

# トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ による 転写制御

加藤光保

トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ ファミリーは、線虫からヒトまでよく保存された傍分泌因子で、発生過程においても成体においても標的細胞に特異的に多彩な反応を惹起する。このシグナル系の遺伝子異常は癌の発生と進展、家族性原発性肺高血圧症、遺伝性出血性毛細血管拡張症などの原因となる。このようなトランスフォーミング増殖因子 $\beta$ ファミリーの機能の多彩さは、シグナル伝達分子である Smad が、多くの転写制御因子を標的としてその活性を制御することによる。

**Key words** トランスフォーミング増殖因子 $\beta$  Smad 標的転写制御因子 転写共役因子

## はじめに

トランスフォーミング増殖因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  ; TGF- $\beta$ ) は、ほとんどすべての正常細胞から不活性型として分泌され、特定の条件下で活性化されて、上皮細胞やリンパ球の増殖抑制などのさまざまな機能を示すペプチド因子である。さらに、骨芽細胞の分化を誘導する骨形成因子(bone morphogenetic protein ; BMP)や、卵胞刺激ホルモンの分泌や赤血球の分化を促進する分子として同定されたアクチビン(activin)などが類似の構造をもつファミリー分子であることが明らかになり、これらは TGF- $\beta$ (スーパー)ファミリーとよばれるようになった。TGF- $\beta$  ファミリーは、線虫からヒトまでよく保存された傍分泌因子(paracrine factor)で、ゲノム上に線虫では 6 種類、ショウジョウバエでは 9 種類、ヒトでは 42 種類のファミリー分子が存在している<sup>1,2)</sup>。

このファミリーは、発生過程において内胚葉細胞の増殖や中胚葉の誘導、体軸の形成、脳や心臓などの臓器の形成、種々の臓器や組織を構成する細胞の分化や血管新生などの調節に必須の役割を果たしている。また、生後も細胞増殖や細胞死、細胞外マトリックス蛋白質の産生と分解、接着分子の発現の調節などを通じて、生理的な

細胞の再生や創傷治癒、炎症・免疫反応などを調節している。このため TGF- $\beta$  ファミリーが関与する疾患も、種々の発生異常に加え、癌、動脈硬化、感染症・免疫疾患、骨代謝異常、肝硬変症や肺線維症、腎糸球体硬化症、全身性硬化症(強皮症)などの線維化を伴う疾患群などの多岐にわたり、多くの医学研究者が注目するところとなっている。このシグナル系のゲノム異常は癌の発生と進展に関与し、家族性原発性肺高血圧症や遺伝性出血性毛細血管拡張症、骨格形成異常などの原因となっている<sup>3)</sup>。

TGF- $\beta$  ファミリーの機能が多彩なのは、単にファミリー分子が多く、それぞれが異なる機能をもつためだけではない。TGF- $\beta$  ファミリーのプロトタイプである TGF- $\beta$  1 ひとつをみても、反応する細胞の分化の違いや一緒に作用するシグナルとのクロストークに依存して多様な反応を惹起することが知られている。このように多彩な機能をもつのは、TGF- $\beta$  ファミリーのシグナルを伝達する Smad が、さまざまな標的遺伝子の転写の「分子スイッチ」として機能しうることによる。

本稿では、TGF- $\beta$  による転写制御機構に関する現在までの知見を概観し、機能の多様性の分子メカニズムを解説するとともに、このファミリーに関連する分子群を標的とした疾患制御の可能性について展望する。

Mitsuyasu Kato, 筑波大学基礎医学系 E-mail : mit-kato@md.tsukuba.ac.jp  
Transcriptional regulation by the transforming growth factor- $\beta$  signaling

## I. TGF- $\beta$ のシグナル伝達

TGF- $\beta$ は、細胞膜上に存在するII型受容体とI型受容体に結合してシグナルを細胞内に伝える。II型受容体とI型受容体は、いずれもセリン/スレオニンキナーゼ活性をもつ。II型受容体キナーゼの既知の基質はI型受容体だけであり、I型受容体キナーゼは、II型受容体によってリン酸化されることにより活性化される。I型受容体が活性化されるとシグナル分子であるSmadを結合し、リン酸化する。リン酸化されたSmadは受容体を離れ、共有型Smadと複合体を形成し、核内に移行して転写制御因子としてはたらく(図1)。

TGF- $\beta$ ファミリーの受容体は、ヒトでは5種類のII型受容体と7種類のI型受容体からなる。このうち、TGF- $\beta$ II型受容体(*TGFBR2*)とTGF- $\beta$ I型受容体(*TGFBR1*, ALK-5), 血管内皮細胞だけで発現しているALK-1はTGF- $\beta$ に特異的な受容体となっている。

TGF- $\beta$ ファミリーのシグナル分子であるSmadは、ヒトでは8種類の分子が知られ、これらは特異型Smad(receptor-regulated Smad; R-Smad), 共有型Smad(common-mediator Smad; Co-Smad), 抑制型Smad(inhibitory Smad; I-Smad)の3つのカテゴリーに分けられる。R-Smadは、TGF- $\beta$ ファミリーのI型受容体キナーゼの直接の基質となるSmadで、TGF- $\beta$ やアクチビンのシグナルを伝えるSmad2, 3とBMPサブファミリーのシグナルを伝えるSmad1, 5, 8に分けられる。いずれもC末端にSXSというモチーフがあり、この2つのセリンがI型受容体キナーゼによるリン酸化部位になる。

Co-Smadは、リン酸化されたR-Smadと複合体を形成しR-Smadとともに核内に移行し、転写制御因子としてはたらく。Co-Smadは、すべてのR-Smadと結合し、その転写制御活性に必要である(表1)。ヒトでは

Smad4だけがCo-Smadとして機能するが、アフリカツメガエルでは、XSmad4とXSmad4bの2種類のCo-Smadが存在している。R-SmadとCo-Smadは、そのN末端側とC末端側にそれぞれMH1, MH2という保存されたドメインをもち、その間をリンカー領域がつながる構造をしている。

I-Smadは、TGF- $\beta$ ファミリーのシグナルによって発現が誘導され、Smurfとともに核外に移行し、そのシグナルにネガティブフィードバックループを形成する。I-SmadにはSmad6とSmad7が含まれ、Smad6はおもにBMPシグナル、Smad7はTGF- $\beta$ ファミリー全体のシグナルに抑制的に作用する(図1)。いずれもMH2ドメインをもつが、MH1ドメインは保存されてない。I-Smadの発現は、TGF- $\beta$ ファミリーのシグナルのみならず、インターフェロン $\gamma$ やTNF, IL-1などのシグナルによっても誘導される<sup>1, 2, 4)</sup>。I-Smadは、TGF- $\beta$ シグ

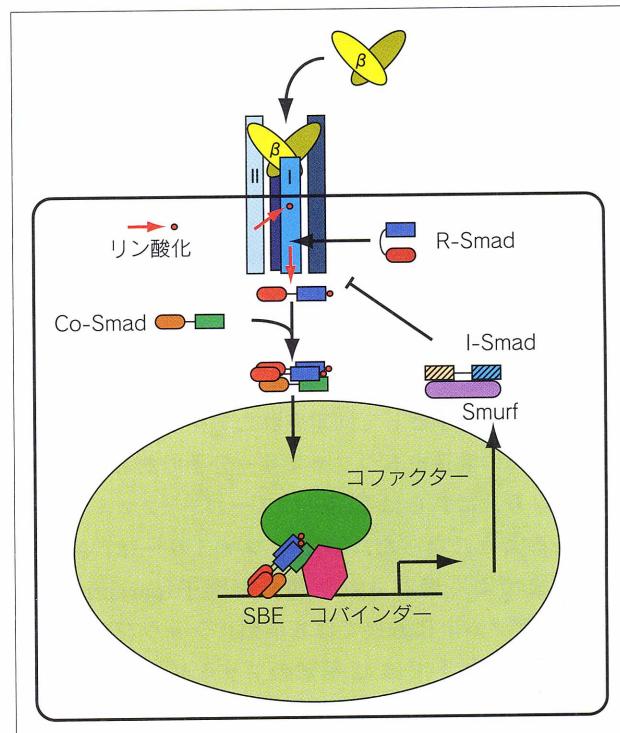


図1 TGF- $\beta$ ファミリーの細胞内シグナル伝達

TGF- $\beta$ は、II型受容体とI型受容体の両者に結合し、受容体のヘテロ複合体形成を誘導する。II型受容体はI型受容体をリン酸化し、活性化する。活性化したI型受容体は、R-Smadをリン酸化する。リン酸化されたR-SmadはCo-Smadと複合体を形成して核に移行し、コバインダーとなる種々の転写制御因子とともにDNAに結合し、転写的コファクターをリクルートして標的遺伝子の転写を調節する。I-Smadは、TGF- $\beta$ シグナルによって発現が誘導され、Smurfとともに、このシグナル経路にネガティブフィードバックをかける。

### 略号

BMP	: bone morphogenetic protein
CDK	: cyclin dependent kinase
Co-Smad	: common-mediator Smad
I-Smad	: inhibitory Smad
R-Smad	: receptor-regulated Smad
SBE	: Smad binding element
TGF- $\beta$	: transforming growth factor- $\beta$

表1 TGF- $\beta$  ファミリーのシグナル伝達経路

リガンド	II型受容体	I型受容体	R-Smad	Co-Smad
TGF- $\beta$	T $\beta$ R II	ALK-5 ALK-1 <sup>a)</sup>	Smad2,3 Smad1,5,8	
アクチビン, Nodal	ActR-II/II B	ALK-4,7	Smad2,3	
BMP	BMPR-II			
GDF	ActR-II/II B	ALK-2,3,6	Smad1,5,8	
AMH/MIS	AMHR-II	ALK-2,3,6	Smad1,5,8	Smad4

a)血管内皮細胞特異的.

GDF : growth differentiation factor, AMH : anti-Müllerian hormone, MIS : Müllerian inhibitory substance.

ナルが存在しないときには核内に分布し、核内で転写制御作用をもつという報告もあるが、その詳細は明らかになっていない。

## II. Smad の核内標的

Smad2 を除くすべての R-Smad と Co-Smad は 5'-AGAC-3' というコア配列をもつ Smad 結合配列(Smad binding element; SBE)に結合する。Smad は MH1 ドメイン内の保存された  $\beta$  ヘアピン領域で SBE に結合する<sup>5)</sup>。Smad2 は、 $\beta$  ヘアピン領域と H2 ヘリックス領域の間に 10 アミノ酸からなるインサートがあり、このために DNA 結合能を失っている<sup>6)</sup>。また、c-myc などの TGF- $\beta$  によって転写が抑制される遺伝子では、5'-GnnTTGGnG-3' という TIE 配列(TGF- $\beta$  inhibitory element; TIE)が Smad の結合配列となる場合もある<sup>7,8)</sup>。さらに、G/C に富む標的配列に結合する例も知られている<sup>9,10)</sup>。

SBE 配列は多くの遺伝子の転写制御領域に存在するが、それらがすべて Smad の標的となるわけではない。さらには、ある細胞内である遺伝子の SBE 配列が Smad の標的配列としてはたらいていたとしても、TGF- $\beta$  の標的遺伝子は、細胞によって異なるのが特徴である。たとえば、発生過程で中胚葉が形成される際には、Nodal などのアクチビン様因子が ALK-4 という I 型受容体を活性化して Smad2 をリン酸化することが引き金になる。中胚葉を形成する細胞に分化するには Mix2 というホメオボックス遺伝子が発現することが必要で、Mix2 の転写調節領域にはアクチビン反応エレメントと名づけられたシス領域が存在する。アクチビン反応エレメントには、Smad2 と複合体を形成している Smad4 が結合する SBE 配列と並んで FAST-1 の結合配列がある。アク

チビン様シグナルによる Mix2 の発現には、TGF- $\beta$  ファミリーのシグナルとは独立に制御されている FAST-1 の発現が必要である<sup>11)</sup>。

Smad の標的 DNA 配列に対する直接の結合力は弱く、有効な転写制御が行なわれるためには FAST-1 のような転写制御因子が、DNA 結合パートナー

として要求される。多くの場合、Smad とこれらの転写制御因子は直接結合し、安定な転写制御複合体を形成すると考えられているが、STAT3 の場合のように、直接 Smad とは結合しないが、転写共役因子を介して間接的に Smad と複合体を形成し、協調的に標的遺伝子の転写を活性化する場合も知られている<sup>12)</sup>。Smad の標的となる転写制御因子として、すでに数多くの報告がある。これらを表2にまとめた。これらのなかには、細胞の分化段階で特異的に発現するものや、他のサイトカインやホルモンのシグナルに依存して活性化し、Smad と協調作用を示すものも多い。このような標的転写制御因子の細胞特異的な発現や活性化が、TGF- $\beta$  シグナルによる標的遺伝子の転写制御の細胞特異性の分子基盤と考えられている。Smad が結合する転写制御因子は、winged-helix, Runx, ホメオボックス, E ボックス, AP-1, E2F, 核内受容体ファミリーなどの多岐にわたっており、TGF- $\beta$  の多様な機能は、これらの標的転写制御因子の機能によって規定されている。

最も普遍的な細胞外マトリックス蛋白質である I 型コラーゲンの構成蛋白質である I 型コラーゲン  $\alpha$  2 鎮の遺伝子 [  $\alpha$  2(I) 遺伝子] は、TGF- $\beta$  によって発現が誘導されるが、この発現誘導は線維芽細胞や骨芽細胞に特異的で、上皮細胞や血球ではけっして誘導されることはない。しかし、この遺伝子の発現に Smad と協調してはたらく標的転写制御因子は、ほとんどの細胞で普遍的に発現している Sp1 であることが知られている。したがって、この場合の標的遺伝子の細胞特異性を決定しているのは標的転写制御因子の細胞特異的発現ではない。この場合には、転写制御領域の DNA メチル化が細胞の分化に依存して制御されており、このようなゲノム DNA のエピジェネティカルな修飾も TGF- $\beta$  シグナルによる転写制御の細胞特異性に寄与している。

表2 TGF- $\beta$  ファミリーの標的遺伝子とその転写にかかわる Smad の標的転写制御因子

標的遺伝子	標的転写制御因子	Smad	転写への影響 <sup>a)</sup>
<b>細胞増殖サイクル調節関連分子</b>			
<i>c-myc</i>	E2F4/5, DP1, p107	Smad3, 4	抑制(図2のc)
	TCF4/ $\beta$ -カテニン	Smad3, 4	抑制(d)
<i>p15/ink4b</i>	Sp1, Miz-1	Smad2, 3, 4	亢進
	Sp1, c-Myc	Smad2, 3	抑制(c)
<i>p21Cip1</i>	Sp1	Smad2, 3, 4	亢進
<i>Id1</i>	?	Smad5, 4	亢進
	ATF3	Smad3	抑制(c)
<b>転写制御因子</b>			
<i>Mix-2</i>	FOXH1, FoxH3(FAST-1)	Smad2, 4	亢進
	p53	Smad2	亢進
	Foxh2(Mus FAST-2)	Smad3	抑制(c)
<i>goosecoid</i>	Foxh2(Mus FAST-2)	Smad2, 4	亢進
	Foxh2(Mus FAST-2)	Smad2, 3	抑制(c)
	Foxh1, XWBSCR11, Mixer/Milk	Smad2, 3, 4	亢進
<i>Xbra2</i>	SIP1	Smad3	亢進
<i>Omb/sal</i>	Brinker	Mad, Medea	亢進(b)
筋クレアチンキナーゼ	MyoD	Smad3	抑制(d)
<i>Xvent-2</i>	OAZ	Smad1, 4	亢進
	Xvent-2	Smad1	亢進
<i>junB</i>	NF- $\kappa$ B	Smad3, 4	亢進
<i>c-jun</i>	c-Jun	Smad3, 4	亢進
<i>ATF3</i>	?	Smad3	亢進
<b>細胞外マトリックス関連分子</b>			
$\alpha 2(I)$ コラーゲン	Sp1	Smad3	亢進
<i>PAI-1</i>	TFE3	Smad3, 4	亢進
コラゲナーゼ3	AP-1, PEA-3	Smad2, 3, 4	亢進
オステオポンチン	Hoxc8	Smad1	亢進(b)
	Hoxa9	Smad4	亢進(b)
オステオポンチン, オステオカルシン	ビタミンD受容体	Smad3	亢進
<b>TGF-<math>\beta</math> シグナルの制御</b>			
<i>Smad7</i>	TFE3	Smad3, 4	亢進
<i>FLRG</i> (アクチビンアンタゴニスト)	Sp1	Smad3, 4	亢進
<b>サイトカインとシグナル関連分子</b>			
インターフェロン $\beta$	IRF-7	Smad3	亢進
<i>IL-5</i>	GATA-3	Smad3	亢進
エンドセリン-1	AP-1	Smad3, 4	亢進
<i>VEGF</i>	HIF-1 $\alpha$	Smad2, 3, 4	亢進
<i>VEGFR-2</i>	GATA因子	?	抑制(d)
<i>CD14</i>	C/EBP $\alpha$ , $\beta$	?	亢進
オステオプロテグリン	Hoxc8	Smad1	亢進(b)
<b>その他</b>			
<i>ApoCIII</i>	HNF4	Smad3, 4	亢進
前立腺特異的抗原(PSA)	アンドロゲン	Smad3	亢進
ハプトグロビン(急性期蛋白質) $\beta$ -フィブリノーゲン	C/EBP $\beta$	Smad3, 4	抑制(d)
<i>IgC<math>\alpha</math></i>	Runx2	Smad3, 4	亢進
<i>Furin</i>	FoxH1(FAST-1)	Smad2, 3	亢進
CRE含有レポーター	ATF-2	Smad3, 4	亢進

a)転写制御の様式と転写への影響(図2参照、無印はパターンa)

### III. 転写のオン・オフの決定

Smadによって標的遺伝子の転写が活性化されるか抑制されるかは、その標的遺伝子のシスエレメントの性状と標的転写制御因子の種類などによって変化する。前出の *Mix2* 遺伝子や  $\alpha 2(I)$  遺伝子、*PAI-1*などの場合は標的転写制御因子とともに Smad が標的遺伝子上に安定に結合すると、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性をもつ転写共役因子である p300/CBPなどをリクルートし転写を活性化するが、c-Ski や N-CoRなどを介してヒストンデアセチラーゼを選択的に結合して転写を抑制する場合もある。Smad が結合する転写共役因子 (transcriptional coactivator) としては p300/CBP<sup>13~15)</sup> のほかに MSG1<sup>16)</sup>、P/CAF<sup>17)</sup>、Jab1<sup>18)</sup>、ARC105<sup>19)</sup>、SMIF<sup>20)</sup>、SKIP<sup>21)</sup>、Swift<sup>22)</sup>などが知られている。また、転写を抑制する共役因子 (transcriptional corepressor) としては、c-Ski<sup>23, 24)</sup>、snoN<sup>25)</sup>、TGIF<sup>26)</sup>、BF-1<sup>27)</sup>があり、p107<sup>28)</sup> や c-Myc<sup>29)</sup>、Evi-1<sup>30)</sup>が同様の機能を示す例も知られている。しかし、転写活性化複合体が形成されるか転写抑制複合体が形成されるかが、どのように決められているかはわかっていない。

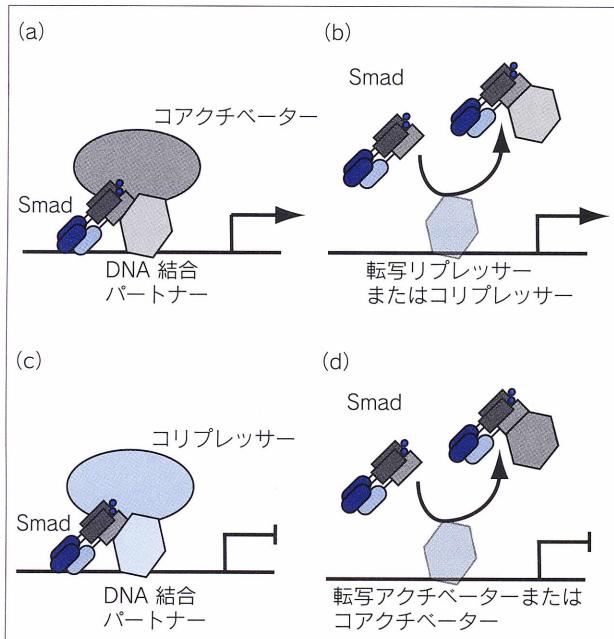


図 2 Smad による転写調節のパターン

(a)転写活性化複合体の形成、(b)転写抑制因子の解離による活性化、(c)転写抑制複合体の形成、(d)転写活性化因子の解離による抑制。

転写抑制因子を標的遺伝子から解離させ転写を活性化する例も知られている。Brinker による *Omb* 遺伝子や *sal* 遺伝子の抑制の Mad/Medea による解除<sup>31, 32)</sup> や、Hoxc8 による *osteopontin* 遺伝子の抑制の Smad1 による解除<sup>33)</sup>などがその例となる。

TCF/LEF 結合配列と Smad 結合配列が並んで存在する *Xtwin* 遺伝子の場合は、WNT シグナルによって活性化された TCF/β カテニン複合体と Smad が協調的にはたらいて転写を亢進するが<sup>34)</sup>、WNT シグナルが TCF-4 を介して *c-myc* の発現を亢進しているところに TGF-β が作用すると、Smad3 は TCF-4 と β カテニンの結合を解離させ転写を抑制する<sup>35)</sup>。また、Foxh2 を介する *goosecoid* 遺伝子の発現調節の場合には Smad2 と Smad4 が結合すると転写の活性化が起こるが、Smad2 と Smad3 が結合した場合には逆に転写の抑制が起こることが知られている<sup>36)</sup>。このように同じ標的転写制御因子でもシス配列の性状によって転写にまったく逆の作用を示したり、同じ標的でも、使われる Smad の違いによって作用が逆転する例もある。Smad による転写制御のパターンは、図 2 に示した 4 種類に分類される。

このように Smad を介する TGF-β ファミリーによる標的遺伝子の転写制御は、その直接の標的遺伝子の調節にも多彩な機構が存在し、さらには標的遺伝子に転写制御因子が多く、間接的に制御される標的遺伝子群も多いことなども加わって、Smad のリン酸化という比較的単純な分子スイッチによって、複雑な発生制御を行なったり、創傷治癒過程において、マクロファージの活性化と血管新生と線維芽細胞によるマトリックス合成の促進のすべてを制御する指揮者のような複雑なはたらきが可能になっていると考えられる。Smad は player ではなく conductor であると考えると、その機能の多様性が理解しやすいと思われる。

### IV. TGF-β による増殖制御にかかる標的遺伝子の転写制御

TGF-β による細胞増殖の抑制反応はほとんどの癌細胞で失われており、TGF-β に対する反応の消失は細胞の癌化に必須のステップであると考えられている。このため増殖抑制にかかる標的遺伝子の転写制御に関しては詳細な検討がなされてきた。現在 TGF-β による細胞増殖の抑制に最も重要なと考えられている TGF-β の標的

遺伝子は、c-myc, p15Ink4b, p21Cip1, Id1～3である。TGF- $\beta$ によってSmad3が活性化されるとE2F4, E2F5, DP1, p107と複合体を形成し、c-myc遺伝子のTIEとE2F結合配列が並んだTIE/E2F領域に結合し転写を抑制する。c-Mycは、Sp1/Smad3複合体やMiz-1に結合し、サイクリン依存性キナーゼインヒビター(cyclin dependent kinase inhibitor; CDK inhibitor)であるp15Ink4bやp21Cip1の発現を抑制しているが、c-mycの発現が抑制されると、Sp1/Smad3複合体に転写共役因子が結合して、p15Ink4bやp21Cip1の転写が活性化される<sup>28)</sup>。p15やp21の蛋白質がつくられるとCDK4に結合してキナーゼ活性を抑制するとともに、CDK4に結合していたp27を解離させる。CDK4から離れたp27はCDK2に結合してキナーゼ活性を抑制する<sup>37,38)</sup>。こうしてG1期の進行に必要なCDKの活性がブロックされ細胞はG1期で停止する。また、Smad3はATF3の転写を亢進し、Id-1遺伝子の転写制御領域のATFサイトにATF3/Smad3複合体が結合すると転写抑制複合体が形成されId-1の転写が抑制される<sup>39)</sup>。

### おわりに

TGF- $\beta$ ファミリーのシグナルには、本稿で述べたSmadを介する経路以外にもMAPキナーゼ経路などを介するnon-Smad経路と称されるシグナル機構の役割も重要であることを示す報告が多数あるが、この経路に関しては他の総説を参照していただきたい<sup>40)</sup>。また、Smadの活性化に関与するアダプター蛋白質やSmadの核移行・核外移行、SmurfなどのE3ユビキチンリガーゼを介してSmadや受容体がプロテアソームで分解されシグナルが収束する機構の詳細についても他の総説を参照されたい<sup>1)</sup>。

TGF- $\beta$ ファミリーのシグナルは、これまで述べてきたように多くの生体反応に関与しており、多くの疾患の発生や進行にかかわっている。このことはTGF- $\beta$ のシグナル分子を標的にすることが、多くの疾患の制御法の開発につながりうることを示すとともに、その実現のためには反応系全体にはできるだけ影響することなく、特定の反応だけを制御する方法の開発が必要であることも意味している。このためには、特異性を規定しているSmadの標的転写制御因子群に関する研究や他のシグナル経路とのクロストークに関する研究のさらなる発展が必要であり、今後もこの分野における焦点のひとつであ

り続けるものと予想される。

### 文献

- 1) Shi, Y., Massagué, J.: *Cell*, 113, 685-700 (2003)
- 2) Miyazawa, K., Shinozaki, M., Hara, T., Furuya, T., Miyazono, K.: *Genes Cells*, 7, 1191-1204 (2002)
- 3) Blobel, G. C., Schiemann, W. P., Lodish, H. F.: *N. Engl. J. Med.*, 342, 1350-1358 (2000)
- 4) Itoh, S., Itoh, F., Goumans, M. J., ten Dijke, P.: *Eur. J. Biochem.*, 267, 6954-6967 (2000)
- 5) Shi, Y., Wang, Y. F., Jayaraman, L., Yang, H., Massagué, J., Pavletich, N. P.: *Cell*, 94, 585-594 (1998)
- 6) Yagi, K., Goto, D., Hamamoto, T., Takenoshita, S., Kato, M., Miyazono, K.: *J. Biol. Chem.*, 274, 703-709 (1999)
- 7) Chen, C. R., Kang, Y., Massagué, J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 992-999 (2001)
- 8) Yagi, K., Furuhashi, M., Aoki, H., Goto, D., Kuwano, H., Sugamura, K., Miyazono, K., Kato, M.: *J. Biol. Chem.*, 277, 854-861 (2002)
- 9) Kim, J., Johnson, K., Chen, H. J., Carroll, S., Laughon, A.: *Nature*, 388, 304-308 (1997)
- 10) Ishida, W., Hamamoto, T., Kusanagi, K., Yagi, K., Kawabata, M., Takehara, K., Sampath, T. K., Kato, M., Miyazono, K.: *J. Biol. Chem.*, 275, 6075-6079 (2002)
- 11) Chen, X., Rubock, M. J., Whitman, M.: *Nature*, 383, 691-696 (1996)
- 12) Nakashima, K., Yanagisawa, M., Arakawa, H., Kimura, N., Hisatsune, T., Kawabata, M., Miyazono, K., Taga, T.: *Science*, 284, 479-482 (1999)
- 13) Shen, X., Hu, P. P., Liberati, N. T., Datto, M. B., Frederick, J. P., Wang, X. F.: *Mol. Biol. Cell*, 9, 3309-3319 (1998)
- 14) Feng, X. F., Zhang, Y., Wu, R. Y., Derynck, R.: *Genes Dev.*, 12, 2153-2162 (1998)
- 15) Nishihara, A., Hanai, J.-i., Okamoto, N., Yanagisawa, J., Kato, S., Miyazono, K., Kawabata, M.: *Genes Cells*, 3, 613-623 (1998)
- 16) Yahata, T., de Caestecker, M. P., Lechleider, R. J., Andriole, S., Roberts, A. B., Isselbacher, K. J., Shioda, T.: *J. Biol. Chem.*, 275, 8825-8834 (2000)
- 17) Itoh, S., Ericsson, J., Nishikawa, J., Heldin, C.-H., ten Dijke, P.: *Nucl. Acids Res.*, 28, 4291-4298 (2000)
- 18) Wan, M., Cao, X.-S., Wu, Y., Bai, S., Wu, L., Shi, X., Wang, N., Cao, X.: *EMBO reports*, 3, 171-176 (2002)
- 19) Kato, Y., Habas, R., Katsuyama, Y., Naar, A. M., He, X.: *Nature*, 418, 641-646 (2002)
- 20) Bai, R. Y., Koester, C., Ouyang, T., Hahn, S. A., Hammerschmidt, M., Peschel, C., Duyster, J.: *Nature Cell Biol.*, 4, 181-191 (2002)
- 21) Leong, G. M., Subramaniam, N., Figueroa, J., Flanagan, J. L., Hayman, M. J., Eisman, J. A., Kouzmenko, A. P.: *J. Biol. Chem.*, 276, 18243-18248 (2001)

- 22) Shimizu, K., Bourillot, P.-Y., Nielsen, S. J., Zorn, A. M., Gurdon, J. B. : *Mol. Cell. Biol.*, 21, 3901-3912(2001)
- 23) Luo, K., Stroschein, S. L., Wang, W., Chen, D., Martens, E., Zhou, S., Zhou, Q. : *Genes Dev.*, 13, 2196-2206(1999)
- 24) Akiyoshi, S., Inoue, H., Hanai, J.-i., Kusanagi, K., Nemoto, N., Miyazono, K., Kawabata, M. : *J. Biol. Chem.*, 274, 35269-35277(1999)
- 25) Stroschein, S. L., Wang, W., Zhou, S., Zhou, Q., Luo, K. : *Science*, 286, 771-774(1999)
- 26) Wotton, D., Lo, R. S., Lee, S., Massague, J. : *Cell*, 97, 29-39(1999)
- 27) Rodriguez, C., Huang, L. J., Son, J. K., McKee, A., Xiao, Z., Lodish, H. F. : *J. Biol. Chem.*, 276, 30224-30230(2001)
- 28) Chen, C.-R., Kang, Y., Siegel, P. M., Massagué, J. : *Cell*, 110, 19-32(2002)
- 29) Feng, X.-F., Liang, Y.-Y., Liang, M., Zhai, W., Lin, X. : *Mol. Cell*, 9, 133-143(2002)
- 30) Kurokawa, M., Mitani, K., Irie, K., Matsuyama, T., Takahashi, T., Chiba, S., Yazaki, Y., Matsumoto, K., Hirai, H. : *Nature*, 394, 92-96(1998)
- 31) Campbell, G., Tomlinson, A. : *Cell*, 96, 553-562(1999)
- 32) Jazwinska, A., Kirov, N., Wieschaus, E., Roth, S., Rushlow, C. : *Cell*, 96, 563-573(1999)
- 33) Yang, X., Ji, X., Shi, X., Cao, X. : *J. Biol. Chem.*, 275, 1065-1072(2000)
- 34) Labbé, E., Letamendia, A., Attisano, L. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 8358-8363(2000)
- 35) Sasaki, T., Suzuki, H., Yagi, K., Furuhashi, M., Yao, R., Susa, S., Noda, T., Arai, Y., Miyazono, K., Kato, M. : *Cancer Res.*, 63, 801-806(2003)
- 36) Labbé, E., Silvestri, C., Hoodless, P. A., Wrana, J. L., Attisano, L. : *Mol. Cell*, 2, 109-120(1998)
- 37) Toyoshima, H., Hunter, T. : *Cell*, 78, 67-74(1994)
- 38) Reynisdóttir, I., Massagué, J. : *Genes Dev.*, 11, 492-503(1997)
- 39) Kang, Y., Chen, C.-R., Massagué, J. : *Mol. Cell*, 11, 915-926(2003)

### 加藤光保

略歴：1985年東北大学医学部卒業、東北大学医学部病理学教室(助手)、(財)癌研究会癌研究所生化学部(研究員、主任研究員)を経て、2002年より筑波大学基礎医学系(教授)。  
研究テーマ：癌の病理発生におけるTGF- $\beta$ シグナルの異常。 関心事・抱負：TGF- $\beta$ シグナルの異常を標的とした癌治療薬の開発。