

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月21日現在

機関番号：32659

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21753

研究課題名（和文）日豪細胞死研究協議会を核とした細胞死研究国際コミュニティの形成

研究課題名（英文）Establishment of international research community on cell death

研究代表者

田中 正人（Tanaka, Masato）

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：00294059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 40,600,000円

研究成果の概要（和文）：日本とオーストラリアを中心とした細胞死関連研究者グループの緊密な国際連携体制を構築すること、および国際社会で活躍できる若手研究者の育成を行うことを目指して、以下の活動を行った。1) 日豪国際細胞死共同研究協議会（国内12名、海外7名）ならびに若手協議会（国内19名、海外22名）を開催した。2) 研究者の国際派遣ならびに受け入れ等の人的交流を支援した（短期派遣1件 中期派遣1件 長期派遣2件 短期受入3件 長期受入2件 若手学会発表および打ち合わせ14件）3) 国際共同研究の推進（計画研究班を中心とした18件、成果報告 8報）

研究成果の学術的意義や社会的意義

日豪国際細胞死共同研究協議会ならびに若手協議会の開催、人的交流を行うことで、オーストラリアを中心とした細胞死関連研究者グループとの緊密な国際連携体制を構築することができた。この国際連携体制を基に、オーストラリア以外の国々へのネットワーク拡大と持続的な国際共同研究の足がかりを築くことができた。また、国際学会等で主導的な立場で活躍できる研究者や、将来の日本の細胞死研究を担う若手研究者の育成を行うことができた。

研究成果の概要（英文）：This project aimed to establish the international research community on cell death. For this purpose, we performed following activities. 1. we held a closed meeting with Australian cell death researchers in Tokyo. We also held a closed international meeting for young investigators simultaneously. 2. We supported international personnel exchange to promote collaborative research. 3. We supported international collaborative research and published 8 papers in international scientific journals.

研究分野：医歯薬学

キーワード：細胞死 免疫 炎症 再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新学術領域“ダイニングコード”は、多様な細胞死の分子機構と、それらを起点として惹起される生体応答を解析し、それぞれの細胞死が持つ生理的・病理的意義を明らかにすることを目的として、2014年に発足した。これまで我が国の細胞死研究者は、アポトーシスに関する研究において多くの重要な成果を挙げ、世界の細胞死研究を牽引する役割を担ってきた。一方で、アポトーシス研究の進展に伴って、アポトーシス以外の細胞死の存在が指摘されるようになり、パイロトーシス、ネクロトーシス、フェロトーシス等の新しい細胞死様式が、次々と報告された。さらに、これら非アポトーシス細胞死が、炎症や虚血再灌流傷害などの様々な病態の形成に深く関与していることが明らかにされつつある。このように、本学術領域の中心的なテーマである「非アポトーシス細胞死の分子機構と、各細胞死後に起こる生体応答に関する研究」は世界的にも注目を集めていることから、この分野における国際的な共同研究を活性化させることが、日本の細胞死研究のさらなる国際的競争力の強化につながると考えられる。

本研究領域では、これまで国際的に多大な貢献をしてきた日本のアポトーシス研究を基盤として、異分野の研究者が連携して新しい細胞死研究に取り組んでいる。このような組織は国際的に見て非常にユニークであり、本研究領域の強みである。しかし、欧米に加えて中国等の新興国の研究者が細胞死研究の推進に積極的に関わっており、国際的な競争が益々激化している状況にあることを考えると、領域として、国際的な研究者コミュニティを牽引するための新たな戦略が必要であると考えられる。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、日本発の細胞死研究を益々発展させ、国際的な競争力を維持するためには、領域として、国際的な共同研究や国際会議での研究成果の発信を推進し、細胞死研究の国際コミュニティをリードする組織的な体制を築くことが必要であると考えた。国際連携組織の構築に関する具体的な戦略として、本国際活動支援班の助成のもと、オーストラリアの細胞死関連研究者グループとの緊密な国際連携体制を構築することを目指す。これを足がかりとして、オーストラリア以外の国々へのネットワーク拡大も行き、持続的な国際共同研究や交流と、国際学会等で主導的な立場で活躍できる研究者の輩出を目指す。さらに、このような国際連携組織を構築した上で、国際社会で活躍できる若手研究者の育成を目指す。

3. 研究の方法

上記目的を達成するために、以下の活動を行う。

- (1) 具体的な組織構築の第一歩として、2015年10月に本領域と Walter and Eliza Hall Institute (WEHI)が共催する日豪細胞死国際シンポジウム(当初より総括班活動として計画されていたもの)の際に、第1回日豪国際細胞死共同研究協議会を開催し、今後の共同研究、国際交流のスケジュールに関して協議する(本支援の採択直前に実行済み)。さらに、2018年には第2回日豪国際細胞死共同研究協議会を実施し、さらなる共同研究の促進を図る。
- (2) 領域研究者が行うオーストラリアを含めた各国の細胞死研究者との国際共同研究を支援する。
- (3) 国際共同研究の推進のために双方向の人的交流を支援する。
- (4) 領域内若手研究者の国際学会発表を支援する。

4. 研究成果

- (1) 第2回日豪国際細胞死共同研究協議会ならびに若手協議会
東京で開催した国際シンポジウムにさきがけて、2018年5月21日に、第2回日豪国際細胞死共同研究協議会を東京医科歯科大学において開催した。日本からは、領域の計画研究代表者および分担

研究者を中心として12人、海外からはWEHIの細胞死研究者を中心として7人が参加し、closed meetingの形式で、共同研究の今後の方向性について議論を行った。

海外からの参加者は以下の通りである。

Dr. John Silke, Dr. Grant Dewson, Dr. Peter Czabotar, Dr. James Vince, Dr. Misty Jenkins, Dr. James Murphy (以上 WEHI), Dr. Kate Schroder (University of Queensland)

この協議会と並行して、若手協議会を同時開催した。若手協議会には、国内19名、海外22名の大学院生やポスドク、助教等が参加し、closed meetingの形式で、各自の研究内容の発表および討論を行った。

(2) 研究者の国際派遣ならびに受け入れ等の人的交流

国際共同研究の推進のため、下記のように領域内研究者の国際派遣、ならびに海外からの研究者の受け入れを行った。

短期派遣 1件

・柴田健輔 山崎班 派遣先：Institut Curie (France), Olivier Lantz 研究室 2016年4月5日間

中期派遣 1件

・どど孝介 袖岡班 派遣先：University of Toronto (Canada), Charles Boone 研究室 2018年8月1ヵ月

長期派遣 2件

・朴雪花 中野班 派遣先：WEHI (Australia), John Silke 研究室 2016年10月～2年間

・森大輝 山崎班 派遣先：INSERM (France), Bernard Malissen 研究室 2017年4月～現在2年

短期受入 3件

・Georgia Atkin-Smith, La Trobe University (Australia) 受入先：田中班 (東京薬科大学) 2016年3月2週間

・Lanzhou Jiang, La Trobe University (Australia) 受入先：山口班 (荒川) (東京医科歯科大学) 2019年3月1週間

・Chunhong Ma, Xiaohong Liang, Xiaojia Song, Shandong University (China) 受入先：田中班 (東京薬科大学) 2019年1月1週間

長期受入 2件

・Amy Foster, Victoria University (Australia) 受入先：山崎班 (九州大学生体防御医学研究所) 2016年1月～3ヵ月

・Anna Knieper, Johann Wolfgang Goethe- University Frankfurt am Main (Germany) 受入先：山崎班 (大阪大学・微生物病研究所) 2017年9月～5ヵ月

この他に若手研究者を中心として、学会発表あるいは研究打ち合わせ14件に対して、渡航費等を支援した。

(3) 国際共同研究

各班が行った主な国際共同研究とその成果を挙げる。

須田班

Zhang博士 (Xiamen University, China)との共同研究によりATP誘導マクロファージ細胞死の分子機構の解析を行った。

中野班

Silke博士 (WEHI, Australia)とSMARTと命名したネクロプトーシスのFRETバイオセンサーの特異性についての共同研究を行い論文を発表した (Nat. Commun. 2018-論文リスト4)。

Silke 博士のラボで作成した MLKL の恒常的な活性化型変異マウスの解析を行った。Dox 誘導性に MLKL 活性化型変異体を発現させることで培養細胞に典型的なネクロプトーシス像を誘導できることを電子顕微鏡の解析により証明した (論文投稿中)。

SMART を用いたネクロプトーシス可視化についての共同研究を Riquet 博士 (Ghent University, Belgium)、Schmidt 博士 (Kiel University, Germany)、Kumar 博士 (Virginia University, USA) や Templin 博士 (Washington University, USA) と行った。

山口班

班員の白崎とともに進んでいた Pasparakis 博士 (University of Cologne, Germany)、Loo 博士 (VIB, Belgium) との炎症性細胞死からのサイトカイン分泌可視化に関する共同研究について成果を論文として発表した (Nat. Cell Biol. 2019-論文リスト1)。

アポトーシス可視化マウスについて進んでいた Fleishmann 博士 (University of Bonn, Germany) との共同研究について論文投稿した (under revision)。

袖岡班

どど孝介を Charles Boone 博士および Jason Moffat 博士らの研究室 (University of Toronto, Canada) に派遣し、遺伝子ノックアウト細胞株ライブラリーを用いて細胞死誘導剤 NT-1 の解析を行った。

Grant Dewson 博士 (WEHI, Australia) が開発した膜タンパク質相互作用の解析システムを利用して、細胞死制御化合物の効果を共同で検討した。

田中正班

Ma Chunhong 博士他2人 (Shandong University, China) を招聘し、肝細胞癌におけるマクロファージの役割に関する共同研究を行った。

Ivan Poon 博士 (La Trobe University, Australia) らと共同で、apoptotic body の生体内での動態について解析を進めた。

田中稔班

Shin 博士 (University of Pittsburgh, USA) との共同研究により、肝前駆細胞による肝再生機構の解析を行ない、得られた成果を論文として発表した。 (Hepatology. 2017-論文リスト8)

安友班

Lessene 博士 (WEHI, Australia) と MLKL 阻害剤による肺線維症の治療効果の共同研究を行った。

Nunez 博士 (Michigan University, USA) と NLRC4 活性化による細胞死に関する共同研究の成果について論文を作成中である。

山崎班

Moody 博士 (Harvard University, USA) と CLR の制御機構に関する共同研究成果を論文として発表した (J. Exp. Med. 2019-論文リスト2)。

van Sorge 博士 (Utrecht University, Netherlands)、Lepenies 博士 (Hannover University, Germany)、Wells 博士 (University of Melbourne, Australia) との CLR の阻害因子に関する共同研究成果を論文として発表した (PNAS 2018-論文リスト3)。

Pasparakis 博士 (University of Cologne, Germany) と、インフラマソームの制御機構に関する研究を行った。

Stocker 博士 (Victoria University, Australia) と新規 CLR アンタゴニストに関する共同研究成果を論文として発表した (J. Med. Chem. 2018-論文リスト5)。

Limper 博士 (Mayo Clinic College of Medicine, US) との CLR が組織損傷に及ぼす影響に関する共同研究成果を論文として2報発表した (Am. J. Respir Cell Mol. Biol. 2018-論文リスト6 および J, Immunol. 2017-論文リスト7)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- (1) Polykratis A, Martens A, Onur ER, Shirasaki Y, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Uemura S, Miura M, Holzmann B, Kollias G, Armaka M, Loo VG, Pasparakis M. A20 prevents inflammasome-dependent arthritis by inhibiting macrophage necroptosis through its ZnF7 ubiquitin-binding domain. *Nat. Cell Biol.* 21:731-42, 2019. doi: 10.1038/s41556-019-0324-3. 査読有
- (2) Reinink P, Buter J, Mishra VK, Ishikawa E, Cheng TY, Willemsen PTJ, Porwollik S, Brennan PJ, Heinz E, Mayfield JA, Dougan G, van Els CA, Cerundolo V, Napolitani G, Yamasaki S, Minnaard AJ, McClelland M, Moody DB, Van Rhijn I. Discovery of Salmonella trehalose phospholipids reveals functional convergence with mycobacteria. *J. Exp. Med.* 216:757-71, 2019. doi: 10.1084/jem.20181812. 査読有
- (3) Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S. Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A Streptococcus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115:E10662-71, 2018. doi: 10.1073/pnas.1809100115 査読有
- (4) Murai S, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Yamagishi M, Shindo R, Hildebrand JM, Miura R, Nakabayashi O, Totsuka M, Tomida T, Adachi-Akahane S, Uemura S, Silke J, Yagita H, Miura M, Nakano H. A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs. *Nat. Commun.* 9:4457, 2018. doi: 10.1038/s41467-018-06985-6. 査読有
- (5) Foster AJ, Nagata M, Lu X, Lynch AT, Omahdi Z, Ishikawa E, Yamasaki S, Timmer MSM, Stocker BL. Lipidated Brartemicin Analogues Are Potent Th1-Stimulating Vaccine Adjuvants. *J. Med. Chem.* 61:1045-60, 2018. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01468. 査読有
- (6) Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Marsolek PL, Wüthrich M, Wang H, Klein B, Yamasaki S, Limper AH. Dectin-2 Is a C-Type Lectin Receptor that Recognizes Pneumocystis and Participates in Innate Immune Responses. *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 58:232-40, 2018. doi: 10.1165/rcmb.2016-0335OC 査読有
- (7) Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Nandakumar V, Wüthrich M, Wang H, Klein B, Yamasaki S, Lepenies B, Limper AH. The Interaction of Pneumocystis with the C-Type Lectin Receptor Mincle Exerts a Significant Role in Host Defense against Infection. *J. Immunol.* 198:3515-25, 2017. doi: 10.4049/jimmunol.1600744. 査読有
- (8) Choi TY, Khaliq M, Tsurusaki S, Ninov N, Stainier D YR, Tanaka M, Shin D. Bone morphogenetic protein signaling governs biliary-driven liver regeneration in zebrafish through tbx2b and id2a. *Hepatology.* 66:1616-30, 2017. doi: 10.1002/hep.29309. 査読有

[その他]

ホームページ等

<http://www.dying-code.jp>

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：中野 裕康

ローマ字氏名：NAKANO, Hiroyasu

所属研究機関名：東邦大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8 桁)：70276476

研究分担者氏名：田中 稔
ローマ字氏名：TANAKA, Minoru
所属研究機関名：国立研究開発法人国立国際医療研究センター
部局名：細胞組織再生医学研究部 細胞療法開発研究室
職名：室長
研究者番号(8桁)：80321909

研究分担者氏名：須田 貴司
ローマ字氏名：SUDA, Takashi
所属研究機関名：金沢大学
部局名：がん進展制御研究所
職名：教授
研究者番号(8桁)：70250090

研究分担者氏名：安友 康二
ローマ字氏名：YASUTOMO, Koji
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部
職名：教授
研究者番号(8桁)：30333511

研究分担者氏名：山崎 晶
ローマ字氏名：YAMASAKI, Sho
所属研究機関名：大阪大学
部局名：微生物病研究所
職名：教授
研究者番号(8桁)：40312946

研究分担者氏名：山口 良文
ローマ字氏名：YAMAGUCHI, Yoshifumi
所属研究機関名：北海道大学
部局名：低温科学研究所
職名：教授
研究者番号(8桁)：10447443

研究分担者氏名：袖岡 幹子
ローマ字氏名：SODEOKA, Mikiko
所属研究機関名：国立研究開発法人理化学研究所
部局名：開拓研究本部
職名：主任研究員
研究者番号(8桁)：60192142

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。