

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：12608

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19057004

研究課題名（和文） 細胞周期フロンティア 増殖と分化相関

研究課題名（英文） Cell Proliferation Control

研究代表者

岸本 健雄（KISHIMOTO TAKEO）

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：00124222

研究成果の概要（和文）：特定領域研究「細胞周期フロンティア 増殖と分化相関」（略称・細胞増殖制御）では、細胞の増殖と分化のバランスの分子基盤について、細胞周期制御を鍵として統合的に理解することを目指した。この目的を達成するために、本総括班では、領域班会議を毎年1回開催して、班員間の情報交換と研究連携の場を構築した。さらに公開の国際会議の主催・共催（合計10回）、領域ホームページの開設、邦文図書の刊行等により、領域の活動を発信した。

研究成果の概要（英文）：Our research area aims to attain integrated understanding, using the cell cycle control as a key, on the molecular balance that switches between cell proliferation and cell differentiation. For this purpose, we organized the group meeting consisted of whole members of the research area once a year to promote exchange of unpublished results and research collaboration. Activity of the research area was announced through organizing 10 times of international conferences, maintaining homepage of our research area, and book-editing of our research field.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,500,000	0	6,500,000
2008年度	7,400,000	0	7,400,000
2009年度	12,000,000	0	12,000,000
2010年度	7,400,000	0	7,400,000
2011年度	12,000,000	0	12,000,000
総計	45,300,000	0	45,300,000

研究分野：細胞生物学、発生生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：細胞周期、細胞増殖、細胞分化、多細胞体制、チェックポイント、サイクリン、CDK、CDK インヒビター

## 1. 研究開始当初の背景

特定領域研究「細胞周期フロンティア 増殖と分化相関」（略称・細胞増殖制御）では、細胞の増殖と分化のバランスの分子基盤につ

いて、細胞周期制御を鍵とした統合的な理解を得ることを目指しており、それによって細胞周期研究のフロンティアを創成しようとしている。こうした領域の目的を達成するため

に、本総括班は設定された。

## 2. 研究の目的

本総括班は、領域の目的を達成するために、有機的な研究連携の場を構築して組織的かつ機動的に研究を推進・支援するとともに、公開シンポジウムの開催等により領域の活動を領域の内外に積極的に広報し、さらには評価・助言担当者から意見を得て領域の運営に反映させていくことを目指した。

## 3. 研究の方法

本総括班は領域代表を研究代表者、計画班の主要メンバー3名を分担者とした。さらに、評価委員として当該分野の3名の研究者が、研究協力者として総括班に参画した。これらのメンバーの討議にもとづき、領域代表の主導のもとに、領域全体を運営した。

## 4. 研究成果

(1) 平成19年度には、領域の発足にあたり、計画班メンバーのみ(代表者10名と分担者6名)で第1回領域班会議(10月29-30日、東工大)を開催した。それとともに、公開の国際ワークショップ“Oocyte Maturation and the Cell Cycle”(3月5-7日、京都ガーデンパレス)を開催して領域のスタートを周知した。

(2) 平成20年度には、公募班員42名を迎えて領域としての体制が本格的に整った。第2回領域班会議(9月8-10日、御殿場高原ホテル)と、公開の国際シンポジウム“Cell Architecture and Cell Cycle”(2月26-28日、名古屋・ルブラ王山)を開催し、領域の活動を発信した。

(3) 平成21年度には、第3回領域班会議(9月1-3日、ホテルアンビエント安曇野)を開催し、中間評価(後述)に備えた。公開の国際会議は二つ主催し、領域の活動を発信した。一つは国際ミニワークショップ“Chromosome Segregation Machinery”(6月5日、癌研究所)で、前日には、日本細胞生物学会大会(名古屋)でシンポジウム“Mitotic Checkpoint and Chromosome Segregation”を共催した。さらに、国際シンポジウム“Cell Cycle and Development”(3月15-17日、京都ガーデンパレス)を開催した。

(4) 平成22年度には、公募班員を刷新して45名を迎え、総勢62名の陣容で第4回領域班会議(7月26-28日、門司港ホテル)を開

催して、領域としての後半期に入った。さらに、公開の国際会議を二つ主催し、領域の活動を発信した。一つは国際シンポジウム“Cell Cycle and Cell Differentiation From A to Z”(11月4日-6日、名古屋・ルブラ王山)で、そのサテライト会議として、国際ワークショップ“Mitosis”(8日、癌研究所)も開催した。

(5) 平成23年度当初には「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への採択により7名が班員を辞退し、総勢55名の陣容で領域最終年度を迎えた。第5回領域班会議(9月7-9日、米子・大山ロイヤルホテル)を開催し、領域の終了に備えた。さらに、公開の国際会議を二つ主催した。一つは国際シンポジウム“Cell Division”(6月29日-7月1日、箱根・ホテル大箱根)で、今日の細胞周期研究の創設メンバーともいえるTim HuntとJim Mallier両博士の引退記念も兼ねた。この両博士については、前日に、日本細胞生物学会大会(札幌)でPlenary Session“the Cell Cycle”を共催した。さらにサテライト国際会議として“Mitosis”(7月4日、東工大)を、東工大・生命理工学研究科GCOEプログラム「生命時空間ネットワーク」と共催した。

(6) 領域内外の研究者に向けての情報発信としては、上述の公開国際会議のほか、本特定領域のホームページを開設・維持し、さらに邦文図書を二冊[雑誌「細胞工学」2009年1月号での特集「細胞周期研究の新たなステージ」と、単行本「細胞周期フロンティア」(共立出版、2010年)]刊行した。

(7) 上記の諸活動により、班員間の連携が大きく深まり、班員間の共同研究は各年度毎に60件を越えており、領域としての存在意義を発揮した。

(8) 総括班会議は、随時のメール審議に加えて毎年の領域班会議中(学術調査官と評価委員も適宜出席)にも開催し、領域の運営について検討した。

(9) 中間評価ヒアリングは、平成21年10月2日と平成22年9月28日の二度受けた。いずれの場合も、評価結果は「A:現行のまま推進すればよい」(最高評点)であった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[ 雑誌論文 ] ( 計 49 件 )

Inoko, A., Matsuyama, M., Goto, H., Ohmuro-Matsuyama, Y., Hayashi, Y., Enomoto, M., Ibi, M., Urano, T., Yonemura, S., Kiyono, T., Izawa, I., and Inagaki, M. (2012). Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells. *J. Cell Biol.*, 197, 391-405.

Hiraoka, D., Okumura, E., and Kishimoto, T. (2011). Turn motif phosphorylation negatively regulates activation loop phosphorylation in Akt. *Oncogene*, 30, 4487-4497.

Isoda, M., Sako, K., Suzuki, K., Nishino, K., Nakajo, N., Ohe, M., Ezaki, T., Kanemori, Y., Inoue, D., Ueno, H., and Sagata, N. (2011). Dynamic regulation of Emi2 by Emi2-bound Cdk1/Plk1/CK1 and PP2A-B56 in meiotic arrest of *Xenopus* eggs. *Dev. Cell*, 21, 506-519.

Nakajima, K., Inagawa, M., Uchida, C., Okada, K., Tane, S., Kojima, M., Kubota, M., Noda, M., Ogawa, S., Shirato, H., Sato, M., Suzuki-Migishima, R., Hino, T., Satoh, Y., Kitagawa, M., and Takeuchi, T. (2011). Coordinated regulation of differentiation and proliferation of embryonic cardiomyocytes by a Jumonji (Jarid2)-cyclin D1 pathway. *Development*, 138, 1771-1782.

Matsuyama, M., Goto, H., Kasahara, K., Kawakami, Y., Nakanishi, M., Kiyono, T., Goshima, N., and Inagaki, M. (2011). Nuclear Chk1 prevents premature mitotic entry. *J. Cell Sci.*, 124, 2113-2119.

Tachibana, K., Mori, M., Matsuhira, T., Karino, T., Inagaki, T., Nagayama, A., Nishiyama, A., Hara, M., and Kishimoto, T. (2010). Initiation of DNA replication after fertilization is regulated by p90Rsk at pre-RC/pre-IC transition in starfish eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 5006-5011.

Ohe, M., Kawamura, Y., Ueno, H., Inoue, D., Kanemori, Y., Senoo, C., Isoda, M., Nakajo, N., and Sagata, N. (2010). Emi2 inhibition of the APC/C absolutely requires Emi2 binding via the C-terminal RL tail. *Mol. Biol. Cell*, 21, 905-913.

Kasahara, K., Goto, H., Enomoto, M., Tomono, Y., Kiyono, T., and Inagaki, M. (2010). 14-3-3 mediates Cdc25A proteolysis to block premature mitotic entry after DNA damage. *EMBO J.*, 29, 2802-2812.

Hara, M., Mori, M., Wada, T., Tachibana,

K., and Kishimoto, T. (2009). Start of the embryonic cell cycle is dually locked in unfertilized starfish eggs. *Development*, 136, 1687-1696.

Isoda, M., Kanemori, Y., Nakajo, N., Uchida, S., Yamashita, K., Ueno, H., and Sagata, N. (2009). The extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase pathway phosphorylates and targets Cdc25A for SCF-TrCP-dependent degradation for cell-cycle arrest. *Mol. Biol. Cell*, 20, 2186-2195.

Shirato, H., Ogawa, S., Nakajima, K., Inagawa, M., Kojima, M., Tachibana, M., Shinkai, Y., and Takeuchi, T. (2009). A Jumonji (Jarid2) Protein Complex Represses cyclin D1 Expression by Methylation of Histone H3-K9. *J. Biol. Chem.*, 284, 733-739.

Enomoto, M., Goto, H., Tomono, Y., Kasahara, K., Tsujimura, K., Kiyono, T., and Inagaki, M. (2009). Novel positive feedback loop between Cdk1 and Chk1 in the nucleus during the G2/M transition. *J. Biol. Chem.*, 284, 34223-34230.

Tachibana, K., Hara, M., Hattori, Y., and Kishimoto, T. (2008). Cyclin B-Cdk1 controls pronuclear union in interphase. *Curr. Biol.*, 18, 1308-1313.

Ueno, H., Nakajo, N., Watanabe, M., Isoda, M., and Sagata, N. (2008). FoxM1-driven cell division is required for neuronal differentiation in early *Xenopus* embryos. *Development*, 135, 2023-2030.

Sugimoto, M., Inoko, A., Shiromizu, T., Nakayama, M., Zou, P., Yonemura, S., Hayashi, Y., Izawa, I., Sasoh, M., Uji, Y., Kaibuchi, K., Kiyono, T., and Inagaki, M. (2008). The keratin-binding protein Albatross regulates polarization of epithelial cells. *J. Cell Biol.*, 183, 19-28.

Nishiyama, T., Yoshizaki, N., Kishimoto, T. and Ohsumi, K. (2007). Transient activation of calcineurin is essential to initiate embryonic development in *Xenopus laevis*. *Nature*, 449, 341-345.

Inoue, D., Ohe, M., Kanemori, Y., Nobui, T., and Sagata, N. (2007). A direct link of the Mos- MAPK pathway to Erp1/Emi2 in meiotic arrest of *Xenopus* eggs. *Nature*, 446, 1100-1104.

Takahashi, M., Kojima, M., Nakajima, K., Suzuki-Migishima, R., and Takeuchi, T. (2007). Functions of a jumonji-cyclin D1 pathway in the coordination of cell cycle exit and migration during neurogenesis in

the mouse hindbrain. *Dev. Biol.*, 303, 549-560.

Goto, H., and Inagaki, M. (2007). Production of a site- and phosphorylation state-specific antibody. *Nat. Protoc.*, 2, 2574-2581.

〔学会発表〕(計 137 件)

Takeuchi, T. Cell proliferation of mammalian cardiomyocytes and cardiac generation. The 21st CDB Meeting "From regeneration biology to regenerative medicine", RIKEN CDB, Kobe, 2011 / 11 / 24.

Kishimoto, T. Cooperation of Greatwall kinase with cyclin B-Cdk1 in starfish oocytes. The 6th UK-Japan Cell Cycle Workshop, Ambleside, UK, 2011 / 4 / 9-12.

Kishimoto, T. The Cell Cycle Control: Lessons from Starfish Oocytes. Czech-Japan Jpoint Symposium "Animal Reproduction: From Gametes to Stem Cells", Liblice, Czech Republic, 2010 / 9 / 20-21.

Kishimoto, T. Signaling pathway leading to meiotic maturation in starfish oocytes. FHL International Symposium "Mechanisms of Egg Maturation and Fertilization: From Sea to Land", Friday Harbor Laboratories, USA, 2010 / 9 / 10-12.

Kishimoto, T. Dual lock for cell cycle arrest in unfertilized mature starfish eggs. Les Treilles Conference "Meiotic Division in Oocytes", Les Treilles, France, 2009 / 6 / 22-27.

Kishimoto, T. Revisit to MPF. Jacques Monod Conference "The cell cycle and genomic instability", Roscoff, France, 2008 / 4 / 26-30.

Kishimoto, T. Cell cycle start after fertilization. EMBO Workshop "Molecular Mechanisms of Cell Cycle Control in Normal and Malignant Cells": XIV European Cell Cycle Conference, Spetses, Greece, 2007 / 10 / 5-8.

〔図書〕(計 35 件)

立花和則、岸本健雄 . c-Mos による卵子染色体半数化と単為発生の抑制 . 「卵子学」(森崇英編) pp. 312-328 (2011)、京都大学出版会 .

Nishiyama, T., Tachibana, K., and Kishimoto, T. Cytostatic arrest: Post-ovulation arrest until fertilization in metazoan oocytes. In "Oogenesis: The Universal Process" (ed. Verlhac, M.H.),

Chapter 14, pp.357-384 (2010), Wiley-Blackwell, UK.

佐方功幸・稲垣昌樹・岸本健雄 (編集) . 「細胞周期フロンティア」, p.252 (2010)、共立出版 .

岸本健雄 (監修) . 細胞工学 (1月号) 特集「細胞周期研究の新たなステージ」, pp.1-58 (2009)、秀潤社 .

〔産業財産権〕  
該当無し

〔その他〕  
ホームページ等  
特定領域「細胞増殖制御」ホームページ  
<http://www.cellprolif.bio.titech.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

岸本 健雄 (KISHIMOTO TAKEO)  
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授  
研究者番号 : 00124222

### (2)研究分担者

佐方 功幸 (SAGATA NORIYUKI)  
九州大学・理学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号 : 80142024

稲垣 昌樹 (INAGAKI MASAKI)  
愛知県がんセンター(研究所)・発がん制御研究部・部長  
研究者番号 : 30183007

竹内 隆 (TAKEUCHI TAKASHI)  
鳥取大学・医学部・教授  
研究者番号 : 70197268

### (3)研究協力者

浅島 誠 (ASAJIMA MAKOTO)  
東京大学・大学院総合文化研究科・特任教授

山本 雅 (YAMAMOTO TADASHI)  
東京大学・医科学研究所・教授

正井久雄 (MASAI HISAO)  
東京都医学研究機構・副参事研究員