

**最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書**

研究課題名	細胞分裂軸の新たな制御機構の解析と皮膚の形成・恒常性維持における役割
研究機関・部局・職名	京都大学・ウイルス研究所・教授
氏名	豊島 文子

【研究目的】

生物の様々な組織では、細胞が決められた軸方向に沿って分裂する。この現象は、幹細胞の非対称分裂や組織の形態形成に必須の役割を果たす。例えば皮膚では、表皮の基底細胞の分裂の軸方向が厳密に決められており、基底膜に対して平行あるいは垂直に分裂する。前者は対称分裂であり、二つの娘細胞は共に増殖能を維持して上皮シートの拡大に寄与し、後者は非対称分裂であり、基底膜から解離した娘細胞は増殖を停止し、上層に移行するに従って段階的に分化することで重層構造の形成に寄与する。しかし、哺乳類における細胞分裂軸制御機構や、対称分裂・非対称分裂を保証する分子メカニズムは不明である。本研究では、哺乳類細胞での分裂軸制御機構とマウス皮膚での役割の解明、および、対称分裂・非対称分裂を保証する分子メカニズムの解明を目的とし、以下の研究を行った。

- (1) 新規分裂軸制御因子 ABL1 の機能とマウス皮膚の分裂軸制御への関与の解明
- (2) 新規分裂軸制御因子 PCK1 のシグナル伝達機構の解析
- (3) 分裂軸制御における AK2 の機能の解析、およびノックアウトマウスの作製
- (4) 細胞外基質の情報を分裂軸制御因子に伝達する細胞膜タンパク質の同定と解析
- (5) 分裂期におけるインテグリンの小胞輸送制御と細胞分裂における機能解析
- (6) 分裂期の中心体制御における脂質代謝産物の機能解析

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

当初の計画に沿って、着実に研究を進め、成果を出したことは評価できる。ただし課題全体としての発表論文数が少なく、現在進行中の分子解析、ノックアウトマウスの解析を進め、論文投稿中または準備段階のものが多い。課題終了後も早期に論文と

して発表して欲しい。単純に個々の分子をノックアウトしたマウスでは、c-Ab1 の場合と同様に他の分子が補完的に働くことが予想され、細胞分裂軸を制御する機構が皮膚の形成・恒常性維持に果たす役割を明らかにすることができない可能性がある。この問題をクリアし、当初の研究目的に沿った成果を得るためには、新たな発想に基づく研究計画が求められるかもしれない。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、皮膚の基底細胞の分裂軸を決定する分子メカニズムの解明を目指している。そのために、3種類のキナーゼに注目し、それぞれの分裂軸決定における機能を解析し、皮膚の組織形成における分裂軸の意義を明らかにするという、具体的な目標が設定されている。ノックアウトマウスの解析により、培養細胞の解析で得られた結果が確認され、c-Ab1 が生体内の皮膚基底細胞でも細胞分裂軸の制御に関わることを証明した点は重要な成果である。当初研究対象としていた他の2つの分子のうちAK2 に関してはすでにノックアウトマウスの解析に着手しており、一定期間のうちに成果が期待できる。また PCTK1 についても重要なリン酸化ターゲットとして KAP0 を同定しており、その結合タンパク質にフォーカスして研究が進行し論文投稿中である。プレグネノロンの解析結果も最近発表された。いくつか残された研究目標はあるが、多くの研究目標が順調に進行したと考えられる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

c-Ab1 が皮膚の分裂軸決定に重要な役割を果たしていること、また、その作用機序に関して LGN の細胞内局在との関係を明らかにしたことは、極めて先端的な成果であり、Nature Communication 誌に論文が掲載されたことも高く評価できる。c-Ab1 を特定し、その分子機能を詳細に解析したことは評価されるが、c-Ab1 ノックアウトマウスの表皮組織に大きな異常が見られなかった事実に明らかなように、正常表皮構造の形成において決定的な役割を担う分子や基本原理を解明するには至っていない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

生体（組織）幹細胞は、分裂して自らと同様の細胞を生じるとともに、ある条件下で不等分裂をして分化の方向に向かう細胞を生じると考えられている。不等分裂には、細胞分裂軸の決定がクリティカルであり、本研究はこのような幹細胞の不等分裂に対しても多くの情報を与えると期待される。生体幹細胞、がん幹細胞の分裂制御の解明は、再生医療に対しても基盤的な知識と技術を提供することが期待される。また、皮膚については、当然加齢に伴う皮膚の老化や皮膚がんのような社会的に多くの関心を持たれており、非常に基礎的な成果ではあるが、医学・医療への応用を通じて、社会的課題の解決に寄与すると期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われた ・ 行われなかった）

研究目的を達成するために、研究計画は適切に立案されており、実施体制も適切である。また研究全般について代表者のマネジメントは適切であり、助成金も研究の実施に必要な物品の購入等に有効に利活用されている。論文発表は本課題終了時点では必ずしも多くないが、成果をとりまとめ中であることがうかがえる。今後はこれまでの成果をきちんとまとめて、ぜひとも質の高い論文を発表することを期待したい。