

名古屋大学大学院理学研究科 教授

松本 邦弘

「発生・分化を規定する新規シグナル伝達ネットワーク」

1. 研究実施の概要

多くの細胞増殖因子や分化因子のチロシンキナーゼ型受容体によるシグナル伝達経路として、Ras-Raf-MAPキナーゼカスケードが1990年代前半に解明されたことが生物学上の一大契機となり、シグナル伝達研究は生命科学の一つの先端的研究を担うようになった。さらに、このMAPキナーゼカスケードが酵母、線虫、ショウジョウバエから高等脊椎動物に至るまで広く保存された系であることが明らかとなり、MAPキナーゼ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。本研究グループは、我々が開発した分子遺伝学的手法（酵母のMAPキナーゼカスケード反応を利用して哺乳類遺伝子をスクリーニングする方法）により哺乳類の新規MAPキナーゼカスケードのシグナル伝達因子TAK1を発見し、TAK1がTGF- β スーパーファミリーのシグナル伝達経路で機能することを見い出した。骨形成因子（BMP）を含むTGF- β スーパーファミリーは、高等真核生物の発生及び分化を規定する細胞外リガンドとして不可欠の役割を果たしている。TGF- β スーパーファミリーの受容体がセリン/スレオニンキナーゼを有することは知られていたが、その細胞内シグナル伝達経路は全く不明であった。TAK1の発見により、今まで全く未知であったシグナル伝達経路解明への手掛かりを得た。この発見を出発点として、新規シグナル伝達経路の全容解明と、その発生及び分化における役割を分子レベルで明らかにすることを本研究の第1の目的とした。第2に、本研究グループが開発した分子遺伝学的手法と生化学的手法により、さらに新規シグナル伝達分子群を見い出し、新たな研究領域を創出することを目指した。以上の研究推進のために、高等脊椎動物、ショウジョウバエ、及び線虫などの分子遺伝学、分子生物学並びに生化学を専門とする研究者チームを組織した。

TAK1を中心として、そのシグナル伝達経路の上流及び下流のシグナル伝達因子群を探索した結果、TAK1の下流因子としてMKK6を同定し、TAK1-MKK6-p38 MAPキナーゼカスケードの存在を示した。また、TAK1に結合する因子として哺乳類新規分子、TAB1とTAB2を見い出し、TAB1がTAK1の活性化因子として機能することを明らかにした。TAB1はBMP受容体とTAK1の間で機能すると考えられるが、TAB1と受容体との間で作用する因子として、IAP（Inhibitor of Apoptosis Protein）ファミリーの一つであるX-IAPが得られた。Xenopusの初期発生に対する効果から、X-IAPはBMPによるシグナル伝達経路において正の因子として作用していることが明らかになった。以上の結果から、X-IAPはBMPシグナル伝達系において、TAB1-TAK1を受容体にリクルートするようなアダプターの役割を果たしている可能性が考えられる。TAK1はTGF- β ファミリーの他に、インターロイキン1（IL-1）シグナル伝達経路でも機能することが明らかになった。TAK1結合因子TAB2は、TAK1をIL-1シグナル伝達経路につなげるアダプター因子として機能している。IL-1受容体はショウジョウバエの形態形成を制御するTollファミリーに属する

ことから、TAK1カスケードが形態形成の制御に関与することが予想される。

次に、TAK1及びMAPキナーゼシグナル伝達経路の個体レベルでの機能解析を、ショウジョウバエと線虫をモデル系として行った。ショウジョウバエのp38 MAPキナーゼホモログD-p38の分離を行い、ショウジョウバエTGF- β スーパーファミリーDppからのシグナル伝達系がD-p38を介したMAPキナーゼカスケードにより制御されていることを示した。ショウジョウバエのJNK MAPキナーゼカスケードは、胚発生で左右の上皮層が背部正中線で融合する過程で、上皮細胞の背腹軸方向への伸長において機能している。このJNKカスケードの上流因子として哺乳類c-Srcに相同なSrc42Aを同定し、ショウジョウバエのJNK MAPキナーゼカスケードがチロシンキナーゼにより制御されていることを示した。さらに、ショウジョウバエのJNKカスケードが、発生上の細胞死制御で必須の役割を果たしていることを明らかにした。一方、線虫のTAK1ホモログTLK-1 /MOM-4はMAPKキナーゼ様因子LIT-1とカスケードを構成し、胚発生における内胚葉誘導を制御することが明らかになった。線虫の内胚葉誘導は、4細胞期のP2細胞からのシグナルとEMS細胞の前後極不均等分裂により決定される。すなわち、EMS細胞が分裂すると前側のMS細胞は中胚葉系に、後側のE細胞はP2細胞からのシグナルにより内胚葉系へと分化する。この内胚葉誘導はWntシグナル伝達経路により制御されているが、TLK-1 /MOM-4-LIT-1カスケードがWntシグナル伝達経路とクロストークすることにより、初期胚発生時の細胞運命決定を制御していることが明らかとなった。

それでは、動物細胞においてもTAK1はLIT-1ホモログを介して、Wntシグナル伝達経路に関与するのであろうか？動物細胞におけるLIT-1ホモログであるMAPキナーゼ様因子NLKを分離し、TAK1、NLKとWntシグナル伝達経路の因子である β -catenin、TCFとの関係を、Xenopusの系を用いて解析を行った。その結果、動物細胞においても、TAK1-NLKカスケードがWntシグナル伝達経路とクロストークすることが確認された。従って、線虫と動物細胞においてTAK1を介した新規MAPキナーゼカスケードは、Wntシグナル伝達経路と関連しながら発生・分化を制御していると結論される。このように、線虫におけるTAK1の研究が端緒となり、動物の形態形成を制御する新たなシグナル伝達経路が見い出された。

以上のように、本研究ではTAK1という新規シグナル伝達分子の発見をスタートとして、さらなるシグナル伝達因子群の発見・同定を行った。さらに、それらの新規因子群による発生・分化における機能を明らかにした。

(松本グループ)

TAK1はMAPキナーゼカスケードの構成因子であるMAPキナーゼキナーゼファミリーに属し、TGF- β ファミリーや IL-1/ToIIなどの発生・分化に関わるさまざまなサイトカインによって活性化されることを明らかにした。本研究によって、TAK1が実際に発生・分化のどのようなシグナル伝達に関わっているのか、さらにそれぞれのシグ

ナル伝達経路においてTAK1がどのような機構で活性化され、どのような機能を果たしているかを、哺乳類培養細胞と線虫を用いて明らかにした。

(西田-京大グループ)

新規MAPキナーゼスーパーファミリー分子の活性化機構の解析を行ない、発生・分化におけるそれらキナーゼカスケードの役割を明らかにした。新規のMAPキナーゼキナーゼ、MKK7の同定およびクローニングを行ない、MKK7がTAK1の下流で活性化しうることを示した。また、MAPキナーゼスーパーファミリー分子の一つであるp38の活性化因子としてMKK6を新規にクローニングし、MKK6がTAK1により直接にリン酸化され活性化されることを明らかにした。TGF- β スーパーファミリーのシグナル伝達系にTAK1-MKK6-p38カスケードが関与することを哺乳類培養細胞で示した。さらにWntシグナル伝達系における必須の因子であるDishevelled (Dsh) による β -カテニン経路およびJNK MAPキナーゼ経路の活性化機構について、Dshは異なるドメインを介して、 β -カテニン経路およびJNK経路をそれぞれ活性化させことを明らかにした。

(西田-名大グループ)

MAPキナーゼカスケードは、細胞の増殖・分化・生存に関してきわめて多面的な機能を担うシグナル伝達経路である。このカスケードがいかにか多様な機能を特異的に実行しているかを理解するために、ショウジョウバエMAPキナーゼカスケードの突然変異と遺伝的相互作用を示す突然変異の検索を行った。そして、いくつかの新規なものを含む遺伝子を同定、これらの遺伝子や他のMAPキナーゼファミリーに関する解析を中心に行った。すなわち、スフィンゴ脂質生合成に関わるSerine palmitoyl transferaseをコードするlaceや、発育と細胞周期制御に関わる新規遺伝子gccを同定し、またp38 MAPキナーゼが発生過程でDppシグナル伝達経路に関与する可能性や、SrcがJNKカスケードの上流で機能することを明らかにした。

(黒岩グループ)

脊椎動物の四肢形態形成では、発生過程において起こる位置特性の決定、細胞の増殖・分化の制御、緊密な組織間相互作用による構造形成といった現象がすべて現れる。このため、四肢形態形成は脊椎動物の形態形成における重要なモデルとして様々な研究がなされている。この四肢形成過程において、Hox遺伝子は軟骨のパターン形成、肢芽間充織の分化経路選択、組織間相互作用に関わるシグナル因子の発現制御に関わっている。本研究では細胞分化、形態形成過程の様々な局面で重要な機能を担っているシグナル因子TGF- β ファミリーの一員であるBmp-4に注目して、四肢パターン形成過程でのHoxとの関連を明らかにした。

2 . 主な研究成果

(1) 代表的な成果

Kondo, T., Wakayama, T., Naiki, T., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Recruitment of Mec1 and Ddc1 checkpoint proteins to double-strand breaks through distinct mechanisms. **Science**, 294: 867-870 (2001).

Nishiwaki, K., Hisamoto, N. and **Matsumoto, K.** A metalloprotease disintegrin that controls cell migration in *Caenorhabditis elegans*. **Science**, 288: 2205-2208 (2000).

Ninomiya-Tsuji, J., Kishimoto, K., Hiyama, A., Inoue, J., Cao, Z. and **Matsumoto, K.** The kinase TAK1 can activate the NIK-I κ B as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. **Nature**, 398: 252-256 (1999).

Meneghini, M., Ishitani, T., Carter, C., Hisamoto, N., Ninomiya-Tsuji, J., Thorpe, J., **Matsumoto, K.** and Bowerman, B. MAP kinase and Wnt pathways converge to downregulate an HMG-domain repressor in *C. elegans*. **Nature**, 399: 793-797 (1999).

Ishitani, T., Ninomiya-Tsuji, J., Nagai, S., Nishita, M., Meneghini, M., Barker, N., Waterman, M., Bowerman, B., Clevers, H., Shibuya, H. and **Matsumoto, K.** The TAK1-NLK-MAPK related pathway antagonizes signalling between β -catenin and the transcription factor TCF. **Nature**, 399: 798-802 (1999).

Adachi-Yamada, T., Fujimura-Kamada, K., **Nishida, Y.** and **Matsumoto, K.** Distortion of proximodistal information causes JNK-dependent apoptosis in *Drosophila* wing. **Nature**, 400: 166-169 (1999).

Kurokawa, M., Mitani, K., Irie, K., Matsuyama, T., Takahashi, T., Chiba, S., Yazaki, Y., **Matsumoto, K.** and Hirai, H. The oncoprotein Evi-1 represses TGF- β signalling by inhibiting Smad3. **Nature**, 394: 92-96 (1998).

Ichijo, H., **Nishida, E.**, Irie, K., Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., **Matsumoto, K.**, Miyazono, K. and Gotoh, Y. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. **Science**, 275: 90-94 (1997).

Shibuya, H., Yamaguchi, K., Shirakabe, K., Tonegawa, A., Gotoh, Y., Ueno, N., Irie, K., **Nishida, E.** and **Matsumoto, K.** TAB1: an activator of the TAK1 MAPKKK in TGF- β signal transduction. **Science**, 272: 1179-1182 (1996).

(2) その他の主な論文

Sagasti, A., Hisamoto, N., Hyodo, J., Tanaka-Hino, M., **Matsumoto, K.** and Bargmann, C. I. The CaMKII UNC43 activates the MAPKKK NSY-1 to excite a lateral signaling pathway that determines asymmetric olfactory neuron fates. **Cell**, 105: 221-232 (2001).

Byrd, D.T., Kawasaki, M., Walcoff, M., Hisamoto, N., **Matsumoto, K.** and Jin, Y. UNC-16, a JNK signaling scaffold protein, regulates vesicle transport in *C. elegans*. **Neuron**, 32: 787-800 (2001).

Tadauchi, T., **Matsumoto, K.**, Herskowitz, I. and Irie, K. Post-transcriptional regulation through the HO 3'-UTR by Mpt5, a yeast homolog of Pumilio and FBF. **EMBO J.**, 20: 552-561 (2001).

Kobayashi, N., Kadono, Y., Naito, A., **Matsumoto, K.**, Yamamoto, T., Tanaka, S. and Inoue, J. Segregation of TRAF6-mediated signaling pathways clarifies its role in osteoclastogenesis. **EMBO J.**, 20: 1271-1280 (2001).

Inoue, H., Tateno, M., Fujimura-Kamada, K., Takaesu, G., Adachi-Yamada, T., Ninomiya-Tsuji, J., Irie, K., **Nishida, Y.** and **Matsumoto, K.** A *Drosophila* MAPKKK, D-MEKK1, mediates stress responses through activation of p38 MAPK. **EMBO J.**, 20: 5421-5430 (2001).

Suzuki, N., Buechner, M., Nishiwaki, K., Hall, D. H., Nakanishi, H., Takai, Y., Hisamoto, N. and **Matsumoto, K.** A putative exchange factor for Rho/Rac is required for development of the excretory cell in *Caenorhabditis elegans*.

EMBO Reports, 2: 530-535 (2001).

Wakayama, T., Kondo, T., Ando, S., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Pie1, a protein interacting with Mec1, controls cell growth and checkpoint responses in *Saccharomyces cerevisiae*.

Mol. Cell. Biol., 21: 755-764 (2001).

Takaesu, G., Ninomiya-Tsuji, J., Kishida, S., Li, X., Stark, G. R. and **Matsumoto, K.** Interleukin-1 (IL-1) receptor-associated kinase leads to activation of TAK1 by inducing TAB2 translocation in the IL-1 signaling pathway.

Mol. Cell. Biol., 21: 2475-2484 (2001).

Naiki, T., Kondo, T., Nakada, D., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Chl12/Ctf18 forms a novel RFC-related complex and functions redundantly with Rad24 in the DNA replication checkpoint pathway.

Mol. Cell. Biol., 21: 5838-5845 (2001).

Holtmann, H., Enninga, J., Kalble, S., Thiefes, A., Dorrie, A., Broemer, M., Winzen, R., Wilhelm, A., Ninomiya-Tsuji, J., **Matsumoto, K.**, Resch, K. and Kracht, M.: The MAPK kinase kinase TAK1 plays a central role in coupling the interleukin-1 receptor to both transcriptional and RNA-targeted mechanisms of gene regulation.

J. Biol. Chem., 276: 3508-3516 (2001).

Hanada, M., Ninomiya-Tsuji, J., Komaki, K., Ohnishi, M., Katsura, K., Ikeda, S., Kanamaru, R., **Matsumoto, K.** and Tamura, S. Regulation of the TAK1 signaling pathway by protein phosphatase 2C.

J. Biol. Chem., 276: 5753-5759 (2001).

Ono, K., Ohtomo, T., Sato, S., Sugamata, Y., Suzuki, M., Hisamoto, N., Ninomiya-Tsuji, J., Tsuchiya, M. and **Matsumoto, K.** An evolutionarily conserved motif in the TAB1 C-terminal region is necessary for interaction with and activation of TAK1 MAPKKK.

J. Biol. Chem., 276: 24396-24400 (2001).

Qian, Y., Commane, M., Ninomiya-Tsuji, J., **Matsumoto, K.**, and Li, X. IRAK-mediated translocation of TRAF6 and TAB2 in the IL-1-induced activation of NF- κ B. *J. Biol. Chem.*, 276: 41661-41667 (2001).

Takaesu, G., Kishida, S., Hiyama, A., Yamaguchi, K., Shibuya, S., Irie, I., Ninomiya-Tsuji, J. and **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).

Takatsu, Y., Nakamura, M., Stapleton, M., Danos, M. C., **Matsumoto, K.**, O'Connor, M. B., Shibuya, H. and Ueno, N. TAK1 participates in JNK signaling during *Drosophila* development.

Mol. Cell. Biol., 20: 3015-3026 (2000).

Naiki, T., Shimomura, T., Kondo, T., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Rfc5, in cooperation with Rad24, controls DNA damage checkpoints throughout the cell cycle.

Mol. Cell. Biol., 20: 5888-5896 (2000).

Kishimoto, K., **Matsumoto, K.** and Ninomiya-Tsuji, J. TAK1 mitogen-activated protein kinase kinase kinase is activated by autophosphorylation within its activation loop.

J. Biol. Chem., 275: 7359-7364 (2000).

Mochida, Y., Takeda, K., Saitoh, M., Nishitoh, H., Amagase, T., Ninomiya-Tsuji, J., **Matsumoto, K.** and Ichijo, H. ASK1 inhibits IL-1-induced NF- κ B activity through disruption of TRAF6-TAK1 interaction.

J. Biol. Chem., 275: 32747-32752 (2000).

Suzanne, M., Irie, K., Glise, B., Agnes, F., Mori, E., **Matsumoto, K.** and Noselli, S. The *Drosophila* p38 MAPK pathway is required during oogenesis for asymmetric development.

Genes & Dev., 13: 1464-1474 (1999).

Yamaguchi, K., Nagai, S., Ninomiya-Tsuji, J., Nishita, M., Tamai, K., Irie, K., Ueno, N., **Nishida, E.**, Shibuya, H. and **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).

- Kawasaki M., Hisamoto N., Iino Y., Yamamoto M., Ninomiya-Tsuji, J. and **Matsumoto, K.** A *Caenorhabditis elegans* JNK signal transduction pathway regulates coordinated movement via type-D GABAergic motor neurons.
EMBO J., 18: 3604-3615 (1999).
- Kondo, T., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Role of a complex containing Rad17, Mec3, and Ddc1 in the DNA damage checkpoint pathway.
Mol. Cell. Biol., 19: 1136-1143 (1999).
- Adachi-Yamada, T., Nakamura, M., Irie, K., Tomoyasu, Y., Sano, Y., Mori, E., Goto, S., Ueno, N., **Nishida, Y.** and **Matsumoto, K.** p38 mitogen-activated protein kinase can be involved in transforming growth factor β superfamily signal transduction in *Drosophila* wing morphogenesis.
Mol. Cell. Biol., 19: 2322-2329 (1999).
- Inagaki, M., Schmelzle, T., Yamaguchi, K., Irie, K., Hall, M. N. and **Matsumoto, K.** PDK1 homologs activate the Pkc1-MAP kinase pathway.
Mol. Cell. Biol., 19: 8344-8352 (1999).
- Nakashima, S., Wang, S., Hisamoto, N., Sakai, H., Andoh, M., **Matsumoto, K.** and Nozawa, Y. Molecular cloning and expression of a stress-responsive mitogen-activated protein kinase-related kinase.
J. Biol. Chem., 274: 9976-9983 (1999).
- Hanafusa, H., Ninomiya-Tsuji, J., Masuyama, N., Nishita, M., Fujisawa, J., Shibuya, H., **Matsumoto, K.** and **Nishida, E.** Involvement of the p38 MAP kinase pathway in TGF- β -induced gene expression.
J. Biol. Chem., 274: 27161-27167 (1999).
- Moriguchi, T., Kawachi, K., Kamakura, S., Masuyama, N., Yamanaka, H., **Matsumoto, K.**, Kikuchi, A. and **Nishida, E.** Distinct domains of mouse dishevelled are responsible for the JNK/SAPK activation and the axis formation in vertebrates.
J. Biol. Chem., 274: 30957-30962 (1999).
- Shibuya, H., Iwata, H., Masuyama, N., Gotoh, Y., Yamaguchi, K., Irie, K., **Matsumoto, K.**, **Nishida, E.** and Ueno, N. Role of TAK1 and TAB1 in BMP signaling in early *Xenopus* development.
EMBO J., 17: 1019-1028 (1998).
- Shimomura, T., Ando, S., **Matsumoto, K.** and Sugimoto, K. Functional and physical interaction between Rad24 and Rfc5 in the checkpoint pathways.
Mol. Cell. Biol., 18: 5485-5491 (1998).
- Soga, S., Kozawa, T., Narumi, H., Akinaga, S., Irie, K., **Matsumoto, K.**, Sharma, S., Nakano, H., Mizukami, T. and Hara, M. Radicol leads to selective depletion of Raf kinase and disrupts K-Ras activated aberrant signaling pathway.
J. Biol. Chem., 273: 822-828 (1998).
- Watanabe, Y., Takaesu, G., Hagiwara, M., Irie, K. and **Matsumoto, K.** Characterization of a serum response factor-like protein in *Saccharomyces cerevisiae*, Rlm1, which has transcriptional activity regulated by the Mpk1 (Slf2) mitogen-activated protein kinase pathway.
Mol. Cell. Biol., 17: 2615-2623 (1997).
- Sugimoto, K., Ando, S., Shimomura, T. and **Matsumoto, K.** Rfc5, a replication factor C component, is required for regulation of Rad53 protein kinase in the checkpoint pathway.
Mol. Cell. Biol., 17: 5905-5914 (1997).
- Shirakabe, K., Yamaguchi, K., Shibuya, H., Irie, K., Matsuda, S., Moriguchi, T., Gotoh, Y., **Matsumoto, K.** and **Nishida, E.** TAK1 mediates the ceramide signaling to SAPK/JNK.
J. Biol. Chem., 272: 8141-8144 (1997).
- Lim, Y., Inoue, Y., Irie, K., Adachi, T., Hata, M., Nishi, Y., **Matsumoto, K.** and **Nishida, Y.** Dominant mutations of *Drosophila* MAP kinase kinase and their activities in *Drosophila* and yeast MAP kinase cascades.
Genetics, 146: 263-273 (1997).
- Sugimoto, K., Shimomura, T., Hashimoto, K., Araki, H., Sugino, A. and **Matsumoto, K.** Rfc5, a small subunit of replication factor C complex, couples DNA replication and mitosis in budding yeast.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 7048-7052 (1996).

Moriguchi, T., Kuroyanagi, N., Yamaguchi, K., Gotoh, Y., Irie, K., Kano, T., Shirakabe, K., Muro, Y., Shibuya, H., **Matsumoto, K.**, **Nishida, E.** and Hagiwara, M. A novel kinase cascade mediated by mitogen-activated protein kinase kinase 6 and MKK3.
J. Biol. Chem., 271: 13675-13679 (1996).

Moriguchi, T., Toyoshima, F., Gotoh, Y., Iwamatsu, A., Irie, K., Mori, E., Kuroyanagi, N., Hagiwara, M., **Matsumoto, K.** and **Nishida, E.** Purification and identification of a major activator for p38 from osmotically shocked cells: activation of MAPKK6 by osmotic shock, tumor necrosis factor- α and H₂O₂.
J. Biol. Chem., 271: 26981-26988 (1996).

(3) 口頭発表

川崎正人、久本直毅、辻順、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
線虫 *C. elegans* において JNK シグナル伝達経路は D 型 GABA 作動性運動神経を介して運動を制御する
第 12 回 国際 *C. elegans* 学会
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 マディソン ウィスコンシン大学
平成 11 年 6 月 3 日

日野未歩、川崎正人、西脇清二、久本直毅、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
線虫 *C. elegans* において SEK-1 MAPKK は産卵行動、および雄の turning 行動を制御する
第 12 回 国際 *C. elegans* 学会
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 マディソン ウィスコンシン大学
平成 11 年 6 月 3 日

西脇清二、鈴木教郎、久本直毅、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
MIG-17, ADAM family metalloprotease required for DTC migration in *C. elegans*
第 12 回 国際 *C. elegans* 学会
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 マディソン ウィスコンシン大学
平成 11 年 6 月 3 日

木村幸太郎、森郁恵、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
An approach toward imaging activities of the neuronal network of nematode of *C. elegans*
EMBO-FMI 学会「神経回路」
スイス バーゼル大学バイオセンター
平成 11 年 9 月 28 日

辻 順、岸本 和也、松本 邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
Mechanism for IL-1-induced activation of MAPKKK, TAK1
キーストンシンポジウム 2000
アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 タオス タオスシビックセンター
平成 12 年 3 月 9 日

高江洲義一、辻順、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
TAB2, a novel adaptor protein, links TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signaltransduction pathway.
キーストンシンポジウム 2000
アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 タオス タオスシビックセンター
平成 12 年 3 月 9 日

辻 順、岸本 和也、高江洲 義一、松本 邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
IL-1シグナル伝達経路におけるMAPキナーゼキナーゼキナーゼ、TAK1、の役割
第 7 2 回 日本生化学会大会年会
横浜、平成 11 年 10 月 7 日

高江洲義一、辻順、岸本和也、岸田聡、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
IL-1シグナル伝達経路におけるTAK1 MAP3Kの活性化機構
第 22 回 日本分子生物学会年会
福岡、平成 11 年 12 月 9 日

石谷太、辻順、永井真一、西田満、M. Meneghini、B. Bowerman、澁谷浩司、久本直毅、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)
Wntシグナル伝達系を制御するMAPキナーゼ様カスケード
第 22 回 日本分子生物学会年会
福岡、平成 11 年 12 月 9 日

岸本和也、辻順、松本邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST)

IL-1によるTAK1 MAPKKKの活性化機構

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

日山敦司、辻順、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

TAK1 MAPKKKの制御因子TAB2と結合するタンパク質P116の機能

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

稲垣舞子、山口京子、入江賢児、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

出芽酵母のPDK1ホモログPkh1/Pkh2の役割

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

芹沢暁子、久本直毅、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

線虫 *C. elegans*において位置情報及び体軸の方向性の制御に関わる遺伝子 *vab(km6)*の解析

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

牧貴美香、日野未歩、久本直毅、松本邦弘、西脇清二（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

線虫におけるADAMプロテアーゼMIG-17による細胞移動の制御機構

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

鈴木教郎、西脇清二、久本直毅、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

*C. elegans*のExcretory canalの伸長は、低分子量Gタンパク質のGEFにより制御される

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

井上英樹、鎌田このみ、高江洲義一、入江賢児、館野実、安達卓、辻順、西田育巧、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

ショウジョウバエ新規MAPKKK、DmMEKK1の機能解析

第22回 日本分子生物学会年会

福岡、平成11年12月9日

内木隆寛、下村俊泰、近藤多恵、松本邦弘、杉本勝則（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

出芽酵母Rad24-RFCタンパク複合体のDNA損傷チェックポイントコントロールへの関与

第73回日本生化学会

横浜、平成12年10月13日

近藤多恵、松本邦弘、杉本勝則（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

出芽酵母におけるDNA二重鎖切断時のチェックポイントコントロール

第23回 日本分子生物学会年会

神戸、平成12年12月13日

多々内智史、松本邦弘、入江賢児（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

出芽酵母PumilioホモログMpt5による、HO mRNA 3'UTRを介した転写後段階でのHO遺伝子発現抑制

第23回 日本分子生物学会年会

神戸、平成12年12月13日

川崎正人、久本直毅、坂本リ工、辻順、D. Byrd, Y. Jin、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

線虫のJNK MAPキナーゼカスケードによるシナプス配置制御機構

第23回 日本分子生物学会年会

神戸、平成12年12月14日

高江洲義一、岸田聡、辻順、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

IL-1シグナル伝達経路におけるIRAKによるTAK1 MAP3Kの活性化機構

第23回 日本分子生物学会年会

神戸、平成12年12月14日

岸田聡、高江洲義一、辻順、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）

IL-1シグナル伝達経路におけるTAK1のネガティブフィードバック制御

第23回 日本分子生物学会年会

神戸、平成12年12月14日

井上英樹、館野実、鎌田このみ、高江洲義一、入江賢児、安達（山田）卓、辻順、西田育巧、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）
ショウジョウバエの新規MAP3Kを用いたp38MAPKカスケードの機能解析
第23回 日本分子生物学会年会
神戸、平成12年12月14日

石谷太、辻順、澁谷浩司、久本直毅、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）
Wntシグナル伝達系を制御するTAK1-NLK MAPキナーゼカスケード
第23回 日本分子生物学会年会
神戸、平成12年12月15日

日野未歩、久本直毅、中野俊詩、川崎正人、辻順、A. Sagastj、C. I. Bargmann、松本邦弘（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）
線虫の神経左右非対称性を制御する新規MAPKカスケード
第23回 日本分子生物学会年会
神戸、平成12年12月16日

内木隆寛、下村俊泰、近藤多恵、松本邦弘、杉本勝則（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）
出芽酵母Rad24-RFCタンパク複合体は細胞周期を通してDNA損傷チェックポイントを制御する
第23回 日本分子生物学会年会
神戸、平成12年12月16日

若山達志、近藤多恵、安藤聖子、松本邦弘、杉本勝則（名古屋大学大学院理学研究科、CREST, JST）
出芽酵母Mec1結合タンパク質Piel1は、細胞増殖とチェックポイント応答を制御する
第23回 日本分子生物学会年会
神戸、平成12年12月16日

（4）受賞

平成13年3月 日産科学賞

平成13年5月 木原記念財団学術賞