

日本学士院賞 受賞者

西^{にし}田^だ栄^{えい}介^{すけ}



専攻学科学目 細胞生物学

生年 昭和二十八年 八月
略歴 昭和五十一年 三月

同 五十六年 三月

同 五十六年 三月

同 五十六年 四月

同 五十六年 六月

平成 五年 五月

同 九年 三月

同 一一年 四月

同 一七年 四月

同 二四年 四月

東京大学理学部生物化学科卒業

東京大学大学院理学系研究科博士課程修了

理学博士

日本学術振興会奨励研究員

東京大学理学部助手

京都大学ウイルス研究所教授

京都大学大学院理学研究科教授

京都大学大学院生命科学研究所教授（現在に至る）

京都大学大学院生命科学研究所科長（平成二十一年三月まで）

日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員（平成二十七年三月まで）

理学博士西田栄介氏の「MAP キナーゼ 並びに関連シグナル伝達経路の分子機構 と機能の解明」に対する授賞審査要旨

ヒトなどの高等真核生物の細胞の増殖や分化は、細胞増殖因子、分化因子によって制御されている。すなわち、増殖因子や分化因子の刺激が細胞膜上の受容体を介して核に伝わり、細胞の運命が決定される。一九八〇年代、この細胞の運命を決定づける細胞膜から核へ至るシグナル伝達経路の分子機構は、ほとんど不明であった。西田栄介氏は、世界に先駆けて MAP キナーゼを介したシグナル伝達経路を発見、MAP キナーゼキナーゼキナーゼ (MAPKKK)/MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK)/MAP キナーゼ (MAPK) というタンパク質キナーゼ (リン酸化) によるシグナル伝達機構を明らかにした。また、その経路の生理作用も解明した。MAPK を介するシグナル伝達は、細胞増殖・分化を制御するシグナル伝達の中核経路であり、西田氏の研究成果は細胞生物学の大きなブレークスルーとなった。

一九八〇年代後半、西田氏は微小管結合タンパク質 MAP (Microtubule associated protein) 2 を基質に用いてタンパク質キナー

ゼを探索し、細胞増殖因子や発癌プロモーターの刺激で活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを見いだし、MAP キナーゼと命名した。この発見は、イギリス Dundee 大学の Sturgill によるインスリン刺激で活性化されるセリン/スレオニンキナーゼ (MAP キナーゼ) の発見とはほぼ同時期である。ついで、ゲル内キナーゼ検出法を用いることで、二種類の MAP キナーゼ (現在、ERK1 と ERK2 と呼ばれている) を同定すると共に、MAP キナーゼが神経細胞の分化因子 Nerve Growth Factor (NGF) によっても活性化されることを明らかにした。ついで、MAP キナーゼが卵成熟 (減数分裂) の過程で強く活性化されることを見出し、アフリカツメガエルの成熟卵から MAP キナーゼを精製、この分子の酵素的、ならびに物理化学的性質を明らかにした。

ついで西田氏は、MAP キナーゼ活性化因子がキナーゼであることを見出し、その分子、MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK、MEK と呼ばれている) を精製し、その作用機構を明らかにするとともに、MAPKK をコードする遺伝子を単離した。また、MAPKK もキナーゼによって活性化されることを見出し、MAP キナーゼカスケードの概念を確立した。すなわち、MAPKK が dual-specificity kinase として、MAP キナーゼのスレオニン残基とチロシン残基をリン酸化して活性化すること、MAPKK も MAPKK キナーゼ (MAPKKK)

によってリン酸化されて活性化されることを見出し、MAPKKK⇓MAPKK⇓MAPKというタンパク質キナーゼの連鎖反応の存在を明らかにした。MAPKはその後、遺伝子ファミリーを形成していることが見出されている。すなわち、西田氏が最初に報告したERK1/ERK2以外にJNK、p38、ERK5、ERK7などがMAPKとして同定され、かつ、それぞれのMAPKの上流に特異的なMAPKK、MAPKKKが同定されている。西田氏はこれら分子の同定にも貢献した。

ところで、MAPキナーゼは定常状態では細胞質に局在し、活性化されると核に移行、転写因子をリン酸化することにより活性化し、標的となる遺伝子の発現を誘導する。西田氏はMAPKの核移行の分子機構を解析し、定常状態ではMAPKは核外移行シグナル(nuclear export signal, NES)をもつMAPKKと複合体を形成することにより細胞質にとどまっていること、MAPKKの作用によってMAPKがリン酸化されるとMAPKはMAPKKから遊離し、核に移行することを示した。

一方、西田氏はMAPKシグナル伝達経路の生理作用の解析にも取り組み、このシグナル伝達経路が脊椎動物における卵母細胞の成熟(減数分裂)、未受精卵の分裂期中期停止、さらに初期胚発生における中胚葉誘導に必須の過程であることを明らかにした。また、線虫を用いた解析から、この経路が寿命や老化にも関与していること

を見出した。以上の結果はMAPKを介したシグナル伝達機構が遺伝子発現を介して、細胞レベルでは細胞の増殖、分化や癌化、個体レベルでは、動物の発生、老化、寿命を制御していることを示している。

以上、一連の西田氏の研究成果は、数多くの英文学術誌に発表され、細胞生物学・分子生物学分野に大きなインパクトを与えた。また、その成果は、新聞やTV番組等でも取り上げられ、社会的にも注目されている。西田氏は、頻繁に国際会議での基調講演を依頼されており、今後も、本研究分野の国際的牽引役を担うと考えられる。これらの業績に対し、西田氏にはこれまで、日産科学賞、井上学術賞、大阪科学賞、上原賞、武田医学賞、紫綬褒章などが授与されている。以上、西田栄介氏の卓越した業績は、学士院賞授賞に相応しいと判定される。

主要な論文の目録

西田氏には二七〇編以上の原著論文と約一五編の総説があるが主要な論文を次に掲げる。

- 1) Hoshi, M., Nishida, E. and Sakai, H. (1988) Activation of a Ca^{2+} -inhibitable protein kinase that phosphorylates microtubule-associated protein 2 in vitro by growth factors, phorbol esters, and serum in quiescent cultured human

- fibroblasts. **J. Biol. Chem.** 263, 5396–5401.
- 2) Gotoh, Y., Nishida, E., Yamashita, T., Hoshi, M., Kawakami, M. and Sakai, H. (1990) Microtubule-associated-protein (MAP) kinase activated by nerve growth factor and epidermal growth factor in PC12 cells. **Eur. J. Biochem.** 193, 661–669.
- 3) Gotoh, Y., Nishida, E., Matsuda, S., Shiina, N., Kosako, H., Shiokawa, K., Akiyama, T., Ohta, K. and Sakai, H. (1991) In vitro effects on microtubule dynamics of purified *Xenopus* M phase-activated MAP kinase. **Nature** 349, 251–254.
- 4) Gotoh, Y., Moriyama, K., Matsuda, S., Okumura, E., Kishimoto, T., Kawasaki, H., Suzuki, K., Yahara, I., Sakai, H. and Nishida, E. (1991) *Xenopus* M phase MAP kinase: isolation of its cDNA and activation by MPF. **EMBO J.** 10, 2661–2668.
- 5) Matsuda, S., Kosako, H., Takenaka, K., Moriyama, K., Sakai, H., Akiyama, T., Gotoh, Y. and Nishida, E. (1992) *Xenopus* MAP kinase activator: identification and function as a key intermediate in the phosphorylation cascade. **EMBO J.** 11, 973–982.
- 6) Nishida, E. and Gotoh, Y. (1993) The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. **Trends Biochem. Sci.** 18, 128–131.
- 7) Kosako, H., Gotoh, Y. and Nishida, E. (1994) Requirement for the MAP kinase kinase/MAP kinase cascade in *Xenopus* oocyte maturation. **EMBO J.** 13, 2131–2138.
- 8) Gotoh, Y., Masuyama, N., Suzuki, A., Ueno, N. and Nishida, E. (1995) Involvement of the MAP kinase cascade in *Xenopus* mesoderm induction. **EMBO J.** 14, 2491–2498.
- 9) Fukuda, M., Gotoh, Y. and Nishida, E. (1997) Interaction of MAP kinase with MAP kinase kinase: its possible role in the control of nucleocytoplasmic transport of MAP kinase. **EMBO J.** 16, 1901–1908.
- 10) Fukuda, M., Asano, S., Nakamura, T., Adachi, M., Yoshida, M., Yamagida, M. and Nishida, E. (1997) CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. **Nature** 390, 308–311.
- 11) Tanoue, T., Adachi, M., Moriguchi, T. and Nishida, E. (2000) A conserved docking motif in MAP kinases common to substrates, activators and regulators. **Nat. Cell Biol.** 2, 110–116.
- 12) Harada, T., Morooka, T., Ogawa, S. and Nishida, E. (2001) ERK induces p35, a neuron-specific activator of Cdk5, through induction of Egr1. **Nat. Cell Biol.** 3, 453–459.
- 13) Hanafusa, H., Torii, S., Yasunaga, T. and Nishida, E. (2002) Sprouty1 and Sprouty2 provide a control mechanism for the Ras/MAPK signalling pathway. **Nat. Cell Biol.** 4, 850–858.
- 14) Ebisuya, M., Yamamoto, T., Nakajima, M. and Nishida, E. (2008) Ripples from neighbouring transcription. **Nat. Cell Biol.** 10, 1106–1113.
- 15) Hanafusa, H., Matsumoto, K. and Nishida, E. (2009) Regulation of ERK activity duration by Sprouty contributes to dorsoventral patterning. **Nat. Cell Biol.** 11, 106–109.
- 16) Honjoh, S., Yamamoto, T., Uno, M. and Nishida, E. (2009) Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans*. **Nature** 457, 726–730.
- 17) Okuyama, T., Inoue, H., Okuma, S., Satoh, T., Kano, K., Honjoh, S., Hisanoto, N., Matsumoto, K. and Nishida, E. (2010) The ERK-MAPK pathway regulates longevity through SKN-1 and insulin-like signaling in *Caenorhabditis elegans*. **J. Biol. Chem.** 285, 30274–30281.
- 18) Sunadome, K., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Kondoh, K., Sethara-Fujisawa, A. and Nishida, E. (2011) ERK5 regulates muscle cell fusion through Klf transcription factors. **Dev. Cell** 20, 192–205.
- 19) Miyatake, K., Kusakaba, M., Takahashi, C. and Nishida, E. (2015) ERK7

regulates ciliogenesis by phosphorylating the actin regulator CapZIP in cooperation with Dishevelled. **Nat. Commun.** 6:6666.