

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化

2. 研究代表者名： 中山 敬一（九州大学生体防御医学研究所 教授）

3. 研究概要

細胞周期から静止期(G0期)への脱出と、G0期から細胞周期への再進入の制御過程に関する分子メカニズムを明らかにすることによって、細胞分化と増殖とのコントロール機構を解明することを目指した。細胞周期への再進入はp27の分解因子であるKPCの同定とその機能について分子的詳細をほぼ明らかにすることができた。さらに細胞周期からの脱出についてもFbw7が制御していることを最近突き止め、次第にその全貌が明らかになってきた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

細胞周期の調節を理解するために、これを細胞周期からの「脱出(G1→G0)」と「再進入(G1→G0)」という二つのポイントに絞って、そこで働く因子の同定、それら因子と相互作用する分子の発見、それらの欠損症状の理解などを目指した研究が順調に進行している。基本的には前回のCREST研究の継続テーマであり、研究の立上りは極めて順調である。とくに細胞周期への再進入に関しては、その阻害因子p27の破壊が必要であり、その機能を担うユビキチンリガーゼを新たに見だし、KPC1およびKPC2と名付け、これらが複合体として働いてp27をユビキチン化することを発見した。またその分子機構にp27の核外輸送が関与することなどを見いだすなど、研究は順調に進捗している。今後はKPCノックアウトマウスの細胞周期に関するさらに詳細な解析を丁寧に行うとともに、細胞周期からの脱出に関してその分子機構の同定を進めることが期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

細胞周期の脱出と再進入の双方について、アクセルとブレーキのメカニズムがあることを示し、そのうち特に再進入の分子機構をかなり細部にまで同定できた意義は高い。この分野は競争の激しい分野であるが、細胞周期への再進入に関して世界的なレベルでも既に広く知られる貢献をしている。今後は一つ一つの研究成果のさらなる高度化緻密化を行ってほしい。また細胞周期からの脱出メカニズムに関して、Fbw7が不可欠であることを見いだしているので、脱出過程の詳細に関する研究も精力的に進むと期待される。

4-3. 今後の研究に向けて

これまでの研究は順調に進捗しているので、ひきつづき世界的なレベルでの研究を進め

てほしい。またこれまでの論文発表状況も高度な欧文誌に質の高い論文を多数出している問題ないが、国際競争の激しいことに押されて一つ一つの研究の緻密さを失わないように意識して努めることが重要である。また、これまでは細胞周期の基礎的理解に関する研究を行っているが、その先には、細胞周期と細胞分化の関連、細胞周期とガンなどの理解にこれらの知見が貢献することが期待される。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

本研究は、細胞が発生分化の各時期に分裂期と静止期を適切に調節する機構を明らかにしようとするもので、その制御メカニズムを知ることは基礎細胞生物学的に重要なだけでなく、ガンなどの発症機構の理解、細胞レベルでの治療などの応用にも不可欠である。今後は医療の現場との協力をさらに強めて、ガン治療の診断と診断や再生医療に関する応用への視野も広めてほしい。

4 - 5 . 総合的評価

細胞周期の分子機構に関して、細胞生化学解析の手法を用いた研究が順調に進行している。細胞周期の研究者は多いが、脱出と再進入という観点を明確にしてその分子機構を着実に明らかにしていくことに成功している。今後もこのスピードで研究を発展させてほしい。さらにその先には医療応用の道が開かれる期待が高い。また、現在用いている免疫系細胞などにとどまらず、神経細胞などを用いた細胞分化と細胞周期の関連の研究、筋細胞などを用いた多核化やploidy変化と細胞周期など、様々な細胞生物学的に重要な現象の解明に貢献することも期待したい。