

領域番号	3601	領域略称名	ダイニングコード
研究領域名	細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	田中 正人（東京薬科大学・生命科学部・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>これまで細胞死は、細胞の一生の最終過程であり、その死骸は単に捨て去られる存在であると考えられてきた。ところが近年、細胞死の生理的、病的意義の解明が進むに連れて、死にゆく細胞が、周囲の細胞や組織に情報を発信し、免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答の起点になっていることが明らかになりつつある。さらに最近の研究により、これらの生体応答の起点となる細胞死に複数の様式があることが分かってきた。このような背景のもと本領域では、生体における多様な細胞死を同定し、それぞれの死細胞、とりわけ、死にゆく細胞が放出する因子（本領域では“ダイニングコード”と命名）が誘導する生体応答を解析することにより、細胞死の生理的・病的意義を明らかにすることを目的とする。本研究領域は、従来の細胞死研究を大きく転換・発展させ、“生命情報発信体としての死細胞”という新たなパラダイムの構築を目指す。本領域では、多様な細胞死の分子メカニズム解明と生体内での捕捉を目指すグループと、細胞死が起点となって生じる死細胞貪食・炎症・再生などを中心に解析するグループとが有機的に連携することによって、「細胞死を起点とする生体制御ネットワーク」の全貌の解明を目指す。本研究領域の成果は、多細胞コミュニティの制御とその破綻の解析という観点から、生命科学の幅広い分野に直接的、間接的に関連するものであり、生命科学領域の学術展開とその発展に大きく寄与することが期待される。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>5年間の領域研究の結果、A01グループは、パイロトーシスや新たな脂質酸化依存性細胞死の分子機構の一端を明らかにした。さらに、パイロトーシスやネクロプトーシスをイメージングする新規技術を開発し、また、新規酸化ストレス細胞死の阻害剤を開発することができた。In vivoにおける解析では、ネクロプトーシス細胞が起点となる生体応答の一つを明らかにし、アポトーシスをイメージングすることで神経管閉鎖過程における新たな細胞死動態制御機構を明らかにした。A02グループは、死細胞貪食マクロファージの腸炎や腎虚血回復における役割の解明や、新たな炎症収束に関与する骨髄由来単球を同定した。NASHの引き金となる細胞死がフェロトーシスであるということを世界に先駆けて明らかにし、また、肝細胞障害と胆管障害における肝前駆細胞による肝再生様式の違いと、その違いを規定するダイニングコードを同定した。特定の細胞死が関係する遺伝性疾患を複数同定し、また、死細胞認識受容体のリガンドを同定することができた。領域全体として、様々な生理的、病的状況における細胞死様式の同定とその意義の解明に成功するとともに、多数の新規ダイニングコードの機能および役割を解明することができた。これらの知見により、“細胞死様式”－“ダイニングコード”－“細胞死後の生体応答”の枠組みで生体内の現象を理解する基盤の構築と、将来的に、特定の細胞死あるいはダイニングコードを標的とした疾患治療法の開発に道を開くことができた。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>Aー（研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた）</p>
	<p>本研究領域は「細胞死には様々な種類が存在し、それぞれが独立して細胞のおかれた環境に影響を及ぼす」という先進的な視点のもとに行われた。死細胞や死にゆく細胞が放出する因子をダイニングコードと命名し、それらの情報発信体として役割を解明することによって、細胞死が引き起こす生体応答や様々な細胞死のメカニズムと意義を体系的に理解しようとした独創的な研究である。</p> <p>新たな方法論の開発に加え、様々な細胞死のタイプがあり、それぞれ異なるシグナルが放出されて、生体調節に深くかかわっていることを明らかにした。とりわけ、細胞死を検出する新たな方法の開発、ダイニングコードとマクロフェージサブセットの対応関係の解明、マウスでの疾患の発症の予防効果の実現は特筆すべき成果である。細胞死の分子機構の解明とともに、臨床的にも重要な知見が得られた点も高く評価できる。また、研究領域を通じた、細胞死研究分野の研究者の連携、共同研究の推進、国際化への貢献も評価に値する。</p> <p>他方、個々の研究において多くの成果が出たものの、多様な細胞死による生態応答の違いやメカニズムについての統合的理解が十分ではない。</p> <p>今後は、これらの個別研究の成果を発展・統合させて、細胞死・ダイニングコードの新たな横断的・統合的な理解に集約させることで、この分野の飛躍的展開につながることを期待したい。</p>