

2025年度
上原賞受賞講演録

2026年3月11日(水)

公益財団法人 上原記念生命科学財団

2025年度

上原賞受賞講演録

目次

上原賞受賞講演録 (五十音順、敬称略)

mRNA分解による新規免疫制御機構の発見とその制御法の開発

竹内 理 博士 (医学)..... 2

哺乳類における細胞周期制御機構の解明

中山 敬一 博士 (医学)..... 12

mRNA分解による新規免疫制御機構の発見とその制御法の開発



竹内 理

京都大学 大学院医学研究科 教授

栄えある2025年度上原賞の授与いただきまして、大変光栄に存じます。ご推薦いただきました国立がん研究センター研究所の西川博嘉先生や選考委員の先生方、財団の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

今回の受賞は、私の研究室で日夜研究を進めてくれた研究室員や多くの共同研究者の先生方との研究成果をご評価いただいたと考えており、感謝するとともに共に喜びを分かち合いたいと思います。

免疫の制御機構の解明に向けて、RNAという観点からオリジナルな研究を心掛けさらに精進していきたいと考えています。受賞講演では、mRNA分解の免疫制御に関する私のこれまでの研究成果と、応用研究、今後の展望についてご紹介したいと考えています。

1. はじめに

免疫細胞は、細菌やウイルスなど病原体に応答し、ダイナミックに遺伝子やタンパク質発現を変化させ、病原体を排除する。免疫系は、大きく自然免疫と獲得免疫に分類されるが、中でも自然免疫はToll様受容体 (TLR) やRIG-I様受容体ファミリーをはじめとしたパターン認識受容体をもちいて病原体の感染を検知する [1-3]。TLRシグナル伝達は、NF- κ Bなどの転写因子を活性化、炎症性サイトカインの発現を誘導する。これらのサイトカインとして、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン6 (IL-6)、IL-1 β 、IL-12などがあげられるが、自然免疫細胞により産生、分泌されたサイトカインは、それぞれの受容体を介して細胞を活性化し、免疫・炎症応答に重要な役割を果たしている (図1A)。しかしながら、過剰もしくは慢性的な炎症性サイトカイン産生は、自己免疫疾患や敗血症性ショック、動脈硬化、代謝性疾患など様々な炎症性疾患の原因ともなる。したがって、生理的な状況下ではサイトカインの産生量や免疫細胞の活性化は緻密に制御されている。

この制御機構に関して、多くの研究が行われてきたが、パターン認識受容体シグナル伝達の制御やエピジェネティック制御を始め、mRNAの転写に至る過程に関する研究が中心であった。mRNAの転写は遺伝子発現の重要な最初のステップであるが、近年、我々を含めた研究により、生体内の厳密な遺伝子発現は、転写後調節によっても緻密に制御されていることが明らかとなってきた。転写後調節は、mRNAの5'-キャッピング、プロセッシング、スプライシング、編集、輸送/局在、安定性/分解および翻訳と言ったさまざまなステップの調節機構を意味している [4]。炎症性サイトカイン産生量の調節には、特にmRNA分解が重要であることが明らかとなってきた。興味深いことに、サイトカインをコードするmRNAは細胞内において他のmRNAと比較し非常に不安定で迅速に分解されている。この制御には、mRNAの3'非翻訳領域 (3' UTR) に結合する因子の重要性が知られている。micro RNAに加え、AUリッチエレメントやステムループ構造などの特徴的な配列に結合するtristetraprolin (TTP) やRoquinなどRNA結合タンパク質による制御が関わっている (図1B) [4, 5]。これらのRNA結合タンパク質は、CCR4-NOT脱アデニル化複合体を活性化し、ExonucleaseによるmRNA分解を誘導する。我々は、免疫細胞活性化制御に特に重要なRNA分解酵素Regnase-1を同定し、その機能を明らかにしてきた [6, 7]。本稿では、Regnase-1に関する我々の研究を中心に、mRNA制御による免疫調節の機構について紹介したい。

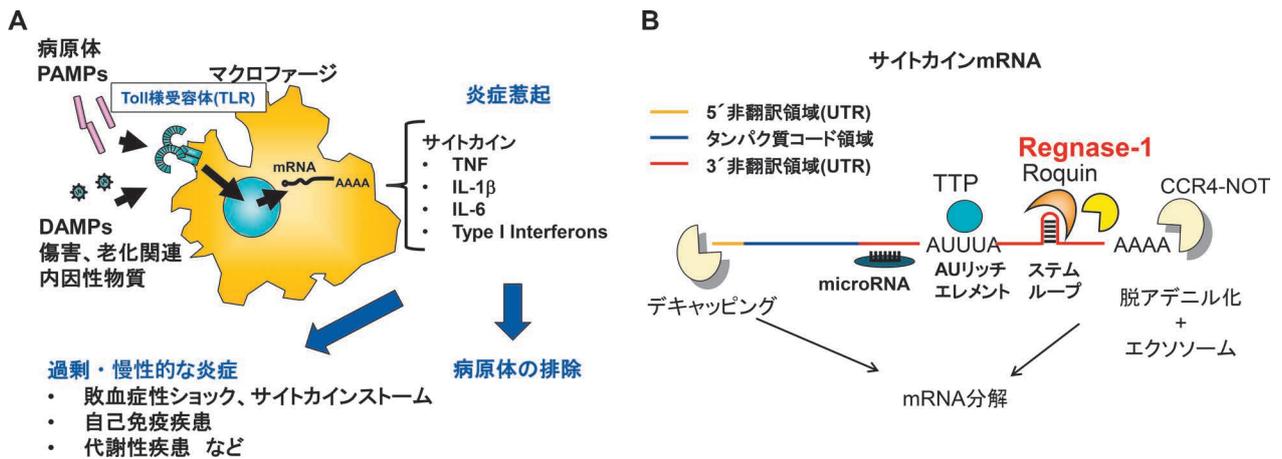


図1. 免疫システムの転写後制御
A. 自然免疫の制御と疾患. B. サイトカインmRNAの3' UTRを通じた分解機構。

2. 免疫転写後制御の鍵分子Regnase-1

Regnase-1はZc3h12a遺伝子にコードされるタンパク質で、CCCH型ジンクフィンガードメイン (ZF) とそのN末端側にエンドヌクレアーゼRNA分解酵素ドメインを持ち、Endonuclease活性を有する (図2A) [7]。Regnase-1は免疫細胞においてその発現が高く、マクロファージ [8] やT細胞 [9]、B細胞 [10]、2型自然リンパ球 (ILC2) [11]、NK細胞 [12] など様々な免疫細胞の活性化を負に制御する (図2B)。また、気道上皮細胞や十二指腸上皮細胞といった非免疫細胞でも細菌感染に対する粘膜免疫応答や、鉄吸収を制御していることも明らかとなった [13, 14]。Regnase-1はこれらの細胞においてIL-6をはじめとするサイトカインmRNAや、細胞の活性化に関わる共刺激分子、転写因子などをコードするmRNAの分解を行うことで、過剰な免疫応答を抑制することを見出してきた [8, 15]。Regnase-1を欠損するマウスは、自己抗体の産生や肺を始めとしたさまざまな臓器への炎症細胞の浸潤などを認め、重篤な自己免疫疾患を発症する (図2C) [8]。

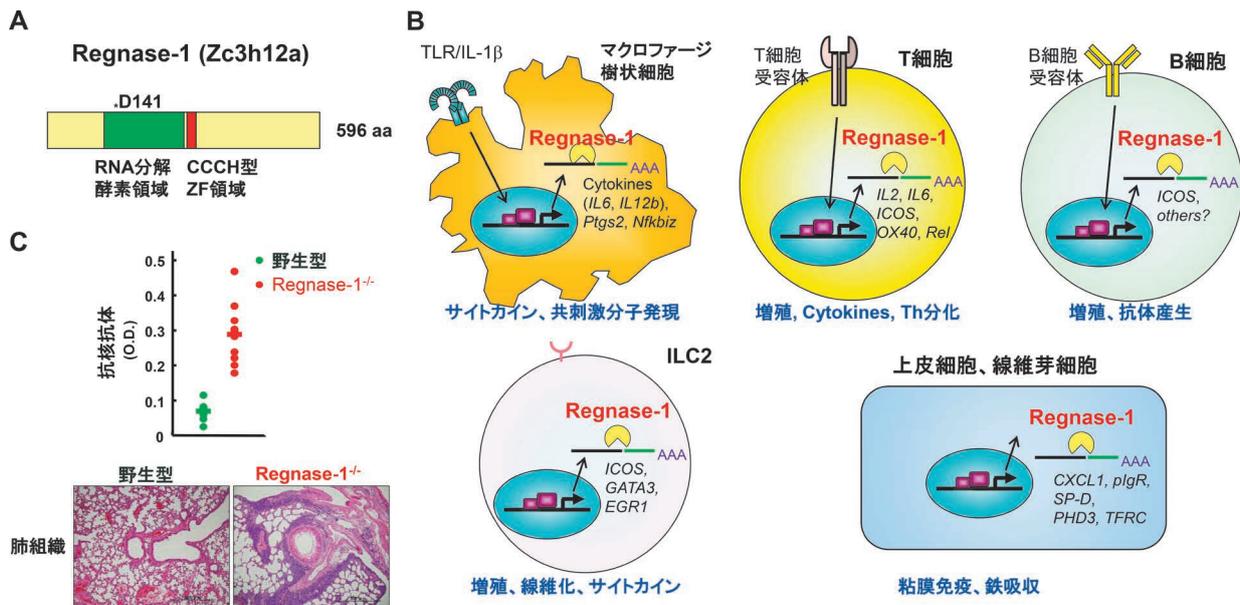


図2. Regnase-1の構造と機能

A. Regnase-1のドメイン構造. B. さまざまな細胞におけるRegnase-1の役割. C. Regnase-1欠損マウスにおける自己抗体産生と肺組織への炎症細胞浸潤。

Regnase-1がmRNAに結合する特異性をRNA Immunoprecipitation (RIP) シークエンス法を用いて解析すると、Regnase-1はIL6を始めとしてPTGS2, NFKBIZ, CXCL1, Regnase-1自身などの多くの炎症関連遺伝子のmRNAに結合した [15]。更に、Regnase-1の結合RNA領域をCross-linking and Immunoprecipitation (CLIP) シークエンス法により網羅的に解析した結果、Regnase-1はmRNAの3' UTRに存在するピリミジン-プリン-ピリミジンのループ配列を有するステムループ構造に、有意に結合することが分かった (図3A)。このステムループ構造は、Regnase-1との結合だけでなく、mRNA分解にも必須であった。また、Regnase-1が標的とするステムループ構造の特徴は別のRNA結合蛋白質Roquinが認識するものとオーバーラップしており、実際に、Regnase-1とRoquinが共通のmRNAを分解することが明らかとなった。

Regnase-1とRoquinは共通のmRNAを標的とするが、それぞれが時空間的に異なるメカニズムで機能している [15]。Roquinはストレス顆粒やprocessing bodiesなどのRNA顆粒に局在して、翻訳していないmRNAの分解を誘導するのに対して、Regnase-1は粗面小胞体やリボソームと共局在し、翻訳と共役してmRNAを分解する。その分子機構をさらに解析すると、翻訳終結に伴いSMG1キナーゼによりT28残基がリン酸化されたRNAヘリカーゼUPF1とRegnase-1が結合すること、UPF1が標的mRNAのステムループ構造を変化させることで、Regnase-1によるRNA切断が開始されることが明らかとなった (図3B) [16]。

免疫刺激によりRegnase-1タンパク質は、さまざまな翻訳後制御を受けている。TLRやIL-1受容体は、アダプター分子であるMyD88を介したシグナル伝達経路を活性化し、I κ Bキナーゼ (IKK) が転写因子NF- κ Bの抑制分子であるI κ Bをリン酸化、これを分解する事によりNF- κ Bを活性化しサイトカイン遺伝子の転写を誘導する [3]。IKKはDSGxxS配列の2か所のセリン残基をリン酸化することが知られている。Regnase-1には種間で保存されたDSGxxS配列 (マウスでは435と439番目がセリン残基) が存在し、TLR/IL-1受容体シグナル伝達の下流でIKKによるリン酸化を受け、これを契機としてユビキチン/プロテアソーム系により分解されることを見出した (図3C) [17]。この分解は、感染に対して細胞がRegnase-1という炎症のブレーキを外し、炎症を加速する役割を果たしていると考えられる。さらに、TLRリガンドやIL-1 β 刺激に対し、Regnase-1は494と513番目のセリン残基もリン酸化される[18]。これらのリン酸化により、Regnase-1は14-3-3タンパク質と結合し、Regnase-1による標的mRNA分解が阻害される。

T細胞は、T細胞受容体により抗原を認識し活性化するが、Regnase-1はこのシグナルによって活性化するMALT1と

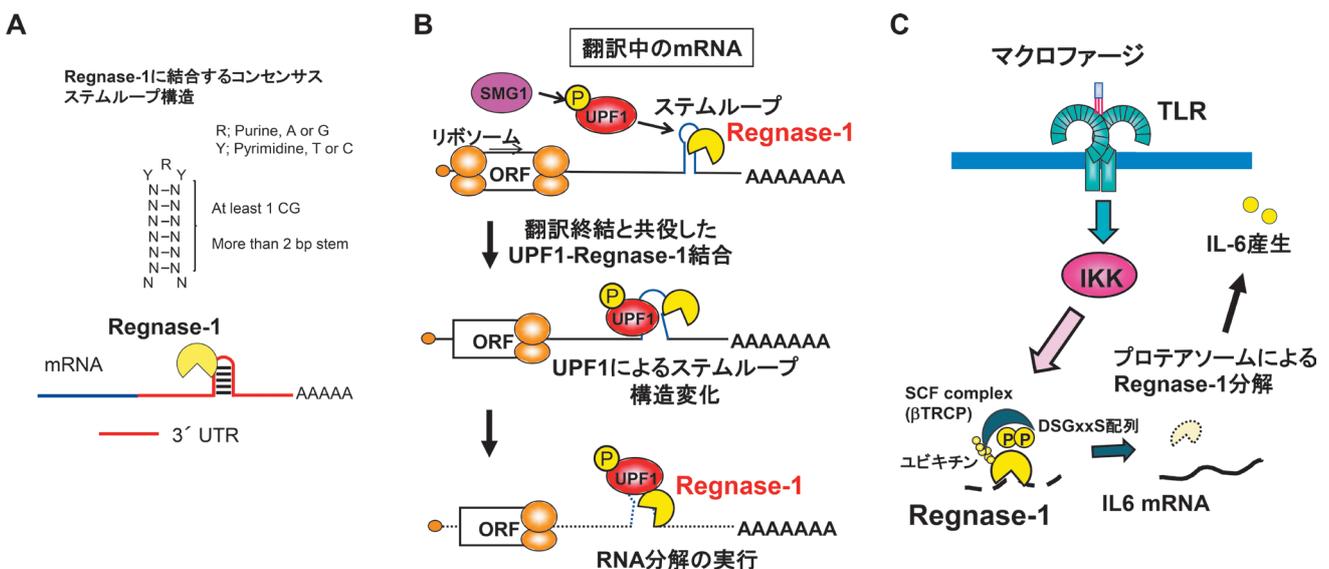


図3. Regnase-1によるmRNA分解の分子メカニズム

A. Regnase-1により認識されるコンセンサスステムループ構造。B. 翻訳と共役したRegnase-1依存性mRNA分解の分子メカニズム。C. TLRシグナルによるRegnase-1タンパク質のリン酸化とプロテアソームによる分解。

いうプロテアーゼにより切断を受け不活性化、T細胞の活性化制御に関わっている [9]。このように、Regnase-1はさまざまな免疫刺激により翻訳後制御を受け、免疫細胞の活性化調節に関わっている。

Regnase-1はRNA分解酵素ドメインとZFドメインの相同性から、Regnase-1からRegnase-4まで4つのファミリー分子が存在するほか、N4BP1やKHNYNなどRNA分解酵素ドメインの類似した一群のタンパク質も存在する (図4) [5, 7]。中でもRegnase-3は、Regnase-1と協調して造血幹細胞におけるリンパ球系細胞と骨髄球系細胞への分化の方向性を制御することが我々の研究で明らかになっている [19]。Regnase-1/3 重欠損骨髄造血幹前駆細胞を1細胞トランスクリプトーム (scRNA-seq) 解析で解析したところ、Regnase-1/3 欠損下で骨髄球系遺伝子発現バイアスを持つ造血幹細胞の割合が増加しており、Regnase-1/3 が造血幹細胞においてリンパ球/骨髄球系細胞への分化方向性を規定していることが明らかとなった。分子メカニズムの解析から、Regnase-1/3 は核内エピジェネティック制御因子NfkbizのmRNAに結合し、これを分解することでリンパ球分化を担保し骨髄球分化を抑制していることが明らかとなった。造血幹細胞においてNfkbizは骨髄球関連遺伝子座のクロマチンアクセシビリティを抑制していた。したかつて、Regnase-1とRegnase-3によるNfkbiz mRNA分解が造血幹細胞における分化方向性の調節機構として機能していることが明らかとなった。

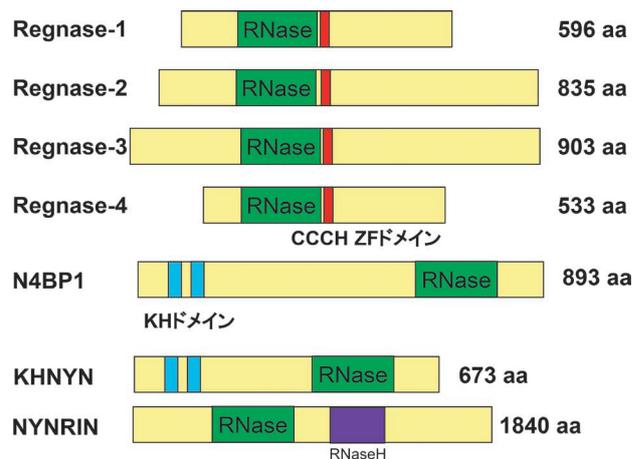


図4. Regnase-1とRNA分解酵素領域に相同性を持つ分子群のドメイン構造

3. Regnase-1による免疫制御とヒト免疫疾患

Regnase-1はさまざまなヒト免疫疾患にも関わっている。ヒト炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎患者の腸管では、炎症による陰窩細胞の傷害と再生を繰り返すうちに、炎症環境に適応した遺伝子変異が蓄積する。Exome解析の結果、NFKBIZ遺伝子などに加え、Regnase-1をコードするZC3H12A遺伝子にも変異を認めたが、興味深いことに、DSGxxS配列に特に変異のホットスポットが存在することが明らかとなった [20, 21]。この点突然変異により、刺激に対するRegnase-1タンパク質分解が抑制されたことから、Regnase-1の分解が起こらなくなった腸管上皮細胞は、炎症応答のブレーキが亢進し、潰瘍性大腸炎の炎症環境下での適応応答に寄与していると考えられた。

また、Regnase-1の発現量とヒト炎症性疾患病態に関連があることも明らかとなってきた。まず、特発性肺線維症患者では気管支肺胞洗浄液中のILC2の数とRegnase-1の発現量との間に有意な負の相関が認められた [11]。ILC2数と肺線維症患者の病態に相関があることから、Regnase-1はILC2制御などを通じて肺線維症の病態に関連する可能性がある。また、Regnase-1による免疫制御は肺動脈性肺高血圧症の発症・重症化において重要な役割を果たしている [22]。肺高血圧症患者では血液細胞におけるRegnase-1発現量が健常者と比べて低下しており、肺高血圧症患者をRegnase-1の発現量によって2群に分けるとRegnase-1発現量が低い群の方が疾患の予後が悪いことも明らかになった。肺胞マクロファージを含む骨髄系細胞におけるRegnase-1欠損マウスは肺高血圧症を自然発症し、重症肺動脈性肺高血圧症患者でみられるような肺動脈の叢状病変を呈した。また、膠原病患者に合併することの多い肺静脈閉塞症や心臓の線維化も合併して発症していた。そこで、Regnase-1欠損肺胞マクロファージがどのような因子を介して肺動脈構成細胞の異常な増殖を引き起こしているのかを検討するために、Regnase-1欠損マウスから肺胞マクロファージと肺動脈を分取して、両者の遺伝子発現をRNA-seqにより解析した結果、肺胞マクロファージにおいてRegnase-1は炎症性サイトカインIL6や血管平滑筋細胞を増殖させることが知られているPDGFなどのmRNA分解を介して、肺動脈構成細胞の異常な増殖を抑制し、肺動脈性肺高血圧症の病態を負に制御しているということが明らかになった。これらの結果より、ヒト肺高血圧症の病態にもRegnase-1が関与していると考えられる。さらに、血液細胞におけるRegnase-1の発現量は、多発性

硬化症患者での病変の容積と負の相関を示した [23]。このようにRegnase-1タンパク質発現変化は、さまざまな自己免疫・炎症性疾患病態と関わっている。

一方で、Regnase-1によるmRNA制御に影響を与えるmRNA配列と疾患の関連の研究も行われている。日本人の大規模な遺伝多型と量的形質データを解析することで、身長や体重、心機能、肝・腎機能、血液細胞数、炎症関連形質などに関連する多くのゲノム領域が同定された [24]。中でも、IL6遺伝子の3'非翻訳領域に存在する日本人特有のまれな遺伝多型「rs13306436」が、CRPやフィブリノーゲンの上昇、貧血など炎症亢進に関わる形質と関連し、結核の罹患リスクを低下させることが明らかとなった。興味深いことに、rs13306436の多型はIL6のRegnase-1により認識されるステムループ構造のすぐ近傍に存在し、変異によりRNA構造変化がおこりRegnase-1によるIL6 mRNA分解が障害されていた。したがって、この多型では、IL6発現が上昇して炎症形質の発露や逆に結核感染感受性低下につながるものが想定される [24]。

また、Regnase-1はヒトT細胞の活性化抑制にも重要であることから、CD8陽性T細胞でRegnase-1を欠損させることでT細胞を活性化し、癌免疫応答を促進することが報告されている [25]。Regnase-1はBatfやTcf-1などのmRNAを分解することでCD8陽性T細胞の活性化を抑制するとともに、その疲弊化を促進する。そこで、CAR-T細胞でRegnase-1を欠損させることでその抗腫瘍活性が著しく向上することも報告されている。

一方、Regnase-1は大腸がんや膵がん細胞の増殖を抑制する役割も知られている [26, 27]。TCGAデータ解析により、大腸がん組織におけるRegnase-1の低発現は予後不良と関連し、マウス大腸発がんモデルにおいて腸管上皮細胞特異的にRegnase-1を欠損させると、大腸腫瘍の増殖は有意に促進された [26]。Regnase-1は、大腸上皮細胞でNfkbiz mRNAを分解することでIL-17サイトカイン応答を抑制し、腫瘍増殖を抑えていることが明らかとなった。このように、Regnase-1は、免疫細胞と腫瘍細胞においてそれぞれ抗腫瘍効果減弱、腫瘍増殖抑制という相反する役割を持ちうることから、がん免疫へのRegnase-1の応用には注意も必要である。

4. Regnase-1を標的とした新たな炎症性疾患治療法開発の可能性

このように、Regnase-1はさまざまな自己免疫疾患や炎症性疾患に関連しており、これらの疾患に対する治療標的となり得る。我々は、免疫細胞内のRegnase-1の発現量を増加させることで、炎症応答を抑制することを目的とした研究開発を行った [23]。Regnase-1は自分自身のmRNAを、その3' UTR上に存在する2か所のステムループ構造を標的として分解する自己制御機構を有している。そこで、これらのステムループ構造に結合し構造を変化させることを目的とした2種類のモルフォリノアンチセンスオリゴ核酸 (MO) を設計、マクロファージに投与すると、自己抑制を阻害してRegnase-1の発現を増強させることが明らかとなった (図5A、B)。一方、このMO核酸を投与したマクロファージでは、TLRリガンドであるLPS刺激に対するIL-6を始めとしたサイトカインmRNAやタンパク質の発現が減少することが確認された (図5B)。更に、マウスを用いた個体レベルでRegnase-1 標的MO 核酸の炎症性疾患に対する有効性を検証した。LPS誘発性急性呼吸促拍症候群モデルにおいてMO 核酸を経気道的に前処置したところ、肺での炎症性サイトカイン発現や免疫細胞浸潤を有意に抑制し、肺傷害も改善した。また、ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルにおいて、MO 核酸の経気道投与により、炎症が引き金となって誘発される肺の線維化に関わる遺伝子の発現低下や肺への免疫細胞浸潤の減少、肺の線維化の改善が認められた。更に、多発性硬化症モデル (EAE) において、MO 核酸を疾患発症前に脳室内投与した結果、麻痺などの神経症状や脊髄への免疫細胞浸潤が有意に改善し、脊髄でのサイトカイン発現が抑制された (図5C)。発症後の脊髄免疫細胞についてscRNA-seqで解析したところ、神経系のマクロファージ様細胞であるマイクログリア細胞がMO 核酸投与により炎症抑制型に変化していることが明らかとなった。Regnase-1 mRNA上の自己制御に関わるステムループ構造はヒトにおいても保存されており、ヒトRegnase-1に対応するアンチセンスMO核酸を導入することで、ヒト単球におけるRegnase-1発現増強とサイトカイン遺伝子発現抑制にも成功した。したがって、Regnase-1の自己制御をアンチセンスオリゴ核酸により抑制しその発現を上昇させるという新たな制御法は、ヒト炎症性疾患の新たな治療の標的となり得ると期待される。

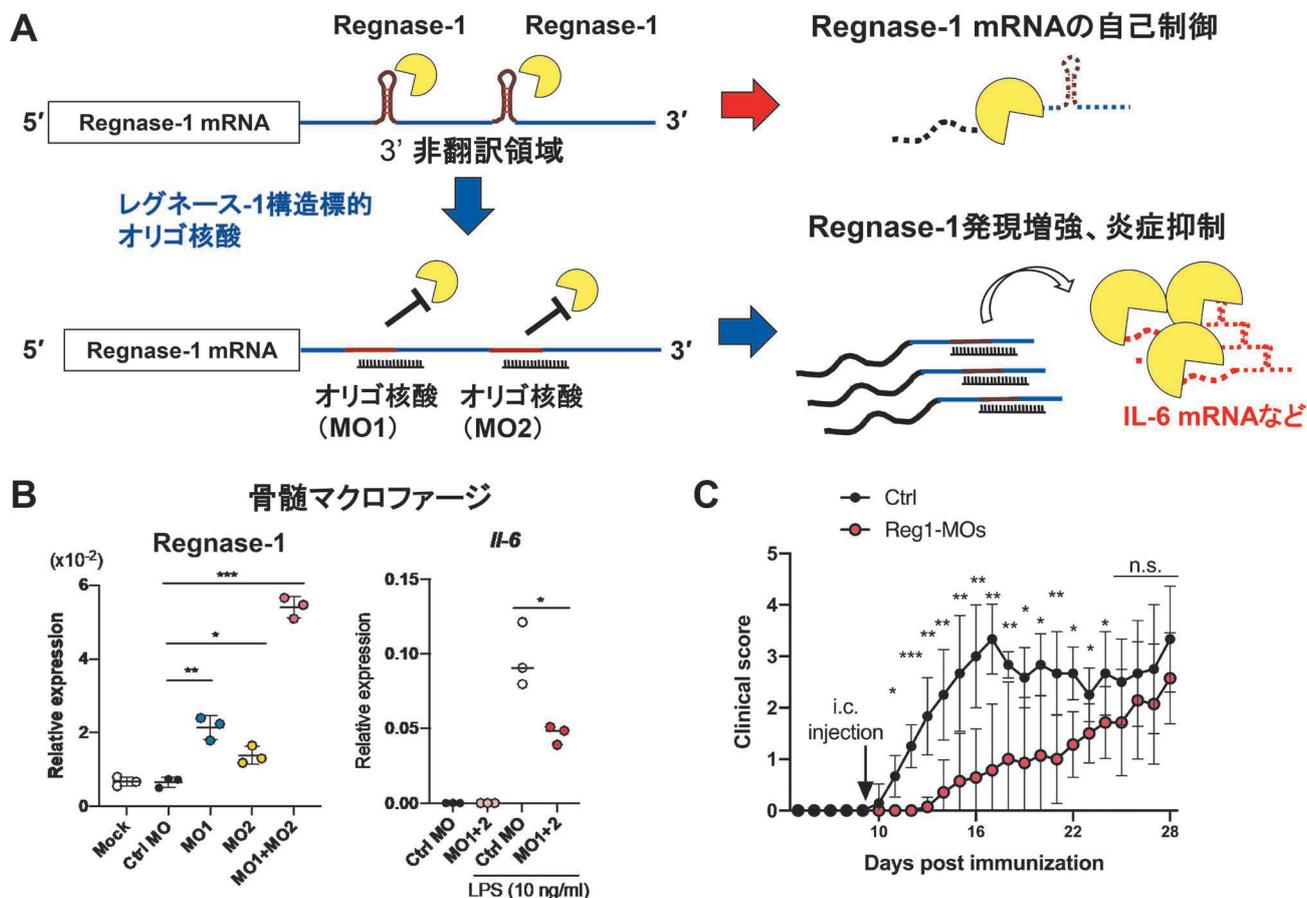


図5. 核酸医薬によるRegnase-1を介した炎症制御
 A. Regnase-1自己制御を標的としたMO核酸によるRegnase-1発現増強戦略。B. Regnase-1標的MO核酸によるRegnase-1発現増強とIL6発現抑制。C. Regnase-1標的MO核酸投与によるマウス実験の脳脊髄炎神経症状改善。

5. RNA分解による外来RNA制御

Regnase-1ファミリーは、宿主由来のmRNA制御に重要な分子群であるが、ウイルス感染などによる外来RNAも宿主細胞内で分解制御を受けている。レンチウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV) -1は宿主細胞に侵入後、RNAゲノムからDNAへ逆転写し、宿主ゲノムに組み込まれたウイルスDNAからmRNAを転写し、ウイルスタンパク質やHIV-1ゲノムRNAを産生、新たなHIV-1粒子を形成し感染を拡大するライフサイクルをもつ。宿主には、HIV-1感染を抑制する免疫機構が存在し、ウイルスmRNAを標的とした防御機構は分かっていなかった。我々は、HIV-1感染を抑制する新たな宿主因子としてRNA分解酵素N4BP1を同定した (図6A) [28]。N4BP1はCD4陽性T細胞やマクロファージなどHIV-1感染標的細胞で、ウイルスmRNAと結合し、これを分解することで、HIV-1感染を強く抑制した (図6B)。N4BP1はHIV-1だけでなく多くのレトロウイルス感染を抑制するほか、B型肝炎ウイルスRNAの分解に関わることも明らかとなっている。しかし、T細胞受容体刺激で活性化したCD4陽性T細胞では、宿主タンパク質分解酵素MALT1によりN4BP1が分解され、その機能を失うことも明らかとなった。また、近年、抗レトロウイルス療法の進歩によりHIV-1感染を制御できるようになってきたが、基本的に潜伏感染細胞を根絶することはできず、治療の中断後すぐにHIV-1が再活性化する。T細胞受容体刺激によりHIV-1潜伏感染細胞の再活性化が起こることが知られているが、これにMALT1によるN4BP1分解が寄与することも明らかとなった (図6C)。このように、RNA分解は、生体を攪乱する外来RNAの制御にも重要な役割を果たしている。

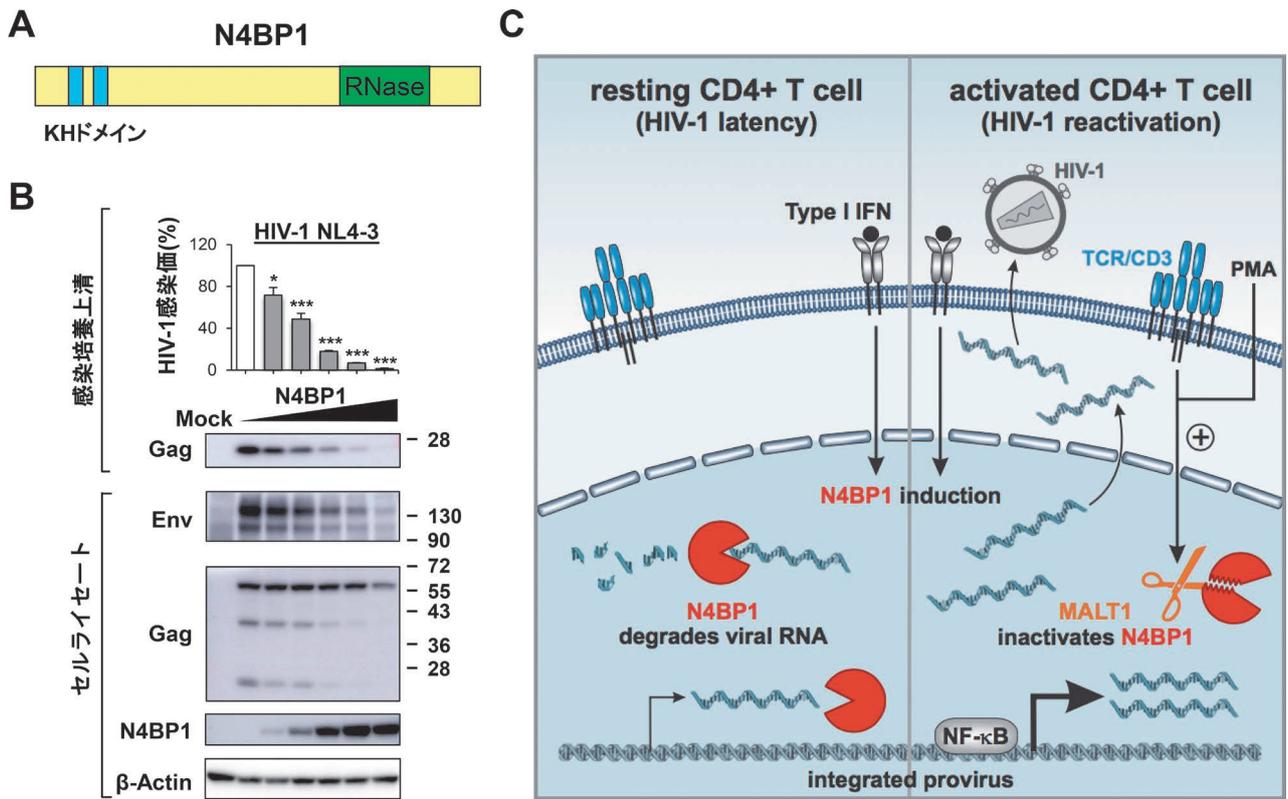


図 6. N4BP1によるHIV-1 RNA分解を介した感染制御

A. N4BP1のドメイン構造。B. N4BP1強制発現による発現量に依存したHIV-1タンパク質や感染抑制。C. N4BP1によるHIV-1 RNA分解と、T細胞受容体刺激を介したN4BP1切断の潜伏感染HIV-1再活性化における役割。

6. おわりに

mRNA分解は、免疫細胞の活性化や分化における新たな制御レイヤーとして重要な役割を果たしていることが明らかとなってきている。Regnase-1は3' UTRに存在する特徴的なステムループ構造を認識して標的mRNAを分解、免疫応答を制御しているが、免疫にかかわるmRNAにはそれ以外にもさまざまな特徴を持ちこれらがRNA結合タンパク質により認識されることでその分解や翻訳が制御されている。例えば、mRNAは転写後、m6Aメチル化などの化学修飾を受け、修飾mRNAに結合するタンパク質により制御を受けることが知られている。我々は、ゲノムワイドCRISPR-Cas9スクリーニングにより、m6Aメチル化修飾酵素の一つであるMETTL16が造血細胞分化に必須の役割を果たしていることを見出している [29]。また、mRNAのタンパク質コード領域にも隠された特徴が存在する。タンパク質翻訳において、基本的に1つのアミノ酸は複数のコドンによりコードされているが、我々の研究により、同じタンパク質をコードするmRNAでも、3番目の塩基がAもしくはUのコドン豊富を持つmRNAは分解されやすく、不安定であることも明らかとなってきている [30]。このように、宿主や外来RNAのさまざまな特徴がRNA結合タンパク質により認識され、複雑な制御ネットワークを形成していることが示唆される。実際、ヒトゲノム上にはRNA結合タンパク質をコードする遺伝子が1,500個以上存在することが知られているが、その多くは生物学的意義およびRNA制御機構について十分明らかになっていない [31]。今後、免疫におけるRNA制御機構を包括的に解析していくことで免疫制御の全体像の解明を少しでも寄与していきたいと考えている。

文献

1. Takeuchi, O., et al., Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*, 1999. 11(4): 443–51. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80119-3.
2. Kato, H., et al., Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 2006. 441(7089): 101–5. DOI: 10.1038/nature04734.
3. Takeuchi, O. and S. Akira, Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010. 140(6): 805–20. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
4. Carpenter, S., et al., Post-transcriptional regulation of gene expression in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2014. 14(6): 361–76. DOI: 10.1038/nri3682.
5. Mino, T. and O. Takeuchi, Post-transcriptional regulation of immune responses by RNA binding proteins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2018. 94(6): 248–258. DOI: 10.2183/pjab.94.017.
6. Mino, T. and O. Takeuchi, Regnase-1-related endoribonucleases in health and immunological diseases. *Immunol Rev*, 2021. 304(1): 97–110. DOI: 10.1111/imr.13023.
7. Takeuchi, O., Endonuclease Regnase-1/Monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1 (MCPIP1) in controlling immune responses and beyond. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2018. 9(1). DOI: 10.1002/wrna.1449.
8. Matsushita, K., et al., Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature*, 2009. 458(7242): 1185–90. DOI: 10.1038/nature07924.
9. Uehata, T., et al., Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4(+) helper T cells regulates immune activation. *Cell*, 2013. 153(5): 1036–49. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.034.
10. Bhat, N., et al., Regnase-1 is essential for B cell homeostasis to prevent immunopathology. *J Exp Med*, 2021. 218(5). DOI: 10.1084/jem.20200971.
11. Nakatsuka, Y., et al., Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by regnase-1. *Eur Respir J*, 2021. 57(3). DOI: 10.1183/13993003.00018-2020.
12. Sun, X., et al., Deletion of the mRNA endonuclease Regnase-1 promotes NK cell anti-tumor activity via OCT2-dependent transcription of *Ifng*. *Immunity*, 2024. 57(6): 1360–1377 e13. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.05.006.
13. Nakatsuka, Y., et al., Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol*, 2018. 11(4): 1203–1218. DOI: 10.1038/s41385-018-0024-5.
14. Yoshinaga, M., et al., Regnase-1 Maintains Iron Homeostasis via the Degradation of Transferrin Receptor 1 and Prolyl-Hydroxylase-Domain-Containing Protein 3 mRNAs. *Cell Rep*, 2017. 19(8): 1614–1630. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.009.
15. Mino, T., et al., Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. *Cell*, 2015. 161(5): 1058–1073. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.029.
16. Mino, T., et al., Translation-dependent unwinding of stem-loops by UPF1 licenses Regnase-1 to degrade inflammatory mRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2019. 47(16): 8838–8859. DOI: 10.1093/nar/gkz628.
17. Iwasaki, H., et al., The IkappaB kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. *Nat Immunol*, 2011. 12(12): 1167–75. DOI: 10.1038/ni.2137.
18. Akaki, K., et al., IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay. *Elife*, 2021. 10. DOI: 10.7554/eLife.71966.
19. Uehata, T., et al., Regulation of lymphoid-myeloid lineage bias through regnase-1/3-mediated control of *Nfkbiz*. *Blood*, 2024. 143(3): 243–257. DOI: 10.1182/blood.2023020903.
20. Kakiuchi, N., et al., Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. *Nature*, 2020. 577(7789): 260–265. DOI: 10.1038/s41586-019-1856-1.

21. Nanki, K., et al., Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. *Nature*, 2020. 577 (7789): 254–259. DOI: 10.1038/s41586-019-1844-5.
22. Yaku, A., et al., Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages. *Circulation*, 2022. 146(13): 1006–1022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059435.
23. Tse, K.M., et al., Enhancement of Regnase-1 expression with stem loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. *Sci Transl Med*, 2022. 14(644): eabo2137. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo2137.
24. Koyama, S., et al., Population-specific putative causal variants shape quantitative traits. *Nat Genet*, 2024. 56(10): 2027–2035. DOI: 10.1038/s41588-024-01913-5.
25. Wei, J., et al., Targeting REGNASE-1 programs long-lived effector T cells for cancer therapy. *Nature*, 2019. 576 (7787): 471–476. DOI: 10.1038/s41586-019-1821-z.
26. Iguchi, E., et al., Epithelial Regnase-1 inhibits colorectal tumor growth by regulating IL-17 signaling via degradation of NFKBIZ mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025. 122(23): e2500820122. DOI: 10.1073/pnas.2500820122.
27. Okabe, J., et al., Regnase-1 downregulation promotes pancreatic cancer through myeloid-derived suppressor cell-mediated evasion of anticancer immunity. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023. 42(1): 262. DOI: 10.1186/s13046-023-02831-w.
28. Yamasoba, D., et al., N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation. *Nat Microbiol*, 2019. 4(9): 1532–1544. DOI: 10.1038/s41564-019-0460-3.
29. Yoshinaga, M., et al., The N(6)-methyladenosine methyltransferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity. *Nat Commun*, 2022. 13(1): 6435. DOI: 10.1038/s41467-022-34078-y.
30. Hia, F., et al., Codon bias confers stability to human mRNAs. *EMBO Rep*, 2019. 20(11): e48220. DOI: 10.15252/embr.201948220.
31. Gerstberger, S., M. Hafner, and T. Tuschl, A census of human RNA-binding proteins. *Nat Rev Genet*, 2014. 15(12): 829–45. DOI: 10.1038/nrg3813.

哺乳類における細胞周期制御機構の解明



中山 敬一

東京科学大学 総合研究院 高等研究府
制がんストラテジー研究室 特別荣誉教授

このたび、2025年度上原賞という大変名誉ある賞を賜り、研究者として深い感謝とともに身の引き締まる思いであります。本賞の趣旨と歴史を思うと、その一端に関わる機会を与えていただいたことを誠に光栄に存じます。ご推薦ならびにご選考にご尽力下さいました大島正伸先生、日本癌学会、選考委員の先生方、ならびに上原記念生命科学財団の皆様は、心より御礼申し上げます。

がんの悪性化機構には、なお多くの未解明な課題が残されています。基礎研究による理解の深化を通じて、難治性がんに対する新たな治療戦略の創出につなげることを目標に、今後も研究を進めていきたいと考えております。本講演では、これまでの研究の歩みと得られた知見、ならびに今後の展望について述べさせていただきます。

1. はじめに

細胞増殖は全ての生命体にとって最も根源的な事象である。一つの受精卵から発した生命体は、細胞分裂を繰り返すことによって増殖し、やがて成熟した個体となる。細胞分裂サイクル(=細胞周期)はサイクリンとサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の複合体によって順序よく進行していくが、このサイクルは常に回っている訳ではなく、静止期(G0期)というフェーズに入ることによって、分化や老化、死という不可逆な状態に移行する。時には再び細胞周期へ戻っていく[1]。このサイクルからG0期への脱出(Exit)と再進入(Re-entry)の制御機構は正常発生や臓器の維持に重要なだけでなく、その異常はがんにつながるものと考えられてきたが、その詳細は未だ不明の点が多い(図1)。

この細胞分裂は無制限に起こるものではなく、それを促進する“アクセル”役のサイクリン/CDKと、それを抑制する“ブレーキ”役の分子群の両者によって、厳密に分裂回数が制御されている[1]。たとえば、ヒトは体長2メートル弱で増殖が止まり、象やクジラのように体が大きくなるわけではないが、これは遺伝的に細胞分裂の回数が予め決まっていることを暗示している。またわれわれの体の中でも、血液・腸管・皮膚等の細胞は盛んに分裂を繰り返すが、一方で脳や

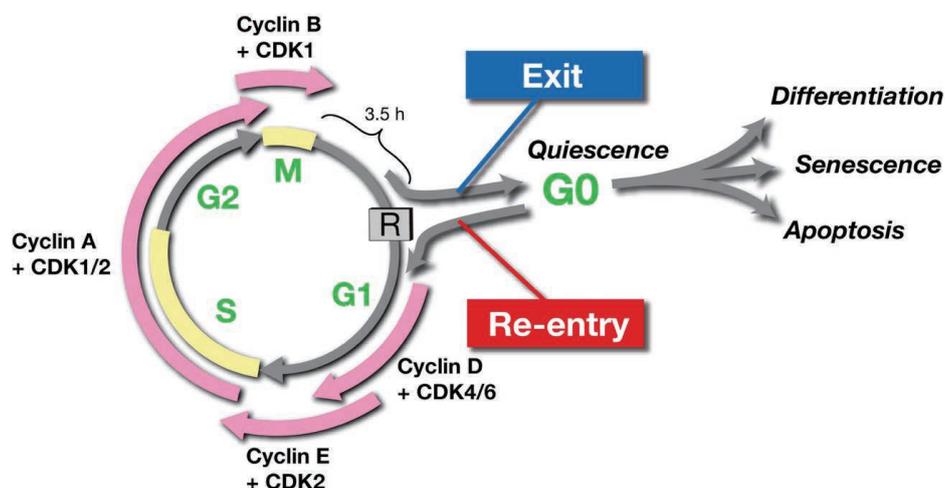


図1. 細胞周期を制御するサイクリンとサイクリン依存性キナーゼ群

心臓の細胞の大多数は、生後ほとんど分裂することはなく、組織によって細胞分裂の回数は大きく異なっている。

細胞周期のブレーキ役として直接サイクリン/CDK活性を阻害するのが「CDKインヒビター (CKI)」と呼ばれる分子群である。CKIはCip/Kipファミリー (p21, p27, p57) とInk4ファミリー (p16, p15, p18, p19) に大別される。私たちは特にCip/Kipファミリーに着目して、その生物学的な機能を探索してきた [2]。1995年にDengらはp21のノックアウトマウスの作製を報告したが、予想に反してマウスの発生や成長には大きな異常は認められなかった [3]。そこで私たちはp27とp57の分子機能を中心に研究を展開してきた。

p27とp57の発現パターンは発生時期においても、細胞分化程度においても大きく異なることがわかっている [4]。p27は基本的に成体マウスで高い発現を示すのに対し、p57は胎児期で発現が高い。しかし成体マウスでもp57の発現は極少数の細胞に認められる。これは造血系 [5,6]・神経系 [7,8]・腸管系 [9] 等の組織幹細胞であることが判明した。胎児幹細胞は超高速に増殖するのに対し、成体の組織幹細胞は非常に増殖性が低く、ほぼ静止期にいたることが知られており、この静止性が失われると幹細胞疲労 (stem cell exhaustion) と呼ばれる細胞死が生じることが知られている。

2. p27ノックアウトマウスは巨大マウスになる

1996年5月に、われわれを含む3グループがほぼ同時にp27のノックアウトマウスの作製と表現型解析の報告をしている [10-12]。p27ノックアウトマウスは成長するにつれ正常よりも30~50%も体重が重い「巨大マウス」となった (図2)。

特に胸腺・生殖腺・網膜・下垂体等が著しく肥大する (図3)。興味深いことに精巣も卵巣も著しい過形成を示すが、オスは子孫を残せるのに対して、メスは不妊である。卵巣内は未熟な卵胞で占められ、成熟卵胞はほとんど認められないことから、p27による細胞周期停止は卵胞成熟にとって必須であることが明らかとなった。しかしそのような細胞周期のブレーキ機構は精子形成には必須ではない。この事実は、卵細胞に限られた数のみが作られるのに対し、精子はほぼ無制限に産生されるという特徴を形作っていることを暗示している。

網膜は光受容体細胞、双極細胞、神経節細胞等が整然と配置される組織であるが、p27ノックアウトマウスでは一定体積内での細胞数が増加するため、網膜の層状構造に歪みが生じて視覚機能に異常が生じる [10]。後にp27ノックアウトマウスの聴覚系においても有毛細胞の乱れが生じて聴力障害を呈することがわかっている [13]。

重要なことに、ほとんどのp27ノックアウトマウスが下垂体中葉に腫瘍を発生した (図4)。これは細胞周期の直接的な制御因子の異常が発がんにつながるという世界で初めての発見である。興味深いことに、p27の下流で働く細胞周期抑制分子であるpRbのノックアウトマウスも下垂体中葉に腫瘍を発生する (ヒトではその名の通り網膜芽細胞腫を発生するが、マウスではなぜか下垂体中葉に腫瘍を発生する) [14,15]。この事実は、マウスにおいてp27-pRb経路の異常が腫瘍形成につながることを示している。なぜ下垂体中葉がこの経路の異常に感受性が高いのかという点においては未だに結論は出ていない。

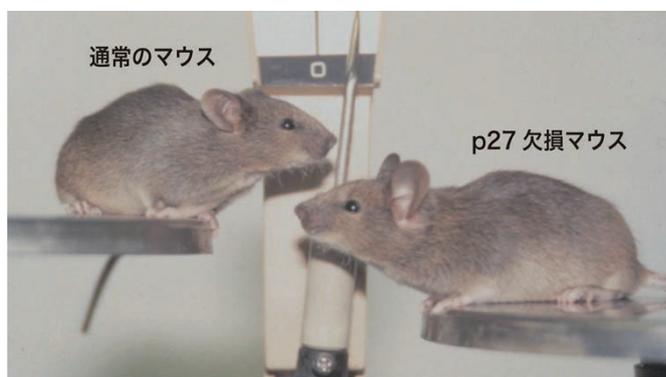


図2. p27ノックアウトマウスは巨大マウスとなる



図3. p27ノックアウトマウスにおける胸腺の異常な過形成

ともかく、p27の分子機能が細胞増殖の抑制であること、さらにp27ノックアウトマウスで発がんが認められたという事実を踏まえ、多くの臨床医ががんにおけるp27遺伝子の変異を探索したが、不思議なことにがんにおいてp27遺伝子の変異はほとんど見つからなかった。しかしp27のタンパク質の発現量は乳がん [16,17] や大腸がん [18]、胃がん [19] において低下し、その低下は予後の悪化と有意な相関があることから、p27タンパク質の安定性とがんとの関わりが疑われるようになった。

3. Skp2のノックアウトマウスは^{わいしょう}矮小マウスとなる

1995年にPaganoらはp27タンパク質がユビキチン化で分解を受けることを明らかにしている [20]。p27のユビキチン化を担う酵素（ユビキチンリガーゼ、E3）について、多くの科学者が探索した結果、SCF^{Skp2}というE3（Skp1・Cul1・Rbx1・Skp2の4量体から成る）が重要であることが1999年になって判明した [21,22]。われわれは世界に先駆けてSkp2をノックアウトしたマウスを作製したが、このSkp2ノックアウトマウスはp27が体中に蓄積して「矮小マウス」となることが明らかとなった [23] (図5)。

Skp2ノックアウトマウスの身体サイズは小さいが、その個々の細胞サイズは非常に巨大化しており、倍数性の異常 (polyploidy) や中心体の過剰複製が観察された。つまりSkp2ノックアウトマウスは、少数の巨大細胞で構築されたマウスであることが明らかとなった。さらにp27/Skp2ダブルノックアウトマウスはp27ノックアウトマウスと類似の表現型を示すことから、遺伝学的にp27がSkp2の下流に位置する分子であることが明らかとなった [24]。

p27はユビキチン依存性のタンパク質分解によって急速に発現量が減少するが、さまざまな解析からSkp2以外にもp27の分解を担うE3があることが予想された。そこでわれわれは古典的なカラムクロマトグラフィーを用いて生化学的にp27のユビキチン化機能を有する分子を同定し、それをKip1 ubiquitylation promoting complex (KPC) と命名した [25]。これは二量体から成り、KPC1とKPC2という分子であった。このようにp27の分解は、Skp2とKPCによって担われていることが判明した。またG1→G0期ではFbw7というSkp2に類似したユビキチンリガーゼがc-Mycを分解することによって進行

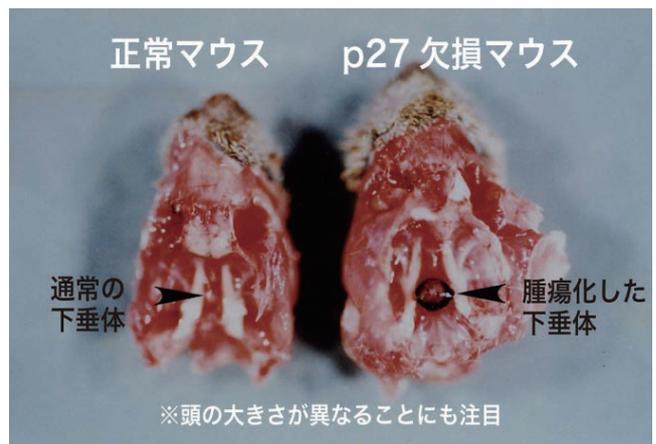


図4. p27ノックアウトマウスは下垂体腫瘍を自然発症する

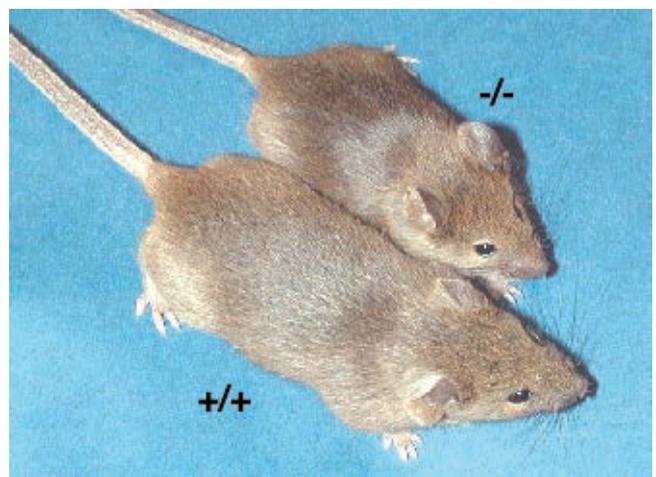


図5. Skp2ノックアウトマウス (-/-) は矮小マウスとなる

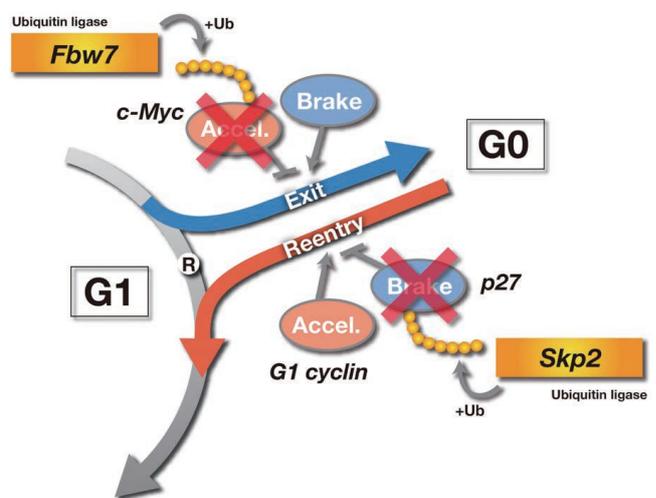


図6. G0-G1期の制御は二つのユビキチンリガーゼによって制御されている

することが判明した [26] (図 6)。このように細胞周期の進行は主にSkp2とFbw7という二つの類似したユビキチンリガーゼによって制御されていることが明らかとなった。

4. p57ノックアウトマウスでは幹細胞が消滅する

p27のパラログであるp57について、われわれを含む3グループがノックアウトマウスの作製を報告している [27-29]。p57ノックアウトマウスは生直後に死亡し、口蓋裂、骨分化異常、腸管の短縮や欠損、レンズの異常等が認められ、胎児期の分化はほぼ正常なp27ノックアウトマウスとは対照的である。そこでp57遺伝子領域にp27 cDNAを挿入するノックインマウスを作製すると、p57ノックアウトマウスで見られた異常の大部分は消失した [30]。この事実は、p27とp57は分子機能が同一であり、その発現パターンが異なることによって生体機能調節の使い分けをしていることを示している。

われわれは、マウス成体ではp57が静止状態にある幹細胞にのみ特異的に発現していることを突き止めた [5,6]。そこでp57を幹細胞でのみ発現させたコンディショナルノックアウトマウスを作製してみると、幹細胞の細胞周期が活性化して幹細胞性が喪失することがわかった。これと同様の現象はc-Mycのユビキチン化酵素であるFbxw7をノックアウトした場合も認められ [31,32]、p57とFbxw7の両者は幹細胞の静止期維持とその長期生存を担う必須の因子であることが明らかになってきた [33]。

5. 細胞周期を促進してがん幹細胞を撲滅する治療法の開発

近年、がんは均一な細胞群から構築されるのではなく、ヘテロな細胞集団から成ることがわかってきている。特にがんの移植実験から、がん細胞には腫瘍形成を起こす細胞とそうでない細胞があることがわかった。移植してがんを再構築できる細胞群はがん幹細胞 (Cancer stem cell: CSC) と呼ばれ、その特徴の一つとして静止期 (G0期) に長期に留まる性質があることがわかった。抗がん剤の多くは増殖期の細胞を標的としたものであることから、がん幹細胞は抗がん剤による殺傷を免れ、がんの再発に関わるとされている。つまり抗がん剤のみではがん幹細胞を撲滅することができず、完全な治癒は望めない。そこでわれわれは、がん幹細胞の静止期維持メカニズムに着目した。

がん幹細胞の静止期維持においても、正常幹細胞と同じようにp57とFbxw7が必須の役割を果たすかどうかを調べるため、われわれは慢性骨髄性白血病 (CML) モデルマウスを用いて、p57やFbxw7の遺伝子破壊実験を行ってみると、CMLにおけるがん幹細胞の細胞周期が活性化し、抗がん剤に極めて感受性になることがわかった [31,32]。つまりp57

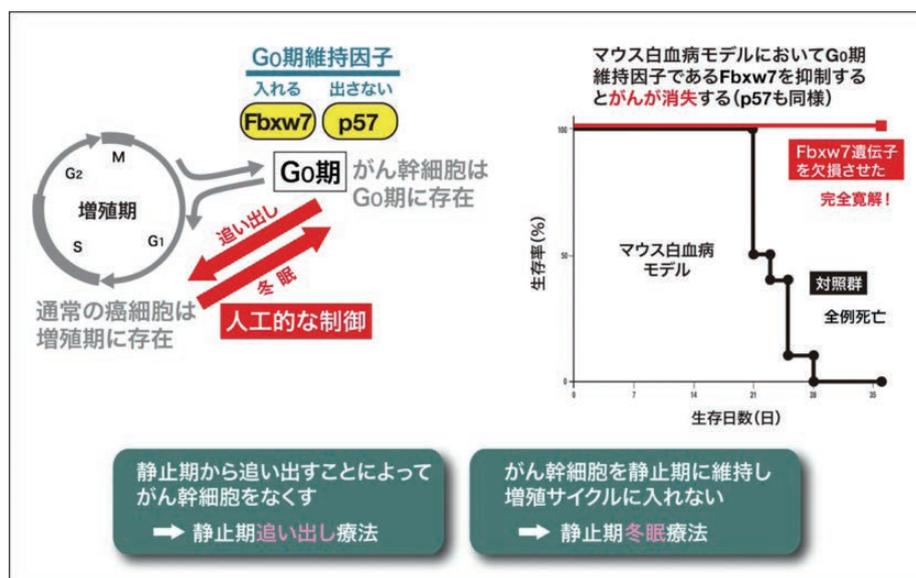


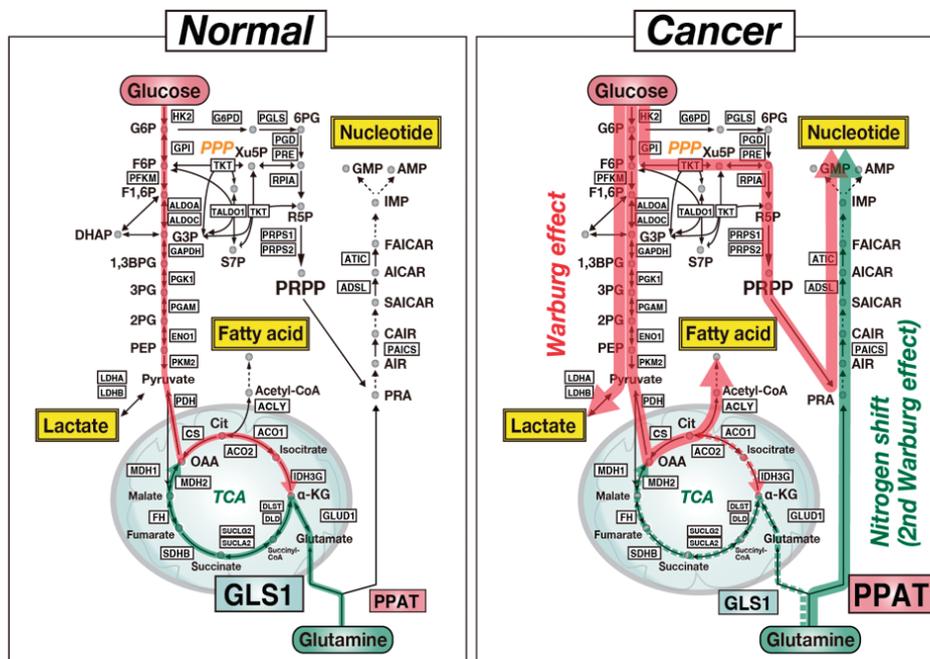
図 7. 静止期追い出し療法と静止期冬眠療法

やFbxw7を欠失させてがん幹細胞を静止期から増殖期へと“追い出し”、さらにここに抗がん剤を投与して増殖期の細胞を殺傷すれば、理論的に全てのがん細胞を撲滅することが可能である。これをわれわれは「静止期追い出し療法」と呼び、実際にCMLモデルマウスにおいてほぼ白血病を撲滅することに成功した [33,34]。現在、われわれはこれをヒトに応用するために、p57やFbxw7に対する阻害剤を開発し、抗がん剤と併用することによって最終的にがんを撲滅する道を模索している。また将来的にはがん幹細胞をG0期に閉じ込めることによって再発を予防する「静止期冬眠療法」の開発も視野に入れている。このようにG0-G1期の人工的な制御を行うことによってがんを根絶することを研究の最終目標としている (図7)。

6. がん代謝の全貌解明と治療法開発

われわれは細胞周期だけでなく、代謝系についても正常細胞とがん細胞の相違について調べてきた。しかし代謝酵素は1200種類以上に及び、それらが複雑に絡み合ったネットワークを形成しており、長い間その全貌は明らかではなかった。われわれはヒトにおける全てのタンパク質を試験管内で作製し、それを内部標準として用いることで、全てのタンパク質を非常に精密に絶対定量する次世代プロテオミクス技術「iMPAQTシステム」(特許第5468073号)を作り上げてがんに適用すると、がん細胞の悪性化の過程でどの代謝系が活性化しているかが一目瞭然となった(図8) [35]。

がんにおける種々の代謝変化の中でも特にグルタミンからプリンヌクレオチドを合成する経路の律速段階の酵素であるホスホリボシルピロリン酸アミドトランスフェラーゼ(PPAT)の発現ががん細胞で増大することによって、がん細胞の旺盛な核酸需要を満たしていることが判明した [36]。PPATの阻害はがんにとって致命的であるが、核酸需要が大きい正常細胞には特に毒性はない。そこでわれわれはPPAT阻害剤を開発し、特に難治である膵がんや小細胞肺がんのゼノグラフトモデルに投与したところ、強力な抗がん作用を有することが明らかとなった(図9)。



※プロテオミクスとメタボロミクスを統合した結果

図8. がんにおける代謝変化の全体像

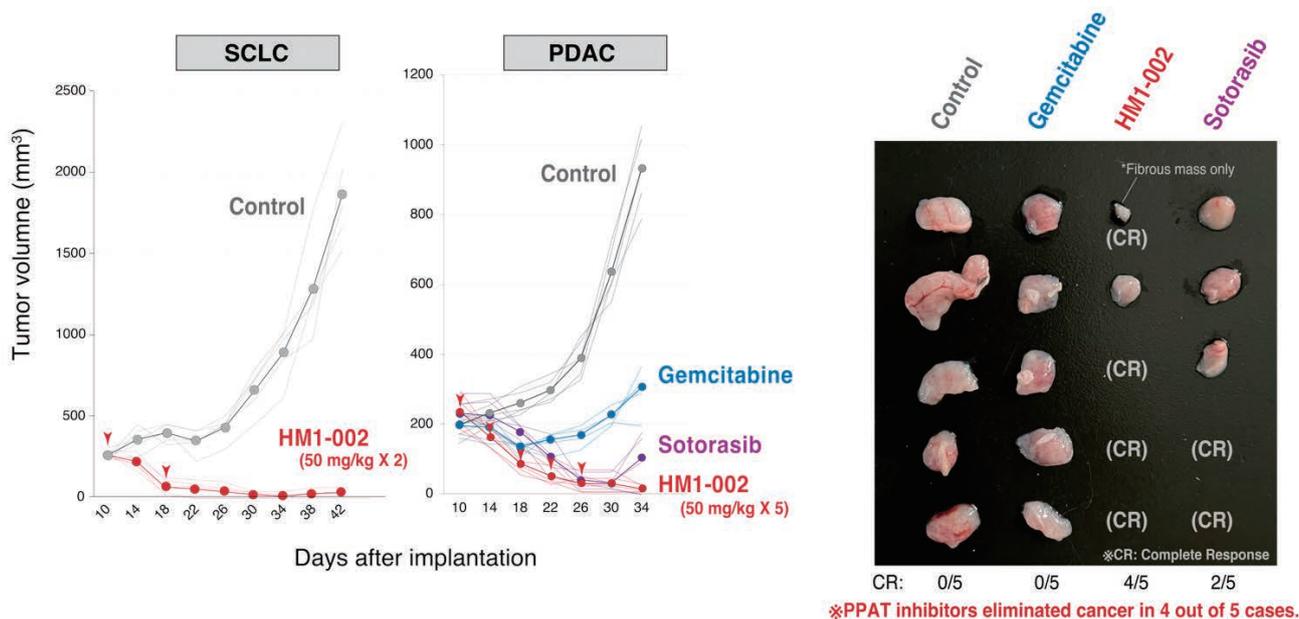


図9. PPAT阻害剤 (HM1-002) による小細胞肺癌 (SCLC) と膵がん (PDAC) に対する抗腫瘍効果

7. おわりに

100年に一度と称されるパンデミックであるCOVID-19は、我が国において7万人を超える尊い命を奪った。しかし一方で、がんによる死亡者数は年間約40万人に達し、この深刻な現実には毎年繰り返されている。COVID-19の流行が社会に与えた衝撃は計り知れず、社会全体が一時的な混乱と不安に包まれたことは記憶に新しい。だが、新型コロナウイルスに対しては、ワクチンや治療薬といった有効な対抗手段が整備されつつある。

これに対し、がんに対する確立した防御法はまだ十分とは言えない。とりわけ小細胞肺癌や膵がんでは、5年生存率が10%を下回るという厳しい状況が続いている。がん細胞はきわめて巧妙な生存戦略を備え、過酷な環境にも適応し続けるその姿は、あたかも生命進化の過程を凝縮したかのようなものである。がん細胞を死滅させること自体は必ずしも困難ではない。しかし、正常細胞の生存を保ったまま、がん細胞のみを選択的に殺傷することは、きわめて困難な課題である。

われわれは、その困難に正面から向き合い、がんの本質的な弱点を一つ一つ明らかにしていく。その積み重ねの先に、薬を服用するだけでがんが消え去る未来を思い描きながら、研究に全力を尽くしていきたい。

文献

1. Morgan, D. O. (2007) *The Cell Cycle: Principles of Control*. (New Science Press, London).
2. Nakayama, K. I., and Nakayama, K. (1998) Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development. *Bioessays* **20**, 1020-1029
3. Deng, C., Zhang, P., Harper, J. W., Elledge, S. J., and Leder, P. (1995) Mice lacking p21^{CIP1/WAF1} undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. *Cell* **82**, 675-684
4. Nagahama, H., Hatakeyama, S., Nakayama, K., Nagata, M., Tomita, K., and Nakayama, K. I. (2001) Spatial and temporal expression patterns of the cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors p27^{Kip1} and p57^{Kip2} during mouse development. *Anat. Embryol.* **203**, 77-87
5. Matsumoto, A., Takeishi, S., Kanie, T., Susaki, E., Onoyama, I., Tateishi, Y., Nakayama, K., and Nakayama, K. I. (2011) p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* **9**, 262-271
6. Zou, P., Yoshihara, H., Hosokawa, K., Tai, I., Shinmyozu, K., Tsukahara, F., Maru, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I., and Suda, T. (2011) p57^{Kip2} and p27^{Kip1} cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. *Cell Stem Cell* **9**, 247-261
7. Furutachi, S., Matsumoto, A., Nakayama, K. I., and Gotoh, Y. (2013) p57 controls adult neural stem cell quiescence and modulates the pace of lifelong neurogenesis. *EMBO J.* **32**, 970-981
8. Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., Nakayama, K. I., Hirabayashi, Y., and Gotoh, Y. (2015) Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.* **18**, 657-665
9. Higa, T., Okita, Y., Matsumoto, A., Nakayama, S., Oka, T., Sugahara, O., Koga, D., Takeishi, S., Nakatsumi, H., Hosen, N., Robine, S., Taketo, M. M., Sato, T., and Nakayama, K. I. (2022) Spatiotemporal reprogramming of differentiated cells underlies regeneration and neoplasia in the intestinal epithelium. *Nat. Commun.* **13**, 1500
10. Nakayama, K., Ishida, N., Shirane, M., Inomata, A., Inoue, T., Shishido, N., Horii, I., Loh, D. Y., and Nakayama, K. I. (1996) Mice lacking p27^{Kip1} display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* **85**, 707-720
11. Kiyokawa, H., Kineman, R. D., Manova-Todorova, K. O., Soares, V. C., Hoffman, E. S., Ono, M., Khanam, D., Hayday, A. C., Frohman, L. A., and Koff, A. (1996) Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27^{Kip1}. *Cell* **85**, 721-732
12. Fero, M. L., Rivkin, M., Tasch, M., Porter, P., Carow, C. E., Firpo, E., Polyak, K., Tsai, L. H., Broudy, V., Perlmutter, R. M., Kaushansky, K., and Roberts, J. M. (1996) A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27^{Kip1}-deficient mice. *Cell* **85**, 733-744
13. Löwenheim, H., Furness, D. N., Kil, J., Zinn, C., Gültig, K., Fero, M. L., Frost, D., Gummer, A. W., Roberts, J. M., Rubel, E. W., Hackney, C. M., and Zenner, H. P. (1999) Gene disruption of p27^{Kip1} allows cell proliferation in the postnatal and adult organ of corti. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 4084-4088
14. Jacks, T., Fazeli, A., Schmitt, E. M., Bronson, R. T., Goodell, M. A., and Weinberg, R. A. (1992) Effects of an Rb mutation in the mouse. *Nature* **359**, 295-300
15. Williams, B. O., Schmitt, E. M., Remington, L., Bronson, R. T., Albert, D. M., Weinberg, R. A., and Jacks, T. (1994) Extensive contribution of Rb-deficient cells to adult chimeric mice with limited histopathological consequences. *EMBO J.* **13**, 4251-4259
16. Catzavelos, C., Bhattacharya, N., Ung, Y. C., Wilson, J. A., Roncari, L., Sandhu, C., Shaw, P., Yeger, H., Morava-Protzner, I., Kapusta, L., Franssen, E., Pritchard, K. I., and Slingerland, J. M. (1997) Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27^{Kip1} protein: prognostic implications in primary breast cancer. *Nat. Med.* **3**, 227-230

17. Porter, P. L., Malone, K. E., Heagerty, P. J., Alexander, G. M., Gatti, L. A., Firpo, E. J., Daling, J. R., and Roberts, J. M. (1997) Expression of cell-cycle regulators p27^{Kip1} and cyclin E, alone and in combination, correlate with survival in young breast cancer patients. *Nat. Med.* **3**, 222-225
18. Loda, M., Cukor, B., Tam, S. W., Lavin, P., Fiorentino, M., Draetta, G. F., Jessup, J. M., and Pagano, M. (1997) Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat. Med.* **3**, 231-234
19. Mori, M., Mimori, K., Shiraishi, T., Tanaka, S., Ueo, H., Sugimachi, K., and Akiyoshi, T. (1997) p27 expression and gastric carcinoma. *Nat. Med.* **3**, 593
20. Pagano, M., Tam, S. W., Theodoras, A. M., Beer-Romero, P., Del Sal, G., Chau, V., Yew, P. R., Draetta, G. F., and Rolfe, M. (1995) Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science* **269**, 682-685
21. Carrano, A. C., Eytan, E., Hershko, A., and Pagano, M. (1999) SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nat. Cell Biol.* **1**, 193-199
22. Tsvetkov, L. M., Yeh, K. H., Lee, S. J., Sun, H., and Zhang, H. (1999) p27^{Kip1} ubiquitination and degradation is regulated by the SCF(Skp2) complex through phosphorylated Thr187 in p27. *Curr. Biol.* **9**, 661-664
23. Nakayama, K., Nagahama, H., Minamishima, Y. A., Matsumoto, M., Nakamichi, I., Kitagawa, K., Shirane, M., Tsunematsu, R., Tsukiyama, T., Ishida, N., Kitagawa, M., Nakayama, K. I., and Hatakeyama, S. (2000) Targeted disruption of Skp2 results in accumulation of cyclin E and p27^{Kip1}, polyploidy and centrosome overduplication. *EMBO J.* **19**, 2069-2081
24. Nakayama, K., Nagahama, H., Minamishima, Y. A., Miyake, S., Ishida, N., Hatakeyama, S., Kitagawa, M., Iemura, S., Natsume, T., and Nakayama, K. I. (2004) Skp2-mediated degradation of p27 regulates progression into mitosis. *Dev. Cell* **6**, 661-672
25. Kamura, T., Hara, T., Matsumoto, M., Ishida, N., Okumura, F., Hatakeyama, S., Yoshida, M., Nakayama, K., and Nakayama, K. I. (2004) Cytoplasmic ubiquitin ligase KPC regulates proteolysis of p27^{Kip1} at G1 phase. *Nat. Cell Biol.* **6**, 1229-1235
26. Nakayama, K. I., and Nakayama, K. (2006) Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 369-381
27. Zhang, P., Liégeois, N. J., Wong, C., Finegold, M., Hou, H., Thompson, J. C., Silverman, A., Harper, J. W., DePinho, R. A., and Elledge, S. J. (1997) Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57^{Kip2} indicates a role in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature* **387**, 151-158
28. Yan, Y., Frisén, J., Lee, M. H., Massagué, J., and Barbacid, M. (1997) Ablation of the CDK inhibitor p57^{Kip2} results in increased apoptosis and delayed differentiation during mouse development. *Genes Dev.* **11**, 973-983
29. Takahashi, K., Nakayama, K. I., and Nakayama, K. (2000) Mice lacking a CDK inhibitor, p57^{Kip2}, exhibit skeletal abnormalities and growth retardation. *J. Biochem.* **127**, 73-83
30. Susaki, E., Nakayama, K., Yamasaki, L., and Nakayama, K. I. (2009) Common and specific roles of the related CDK inhibitors p27 and p57 revealed by a knock-in mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 5192-5197
31. Takeishi, S., Matsumoto, A., Onoyama, I., Naka, K., Hirao, A., and Nakayama, K. I. (2013) Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell* **23**, 347-361
32. Reavie, L., Buckley, S. M., Loizou, E., Takeishi, S., Aranda-Orgilles, B., Ndiaye-Lobry, D., Abdel-Wahab, O., Ibrahim, S., Nakayama, K. I., and Aifantis, I. (2013) Regulation of c-Myc ubiquitination controls chronic myelogenous leukemia initiation and progression. *Cancer Cell* **23**, 362-375
33. Takeishi, S., and Nakayama, K. I. (2014) Role of Fbxw7 in the maintenance of normal stem cells and cancer-

initiating cells. *Br. J. Cancer* **111**, 1054-1059

34. Takeishi, S., and Nakayama, K. I. (2016) To wake up cancer stem cells, or to let them sleep, that is the question. *Cancer Sci.* **107**, 875-881
35. Matsumoto, M., Matsuzaki, F., Oshikawa, K., Goshima, N., Mori, M., Kawamura, Y., Ogawa, K., Fukuda, E., Nakatsumi, H., Natsume, T., Fukui, K., Horimoto, K., Nagashima, T., Funayama, R., Nakayama, K., and Nakayama, K. I. (2017) A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nat. Methods* **14**, 251-258
36. Kodama, M., Oshikawa, K., Shimizu, H., Yoshioka, S., Takahashi, M., Izumi, Y., Bamba, T., Tateishi, C., Tomonaga, T., Matsumoto, M., and Nakayama, K. I. (2020) A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to malignant progression of cancer. *Nat. Commun.* **11**, 1320

Carbon Offset Print



— カーボンオフセット印刷 —
この印刷物は、環境省等が運用する「J-クレジット制度」を活用しており、国内のCO₂削減事業を支援しています。



公益財団法人 上原記念生命科学財団

〒171-0033

東京都豊島区高田3丁目26番3号

TEL : 03-3985-3500 FAX : 03-3982-5613

E-mail : mail85@ueharazaidan.or.jp