

におけるイスラム社会史、国制史の研究を深化、発展させた点で、本書の学術的意義にはきわめて大きいものがある。

理学博士長田重一氏の「アポトーシスの分子機構の研究」に対する授賞審査要旨

私たちの身体ができてくる過程で、数多くの不要あるいは害となる細胞が形成される。生体はこれらの細胞を除去する機構を持っている。また、成人においても老化した細胞、ウイルスに感染した細胞、ガン化した細胞を取り除く機構が存在する。これらの除去過程は、アポトーシスと呼ばれる機構で進行する。アポトーシスの過程では、細胞膜が湾曲するとともに核の凝縮、断片化、および、染色体DNAの断片化が誘導される。そして、その最終段階では、細胞自身が断片化され、隣接する細胞に取り込まれ処理される。これに対して、やけどや傷害などの物理的、化学的要因で起こるネクローシスの過程では細胞が膨潤、破裂し、その内容物が放出される。このようにアポトーシスは、生理的な細胞死であり、二〇年以上前に死につつまる肝細胞を顕微鏡で観察していたイギリスの研究者によって報告された。しかし、その意義、分子機構など全く不明であった。長田重一氏は、分子生物学的、生化学的手法を用いて、アポトーシスの分子機構を解析し、その生理的、病理的意義を明らかにした。

細胞の増殖や分化はサイトカインと呼ばれる一群のタンパク性因子によって制御されており、これらが細胞表面の特異的受容体に結合することにより、増殖、分化を誘起する。ヒトインターフェロン α 遺伝子や、顆粒球コロニー刺激因子遺伝子を同定し、そのシグナル伝達機構を解析していた長田氏はアポトーシスもサイトカインとその受容体によって制御されていることを明らかにした。すなわち、彼はFasリガンドと呼ぶサイトカインがその受容体Fasに結合すると細胞内でアポトーシスのシグナルが活性化され、細胞は数時間のうちに死滅することを示した。このことは、増殖因子 (growth factor) に対する細胞死誘導因子 (death factor) という新しい概念へと導いた。次いで、長田氏はこのアポトーシスの過程では、カスパーゼ (caspase) と呼ばれるタンパク質分解酵素が活性化され、これがCAD (caspase activated DNase) と呼ばれるDNA分解酵素の活性化を引き起こし、細胞を死へと導くことを示した。

ところで、一〇年以上前にアメリカの研究者は、リンパ節や脾臓が肥大し、自己免疫疾患を発症する二種の突然変異マウスを見いだし、これが遺伝子の疾患によることを示唆した。しかし、この原因遺伝子が何であるか長い間不明であった。長田氏は、遺伝学的、分子生物学的手法を用いて、このマウスの疾患がFasとFasリガンドの遺伝子疾患であることを示した。このことは、FasやFasリガ

ンドは、リンパ球の細胞死に関与していることを示している。リンパ球は、ウイルスなどに対する感染防御に関与する細胞であり、感染細胞を認識すると増殖、活性化され、その細胞をアポトーシスにより除去する。しかし、この感染過程が終焉すると、活性化されたリンパ球は速やかに死滅されねばならない。FasやFasリガンドはウイルス感染細胞を除去する過程、役割を終えた活性化リンパ球を自滅させる過程に関与していると考えられる。マウスで見られたFas、Fasリガンドの欠陥による疾患は、最近、ヒトの免疫疾患の患者でも見いだされている。さらに、ヒトのある種の白血病細胞が、Fas遺伝子に変異を持つことも見いだされ、アポトーシスの異常が、細胞の癌化へと導くことも明らかとなった。

ところで、ヒトのさまざまな疾患において、細胞や組織が死滅することが知られている。特に、劇症肝炎、AIDS、糖尿病などでは、肝臓、T・リンパ球や脾臓が、異常に活性化されたT・リンパ球の作用によって破壊されることが原因と考えられる。長田氏は、これが、活性化されたT・リンパ球に発現されているFasリガンドが種々の臓器に作用して、アポトーシスを引き起こすことが原因とのモデルを提案した。そして、マウスのモデルを用いて、Fasを介したアポトーシスが肝炎発症に重要な役割をはたしていることを示した。

以上、長田氏は、これまでほとんど、研究されていなかった細胞死、アポトーシスを、分子生物学的、生化学的に解析し、この現象を分子の言葉で理解するための突破口を開いた。そして、このアポトーシスの異常が癌、自己免疫疾患などさまざまなヒトの疾患に関与していることを指摘し、生体の恒常性が、細胞の増殖はかりでなくその死との巧妙なバランスの上に成り立っていることを示した。これら一連の研究成果は、世界の基礎医学の研究者に大きな衝撃を与え、彼の論文は、世界的にもっともよく引用される論文の一つであり、国際的に極めて高い評価を受けている。今後、FasやFasリガンドのヒトの疾患との関連が確認されれば、これら疾患に対する治療法の開発へと導かれるものと考えられる。

Selected publications

1. S. Nagata, H. Taira, A. Hall, L. Johnsrud, M. Streuli, J. Ecódi, W. Boll, K. Cantell & C. Weissmann. Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature* 284, 316-320 (1980).
2. S. Nagata, N. Mantel & C. Weissmann. The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon- α . *Nature* 287, 401-408 (1980).
3. S. Nagata, M. Tsuchiya, S. Asano, Y. Kaziro, T. Yamazaki, O. Yamamoto, Y. Hirata, N. Kubota, M. Oheda, H. Nomura & M. Ono. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony stimulating factor. *Nature* 319, 415-418 (1986).

4. R. Fukunaga, E. Ishizaka-Ikeda & S. Nagata. Purification and characterization of the receptor for murine granulocyte colony-stimulating factor. *J. Biol. Chem.* 265, 14008-14015 (1990).
5. R. Fukunaga, E. Ishizaka-Ikeda, Y. Seto & S. Nagata. Expression cloning of a receptor for murine granulocyte colony-stimulating factor. *Cell* 61, 341-350 (1990).
6. N. Itoh, S. Yonehara, A. Ishii, M. Yonehara, S.-I. Mizushima, M. Sameshima, A. Hase, Y. Seto & S. Nagata. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 66, 233-243 (1991).
7. R. Watanabe-Fukunaga, C. I. Brannan, N. G. Copeland, N. A. Jenkins & S. Nagata. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 356, 314-317 (1992).
8. M. Adachi, R. Watanabe-Fukunaga & S. Nagata. Aberrant transcription caused by an insertion of an early transposable element in intron of the Fas antigen gene of *Ipr* mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1756-1760 (1993).
9. N. Itoh & S. Nagata. A novel protein domain required for apoptosis: mutational analysis of human Fas antigen. *J. Biol. Chem.* 268, 10932-10937 (1993).
10. J. Ogasawara, R. Watanabe-Fukunaga, M. Adachi, A. Matsuzawa, T. Kasugai, Y. Kitamura, N. Itoh, T. Suda & S. Nagata. Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice. *Nature* 364, 806-809 (1993).
11. T. Suda, T. Takahashi, P. Golstein & S. Nagata. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 75, 1169-1178 (1993).
12. R. Fukunaga, E. Ishizaka-Ikeda & S. Nagata. Growth and differentiation signals mediated by two different regions in the cytoplasmic domain of G-

- CSF receptor. *Cell* 74, 1079-1087 (1993).
13. T. Suda & S. Nagata. Purification and characterization of the Fas ligand that induces apoptosis. *J. Exp. Med.* 179, 873-878 (1994).
 14. T. Takahashi, M. Tanaka, C. I. Brannan, N. A. Jenkins, N. G. Copeland, T. Suda & S. Nagata. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 76, 969-976 (1994).
 15. D. Kägi, F. Vignaux, B. Ledermann, K. Burki, V. Depraetere, S. Nagata, H. Hengartner & P. Golstein. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* 265, 528-530 (1994).
 16. S. Nagata & P. Golstein. The Fas death factor. *Science* 267, 1449-1456 (1995).
 17. D. Watanabe, T. Suda, H. Hashimoto & S. Nagata. Constitutive activation of the Fas ligand gene in mouse lymphoproliferative disorders. *EMBO J.* 14, 12-18 (1995).
 18. M. Tanaka, T. Suda, T. Takahashi & S. Nagata. Expression of the functional soluble form of human Fas ligand in activated lymphocytes. *EMBO J.* 14, 1129-1135 (1995).
 19. M. Enari, H. Hug & S. Nagata. Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature* 375, 78-81 (1995).
 20. M. Enari, A. Hase & S. Nagata. Apoptosis by a cytosolic extract from Fas-activated cells. *EMBO J.* 14, 5201-5208 (1995).
 21. M. Adachi, S. Suematsu, T. Kondo, J. Ogasawara, N. Yoshida & S. Nagata. Targeted mutation in the Fas gene causes hyperplasia in the peripheral lymphoid organs and liver. *Nature Genet.* 11, 294-300 (1995).
 22. M. Tanaka, T. Suda, K. Haze, N. Nakamura, K. Sato, F. Kimura, K. Motoyoshi, M. Mizuki, S. Tagawa, S. Ohga, K. Hataka, A. Drummond & S. Nagata. Fas ligand in human serum. *Nature Med.* 2, 317-322 (1996).
 23. M. Adachi, S. Suematsu, T. Suda, D. Watanabe, H. Fukuyama, J. Ogasawara, T. Tanaka, N. Yoshida & S. Nagata. Enhanced and accelerated lymphoproliferation in Fas-null mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 2137-2142 (1996).
 24. M. Enari, R. V. Talanian, W. W. Wong & S. Nagata. Sequential activation of ICE-like and CPP32-like proteases during Fas-mediated apoptosis. *Nature* 380, 723-726 (1996).
 25. T. Kondo, T. Suda, H. Fukuyama, M. Adachi and S. Nagata. Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. *Nature Med.* 3, 409-413 (1997).
 26. S. Nagata. Apoptosis by death factor. *Cell* 88, 355-365 (1997).
 27. T. Kondo, T. Yokokura and S. Nagata. Activation of distinct caspase-like proteases by Fas and reaper in *Drosophila* cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 11951-11956 (1997).
 28. M. Enari, H. Sakahira, H. Yokoyama, K. Okawa, A. Iwamatsu, and S. Nagata. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis and its inhibitor ICAD. *Nature* 391, 43-50 (1998).
 29. H. Sakahira, M. Enari, and S. Nagata. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature* 391, 96-99 (1998).
 30. M. Tanaka, T. Itai, M. Adachi, and S. Nagata. Down-regulation of Fas ligand by shedding. *Nature Med.* 4, 31-36 (1998).
 31. K. Miwa, M. Asano, Y. Iwakura, S. Nagata, and T. Suda. Caspase 1-independent IL-1 β release and inflammation induced by the apoptosis inducer Fas ligand. *Nature Med.* 4, 1287-1291 (1998).
 32. S. Nagata. Fas ligand-induced apoptosis. *Annu. Rev. Genetics* 33, 29-55 (1999).
 33. D. McIlroy, M. Tanaka, H. Sakahira, H. Fukuyama, M. Suzuki, K.-I. Yamamura, Y. Ohsawa, Y. Uchiyama, and S. Nagata. An auxiliary mode of apoptotic DNA fragmentation provided by phagocytes. *Genes & Develop.* 14, 549-558 (2000).