

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 幹細胞における細胞周期の制御と代謝系との連関に関する総合的研究

九州大学・大学院理工学研究科・主幹教授

なかやま けいいち
中山 敬一

研究課題番号： 18H05215 研究者番号：80291508

キーワード： 幹細胞、細胞周期、代謝

【研究の背景・目的】

成体幹細胞（ASC）では細胞周期が停止しているため、神経や心筋では受傷後にほとんど再生が起こらないが、そのメカニズムを解明してASCの再増殖が可能になれば、組織修復能を回復させる理論的基盤になると期待できる。増殖停止したASCとは対比的に、胚性幹細胞（ESC）は急速な細胞周期回転を行うが、最近われわれは、このASCとESCにおける増殖性の差異が、細胞周期阻害分子p57とユビキチンリガーゼSkp2によって規定されることを突き止めた。さらにその下流で代謝ネットワーク構造が大規模に変化していることを発見した。

本研究の目的は、1) ASCとESCにおいて、p57とSkp2遺伝子の転写調節機構を明らかにし、それが幹細胞性の維持に必要などうかを検証する、2) ASCとESCにおける代謝ネットワーク構造の違いを次世代プロテオミクスを用いて解明し、細胞周期と代謝の連関機構を明らかにする、3) p57-Skp2系の制御機構に対する人為的介入によってASCの細胞周期の再活性化を起こす方法を開発する、の3点である。

【研究の方法】

本研究では、まず幹細胞特異的なp57/Skp2遺伝子の発現制御メカニズムを解明する。その過程で発見されたトランス因子について遺伝子改変マウスを作製し、その効果を検証する。また次世代プロテオミクス技術（iMPAQTシステム：図1）を用いて、細胞周期における代謝ネットワーク構造の全体像を描出し、ASCとESCの差異を明らかにし、細胞周期との連関の分子機構を解明する。

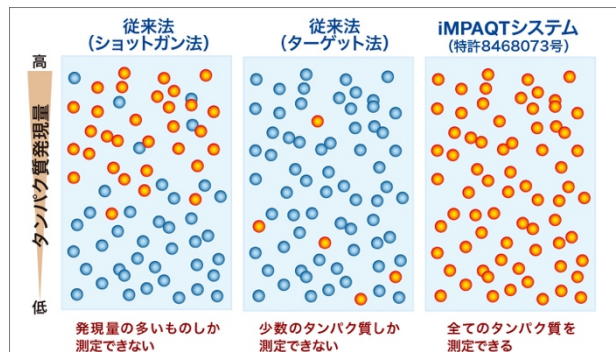


図1 iMPAQTシステムによる全タンパク質定量

【期待される成果と意義】

ASCにおいて、増殖停止メカニズムを理解することによって、そのメカニズムの主要分子の機能に介入し、増殖を再開することができれば、脳血管傷害や神経変性疾患、虚血性心疾患、肝硬変、等の治療戦略の理論的基盤を構築できる。逆にがん幹細胞（CSC）においては、増殖停止による幹細胞性維持の性質を逆に利用して、p57機能を阻害することによって増殖を促進させて幹細胞性を喪失させ、がん幹細胞の枯渇を図るといった既存の概念とは逆のアプローチを試みる事が可能である（図2）。

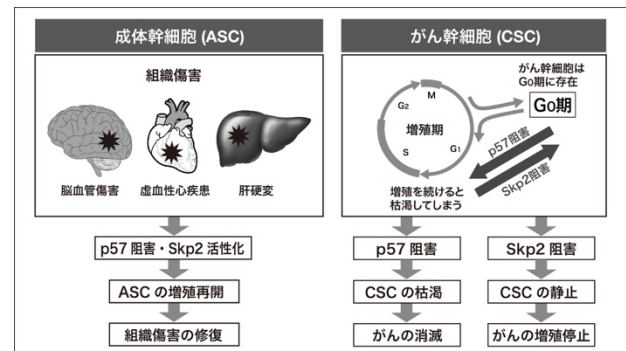


図2 成体幹細胞（ASC）やがん幹細胞（CSC）における人為的な細胞周期制御

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Matsumoto, M., et al., Nakayama, K., Nakayama, K.I.: A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nature Methods* 14: 251-258 (2017).
- Takeishi, S., et al., Nakayama, K.I.: Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell* 23: 347-361 (2013).

【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度 394,400千円

【ホームページ等】

<http://www.bioreg.kyushu.ac.jp/saibou/index.html>