

序にかえて

—再ビッグバン前夜の細胞周期研究—

中山敬一

細胞周期とは人口に膾炙した言葉であるが、ことさら正確に記述するならば、「細胞増殖に付随した諸事象の周期的変化」のことを指すと解釈される。ここでのキーワードは「増殖（複製と言ってもいい）」と「周期」であろう。

言うまでもなく、増殖は生命の最も基本的な性質の1つである。しかし増殖＝生命かという、これはそうとも言いきれない。例えば、無機物の結晶はあたかも自己複製して増殖しているようにも見える。コンピューターウイルスは自分のコピーを次々と産生する。自分を複製するロボットがいたら、あなたはこれを生命とよべるだろうか？

一方、周期は生命のいろいろな場面で見ることができる。例えば睡眠（日）や月経（月）、冬眠（年）などはわかりやすい例であろう。このような周期を生み出す中心エンジン自体は、簡単なネガティブ・フィードバックで構成されていることが多い。細胞周期の場合は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）によるリン酸化系と APC/C-プロテアソームによるタンパク質分解系によるネガティブ・フィードバックが組み合わさって生化学的な発振回路をつくり上げている。CDK活性がある一定以上に高まると、APC/Cが活性化されてサイクリンが分解されることにより、CDK活性は再びゼロにリセットされる（図）。サイクリンの新規合成は一定で続くとしても、このシステムによって常にCDK活性には周期が生まれることになる。この中心サイクルを利用して、さまざまな細胞分裂に必要な「事象」（染色体を含む多くの細胞内コンポーネントの複製や分配を総合してこうよぶ）が統合されて進むように、各事象に必要な分子群がCDKによるリン酸化に呼応して何らかのスイッチが入るしくみになっている。

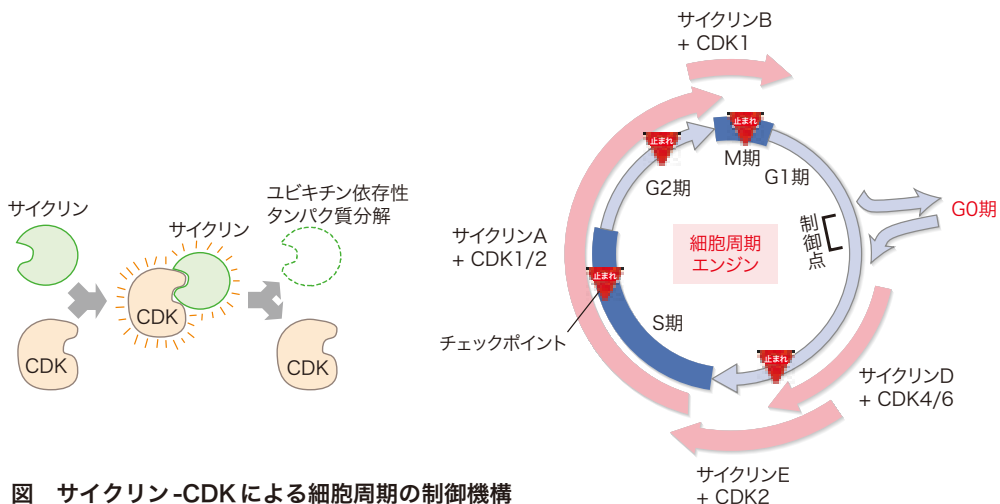


図 サイクリン-CDKによる細胞周期の制御機構

こう考えると、極論すれば細胞周期研究とは「各事象がどのように中心サイクルにつながっているのか」を研究する学問であると言っても差し支えないと思う。ここで曖昧に“つながっている”としたのは、単に各事象が中心サイクルの下流に位置するのではなく、ときには各事象が逆に中心サイクルを調節することもある、という含みをもたせている。すなわちチェックポイントである（16ページ：Overviewの図1参照）。このように細胞周期システムとは、その駆動エンジンたるCDKを中心として、複雑に制御されているメカニズムであり、その基本構成要素が酵母からヒトに至るまで高度に保存されていることを鑑みても、細胞周期が堅牢性の高い合理的なシステムをつくり上げる進化の結果であることはまず間違いない。

どんな研究領域でも、導入期からビッグバン的な展開に引き続く勃興期があり、さらに深化を遂げる爛熟期を経て、その中からまた再ビッグバンが起こる、という「周期」を繰り返す。細胞周期研究もまさにそんな流れの中にある。細胞周期研究の初めのビッグバンは何と言っても1980年代後半に起こった遺伝学と生化学の融合によるMPFの実体解明であった（Overview参照）。では次のビッグバンは何なのであろうか。

前著「細胞周期の最前線（羊土社、実験医学増刊、Vol.23-No.9、2005）」を上梓してから約7年の年月が経ったが、本誌と前著を比較してみると、この7年間の間にパラダイムシフトを起こすような大きなビッグバンがあったというよりは、むしろ細胞周期研究の全体が深化し、より詳細なメカニズムの解明が進んだと同時に、医学的な観点からの研究が進んでいるように感じられる。まさに爛熟期の最中にある。さらに、この7年で飛躍的な進歩を遂げた網羅的計測科学（オミクス）と数理科学の融合による次世代科学の息遣いもすぐそこに聞こえてくる。きっとこのような新技術によって引き起こされる再ビッグバンは間近であろう。

本誌では、そのような潮流を踏まえて、前半では細胞周期制御そのものの研究と、それがどのように高次生命現象とリンクしているかについて焦点を当て、後半では細胞周期研究と疾患・創薬研究へのかかわりや新しい技術論による次世代細胞周期研究の俯瞰をまとめてみた。つまり現在から未来を予感させるような細胞周期研究の最前線を読者にお届けすることを念頭に企画した。本誌から再ビッグバン前夜の細胞周期研究の鼓動が聞こえてくれば、編者としてはこの上ない喜びである。

著者の先生方には、多忙な時間の合間を割いて、素晴らしいレビューを執筆してもらったことに深く感謝したい。また巻頭には、わが国の細胞周期研究における重鎮の一人である岸本健雄先生に、歴史的経緯から現在の最先端までを網羅する素晴らしいOverviewを書いていただいた。まさに本書の珠玉であり、細胞周期研究を志す者は、ぜひともご一読いただきたいと願う。