氏の提唱した反応機構にしたがって機能していることが明らかとなっている。

SELECTED PUBLICATIONS

- Kaziro, Y. Studies on high-energy phosphate bonds: From biosynthetic to mechanochemical reactions. In: *Reflections on Biochemistry in Honour of Severo Ochoa* (Kornberg, A., Horecker, B. L., Cornudella, L., and Oro, J., eds.), pp. 85-94, Pergamon Press, Oxford, New York, Paris, Frankfurt (1976).
- Kaziro, Y. The role of guanosine 5'-triphosphate in polypeptide chain elongation (Review). *Biochim. Biophys. Acta*, 505, 95-127 (1978).
- Kaziro, Y. Molecular mechanism of protein biosynthesis and an approach to the mechanism of energy transduction. In: *Molecular Biology Biochemistry and Biophysics*, 32 (Chapaville, F., and Haenni, A.-L., eds.), pp. 333-346 (1980).
- Kaziro, Y. Structure, function, and biosynthesis of *E. coli* elongation factor Tu. In: *Nucleic Acid Research, Future Development* (Mizubuchi, K., Watanabe, I. and Watson, J. D., eds.), pp. 437-456, Academic Press, Tokyo (1983).
- Fukui, M., Kozasa, T., Kaziro, Y., Takeda, T., and Yamamoto, T. Role of a ras homolog in the life cycle of *Schizosaccharomyces pombe*. *Cell*, 44, 329-336 (1986).
- Itoh, H., Kozasa, T., Nagata, S., Nakamura, S., Katada, T., Ui, M., Iwai, S., Ohsumi, E., Kawasaki, H., Suzuki, K., and Kaziro, Y. Molecular cloning and sequence determination of cDNAs for α subunits of the guanine nucleotide-binding proteins Gs, Gi and Go from rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 3776-3780 (1986).
- Nakafuku, M., Itoh, H., Nakamura, S., and Kaziro, Y. Occurrence in *Saccharomyces cerevisiae* of a gene homologous to the cDNA coding for the α subunit of mammalian G proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2140-2144 (1987).
- Miyajima, I., Nakafuku, M., Nakayama, N., Brenner, C., Miyajima, A., Kaibuchi, K., Arai, K., Kaziro, Y., and Matsumoto, K. GPAL, a haploid-specific essential gene, encodes a yeast homolog of mammalian G protein which may be involved in mating factor signal transduction. *Cell*, 50, 1011-1019 (1987).
- Nakafuku, M., Obara, T., Kaibuchi, K., Miyajima, I., Miyajima, A., Itoh, H., Nakamura, S., Arai, K., Matsumoto, K., and Kaziro, Y. Isolation of a second yeast *Saccharomyces cerevisiae* gene (GPA2) coding for guanine nucleotide-binding regulatory protein: Studies on its structure and possible functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 1374-1378 (1988).
- Kozasa, T., Itoh, H., Tsukamoto, T., and Kaziro, Y. Isolation and characterization of the human G α gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 2081-2085 (1988).

- Itoh, H., Toyama, R., Kozasa, T., Tsukamoto, T., Matsuoaka, M., and Kaziro, Y. Presence of three distinct molecular species of Gi protein α subunit. *J. Biol. Chem.*, 263, 6656-6665 (1988).
- Kaziro, Y., Itoh, H., Kozasa, T., Toyama, R., Tsukamoto, T., Matsuoaka, M., Nakafuku, M., Obara, T., Takagi, T., and Hernandez, R. Structure of the genes coding for G-protein α subunits from mammalian and yeast cells. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 53, 209-220 (1988).
- Matsumoto, K., Nakafuku, M., Nakayama, N., Miyajima, I., Kaibuchi, K., Miyajima, A., Brenner, C., Arai, K., and Kaziro, Y. The role of G proteins in yeast signal transduction. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 53, 567-575 (1988).
- Kaziro, Y. Structure and function of G proteins from mammalian and yeast cells. In: *The Guanine Nucleotide Binding Proteins—Common Structural and Functional Properties* (Bosch, L., Kral, B., and Parmeggiani, A., eds.), pp. 291-304, Plenum Press, New York (1989).
- Kaziro, Y., Itoh, H., and Nakafuku, M. Organization of genes coding for G-protein α subunits in higher and lower eukaryotes. In: *G Proteins* (Yengur, R., and Birnbaumer, L., eds.), pp. 63-80, Academic Press, New York (1990).
- Satoh, T., Endo, M., Nakafuku, M., Nakamura, S., and Kaziro, Y. Platelet-derived growth factor stimulates formation of active p21ras GTP complex in Swiss mouse 3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 5993-5997 (1990).
- Satoh, T., Endo, M., Nakafuku, M., Akiyama, T., Yamamoto, T., and Kaziro, Y. Accumulation of p21ras GTP in response to stimulation with epidermal growth factor and oncogene products with tyrosine kinase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 7926-7929 (1990).
- Tsukamoto, T., Toyama, R., Itoh, H., Kozasa, T., Matsuoaka, M., and Kaziro, Y. Structure of the human gene and two rat cDNAs encoding the α chain of GTP-binding regulatory protein G $_o$: Two different mRNAs are generated by alternative splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 2974-2978 (1991).
- Satoh, T., Nakafuku, M., Miyajima, A., and Kaziro, Y. Involvement of ras p21 protein in signal transduction pathways from interleukin-2, interleukin-3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, but not from interleukin-4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 3314-3318 (1991).
- Obara, T., Nakafuku, M., Yamamoto, M., and Kaziro, Y. Isolation and characterization of a gene encoding a G-protein α subunit from *Schizosaccharomyces pombe*: Involvement in mating and sporulation pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 5877-5881 (1991).
- Kaziro, Y., Itoh, H., Kozasa, T., Nakafuku, M., and Satoh, T. Structure and function of signal-transducing GTP-binding proteins. *Annu. Rev. Biochem.*, 60, 349-400 (1991).
- Satoh, T., Nakafuku, M., and Kaziro, Y. Function of Ras as a molecular switch in signal transduction (Mini-review). *J. Biol. Chem.*, 267, 24149-24152 (1992).
- Koide, H., Satoh, T., Nakafuku, M., and Kaziro, Y. GTP-dependent association of Raf-1 with Ha-Ras: Identification of Raf as a target downstream of Ras in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 8683-8686 (1993).
- Itoh, H., and Kaziro, Y. Heterotrimeric G-Proteins: α , β and γ Subunits; *GTPase in Biology* (Dickey, B., and Birnbaumer, L., eds.), pp. 131-149, Springer (1993).
- Yamauchi, J., Nagaio, M., Kaziro, Y., and Itoh, H. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase by signaling through G protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.*, 272, 27771-27777 (1997).
- Mizutani, S., Koide, H., and Kaziro, Y. Isolation of a new protein factor required for activation of Raf1 by Ha-Ras: partial purification from rat brain cytosols. *Oncogene*, 16, 2781-2786 (1998).
- Nagaio, M., Yamauchi, J., Kaziro, Y., and Itoh, H. Involvement of protein kinase C and Src family tyrosine kinase in G α q11-induced activation of c-Jun N-

terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*,
273, 22892-22898 (1998).