

日本学士院賞 受賞者

山本雅之



専攻学科目

医化学

生年 昭和二九年 九月  
略歴 昭和五四年 三月  
同 五八年 三月  
同 五八年 三月  
同 五八年 四月  
同 五八年二〇月  
平成三年 一月  
同 七年 四月  
同 一九年 一月  
同 二〇年 四月  
同 二四年 二月

東北大学医学部医学科卒業

東北大学大学院医学研究科博士課程修了

医学博士

東北大学医学部助手

米国ノースウエスタン大学博士研究員

東北大学医学部講師

筑波大学先端学際領域研究センター教授

東北大学大学院医学系研究科教授（現在に至る）

東北大学大学院医学系研究科長・医学部長（平成二四年三月まで）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構長（現在に至る）

## 医学博士山本雅之氏の「生体の環境

### ストレス応答の分子機構の解明」に

#### 対する授賞審査要旨

私たちをとりまく環境には体に悪い影響を及ぼす種々のストレスが存在している。とりわけ、「酸素」は私たちに効率的なエネルギー獲得（好気呼吸）を可能にしているが、同時に生体分子を酸化障害（錆）の危険に曝している。それにもかかわらず、私たちが健康な生活を営めるのは、私たちの体が様々な環境ストレスに応答し、適応する能力を備えていることによる。

山本雅之氏は、このように最も基本的な環境ストレスである酸素に着目して研究を開始した。最初に、酸素運搬を通してエネルギー代謝の恒常性維持に貢献する赤血球に着目し、赤血球特異的なヘム合成系の存在を実証した。また、赤血球特異的な遺伝子発現制御の鍵となる GATA 転写因子群を発見し、さらに、NF-E2 転写因子の分子実態を解明したことは、国際的に高く評価されている。

山本氏は、細胞がいかに酸化ストレスや環境毒物を感じし、それらに対する応答系の発現を活性化するのか、その分子メカニズム解

明において、大きな業績を築いた。特に、長い間謎であった環境発がん物質（親電子性物質）と酸化ストレスのセンサーである Keap1 とその指令に応答する転写因子 Nrf2 を発見し、Keap1-Nrf2 制御系が生体防御において中心的な役割を果たしていることを明らかにしたことは、国際的に高い評価を受けている。この発見は、赤血球特異的な転写制御に重要な NF-E2 転写因子と生体防御系制御の鍵となる DNA 配列の類似性に着目したことが端緒になっており、NF-E2 の二量体構造を発見した同氏のそれまでの研究が活きたものとして高く評価される。

山本氏による Keap1-Nrf2 制御系の分子メカニズム解明は、基礎生命科学において極めて重要な概念の確立をもたらした。平常時には、Nrf2 は Keap1 により迅速に分解されているが、細胞が酸化ストレスや親電子性毒物に曝露されると Keap1 が失活して Nrf2 分解が停止する。その結果、Nrf2 は細胞内に蓄積し、様々な生体防御遺伝子群の発現を活性化させる。これにより細胞はストレスに対する抵抗力を増大させる。すなわち、山本氏は環境ストレス応答の実態が、Nrf2 の Keap1 による恒常的分解（抑制）からの「脱抑制」であることを見出した。そして、Keap1 の反応性システイン残基がこれらの環境ストレスを鋭敏に感知すること、すなわちストレスセンサーの分子基盤が「システインコード」（システイン残基修飾による遺伝子

発現制御)にあることを明らかにした。さらに、同氏はシステイン修飾が生体防御系遺伝子の発現を誘導する分子メカニズムを解明した。すなわち、非ストレス時には一分子のNrf2が高親和性(蝶番)と低親和性(門)の二個のモチーフを利用してKeap1ホモ二量体と結合しているが、ストレス刺激によりKeap1のシステイン残基が修飾されると、本複合体構造に変化がおり、低親和性モチーフを介する結合が解離する。山本氏は、この「蝶番と門メカニズム」によりNrf2の安定化と生体防御系遺伝子群の転写活性化がもたらされることを解明した。

山本氏は、ヒトがんにおいてしばしばNRF2が恒常的に安定化しており、それが予後悪化をもたらすことを発見した。この発見は、世界中で追試がなされており、同様の報告が相次いでいる。このNRF2の恒常的安定化の原因は、KEAP1またはNRF2遺伝子のアミノ酸置換を伴う体細胞変異である。特筆すべきことは、がん細胞におけるNRF2遺伝子の変異は、山本氏が同定したKeap1との結合部位である高親和性(蝶番)と低親和性(門)の二つのモチーフに限定しており、Keap1-Nrf2相互作用の破綻が、がんの病態形成と悪性化に大きく寄与することを明解に示している。

山本氏が解明したKeap1-Nrf2システムによる生体防御機構は、生命科学に極めて大きな影響を及ぼした。同氏がKeap1の発見

を発表した一九九九年以降、世界中の研究者が競ってそのセンサー機能の解明に取り組んでいる。Keap1とNrf2に関する研究分野は、低酸素応答制御機構に関する研究分野とともに、生体のレドックス恒常性維持の重要な柱の一つとして、世界の生命科学の大きな潮流を形成している。一方、山本氏はKeap1-Nrf2制御系の機能障害がさまざまな病態の分子基盤を形成していることを見出し、Nrf2活性化制御が疾患の予防と治療に有効であることを実証した。この成果は、Nrf2活性化剤の開発・臨床試験へと展開しており、有力な治療薬としてすでに実用化されつつある。

このように、山本氏の研究は環境ストレスに対する生体応答メカニズム研究領域におけるフロンティアを形成しており、その成果は生命科学・医学の諸分野からも大きく注目されている。

### 主要な著書・論文の目録

1. 原著論文(五四一編より選択)
  1. Yamamoto M, Yew N, Federspiel M, Dodgson JB, Hayashi N, and Engel JD. Isolation of recombinant cDNAs encoding chicken erythroid d-aminolevulinate synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**, 3702-3706 (1985)
  2. Yamamoto M, Ko LJ, Leonard MW, Beung H, Orkin SH, and Engel JD. Activity and expression of the NF-E1 multigene family. *Genes Dev* **4**, 1650-1662 (1990)
  3. Ito E, Toki T, Ishihara H, Ohnami H, Gu L, Yokoyama M, Engel JD, and Yamamoto M. Erythroid transcription factor GATA-1 is abundantly transcribed in

- mouse testis. *Nature* **362**, 466-468 (1993)
4. Igarashi K, Kataoka K, Itoh K, Hayashi N, Nishizawa M, and Yamamoto M. Regulation of transcription by dimerization of erythroid transcription factor NF-E2 p45 with small Maf proteins. *Nature* **367**, 568-572 (1994)
  5. Itoh K, Igarashi K, Hayashi N, Nishizawa M, and Yamamoto M. Cloning and characterization of a novel erythroid-derived CNC family transcription factor heterodimerizing with the small Maf family proteins. *Mol Cell Biol* **15**, 4184-4193 (1995)
  6. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y, Oryake T, Hayashi N, Satoh K, Hatayama I, Yamamoto M\*, and Nabeshima Y. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant responsive elements. *Biochem Biophys Res Commun* **236**, 313-322 (1997; \*Corresponding author)
  7. Onodera K, Takahashi S, Nishimura S, Ohta J, Motohashi H, Yonogida K, Hayashi N, Engel JD, and Yamamoto M. GATA-1 transcription is controlled by distinct regulatory mechanisms during primitive and definitive erythropoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**, 4487-4492 (1997)
  8. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, and Yamamoto M. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the N-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* **13**, 76-86 (1999)
  9. Kawachi S, Takahashi S, Nakajima O, Ogino H, Morita M, Nishizawa M, Yasuda K, and Yamamoto M. Regulation of lens fiber cell differentiation by transcription factor c-Maf. *J Biol Chem* **274**, 19254-19260 (1999)
  10. Nakajima O, Takahashi S, Harigae H, Furuyama K, Hayashi N, Sassa S, and Yamamoto M. Heme deficiency in erythroid lineage causes differentiation arrest and cytoplasmic iron overload. *EMBO J* **18**, 6282-6289 (1999)
  11. Katsunaka F, Motohashi H, Onodera K, Suwabe N, Engel JD, and Yamamoto M. One enhancer mediates *mafK* transcriptional activation in both hematopoietic and cardiac muscle cells. *EMBO J* **19**, 2980-2991 (2000)
  12. Ishii T, Itoh K, Takahashi S, Sato H, Yanagawa T, Katoh Y, Bannai S, and Yamamoto M. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J Biol Chem* **275**, 16023-16029 (2000)
  13. Motohashi H, Katsunaka F, Shavri J, Engel JD, and Yamamoto M. Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small Maf proteins. *Cell* **103**, 865-875 (2000)
  14. Enomoto A, Itoh K, Nagayoshi E, Haruta J, Kimura T, O'Connor T, Harada T, and Yamamoto M. High sensitivity of Nrf2 knockout mice to acetaminophen hepatotoxicity associated with decreased expression of ARE-regulated drug metabolizing enzyme and antioxidant genes. *Toxicol Sci* **59**, 169-177 (2001)
  15. Shimizu R, Takahashi S, Ohneda K, Engel JD, and Yamamoto M. In vivo requirements for functional GATA-1 domains during primitive and definitive erythropoiesis. *EMBO J* **20**, 5250-5260 (2001)
  16. Suzuki N, Ohneda O, Takahashi S, Higuchi M, Mukai HY, Nakahata T, Imagawa S, and Yamamoto M. Erythroid-specific expression of the erythropoietin receptor rescued its null mutant mice from lethality. *Blood* **100**, 2279-2288 (2002; *Plenary paper*)
  17. Moriguchi T, Motohashi H, Hosoya T, Nakajima O, Takahashi S, Ohsako S, Aoki Y, Nishimura T, Tohyama C, Fujii-Kuriyama Y, and Yamamoto M. Distinct specificity of xenobiotic response in AhR-humanized model mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**, 5652-5657 (2003)
  18. Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, Noda S, Takahashi S, Imakado S, Kotsuji T, Ohtsuka F, Roop DR, Harada T, Engel JD, and Yamamoto M. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nature Genetics* **35**, 238-245 (2003)

19. Itoh K, Mochizuki M, Ishii Y, Ishii T, Shibata T, Kawamoto Y, Kelly V, Sekizawa K, Uchida K, and Yamamoto M. Transcription factor Nrf2 regulates inflammation by mediating the effect of 15-deoxy-D<sup>12,14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub>. *Mol Cell Biol* **24**, 36-45 (2004)
20. Motohashi H, Katsuoka F, Engel JD, and Yamamoto M. Small Maf proteins are obligate transcriptional cofactors for normal keratinocyte differentiation in the Keap1-Nrf2 regulatory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 6379-6384 (2004)
21. Kobayashi A, Kang MI, Okawa H, Ohtsuji M, Zenke Y, Chiba T, Igarashi K, and Yamamoto M. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Mol Cell Biol* **24**, 7310-7319 (2004)
22. Shimizu R, Kuroha T, Ohneda O, Pan X, Ohneda K, Takahashi S, Philippen S, and Yamamoto M. Leukemogenesis caused by inactivated GATA-1 function. *Mol Cell Biol* **24**, 10814-10825 (2004)
23. Kobayashi A, Kang MI, Watai Y, Tong KI, Shibata T, Uchida K, and Yamamoto M. Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol* **26**, 221-229 (2006)
24. Suzuki N, Ohneda O, Minegishi N, Nishikawa M, Ohta T, Takahashi S, Engel JD, and Yamamoto M. Combinatorial *Gata2* and *Scal* expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**, 2202-2207 (2006)
25. Padmanabhan B, Tong KI, Ohta T, Nakamura Y, Scharlock M, Ohtsuji M, Kang M-I, Kobayashi A, Yokoyama S, and Yamamoto M. Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer. *Mol Cell* **21**, 689-700 (2006)
26. Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, Itoh K, Tanaka T, and Yamamoto M. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model. *Mol Cell Biol* **26**, 2887-2900 (2006)
27. Yamashita T, Ohneda O, Nagano M, Iemitsu M, Makino Y, Tanaka H, Miyachi T, Goto K, Ohneda K, Fujii-Kuriyama Y, Poellinger L, and Yamamoto M. Abnormal heart development and lung remodeling in mice lacking a HIF-related bHLH-PAS protein NEPAS. *Mol Cell Biol* **28**, 1285-1297 (2008)
28. Suzuki T, Kelly VP, Motohashi H, Nakajima O, Takahashi S, Nishimura S, and Yamamoto M. Deletion of the selenocysteine tRNA gene in macrophage and liver results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *J Biol Chem* **283**, 2021-2030 (2008); *Paper of the week*
29. Yamamoto T, Suzuki T, Kobayashi A, Wakabayashi J, Maher J, Motohashi H, and Yamamoto M. Physiological significance of reactive cysteine residues of Keap1 in determining Nrf2 activity. *Mol Cell Biol* **28**, 2758-2770 (2008)
30. Shibata T, Ohta T, Tong KI, Kokubu A, Odogawa R, Tsuta K, Asamura H, Yamamoto M, and Hirohashi S. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 13568-13573 (2008)
31. Kobayashi M, Li L, Iwamoto N, Nakajima-Takagi Y, Kaneko H, Nakayama Y, Eguchi M, Wada Y, Kumagai Y, and Yamamoto M. The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds. *Mol Cell Biol* **29**, 493-502 (2009)
32. Kurokawa H, Motohashi H, Sueno S, Kimura M, Takagawa H, Kanno Y, Yamamoto M, and Tanaka T. Structural basis of alternative DNA recognition by Maf transcription factors. *Mol Cell Biol* **29**, 6232-6244 (2009)
33. Ogura T, Tong KI, Mio K, Maruyama Y, Kurokawa H, Sato C, and Yamamoto M. Keap1 homodimer is a forked-stem structure with two large spheres enclosing the intervening, double glycine repeat, and C-terminal domains. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**, 2842-2847 (2010)
34. Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, Sou Y-S, Ueno I, Sakamoto A, Tong KI, Kim M, Iemura S, Natsume T, Ueno T,

- Kominami E, Motohashi H, Tanaka K, and Yamamoto M. Novel regulation of the Nrf2-Keap1 pathway by the selective autophagy substrate p62. *Nature Cell Biol* **12**, 213-223 (2010)
35. Taguchi K, Maher JM, Suzuki T, Kawatani Y, Motohashi H, and Yamamoto M. Genetic analysis of cytoprotective functions supported by graded expression of Keap1. *Mol Cell Biol* **30**, 3016-3026 (2010)
36. Wakabayashi N, Shin S, Slocum SL, Agoston ES, Wakabayashi J, Kwak M-K, Misra V, Biswal S, Yamamoto M, and Kensler TW. Regulation of Nrf1 signaling by Nrf2: Implications for tissue regeneration. *Science Signaling*, 2010 Jul 13; 3(130): ra52
37. Suzuki T, Maher J, and Yamamoto M. Select heterozygous Keap1 mutations have a dominant-negative effect on wild-type Keap1 *in vivo*. *Cancer Res* **71**, 1700-1709 (2011)
38. Suzuki N, Obara N, Pan X, Watanabe M, Ishige K, Minegishi N, and Yamamoto M. Specific contribution of the erythropoietin gene 3' enhancer to hepatic erythropoiesis after late embryonic stages. *Mol Cell Biol* **31**, 3896-3905 (2011; *Cover photograph*)
39. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, and Motohashi H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell* **22**, 66-79 (2012)
40. Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Umno M, Akaike T, Motohashi H, and Yamamoto M. Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc Natl Sci Acad USA* **109**, 13561-13566 (2012)
41. Urano A, Furusawa Y, Yagishita Y, Fukutomi T, Muramatsu H, Negishi T, Sugawara A, Kensler TW, and Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system prevents onset of diabetes mellitus. *Mol Cell Biol* **33**, 2996-3010 (2013)
42. Yamazaki S, Souma T, Hirano I, Pan XQ, Minegishi N, Suzuki N, and Yamamoto M. A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nature Commun* **4**, 1950 / ncomms2950 (2013)
43. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, Suzuki N, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Abe M, Kiyomoto H, Ito S, and Yamamoto M. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol* **24**, 1599-1616 (2013)
- ㉒ 薬品鑑別 (四〇種からの鑑別)
1. Motohashi H, and Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol Med* **10**, 549-557 (2004)
  2. Shimizu R, Engel JD, and Yamamoto M. GATA1-related leukemias. *Nature Reviews Cancer* **8**, 279-287 (2008)
  3. Maher J, and Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling—the evolution and homeotic actions of Nrf2. *Antioxidant Redox Biol* **244**, 4-15 (2010)
  4. Taguchi K, Motohashi H, and Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells* **16**, 123-140 (2011)
- ㉓ 雑書 (丸編からの選択)
1. 「遺伝子の構造と機能」シリーズ・バイオサイエンスの新世界 第一巻「本雅の編」日本生化学会編集、共立出版 (二〇〇一)
  2. 「転写因子・転写制御キナーゼ」田村隆明・山本雅之 編「羊土社」(二〇〇六)