

令和元年5月28日現在

機関番号：32661

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26110003

研究課題名(和文) 計画的ネクローシスが担う生体応答機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms underlying cellular responses triggered by necroptosis

研究代表者

中野 裕康 (NAKANO, Hiroyasu)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70276476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 101,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞死が肝細胞、ケラチノサイト、小腸上皮細胞などで亢進したマウスモデルを樹立し、死細胞から放出されるdanger-associated molecular pattern (DAMP)s(ダイニングコード)を同定し、それらがどのような生体応答を誘導するかを明らかにした。さらにネクロプトーシスをライブセルでイメージングするためのForster resonance energy transfer (FRET)バイオセンサーの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の開発したネクロプトーシスをライブセルでイメージングすることを可能にしたバイオセンサーや、それを発現するトランスジェニックマウスを開発することで、ネクロプトーシスが生体のどこで起こっているかをリアルタイムでイメージングすることが可能となり、ネクロプトーシスの様々な病態における役割の理解が飛躍的に進むと考えられる。またネクロプトーシスに伴い放出されるdanger-associated molecular pattern (DAMP)sをいくつかのマウス病態モデルを用いて同定できており、今後は同定したDAMPsの疾患バイオマーカーとしての有用性や、治療の標的にできる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we aimed to elucidate the mechanisms underlying cellular responses triggered by necroptosis or apoptosis. We identified several danger-associated molecular pattern (DAMP)s released from hepatocytes, keratinocytes, and intestinal epithelial cells that induced variety of cellular responses. Moreover, we developed a sensor for live cell imaging of necroptosis, which was referred to SMART (a Sensor for MLKL Activation by RIPK3 based on FRET). SMART revealed two different modes of the release of DAMPs from necroptotic cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：ネクロプトーシス アポトーシス cFLIPs DAMPs Reg FRET tissue repair chronic pancreatitis

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで計画的細胞死はアポトーシスと同義語であると考えられてきたが、最近の研究からある種の細胞ではアポトーシスの実行因子であるカスパーゼ非依存性に細胞膜の破壊を伴うネクローシス様の細胞死が誘導されることが明らかにされた。その後の研究からこの細胞死は計画的ネクローシスと呼ばれ、RIPK1 および RIPK3 と呼ばれるキナーゼ依存性に誘導される細胞死であることが報告された。cFLIP はスプライシングにより cFLIP_L と cFLIP_S の 2 種類のタンパク質を産生するが、cFLIP_L はアポトーシスと計画的ネクローシスの両者を抑制するのに対し、cFLIP_S は計画的ネクローシスを促進することが *in vitro* の実験から示された。予備実験の結果から cFLIP_S のトランスジェニックマウスおよびヒト遺伝性慢性膵炎で見られた変異 SPINK1 のノックインマウスを樹立したところ、それぞれ腸上皮細胞および膵腺房細胞で RIPK3 依存性の計画的ネクローシスが誘導されることを見出した。

そこで、計画的ネクローシスはウイルス感染の排除、心筋梗塞や脳梗塞などの虚血再還流障害、薬剤誘導性急性膵炎などに関与していることが明らかにされており、本研究で得られる成果は、アポトーシス以外の細胞死も関与すると推測される様々な疾患の新たな治療標的分子を同定できる可能性があり、広く社会に貢献できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、これらの樹立した遺伝子改変マウスを用いどのようなメカニズムにより計画的ネクローシスがそれぞれの組織で誘導されるのか、また計画的ネクローシスが誘導された結果、どのような生体応答が誘導されるかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肝臓で cFLIP の発現の低下したマウスを樹立し (cFLIP 発現低下マウス)、少量の TNF を投与することで一過性に肝細胞にアポトーシスを誘導する。肝死細胞の除去や炎症の収束に肝臓に常在するクッパー細胞が関与するのか、あるいは骨髄由来の単球が関与するかをクロドロネートリポソームを投与してクッパー細胞の除去や、骨髄由来の単球や好中球をジフテリアトキシンを用いて除去できるライソザイム M-ヒト DT 受容体発現マウスとの骨髄キメラマウスを作成して解析する。

(2) 表皮細胞特異的に cFLIP 欠損マウスを樹立し、表皮の細胞死が亢進した結果どのような病態が誘導されるかを検討する。表皮特異的 cFLIP 欠損マウスは胎生致死となる可能性もあることから TNFR1 欠損マウスとの交配を行う。cFLIP 欠損マウスに見られた表皮の分化障害が内因性の原因なのか、あるいは周囲に存在する炎症性サイトカインによるものかを、出生直後のマウスの表皮からケラチノサイトを調整し、*in vitro* での分化培養系を用いて検討する。

(3) ネクロプトーシスを Förster resonance energy transfer (FRET) の原理を利用してイメージングするために、ネクロプトーシスを選択的に検出できる FRET バイオセンサーを開発する。ネクロプトーシスに伴い放出される Danger-associated molecular pattern (DAMP)s の放出を 1 細胞レベルでイメージングし、細胞膜障害と DAMPs 放出の因果関係を明らかにする。

(4) ネクロプトーシスを *in vivo* で誘導し、その後の生体応答を解析するために cFLIPs 遺伝子を X 染色体上に挿入したトランスジェニックマウスを樹立する。樹立した cFLIPs Tg マウスでどのような病態が生じているのか、また生じている細胞死の種類やそのメカニズムを様々な遺伝子改変マウスと交配し明らかにする。

(5) 出生直後の野生型、Spink3 (ヒト SPINK1 のマウスオルソログ) ^{-/-}、Spink3^{-/-} 部分的に出生直後の死亡がレスキューマウスの膵臓より RNA を抽出し、マイクロアレイ法で発現解析を行い、膵臓障害に伴う組織修復に関与する候補遺伝子を選び、CRISPR/Cas9 システムを用いて遺伝子改変マウスの作出を行った。

4. 研究成果

(1) クロドロネート投与によりクッパー細胞を除去しても、肝死細胞の除去に影響がないことが判明した。一方で、LysM-DTR マウス由来の骨髄で置換した cFLIP 発現低下マウスに DT を投与し、骨髄由来単球や好中球を除去したマウスでは、TNF 投与による肝炎が劇症化し、すべてのマウスが TNF 投与後 6 時間以内に死亡した。またアポトーシスに陥った大量の肝細胞から DAMPs の 1 種類である histone H3 が血中に大量に放出され、血管内皮障害に関与していることが明らかとなった (図 1)。

(2) 表皮特異的 cFLIP 欠損マウスは、表皮細胞のアポトーシスの亢進で胎生致死となった。TNFR1 欠損マウスと交配したところ胎生致死の表現型はレスキューされたが、生後 6 日目より重篤な皮膚炎が発症し、表皮分化マーカーであるロリクリンやケラチン 10 などの発現が消失しており、経表皮水分蒸散量が著明に亢進していた。さらに表皮の分化障害は、cFLIP が欠損したことによる内在性のものではなく、細胞死に伴い生じる IL-6 などの炎症性サイトカインの産生亢進により、表皮の分化障害が誘導された結果であることが判明した。

(3) SMART (a Sensor for MLKL Activation by RIPK3 based on FRET) と命名したネクロプトーシスをモニタリングできる FRET バイオセンサーの開発に成功した。SMART の FRET/CFP 比の上昇は、ネクロプトーシスに特異的であり、アポトーシスやネクローシス刺激では上昇しなかった。白崎らの開発した Live Cell Imaging for Secretion activity (LCI-S) という手法によりネクロプ

トローシス細胞からの DAMPs の一種である HMGB1 の放出には、10 分以内で消失するバーストモードと 100 分以上にもわたり持続するサステインドモードの 2 種類が存在することを明らかにした。

(4) 樹立した cFLIPs Tg マウスの雄は全ての細胞で cFLIPs が発現するために胎生致死となった。一方で雌の cFLIPs Tg マウスは正常に出生し成獣にまで成長した。組織学的な解析では小腸上皮細胞の著明な脱落と、腸管腔内に多数の活性化型カスパーゼ 3 陽性の上皮細胞が認められた。またネクロプトーシスのマーカーであるリン酸化 RIPK3 陽性細胞も少数ながら腸管上皮に認められた。ネクロプトーシス実行に関与する Ripk3 や M1k1 の遺伝子欠損マウスの交配によりネクロプトーシス細胞だけではなく、アポトーシス細胞も消失した。一方で 3 型自然リンパ球

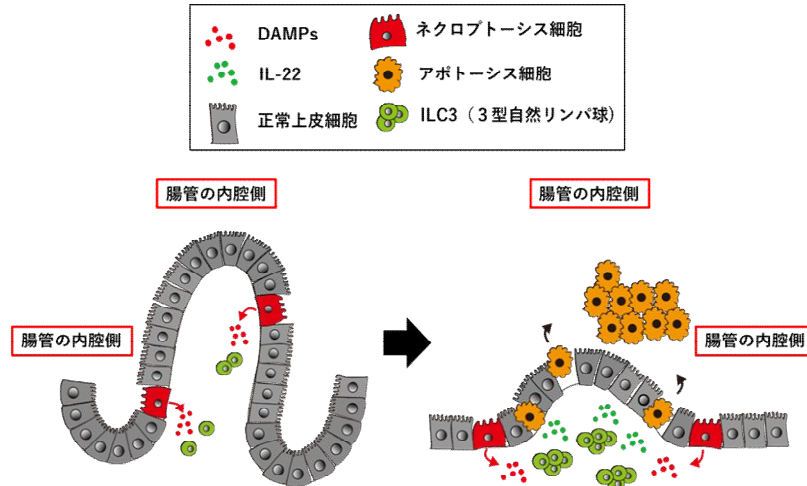


図1. ネクロプトーシス細胞による小腸炎症のメカニズム。cFLIPsの過剰に発現した小腸上皮細胞の一部にネクロプトーシスが誘導され(細胞、赤)、DAMPs(炎症誘導物質、赤丸)が放出される。それに応答してILC3(3型自然リンパ球)が小腸に移動してくる(左)。移動してきたILC3は活性化されて、IL-22(緑丸)を分泌する。分泌されたIL-22が小腸上皮細胞に作用する。IL-22のシグナルを受け取った小腸上皮細胞はアポトーシスとなり腸の内側に脱落する(右)。

(ILC3)が産生する IL-22 依存性に発現が誘導される Reg3b, Reg3g の発現が cFLIPs Tg マウスで亢進していたことから、ILC3 や IL-22 の小腸炎への関与を検討した。ILC3 や IL-22 を除去することで、雄の胎生致死の表現型が改善したことから、胎児期における過剰な ILC3 の活性化は重篤な小腸炎を発症することが明らかとなった(図1)。

(5) マイクアレイ解析から Reg3a, Reg3b, Reg3g, Reg2 の発現が著明に上昇することを見出した。つまり Reg ファミリー分子がダイニング・コードとなって膵星細胞の活性化を介して膵星細胞の慢性膵炎を促進している可能性が示唆された。Reg1 および 2 を含む Reg ファミリー(約 100kb の領域内に位置している)を欠損させたマウス(Reg1-3 KO)を樹立し、ホモ欠損マウスでは 5 週齢で膵腺房細胞の細胞質の一部に変成が確認された。Reg1-3 が膵腺房細胞の恒常性の維持に関与していることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 31 件)

(1) ネクロプトーシス関連 (6 件)

1. Shindo R, Ohmuraya M, Komazawa-Sakon S, Miyake S, Deguchi Y, Yamazaki S, Nishina T, Yoshimoto T, Kakuta S, Koike M, Uchiyama Y, Konishi H, Kiyama H, Mikami T, Moriwaki K, Araki K, *Nakano H. Necroptosis of Intestinal Epithelial Cells Induces Type 3 Innate Lymphoid Cell-Dependent Lethal Ileitis. *iScience* 2019; 15:536-51. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.011. 査読あり
2. *Nakano H, Murai S, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Nakabayashi O, Yamazaki S. Development of novel methods that monitor necroptosis and the release of DAMPs at the single cell resolution. *Cell Stress* 2019;3:66-69. doi: 10.15698/cst2019.02.177 査読あり
3. 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* 2018;9:4457. doi: 10.1038/s41467-018-06985-6 査読あり
4. *Nakano H, Piao X, Shindo R, Komazawa-Sakon S. Cellular FLICE-Inhibitory Protein Regulates Tissue Homeostasis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017;403:119-141. doi: 10.1007/82_2015_448 査読なし
5. Shindo R, Yamazaki S, Ohmuraya M, Araki K, *Nakano H. Short form FLICE-inhibitory protein promotes TNFalpha-induced necroptosis in fibroblasts derived from CFLARs transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;480:23-28. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.015 査読あり
6. *Tsuchiya Y, Nakabayashi O, Nakano H. FLIP the Switch: Regulation of Apoptosis and Necroptosis by cFLIP. *Int J Mol Sci* 2015;16:30321-30341. doi: 10.3390/ijms161226232 査読あり

(2) 細胞死と DAMPs 関連 (7 件)

1. Ishifune C, Tsukumo S, Maekawa Y, Hozumi K, Chung D, Motozono C, Yamasaki S, Nakano

- H., *Yasutomo K. Regulation of membrane phospholipid asymmetry by Notch-mediated flippase expression controls the number of intraepithelial TCR $\alpha\beta$ +CD8 $\alpha\alpha$ + T cells. *PLoS Biol* 2019; 17:e3000262. doi: 10.1371/journal.pbio.3000262. 査読あり
2. Piao X, Miura R, Miyake S, Komazawa-Sakon S, Koike M, Shindo R, Takeda J, Hasegawa A, Abe R, Nishiyama C, Mikami T, Yagita H, Uchiyama Y, *Nakano H. Blockade of TNF receptor superfamily 1 (TNFR1)-dependent and TNFR1-independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:213-228 e210. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.043 査読あり
 3. Kurosawa T, Miyoshi S, Yamazaki S, Nishina T, Mikami T, Oikawa A, Homma S, *Nakano H. A murine model of acute lung injury identifies growth factors to promote tissue repair and their biomarkers. *Genes Cells* 2019;24:112-125. doi: 10.1111/gtc.12659 査読あり
 4. Miura Y, Matsui S, Miyata N, Harada K, Kikkawa Y, Ohmuraya M., Araki K, Tsurusaki S, Okochi H, Goda N, Miyajima A, *Tanaka M. Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration. *Elife* 2018;7. e36572. doi: 10.7554/eLife.36572 査読あり
 5. Ikeda N, Asano K, Kikuchi K, Uchida Y, Ikegami H, Takagi R, Yotsumoto S, Shibuya T, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Watanabe T, Ohmuraya M., Araki K, Nishitai G, *Tanaka M. Emergence of immunoregulatory Ym1(+)/Ly6C(hi) monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci Immunol* 2018;3. eaat0207. doi: 10.1126/sciimmunol.aat0207 査読あり
 6. Piao X, Yamazaki S, Komazawa-Sakon S, Miyake S, Nakabayashi O, Kurosawa T, Mikami T, Tanaka M, Van Rooijen N, Ohmuraya M, Oikawa A, Kojima Y, Kakuta S, Uchiyama Y, Tanaka M, *Nakano H. Depletion of myeloid cells exacerbates hepatitis and induces an aberrant increase in histone H3 in mouse serum. *Hepatology* 2017;65:237-252. doi: 10.1002/hep.28878 査読あり
 7. Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, Kamichi T, Hayashi JM, Morita YS, Noguchi N, Chuma Y, Kiyohara H, Matsuo K, Tanaka H, Nakagawa Y, Sakuma T, Ohmuraya M., Yamamoto T, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Yano I, Miyamoto T, et al. C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidyl-Inositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. *Immunity* 2016;45:1245-1257. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.012 査読あり

(3) SPINK と膵炎 (8 件)

1. Arima K, Ohmuraya M., Miyake K, Koiwa M, Uchihara T, Izumi D, Gao F, Yonemura A, Bu L, Okabe H, Imai K, Hashimoto D, Baba Y, Chikamoto A, Yamashita YI, Furukawa T, Araki K, Baba H, Ishimoto T. Inhibition of 15-PGDH causes Kras-driven tumor expansion through prostaglandin E2-ALDH1 signaling in the pancreas. *Oncogene* 2019;38:1211-1224. doi: 10.1038/s41388-018-0510-y 査読あり
2. Taki K, Ohmuraya M., Tanji E, Komatsu H, Hashimoto D, Semba K, Araki K, Kawaguchi Y, Baba H, Furukawa T. GNAS(R201H) and Kras(G12D) cooperate to promote murine pancreatic tumorigenesis recapitulating human intraductal papillary mucinous neoplasm. *Oncogene* 2016;35:2407-2412. doi: 10.1038/onc.2015.294 査読あり
3. Sakata K, Araki K, Nakano H., Nishina T, Komazawa-Sakon S, Murai S, Lee GE, Hashimoto D, Suzuki C, Uchiyama Y, Notohara K, Gukovskaya AS, Gukovsky I, Yamamura KI, Baba H, *Ohmuraya M. Novel method to rescue a lethal phenotype through integration of target gene onto the X-chromosome. *Sci Rep* 2016;6:37200. doi: 10.1038/srep37200 査読あり
4. Mehanna S, Suzuki C, Shibata M, Sunabori T, Imanaka T, Araki K, Yamamura K, Uchiyama Y, *Ohmuraya M. Cathepsin D in pancreatic acinar cells is implicated in cathepsin B and L degradation, but not in autophagic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469:405-411. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.002 査読あり
5. Kunii M, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Kobayashi M, Kawakami R, Kondoh Y, Shimizu T, Simizu S, Lin B, Nunomura K, Aoyagi K, Ohno M, Ohmuraya M., Sato T, Yoshimura SI, Sato K, Harada R, Kim YJ, Osada H, Nemoto T, et al. Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. *J Cell Biol* 2016;215:121-138. doi: 10.1083/jcb.201604030 査読あり
6. Hashimoto D, Arima K, Yokoyama N, Chikamoto A, Taki K, Inoue R, Kaida T, Higashi T, Nitta H, Ohmuraya M., Hirota M, Beppu T, *Baba H. Heterogeneity of KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2016;45:1111-1114. doi: 10.1097/MPA.0000000000000624 査読あり
7. Nakagawa Y, Sakuma T, Sakamoto T, Ohmuraya M., Nakagata N, Yamamoto T. Production of knockout mice by DNA microinjection of various CRISPR/Cas9 vectors into freeze-thawed fertilized oocytes. *BMC Biotechnol* 2015;15:33. doi: 10.1186/s12896-015-0144-x 査読あり
8. Ida S, Ozaki N, Araki K, Hirashima K, Zaitzu Y, Taki K, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Oki E, Morita M, Watanabe M, Maehara Y, Yamamura K, Baba H, *Ohmuraya M. SPINK1 Status in

(4)その他 (10件)

1. Suzuki C, Tanida I, Ohmuraya M, Oliva Trejo JA, Kakuta S, Sunabori T, Uchiyama Y. Lack of Cathepsin D in the Renal Proximal Tubular Cells Resulted in Increased Sensitivity against Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci* 2019;20. E1711. doi: 10.3390/ijms20071711 査読あり
2. Deguchi Y, Nishina T, Asano K, Ohmuraya M, Nakagawa Y, Nakagata N, Sakuma T, Yamamoto T, Araki K, Mikami T, Tanaka M, *Nakano H. Generation of and characterization of anti-IL-11 antibodies using newly established *Il11*-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;505:453-459. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.128 査読あり
3. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, Emi M, Nasu M, Pagano I, Takinishi Y, Yamamoto R, Minaai M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmuraya M, Goto K, Goparaju C, Sarin KY, Tanji M, Bononi A, Napolitano A, Gaudino G, Hesdorffer M, Yang H, et al. A Subset of Mesotheliomas With Improved Survival Occurring in Carriers of BAP1 and Other Germline Mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:3485-3494. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0352 査読あり
4. Eto T, Miyake K, Noshio K, Ohmuraya M, Imamura Y, Arima K, Kanno S, Fu L, Kiyozumi Y, Izumi D, Sugihara H, Hiyoshi Y, Miyamoto Y, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Yoshida N, Furukawa T, Araki K, Baba H, et al. Impact of loss-of-function mutations at the RNF43 locus on colorectal cancer development and progression. *J Pathol* 2018;245:445-455. doi: 10.1002/path.5098 査読あり
5. Yamazaki S, Tanaka Y, Araki H, Kohda A, Sanematsu F, Arasaki T, Duan X, Miura F, Katagiri T, Shindo R, Nakano H, Ito T, Fukui Y, Endo S, Sumimoto H. The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation. *Sci Rep* 2017;7:17402. doi: 10.1038/s41598-017-17597-3 査読あり
6. Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, Inoue JI. HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Macromolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin Chains. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006162. doi: 10.1371/journal.ppat.1006162 査読あり
7. Nishina T, Deguchi Y, Miura R, Yamazaki S, Shinkai Y, Kojima Y, Okumura K, Kumagai Y, *Nakano H. Critical contribution of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) to electrophile-induced Interleukin-11 production. *J Biol Chem* 2017;292:205-216. doi: 10.1074/jbc.M116.744755 査読あり
8. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, et al. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 2017;8:1177. doi: 10.1038/s41467-017-01311-y 査読あり
9. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmuraya M, Sato A, Tsujimura T, Hasegawa S, Nakano T, Nasu M, Pastorino S, Szymiczek A, Bononi A, Tanji M, Pagano I, Gaudino G, Napolitano A, Goparaju C, Pass HI, Yang H, *Carbone M. High-density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:13432-13437. doi: 10.1073/pnas.1612074113 査読あり
10. Ishikawa E, Kosako H, Yasuda T, Ohmuraya M, Araki K, Kurosaki T, Saito T, *Yamasaki S. Protein kinase D regulates positive selection of CD4(+) thymocytes through phosphorylation of SHP-1. *Nat Commun* 2016;7:12756. doi: 10.1038/ncomms12756 査読あり

[学会発表](計 66件)

国際学会 15件(下記以外 10件)

1. Nakano H. Development of a novel FRET biosensor, SMART that monitors necroptosis. Australia-Japan Meeting on Cell Death, Tokyo, Japan, 2018/05/22.
2. Ohmuraya M. Cell Death in Pancreatitis. Australia-Japan Meeting on Cell Death. Tokyo, Japan, 2018/05/22.
3. Nakano H. ROR γ t+ group 3 innate lymphoid cells mediate RIPK3-dependent lethal ileitis. 16th TNF super family meeting, Singapore, 2017/04/18.
4. Ohmuraya M. The Roles of Cathepsin B, D, and L during Acute and Chronic Pancreatitis in Mice. The Joint Conference of the 47th annual meeting of the Japan Pancreas Society, the 20th meeting of the International Association of Pancreatology and the 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association. Sendai, Japan, 2016/08/04-07.

5. Nakano H. Targeted integration of CFLIPs on the X chromosome in mice results in identification of genes that promote compensatory proliferation. Japan Australia Cell Death Meeting, Melbourne, Australia, 2015/10/21-23.

国内学会 51 件 (下記以外 44 件)

1. 中野 裕康. ネクロプトーシスによる生体応答制御. 第 40 回日本分子生物学会年会 第 90 回日本生化学会大会, 神戸市, 2017/12/08.
2. 中野 裕康. 肝細胞死亢進マウスモデルを用いた肝再生や炎症制御のメカニズムの解明. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台市, 2016/9/25.
3. 中野 裕康. cFLIP による細胞死制御. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/3/28.
4. 大村谷昌樹. ネクロプトーシスと遺伝性膵炎. 第 25 回 Cell Death 学会学術集会, 品川区, 2016/9/9-10.
5. 中野 裕康. Targeted integration of CFLIPs on the X chromosome in mice results in identification of genes that promote compensatory proliferation. 第 44 回日本免疫学会, 札幌, 2015/11/18-20.
6. 大村谷昌樹. 膵分泌性トリプシンインヒビター; SPINK1 の異常がもたらすオートファジー不全, ネクロプトーシスと慢性膵炎発症メカニズムの解明. 第 15 回日本蛋白質科学会年会, 徳島市, 2015/6/24-26.
7. 中野 裕康. cFLIP による細胞死と炎症の制御. 第 87 回日本生化学会, 京都, 2014/10/16.

〔図書〕(計 1 件)

1. Nagata S, Nakano H, Eds. Apoptotic and Non-apoptotic cell death. Switzerland: Springer, 2017: 1-183.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の検出方法

発明者: 土屋勇一、中野裕康、永井英成、五十嵐良典

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2018-245036

出願年: 2018 年

国内外の別: 国内

〔その他〕

(1) 研究室ホームページ, <http://tohobiochemi.jp/>

(2) プレスリリース

・東邦大学医学部研究グループが制御された細胞死「ネクロプトーシス」の可視化を世界で初めて実現, <https://research-er.jp/articles/view/74848>

・表皮細胞の環境変化が重篤な皮膚炎を引き起こすことを発見,

<https://research-er.jp/articles/view/69260>

・東邦大学医学部研究グループが肝炎の悪化を骨髄由来白血球が予防することを発見

<https://research-er.jp/articles/view/51792>

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 大村谷昌樹

ローマ字氏名: (OHMURAYA, Masaki)

所属研究機関名: 兵庫医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 60398229

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 村井 晋

ローマ字氏名: (MURAI, Shin)

研究協力者氏名: 進藤 綾大

ローマ字氏名: (SHINDO, Ryodai)

研究協力者氏名: 朴 雪花

ローマ字氏名: (PIAO, Xuehua)