

## 医学博士西塚泰美君の「ホルモン作用における情報の

## 受容伝達機構に関する研究」に対する授賞審査要旨

多彩な生命現象が円滑に営まれるためには、ホルモンや活性アミン等、多数の生理活性物質の働きが必要であり、これらの作用の失調や異常が多く、疾病の成因と関係する処から、その作用機構の解明は古くから医学、生物学の研究対象となっている。この研究には歴史的に二つの大きな流れがある。その一つはアドレナリンによる血糖の調節をめぐって、凡そ半世紀前、米国のコリ教授によって開始された。その研究はやがてグリコーゲンの分解に働くホスホリラーゼの磷酸化、脱磷酸化反応による活性調節の研究へと発展し、その途上サザランド教授によってサイクリックAMPが発見された。以来三〇年、今日まで多くのホルモンや生理活性物質がサイクリックAMPを介してその作用を発揮することが明らかにされている。

しかし他方、生体にはアングiotenシンやバゾプレシン、アセチルコリン（ムスカリン作用）など、サイクリックAMPが関与しない多くのホルモンや生理活性物質が存在し、それらの作用に際しては、形質膜のイノシトール磷脂質の速やかな代謝回転を伴うことが知られていた。この研究の歴史もまた非常に古く、それは主として英国を中心とする欧州の研究者によって進められてきた。こうした生理活性物質は、一般に細胞の機能の亢進や増殖を促進するものが多く、その作用の發揮にはカルシウムイオンを必要とすることが知られていたが、イノシトール磷脂質の迅速な

分解と再合成のもつ生理的意義は不明のまま今日に到っていた。

西塚泰美君の研究は、長年の周到な実験結果に基づいて、これらの生理活性物質に共通する細胞情報の受容伝達機構の基本にかかわる学説を提出し、これまでサイクリックAMPのみでは理解ができなかった多岐にわたる生理活性物質の作用機構について、その生化学的基盤の解明への道を開いたものである。

西塚君の提唱した情報受容伝達機構は、ホルモンなどによる形質膜イノシトール燐脂質の代謝回転と直接に共役しており、この燐脂質の分解の結果生成する「ジグリセリド」が引き金となって、細胞内ではある特定の蛋白質燐酸化酵素（プロテインキナーゼC）の触媒活性が発揮される。同君は生体の組織に広く存在するこの酵素を発見し、その多角的な解析から、標的細胞に達した生理活性物質の情報が細胞外から細胞内へ伝送されるに際して、この酵素が必須不可欠の増幅管の役目を果たしていると結論した。すなわち、種々の生理活性物質はプロテインキナーゼCの働きによって細胞内の多数の蛋白質を燐酸化し、それらの機能を調節しており、その際、細胞内の上昇するカルシウムイオンと協調して細胞機能全体を支配するという。西塚君はこの提唱の妥当性を証明する目的から、形質膜を自由に通過しうる特殊なジグリセリドを化学的に合成し、形質膜上の受容体をバイパスして直接プロテインキナーゼCの活性を発揮させる方法を考案した。この方法をもちいて種々の生理活性物質による血小板からのセロトニン放出、肥満細胞からのヒスタミン放出、神経末端からの伝達物質の遊離、リンパ球の増殖促進等について検討を重ねた結果、これらの細胞の反応が認められるためには、プロテインキナーゼCを経由する情報伝達系が必須不可欠であり、それがカルシウムイオンの上昇と相まって細胞の「刺激—応答」系の主軸をなしていることを実証した。この途上、ジ

グリセリドとの構造類似性から、発癌のプロモーターとして知られるホルボールエステルがプロテインキナーゼ C を直接活性化することを見出し、癌研究上の課題に大きなインパクトを与えることとなった。

これらの成果が契機となつて、欧米諸国や我が国において爆発的に研究が開始され、最近一〜二年の間に、この情報受容伝達機構が生体のほとんどの組織や細胞に適用され、その重要性が相次いで報告されるようになった。この機構はサイクリックAMPを介する伝達機構よりもさらに広範囲におよぶと云われており、代謝内分泌学領域のみでなく、神経科学、癌研究、免疫学や炎症、血液循環器の研究等、医学生理学のきわめて広い領域にまで研究が拡大されている。

西塚君はこの学説を「Science」誌や「Nature」誌上に「総説」として掲載しており、「末広りの研究」として受けとめられている。最近、臨床医学の各領域での応用研究が目立ち、同君の關係論文の中には、引用率においてベストクラスにランクされるものが少なくない。この数年、国際内分泌学会、国際生化学会、国際神経化学会等のほか、英国学士院、ニューヨークアカデミー等、四〇近い各国の主要学会や學術機関から、特別講演、招待講演、記念講演に招かれている。以上のように同君の研究は実験事実に基づき「新しい学説」の提出によって、これまで未知の、多数のホルモンや生理活性物質に共通する基本的な生体反応の調節機構の解明に有力な緒を与えたものであり、高く評価すべき業績であると認められる。

1. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. Nishizuka, Y., *Nature* (Review Article), **308**, 693-697 (1984).
2. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. Nishizuka Y., *Science* (Special Issue for Neuroscience), **225**, 1365-1370 (1984).
3. Protein kinase C and the mechanism of action of tumor promoters. Kikkawa, U., Miyake, R., Tanaka, Y., Takai, Y., and Nishizuka, Y., *Cancer Cells* (Cold Spring Harbor Laboratory), **1**, 239-244 (1984).
4. Phospholipid turnover in hormone action. Nishizuka, Y., Takai, Y., Kishimoto, A., Kikkawa, U., and Kaibuchi, K., *Recent Progress in Hormone Research* (Laurentian Hormone Conference), **40**, 301-345 (1984).
5. Protein kinases in signal transduction. Nishizuka, Y., *Trends in Biochem. Sciences* (100th Memorial Issue), **9**, 163-166 (1984).
6. Phosphatidylinositol turnover in receptor mechanism and signal transduction. Hirasawa, K., and Nishizuka, Y., *Annual Review Pharmacol. Toxicol.*, **25**, 147-170 (1985).
7. Perspectives on the role of protein kinase C in stimulus-response coupling. Nishizuka, Y., *J. Natl. Cancer Inst.* (Guest Editorial), **76**, 363-370 (1986).
8. Possible roles of protein kinase C in signal transduction in nervous tissues. Kikkawa, U.,

Kitano, T., Saito, N., Fujiwara, S., Nakanishi, H., Kishimoto, A., Taniyama, K., Tanaka, C., and Nishizuka, Y., *Progress in Brain Research*, in press (1986).

1. Studies on a protein kinase and its proenzyme in mammalian tissues. I. Purification and characterization of an active enzyme from bovine cerebellum. Takai, Y., Kishimoto, A., Inoue, M., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **252**, 7603 (1977).
2. Studies on a protein kinase and its proenzyme in mammalian tissues. II. Proenzyme and its activation by calcium-dependent protease from rat brain. Inoue, M., Kishimoto, A., Takai Y., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **252**, 7610 (1977).
3. Activation of glycogen phosphorylase kinase by a calcium-activated, cyclic nucleotide-independent protein kinase system. Kishimoto, A., Takai, Y., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **252**, 7449 (1977).
4. Calcium-dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids. Takai, Y., Kishimoto, A., Iwase, Y., Kawahara, Y., Mori, T., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **254**, 3692 (1979).
5. A hepatic soluble cyclic nucleotide-independent protein kinase, stimulation by basic polypeptides. Yamamoto, M., Criss, W. E., Takai, Y., Yamamura, H., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **254**, 5049 (1979).
6. Liver glycogen phosphorylase kinase; partial purification and characterization. Sakai, K., Matsu-

- mura, S., Okimura, Y., Yamamura, H., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **254**, 6631 (1979).
7. Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. Kishimoto, A., Takai, Y., Mori, T., Kikkawa, U., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **255**, 2273 (1980).
8. Inhibitory action of chlorpromazine, dibucaine, and other phospholipid-interacting drugs on calcium activated, phospholipid-dependent protein kinase. Mori, T., Takai, Y., Minakuchi R., Yu, B., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **255**, 8378 (1980).
9. A new mechanism of transmembrane control of protein phosphorylation in human peripheral lymphocytes. I. Characterization of a calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase. Ogawa, Y., Takai, Y., Kawahara, Y., Kimura, S., and Nishizuka, Y., *J. Immunol.* **127**, 1369 (1981).
10. A new mechanism of transmembrane control of protein phosphorylation in human peripheral lymphocytes. II. Possible relation to phosphatidylinositol turnover induced by mitogen. Ku, Y., Kishimoto, A., Takai, Y., Ogawa, Y., Kimura, S., and Nishizuka, Y., *J. Immunol.*, **127**, 1375 (1981).
11. Cooperative roles of various membrane phospholipids in the activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase. Kaibuchi, K., Takai Y., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **256**, 7146 (1981).
12. Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters. Castagna, M., Takai, Y., Kaibuchi, K., Sano, K., Kikkawa, U., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **257**, 7847 (1982).
13. Calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase from rat brain: subcellular distribution,

- purification, and properties. Kikkawa, U., Takai, Y., Minakuchi, R., Inohara, S., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **257**, 13341 (1982).
14. Proteolytic activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by calcium-dependent neutral protease. Kishimoto, A., Kajikawa, N., Shiota, M., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **258**, 1156 (1983).
15. A role of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase in human platelet activation; comparison of thrombin and collagen actions. Sano, K., Takai, Y., Yamanishi, J., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **258**, 2010 (1983).
16. Synergistic functions of protein phosphorylation and calcium mobilization in platelet activation. Kaibuchi, K., Takai, Y., Sawamura, M., Hoshijima, M., Fujikura, T., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **258**, 6701 (1983).
17. Protein kinase C as a potential receptor protein of tumor-promoting phorbol esters. Kikkawa, U., Takai, Y., Tanaka, Y., Miyake, R., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **258**, 11442 (1983).
18. Protein kinase C and calcium ion in mitogenic response of macrophage-depleted human peripheral lymphocytes. Kaibuchi, K., Takai, Y., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **260**, 1866 (1985).
19. Studies on the phosphorylation of myelin basic protein by protein kinase C and adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase. Kishimoto, A., Nishiyama, K., Nakanishi, H., Uratsuki, Y., Nomura, H., Takeyama, Y., and Nishizuka, Y., *J. Biol. Chem.*, **260**, 12492 (1985).