緑の風記念三重医学研究振興会賞（基礎医学・看護医学部門）

氏名（年齢）　後藤　英仁（52歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科　組織学・細胞生物学・教授

受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り、ありがとうございました。また、稲垣昌樹先生をはじめとして、これまで研究をご指導いただいた先生方や一緒に研究を行ってきた先生方にこの場を借りて深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに日々精進し、三重大学医学部の発展に微力ながらでも貢献できるように心がけていきたいと存じます。今後ともご指導ご鞭撻のほどお願いいたします。

受賞テーマ

「タンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）による細胞周期制御機構の解明」

研究の概要と将来展望

我々は、これまでに細胞がどのように増殖するかを明らかにするため、その増殖サイクルである細胞周期の制御機構に着目してきた。特に、細胞周期を進行したり、停止したりする際に特異的に活性化するタンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）の役割に着目し、研究を行ってきた。その結果、以下の２つの点で成果を得た。

1. 細胞周期制御キナーゼ同士の連携機構の解明

細胞周期を制御するキナーゼの多くは、酵母やショウジョウバエなどのモデル生物を用いた研究でその分子が同定されてきた。研究開始当初、これらのキナーゼの個々の役割の概観はある程度解明されていたが、互いの連携機構については不明な点が多く、未解明な問題として残されていた。我々は、この連携機構に着目し、研究を行い、いくつかの成果をあげることができた。

DNA損傷応答の際に活性化するChk1は、さまざまなキナーゼからのリン酸化修飾でその機能が大きく変化している。我々は、Chk1が他の細胞周期制御キナーゼによるリン酸化修飾を受けることでChk1の細胞内局在が変化することを明らかにした。その局在変化により、Chk1の機能が正または負に制御されていることを証明してきた。また、DNA損傷応答の際にChk1が自身をリン酸化（自己リン酸化）することを明らかにした。その自己リン酸化修飾がChk1標的基質であるCdc25Aとの複合体形成を促進すること、Cdc25Aの分解に必要である（Chk1による）リン酸化修飾がこの複合体形成によって初めて遂行可能になることを証明した。

分裂期の機能および形態変化において、CDK1、Aurora-A、Aurora-B、Plk1、Rho-キナーゼなどの分裂期に活性化するキナーゼ群が重要な役割を担っていることはある程度判明していたが、互いのキナーゼの連携については不明な点が多かった。我々は、これまでにAurora-BとPlk1がAurora-Bの結合タンパク質INCENPを介して結合していること、Plk1とINCENPの結合はCDK1によるINCENPのリン酸化修飾が必要なこと、この３者複合体の形成が分裂期の中期から後期への進行に重要な役割を担っていることを明らかにした。また、Plk1の活性化機構には、さまざまなキナーゼが関与することが知られていたが、我々はこのPlk1の活性化にPI3キナーゼの下流に位置するAkt/PKBが一役を担っていることを明らかにした。

1. 細胞周期制御キナーゼの新規機能の解明

Aurora-Aは分裂期で最も活性が高く、分裂期でのみ機能するものと考えられていた。我々は、Aurora-Aが分裂期以外の時期（分裂間期）にも活性をもち、増殖細胞において一次線毛が形成させないように抑制していることを解明した。この分裂間期のAurora-A活性を抑制すると、増殖条件下でも一次線毛を形成し増殖周期が停止することを明らかにした。また、ダイニン結合タンパク質のNdel1がこのAurora-Aの活性の維持に重要な役割を果たしていることも報告した。

DNA損傷応答に重要な役割を果たすChk1は、通常（外的DNA損傷のない状態）の細胞周期進行においても重要な役割を果たしていることが報告されていたが、そのシグナル伝達機構の詳細はほとんど解明されていなかった。我々は、内在性Chk1を誘導性にかつ迅速に分解する細胞株を樹立し、通常の細胞周期進行においてもCdc25Aをリン酸化し分解へと導くことで細胞周期進行を制御していることを明らかにした。

本研究の将来期待される点

我々が研究してきたキナーゼの多くは、がんで活性が上昇していることが報告されており、実際、多くの薬剤企業がこれらキナーゼの阻害剤を分子標的薬として開発している。我々が明らかにしてきた細胞周期制御キナーゼのシグナル伝達経路のうち、各キナーゼ同士の連携機構は新たな分子標的薬併用療法が有用である可能性を示唆するものである。また、細胞周期制御キナーゼの新規機能の発見は、これら分子標的薬が臨床応用されていく際に考慮すべき注意点（例えば、正常細胞への毒性など）を示唆している。もちろん、このような基礎研究でのみで臨床現場での分子標的薬の使用法を論ずることはできず、今後、基礎と臨床の垣根を超えた研究が必要であるのは言うまでもない。その方面での研究の発展が望まれる。

本研究に関与する代表的な原著学術論文（５編）

1. **Goto H**, Kiyono T, Tomono Y, Kawajiri A, Urano T, Furukawa K, Nigg EA, Inagaki M. Complex formation of Plk1 and INCENP required for metaphase-anaphase transition. Nat. Cell Biol. 8 (2): 180-187, 2006
2. Inaba H, **Goto H**, Kasahara K, Kumamoto K, Yonemura S, Inoko A, Yamano S, Wanibuchi H, He D, Goshima N, Kiyono T, Hirotsune S, Inagaki M. Ndel1 suppresses ciliogenesis in proliferating cells by regulating the trichoplein-Aurora A pathway. J. Cell Biol. 212 (4): 409-423, 2016
3. Kasahara K, **Goto H**, Izawa I, Kiyono T, Watanabe N, Elowe S, Nigg EA, Inagaki M. PI 3-kinase-dependent phosphorylation of Plk1-Ser99 promotes association with 14-3-3γ and is required for metaphase-anaphase transition. Nat. Commun. 4: 1882, 2013
4. Kasahara K, **Goto H**, Enomoto M, Tomono Y, Kiyono T, Inagaki M. 14-3-3γ mediates Cdc25A proteolysis to block premature mitotic entry after DNA damage. EMBO J. 29 (16): 2802-2812, 2010
5. **Goto H**, Natsume T, Kanemaki MT, Kaito A, Wang S, Gabazza EC, Inagaki M, Mizoguchi A. Chk1-mediated Cdc25A degradation as a critical mechanism for normal cell cycle progression. J. Cell Sci. 132 (2), pii: jcs223123, 2019

略歴

1993年3月 三重大学医学部卒業

1993年５月 三重大学医学部小児科に入局し、三重大学附属病院、三重病院、国立津病院で勤務

1995年4月 三重大学大学院医学研究科博士課程 入学

1996年7月 愛知県がんセンター研究所　生化学部　任意研修生（基礎研究に従事）

1998年7月 三重大学大学院医学研究科博士課程 早期修了

1998年10月 愛知県がんセンター研究所　生化学部(2000年度より発がん制御研究部に改称）　ポスドク

2001年12月 米国ラットガー大学　分子生物学・生化学部門　ポスドク

2004年4月 愛知県がんセンター 研究所　発がん制御研究部　主任研究員

2006年4月 愛知県がんセンター 研究所　発がん制御研究部(2014年度より腫瘍医化学部に改称）　室長

2018年5月 三重大学大学院医学系研究科 神経再生医学・細胞情報学講座 特任准教授

2019年10月 同講座（2020年度より組織学・細胞生物学講座に改称）　教授

専門分野

細胞生物学

医学博士、専門医資格など

医学博士（三重大学）