

## 発生・分化を制御するシグナル伝達機構

松本 邦弘  
(名古屋大学大学院理学研究科)

多細胞生物の発生・分化は、様々なシグナル分子によって時間空間的に制御されている。近年の多細胞生物における個体構築の分子機構に関する研究から、形態形成・器官形成の過程には、線虫、ショウジョウバエから高等脊椎動物に至るまで、種を越えて共通なシグナル分子による統一的な機構が存在することが明らかになってきた。従って、線虫やショウジョウバエをモデル動物とした発生・分化を規定するシグナル分子によるシグナル伝達ネットワークの解明は、脊椎動物における形態形成・器官形成の成立機構を明らかにする上で重要な研究課題である。一方、シグナル伝達研究は、増殖因子受容体のシグナル伝達経路でERK型MAPキナーゼ (MAPK)カスケードの存在を明らかにし、さらにERK型とは異なるJNK型、p38型MAPKカスケードが、高等脊椎動物において発生、分化、アポトーシス等を制御していることが明かとなり、MAPKカスケードに関する研究はシグナル伝達研究の中心的な地位を占めるようになった。我々は、新規MAPKカスケードの一員TAK1の解析から、発生・分化を制御するシグナル伝達経路解明への手掛りを得、さらに線虫においてTAK1カスケードが胚発生における細胞運命、細胞極性の決定に関与することを明らかにした。本シンポジウムでは、MAPKカスケードを中心に、発生・分化及び神経系を制御するシグナル伝達ネットワークについて議論する。

1. Nishiwaki, K., Hisamoto, N. & **Matsumoto, K.** A metalloprotease disintegrin that controls cell migration in *Caenorhabditis elegans*. **Science** 288: 2205-2208 (2000).
2. Takaesu, G., Kishida, S., Hiyama, A., Yamaguchi, K., Shibuya, S., Irie, I., Ninomiya-Tsuji, J. & **Matsumoto, K.** TAB2, a novel adaptor protein, mediates activation of TAK1 MAPKKK by linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signal transduction pathway. **Mol. Cell** 5: 649-658 (2000).
3. Ninomiya-Tsuji, J., Kishimoto, K., Hiyama, A., Inoue, J., Cao, Z. & **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).
4. Menegini, M. D., Ishitani, T., Carter, C., Hisamoto, N., Ninomiya-Tsuji, J., Thorpe, J., **Matsumoto, K.** & Bowerman, B. MAP Kinase and Wnt Pathways converge to downregulate an HMG-domain repressor in *C. elegans*. **Nature** 399: 793-797 (1999).
5. Ishitani, T., Ninomiya-Tsuji, J., Nagai, S., Nishita, M., Menegini, M., Barker, N., Waterman, M., Bowerman, B., Clevers, H., Shibuya, H. & **Matsumoto, K.** The TAK1-NLK-MAPK related pathway antagonizes signalling between  $\beta$ -catenin and the transcription factor TCF. **Nature** 399: 798-802 (1999).
6. Adachi-Yamada, T., Fujimura-Kamada, K., Nishida, Y. & **Matsumoto, K.** Distortion of proximodistal information causes JNK-dependent apoptosis in *Drosophila* wing. **Nature** 400: 166-169 (1999).
7. Yamaguchi, K., Nagai, S., Ninomiya-Tsuji, J., Nishita, M., Tamai, K., Irie, K., Ueno, N., Nishida, E., Shibuya, H. & **Matsumoto, K.** XIAP, a cellular member of the inhibitor of apoptosis protein family, links the receptors to TAB1-TAK1 in the BMP signaling pathway. **EMBO J.** 18: 179-187 (1999).
8. Kawasaki, M., Hisamoto, N., Iino, Y., Yamamoto, M., Ninomiya-Tsuji, J. & **Matsumoto, K.** A *Caenorhabditis elegans* JNK signal transduction pathway regulates coordinated movement via type-D GABAergic motor neurons. **EMBO J.** 18: 3604-3615 (1999).