

9. K. Wada: Mineralogical characteristics of Andisols. In B. K. G. Theng (ed.) Soils with Variable Charge. Chapter 6, pp. 87-107. New Zealand Society of Soil Science (1981).
  10. K. Wada: The distinctive properties of Androsols. In B. A. Stewart (ed.) Advances in Soil Science, Volume 2, pp. 173-229. Springer-Verlag New York, Inc. (1985).
  11. 和田光史 黒ボク土の活性アルミニウムと非晶質—準晶質粘土鉱、粘土科学、17, 143-151 (1977).
  12. 和田光史 熱帯及び乾燥地域の火山灰に由来する土壌の特徴と分類、ペドロジスト、31, 50-64 (1987).
  13. K. Wada (ed.): Ando Soils in Japan. 276p. Kyushu University Press (1986).
- (七) その他参考文献 三八編

Ph.D. 谷口維紹氏の「インターフェロンを中心としたサイトカインの研究」に対する授賞審査要旨

生体防御における細胞間情報伝達物質として最も注目されているのが「サイトカイン」と総称される液性の生理活性タンパク質である。通常、サイトカインの生産量は極めて微量であること、そして一つの細胞が同時に複数のサイトカインを生産することなどから、かつてはその研究は困難を極め単一分子としての機能解析には程遠い状態であった。したがって一九七〇年代当時のサイトカイン研究の最重要課題はサイトカイン分子の実体を解明し、単一分子としてのサイトカインの機能を明らかにすることであった。事実サイトカイン研究はその後分子レベルの研究法の導入により飛躍的な進歩を遂げてきたが、これこそが谷口氏が国際的に先鞭をつけてきた研究といえる。

すなわち氏は独自の方法を用いて、サイトカインとして初めてヒト・β型インターフェロン (IFN-β) の遺伝子の単離に成功し、その全構造を明らかにするとともに、組み替え型IFN-β生産の基礎を確立した。これは国内で単離されたヒト遺伝子としても初めての例

であり、当時まだ黎明期にあった日本の「組み換えDNA研究」の進展にも大きな影響を与えたものである。氏は更に免疫系の制御機構の研究へと発展させるため免疫系調節の鍵を握るといわれていたインターロイキンの研究に取り組み、ヒト・インターロイキン2 (IL-2) の遺伝子の単離に成功し、IL-2の全一次構造を解明した。数多いインターロイキンのなかでもその実体が解明されたのはこれが世界で最初である。同時に単一分子としてのIL-2の生産を可能にし、この分子が実際にTリンパ球を増殖させることを実証した。IL-2によるリンパ球増殖の分子基盤が確立されたことは、その後の免疫学の進展に計り知れぬ影響を与えた。一方でインターフェロン $\beta$ 、IL-2は共に現在ではウイルス疾患、多発性硬化症、癌などの治療に應用されており「サイトカインの医学への応用」にも先駆的な貢献を果たしている。このように谷口氏の一連の研究は、その後には爆発的な展開をみせたサイトカインの分子レベルでの研究の端緒を開くことになったのである。

谷口氏は更にサイトカイン遺伝子の発現調節機構の解明にいち早く取り組み、まずIFN $\beta$ 遺伝子の発現を制御するエンハンサー配列を発見した。引き続きその配列に結合する核内因子であるIRF-1とIRF-2を発見し、その全構造を解明した。これは後に大きく発展してゆくIRFファミリー転写因子群の存在を最初に報告したもので

ある。IRFファミリー転写因子はインターフェロンをはじめとするサイトカインの産生と応答を担っていることが明らかとなり国際的にも注目をあびている。谷口氏はその後、IRFファミリー因子群によるIFN $\beta$ とIFN $\alpha$ 遺伝子の発現制御機構の解明を行いそのほぼ全貌を解明した。一連の成果は次のようにまとめられる。まず、(i) ウイルスによってIRF-3が活性化されIFN $\beta$ 遺伝子が誘導される。

(ii) IFN $\beta$ はIFN受容体を介してIRF7遺伝子を誘導する。

(iii) 誘導されたIRF7はウイルス感染細胞により活性化を受け、IFN $\alpha$ 遺伝子の発現が誘導される。この研究はウイルス感染に対する生体防御に極めて重要である、効果的なインターフェロン生産のメカニズムを見事に解き明かしたものであり、遺伝子発現ネットワークの解明という意味においても特筆すべき成果である。

谷口氏は更にIRF-1による生体防御の制御機構の研究を進展させ、IRF-1がインターフェロンの抗ウイルス作用に必須であるとともに、適応免疫系の分化やその機能調節の鍵を握ることを明らかにした。更にIRF-1がDNA損傷によって誘導される、正常細胞の細胞周期停止や癌遺伝子を発現する細胞のアポトーシス(細胞死)誘導にもIRF-1が必須であることを発見し、IRF-1の研究を細胞癌化の調節機構の研究へと発展させた。そして氏はIRF-1の欠損が実際に発癌率を高めることをマウスを用いて実証し、実際にヒト癌における

IFN- $\gamma$ 遺伝子の異常をも発見した。一連の研究はIFN- $\gamma$ というひとつの転写因子が細胞の種類、刺激の種類に応じて異なった標的遺伝子を活性化することによって、如何に免疫応答や発癌抑制といった多彩な生体防御系の調節を司っているかをあますところなく解明したものであり、極めて独創的な研究である。

谷口氏は一方で、インターフェロンとIL-2の作用機構の研究においても多くの国際的な成果を挙げている。氏はIFN- $\alpha/\beta$ やウイルス感染細胞にアポトーシスを誘導するという事実や、IFN- $\alpha/\beta$ やIFN- $\gamma$ などのサイトカイン受容体が特定の細胞膜領域で協調的に作用していることを発見した。更に、IL-2シグナル伝達を担う受容体分子であるIL-2R $\beta$ 鎖の全構造を明らかにし、細胞質内ドメインのなかにIL-2による増殖シグナル伝達に必須の領域が存在することを証明した。この研究はサイトカイン受容体における機能ドメインを同定した最初の例である。更に受容体分子の細胞質内ドメインが非受容体型チロシンキナーゼと共役することを最初に発見した。一連の研究はサイトカインのシグナル伝達研究に極めて重要な貢献をしたものである。

以上、本研究は谷口氏がサイトカイン研究の歴史において、はじめてインターフェロン及びIL-2の実体を解明することに始まり、それらのインターフェロンを中心としたサイトカインの生産と作用機

構について一貫して続けてきた先駆的な研究である。そして氏が過去二〇年におよび発展させてきた一連の研究は医学と基礎生命科学の進展に大きなインパクトを与えたものであると評価される。

#### Selected publications

1. Taniguchi, T., Sakai, M., Fujii-Kuriyama, Y., Muramatsu, M., Kobayashi, S. and Sudo, T.; Construction and identification of a bacterial plasmid containing the human fibroblast interferon gene sequence. *Proc. Japan Acad.*, 55B, 464-469, 1979.
2. Taniguchi, T., Guarente, L., Roberts, T. M., Krimelman, D., Douhan III, J. and Pashine, M.; Expression of the human fibroblast interferon gene in *E. coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 5230-5233, 1980.
3. Taniguchi, T., Mantel, N., Schwarzstein, M., Nagata, S., Muramatsu, M. and Weissmann, C.; Human leukocyte and fibroblast interferons are structurally related. *Nature*, 285, 547-549, 1980.
4. Taniguchi, T., Matsui, H., Fujita, T., Takaoka, C., Kashima, N., Yoshimoto, R. and Hamuro, J.; Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature*, 302, 305-310, 1983.
5. Fujita, T., Ohno, S., Yasumitsu, H. and Taniguchi, T.; Delimitation and properties of DNA sequences required for the regulated expression of human interferon- $\beta$  gene. *Cell*, 41, 489-496, 1985.
6. Hatakeyama, M., Minamoto, S., Uchiyama, T., Hardy, R. R., Yamada, G. and Taniguchi, T.; Reconstitution of functional receptor for human interleukin-2 in mouse cells. *Nature*, 318, 467-470, 1985.
7. Fujita, T., Shibuya, H., Ohashi, T., Yamanishi, K. and Taniguchi, T.; Regulation of human interleukin-2 gene: Functional DNA sequences in

- the 5' flanking region for the gene expression in activated T lymphocytes. *Cell*, 46, 401-407, 1986.
8. Maruyama, M., Shibuya, H., Harada, H., Hatakeyama, M., Seiki, M., Fujita, T., Inoue, J.-I., Yoshida, M. and **Taniguchi, T.**: Evidence for aberrant activation of the interleukin-2 autoocrine loop by HTLV-1-encoded p40x and T3/TI complex triggering. *Cell*, 48, 343-350, 1987.
  9. Fujita, T., Shibuya, H., Hotta, H., Yamamishi, K. and **Taniguchi, T.**: Interferon- $\beta$  gene regulation: Tandemly repeated sequences of a synthetic 6bp oligomer function as a virus-inducible enhancer. *Cell*, 49, 357-367, 1987.
  10. Miyamoto, M., Fujita T., Kimura, Y., Maruyama, M., Harada, H., Sudo, Y., Miyata, T. and **Taniguchi, T.**: Regulated expression of a gene encoding a nuclear factor, IRF-1, that specifically binds to IFN- $\beta$  gene regulatory elements. *Cell*, 54, 903-913, 1988.
  11. Harada, H., Fujita, T., Miyamoto, M., Kimura, Y., Maruyama, M., Furia, A., Miyata, T. and **Taniguchi, T.**: Structurally similar but functionally distinct factors, IRF-1 and IRF-2, bind to the same regulatory elements of IFN and IFN-inducible genes. *Cell*, 58, 729-739, 1989.
  12. Fujita, T., Kimura, Y., Miyamoto, M., Barsoumian, E. L. and **Taniguchi, T.**: Induction of endogenous IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  gene by a regulatory transcription factor, IRF-1. *Nature*, 337, 270-272, 1989.
  13. Hatakeyama, M., Tsurdo, M., Minamoto, S., Kono, T., Doi, T., Miyata, T., Miyasaka, M. and **Taniguchi, T.**: Interleukin-2 receptor  $\beta$  chain gene: Generation of three receptor forms by cloned human  $\alpha$  and  $\beta$  chain cDNAs. *Science*, 244, 551-556, 1989.
  14. Hatakeyama, M., Mori, H., Doi, T. and **Taniguchi, T.**: A restricted cytoplasmic region of IL-2 receptor  $\beta$  chain is essential for growth signal transduction but not for ligand binding and internalization. *Cell*, 59, 837-845, 1989.
  15. Harada, H., Willison, K., Sakakibara, J., Miyamoto, M., Fujita, T. and **Taniguchi, T.**: Absence of the type I IFN system in EC cells: Transcriptional activator (IRF-1) and repressor (IRF-2) genes are developmentally regulated. *Cell*, 63, 303-312, 1990.
  16. Hatakeyama, M., Kono, T., Kobayashi, N., Kawahara, A., Levin, S. D., Perlmuter, R. M., and **Taniguchi, T.**: Interaction of the IL-2 receptor with the src-family kinase p56lck: Identification of novel intermolecular association. *Science*, 252, 1523-1528, 1991.
  17. Harada, H., Kitagawa, M., Tanaka, N., Yamamoto, H., Harada, K., Ishihara, M., and **Taniguchi, T.**: Antioncogenic and oncogenic potentials of interferon regulatory factors-1 and -2. *Science*, 259, 971-974, 1993.
  18. Willman, C. L., Sever, C. E., Pallavicini, M. G., Harada, H., Tanaka, N., Slovak, M. L., Yamamoto, H., Harada, K., Meeker, T. C., List, A. F., and **Taniguchi, T.**: Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia. *Science*, 259, 968-971, 1993.
  19. Minami, Y., Kono, T., Miyazaki, T., and **Taniguchi, T.**: The IL-2 receptor complex: Its structure, function, and target genes. *Annu. Rev. Immunol.*, 11, 245-267, 1993.
  20. **Taniguchi, T.**, and Minami, Y.: The IL-2/IL-2 receptor system: A current overview. *Cell*, 73, 5-8, 1993.
  21. Matsuyama, T., Kimura, T., Kitagawa, M., Pfeiffer, K., Kawakami, T., Watanabe, N., Kindig, M. T., Amakawa, R., Kishihara, K., Wakaeham, A., Potter, J., Furlonger, L. C., Narendran, A., Suzuki, H., Ohashi, P. S., Paige, J. C., **Taniguchi, T.** and Mak, T. W.: Targeted disruption of IRF-1 or IRF-2 results in abnormal type I IFN gene induction and aberrant lymphocyte development. *Cell*, 75, 83-97, 1993.

22. Kinnura, T., Nakayama, K., Penninger, J., Kitagawa, M., Harada, H., Matsuyama, T., Tanaka, N., Kamijo, R., Vileck, J., Mak, T. W., and **Taniguchi, T.**; Involvement of the IRF-1 transcription factor in antiviral responses to interferons. *Science*, 264, 1921-1924, 1994.
23. Tanaka, N., Ishihara, M., Kitagawa, M., Harada, H., Kinnura, T., Matsuyama, T., Lamphier, M. S., Aizawa, S., Mak, T. W. and **Taniguchi, T.**; Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1. *Cell*, 77, 829-839, 1994.
24. Miyazaki, T., Kawahara, A., Fujii, H., Nakagawa, Y., Mirami, Y., Liu, Z.-J., Oishi, I., Silvennoinen, O., Withuhn, B. A., Ihle, J. N., **Taniguchi, T.**; Functional activation of Jak 1 and Jak 3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science*, 266, 1045-1047, 1994.
25. **Taniguchi, T.**; Cytokine signaling through nonreceptor protein tyrosine kinases. *Science*, 268, 251-255, 1995.
26. Tamura, T., Ishihara, M., Lamphire, M. S., Tanaka, N., Oishi, I., Aizawa, S., Matsuyama, T., Mak, T. W., Taki, S. and **Taniguchi, T.**; An IRF-1-dependent pathway of DNA damage-induced apoptosis in mitogen-activated T lymphocytes. *Nature*, 376, 596-599, 1995.
27. Kinnura, T., Kadokawa, Y., Harada, H., Matsumoto, M., Sato, M., Kashiwazaki, Y., Tarutani, M., Tan, S.-P. R., Takasugi, T., Matsuyama, T., Mak, W. T., Nogueira, S. and **Taniguchi, T.**; Essential and nonredundant roles of p48 (ISGF3 $\gamma$ ) and IRF-1 in both type I and type II interferon responses, as revealed by gene targeting studies. *Genes to Cells*, 1, 115-124, 1996.
28. Tanaka, N., Ishihara, M., Lamphier, M., Nozawa, H., Matsuyama, T., Mak, T. W., Aizawa, S., Tokino, T., Oren, M. and **Taniguchi, T.**; Cooperation of the tumor suppressors IRF-1 and p53 in response to DNA damage. *Nature*, 382, 816-818, 1996.
29. **Taniguchi, T.**, Lamphier, M. S. and Tanaka, N.; IRF-1: the transcription factor linking the interferon response and oncogenesis. *Biochem. Biophys. Acta Reviews on Cancer*, 1333, M9-M17, 1997.
30. Taki, S., Sato, T., Ogasawara, K., Fukuda, T., Sato, M., Hida, S., Suzuki, G., Misyuyama, M., Shin, E.-H., Kojima, S., **Taniguchi, T.** and Asano, Y.; Multistage regulation of Th1-type immune responses by the transcription factor IRF-1. *Immunity*, 6, 673-679, 1997.
31. Ogasawara, K., Hida, S., Azimi, N., Tagaya, Y., Sato, T., Yokochi-Fukuda, T., Waldmann, T. A., **Taniguchi, T.** and Taki, S.; Requirement of IRF-1 for the microenvironment supporting natural killer cell development. *Nature*, 391, 700-703, 1998.
32. Tanaka, N., Sato, M., Lamphier, M. S., Oda, E., Schreiber, R. D., Tsujimoto, Y. and **Taniguchi, T.**; Type I interferons are essential mediators of apoptotic death in virally-infected cells. *Genes to Cells*, 3, 29-37, 1998.
33. Fujii, H., Ogasawara, K., Otsuka, H., Suzuki, M., Yamamura, K., Yokochi, T., Miyazaki, T., Suzuki, H., Mak, T. W., Taki, S. and **Taniguchi, T.**; Functional dissection of the cytoplasmic subregions of the IL-2 receptor  $\beta$  chain in primary lymphocyte populations. *EMBO J.*, 17, 6551-6557, 1998.