

研究種目：学術創成研究費

研究期間：2007～2011

課題番号：19GS0316

研究課題名（和文） 細胞死学の創成：非アポトーシス型細胞死を中心としたバイオロジー

研究課題名（英文） Integrated study of cell death: Biology focusing on multiple mechanisms of mammalian cell death.

研究代表者

辻本 賀英 (Tsujimoto Yoshihide)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70132735

研究代表者の専門分野：分子生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：プログラム細胞死, アポトーシス, ネクローシス, オートファジー

1. 研究計画の概要

プログラム細胞死は、細胞自身に備わっている機構によって規定される自発的な細胞死であり、形態形成や組織の恒常性の維持など多岐の生命現象に関わっている。また細胞死制御の破綻は、種々の疾患発症の原因になることから、細胞死機構の総合的な理解は基礎研究にとどまらず医学の分野においても注目されている。歴史的にはこの分野はアポトーシス研究として始まり現在成熟期に向かいつつある。しかし近年になり、アポトーシスはプログラム細胞死メカニズムの一つに過ぎないことが示唆され、細胞には複数の非アポトーシス型の細胞死機構が存在することも示され始め、細胞死研究は大きな新しい発展の兆しを見せている。一方、細胞死制御破綻に起因する疾患を考えても、関与している細胞死機構についての情報は極めて乏しい状況である。それ故、生理的プログラム細胞死と病的細胞死を理解するには、アポトーシス研究に加え、他の細胞死機構をも含めた細胞の持つ死のメカニズムの全貌を明らかにする必要がある。その目的のために、本研究では、培養細胞系を利用したアポトーシス機構と非アポトーシス型細胞死機構の解析、およびマウス個体におけるプログラム細胞死機構と病的細胞死機構の解析を行い、新たな細胞死学を一つの学問領域として成立させることを目指している。

2. 研究の進捗状況

培養細胞を用いた系では、アポトーシス刺激

で惹起されたシグナルが如何にしてミトコンドリアが関与する経路に集約されるかを小胞体ストレスや酸化ストレスにより誘導されるアポトーシス系で詳細な解析を行い一定の成果を得た。また、新規の機構による細胞死系も含め幾つかの非アポトーシス型細胞死系での解析を行うことにより、複数の細胞死機構系でシグナル伝達経路の新規の部分を明らかにすると同時に、関与する因子が全く不明である複数の系でそれぞれの非アポトーシス型細胞死を抑制できる化合物を同定し、これらの細胞死機構の詳細な解析の糸口を作った。また、オートファジー依存性細胞死機構の解析の一つの発展成果として、新規のオートファジー機構を発見し、分子細胞生物学的解析を行うと同時に、赤血球の成熟に関わるなど生物学的意義に関しても重要な情報を得た。

病的細胞死の解析では、低酸素・低グルコースで誘導される細胞死機構に関与することを示してきた *iPLA2 β* を欠損したマウスの解析から、このノックアウトマウスがヒトの遺伝性幼児性神経軸索変性症のモデルになっていることを発見した。

マウス個体を用いたプログラム細胞死解析では、特に発生期の形態形成（胎盤）と組織の恒常性維持（小腸上皮）に関わるプログラム細胞死系において解析を行い、以前からの報告や予想に反し、共に非アポトーシス型のプログラム細胞死機構が重要な役割を演じていることを明らかにした。小腸系では非アポトーシス型プログラム細胞死を含むプロセスを再現できる器官培養系の確立にも成功し、さらにこのプログラム細胞死を抑制し

うる化合物を同定した。この薬剤は、関与因子が全く不明であるこの細胞死機構の解析の重要な糸口となっている。このように、哺乳動物が有する複数の細胞死機構の解析において、順調かつ大きな進捗を果たした。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

進捗状況に記載したように、研究は計画通りに進行しており、プログラム細胞死の理解と非アポトーシス機構の理解に向け重要な情報を着実に蓄積しつつある。したがって計画通りあるいは計画以上の成果が上がっていると考えている。

4. 今後の研究の推進方策

非アポトーシス細胞死機構に関しては、培養細胞系と個体を用いた系で、複数の機構の存在を同定できているので、それぞれの系においてその分子機構の詳細を明らかにすることを目指す。それに関わる分子が未知の細胞死機構については、幾つかの阻害活性を有する化合物が同定できているので、それをツールとして関与因子の同定を目指し、それぞれの細胞死機構の分子メカニズムの解明を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Nishida, Y., Arakawa, S., Fujitani, K., Yamaguchi, H., Mizuta, T., Kanaseki, T., Komatsu, M., Otsu, K., Tsujimoto, Y. and Shimizu, S. Discovery of ATG5/ATG7-independent alternate macroautophagy. *Nature* 461: 654-658, 2009, 査読有
- ② Shinzawa, K., Sumi, H., Ikawa, M., Matsuoka, Y., Okabe, M., Sakoda, S. and Tsujimoto, Y. Neuroaxonal dystrophy caused by group VIA phospholipase A₂ deficiency in mice: a model of human neurodegenerative disease. *J. Neurosci.* 28: 2212-2220, 2008 査読有
- ③ Mizuta, K., Shimizu, S., Matsuoka, Y., Nakagawa, T. and Tsujimoto, Y. A Bax/Bak independent mechanism of cytochrome c release. *J. Biol. Chem.* 282: 16623-16630, 2007 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① Tsujimoto, Y.
Roles of Bcl-2 in apoptosis and necrosis
International Euroconference "Mechanisms of Cell Death and Diseases: Advances in Therapeutic Intervention and Drug Development"
2008 年 11 月 1 日 ポルトガル カスカイス
- ② Shinzawa, K., Sumi, H., Ikawa, M., Matsuoka, Y., Okabe, M., Sakoda, S. and Tsujimoto, Y.
The roles of Ca²⁺-independent group VIA phospholipase A₂ (iPLA₂b) in hypoxic death and neuroaxonal dystrophy.
The 7th International Cell Death Society Symposium
2008 年 6 月 8 日 中国 上海
- ③ Tsujimoto, Y.
Multiple Mechanisms of Cell Death and their Regulation by Bcl-2
Keystone Symposia "Apoptotic and Non-apoptotic Cell Death Pathway"
2007 年 4 月 16 日 米国 California

[その他]

ホームページ

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gene/www/index.html>