

領域略称名：ダイイングコード
領域番号：3601

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る事後評価報告書

「細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」

（領域設定期間）

平成26年度～平成30年度

令和元年6月

領域代表者（東京薬科大学・生命科学部・教授・田中 正人）

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

研究組織 (総括：総括班, 支援：国際活動支援班, 計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	26110001 細胞死を起点とする生 体制御ネットワークの 解明	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	田中 正人	東京薬科大学・生命科学部・教授	11
Y00 支	15K21753 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	平成 27 年度 ～ 平成 30 年度	田中 正人	東京薬科大学・生命科学部・教授	8
A01 計	26110002 パイロトーシスの分子 機構と役割	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	須田 貴司	金沢大学・がん進展制御研究所・教 授	3
A01 計	26110003 計画的ネクロシスが 担う生体応答機構の解 明	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	中野 裕康	東邦大学・医学部・教授	2
A01 計	26110004 細胞死制御化合物の開 発と応用	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	袖岡 幹子	理化学研究所・袖岡有機合成化学研 究室・主任研究員	2
A01 計	26110005 生体内における多様な 細胞死シグナルの可視 化・検出系の開発	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	山口 良文	北海道大学・低温科学研究所・教授	2
A02 計	26110006 食細胞による死細胞の 貪食機構とそれに伴う 免疫制御機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	田中 正人	東京薬科大学・生命科学部・教授	3
A02 計	26110007 肝幹細胞による肝再生 を促進するダイニング コードの解明	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	田中 稔	国立国際医療研究センター・その他 部局・室長	1
A02 計	26110008 細胞死制御異常による ヒト遺伝性疾患の病態 解明	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	安友 康二	徳島大学・大学院医歯薬学研究部・ 教授	1

A02 計	26110009 細胞死に伴って放出される内因性糖脂質アジュバントの同定	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	山崎 晶	大阪大学・微生物病研究所・教授	2
計画研究 計 10 件					
A01 公	15H01366 細胞死を起点とするダイニングコード授受の 1 細胞実時間イメージング	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	白崎 善隆	東京大学・理学系・特任助教	1
A01 公	15H01372 活性化ヘム検出に立脚した活性酸素誘導性細胞死の評価系開発	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	佐藤 伸一	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教	1
A01 公	15H01373 脂肪肝再生過程での細胞死制御メカニズムの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	井上 啓	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	4
A01 公	15H01376 c a s p a s e - 8 と 1 0 それぞれが阻害する二種類の新規細胞死の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	米原 伸	京都大学・生命科学研究科・教授	1
A01 公	15H01377 C R I S P R ゲノム編集法による C a s p a s e - 1 1 依存的パイロトーシスの解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山本 雅裕	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A01 公	15H01385 異常レベルに応じた選択的な細胞死誘導	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	谷口 喜一郎	学習院大学・理学部・助教	1
A01 公	15H01386 心不全の原因となる脂質酸化依存的フェロトーシス様新規細胞死の分子メカニズムの解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	今井 浩孝	北里大学・薬学部・教授	1
A01 公	15H01388 i n v i v o の核の分解過程に着目した新しい細胞死経路の探索	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小池 正人	順天堂大学・医学部・教授	3

A01 公	17H05496 細胞死を起点とするダイニングコード授受の1細胞実時間イメージングと遺伝子発現解析	平成29年度 ～ 平成30年度	白崎 善隆	東京大学・理学系・特任助教	1
A01 公	17H05498 活性酸素誘導性ネクローシスにおける細胞死誘導シグナルの捕捉と可視化	平成29年度 ～ 平成30年度	佐藤 伸一	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教	1
A01 公	17H05499 統合的ストレス応答による肝再生過程の細胞死様式の調節メカニズムの解明	平成29年度 ～ 平成30年度	井上 啓	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	3
A01 公	17H05502 (辞退による廃止) LUBACによる細胞死とIL-1 β 産生調節機構の解析	平成29年度	佐々木 義輝	京都大学・医学系研・准教授	1
A01 公	17H05506 リン脂質の膜動態と細胞死	平成29年度 ～ 平成30年度	瀬川 勝盛	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・准教授	1
A01 公	17H05507 細菌含有膜破壊によるパイロトーシス誘導・制御メカニズムの解明	平成29年度 ～ 平成30年度	山本 雅裕	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A01 公	17H05511 低分子化合物で探るマクロファージの炎症誘導性細胞死の機構	平成29年度 ～ 平成30年度	武田 弘資	長崎大学・医歯薬・教授	1
A01 公	17H05513 脂質酸化依存的新規細胞死(リポキシトーシス)実行因子の細胞及び個体での機能解析	平成29年度 ～ 平成30年度	今井 浩孝	北里大学・薬学部・教授	1

A01 公	17H05516 好中球細胞外トラップ を誘導する細胞死メカ ニズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	上岡 裕治	関西医科大学・医学部・講師	1
A02 公	15H01364 ネクロプトーシスによ り発症する重症薬疹の 機序解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	阿部 理一郎	新潟大学・医歯学総合研究科・准教 授	1
A02 公	15H01365 粘膜上皮ダイニングコ ードによる炎症応答制 御機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	渋谷 彰	筑波大学・医学医療系・教授	1
A02 公	15H01367 急性、慢性放射線腸障害 におけるダイニングコ ードの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	植松 智	千葉大学・大学院医学研究院・教授	1
A02 公	15H01369 肝細胞死に応答して肝 臓の線維化および再生 を誘導・制御する新規ス トローマ細胞の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	伊藤 暢	東京大学・分子研・准教授	1
A02 公	15H01371 組織の修復と破壊を促 進するダイニングコ ードの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	4
A02 公	15H01374 網膜神経細胞死に起因 するシグナルネットワ ークにおける小胞体ス トレスの重要性	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	宝田 美佳	金沢大学・医学系・助教	5
A02 公	15H01375 遠位切断軸索からのダ イニングコード	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	久本 直毅	名古屋大学・理学系・准教授	1
A02 公	15H01380 細胞死を介した免疫調 節因子の放出機序とそ の意義の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	齊藤 達哉	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1

A02 公	15H01381 抗癌剤により死滅した 癌細胞に対する自然免 疫応答の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	河合 太郎	奈良先端科技大・バイオ研・教授	1
A02 公	15H01382 計画的細胞死に共役し た細胞内小胞輸送の改 変と細胞外シグナルの 生成	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	鎌田 英明	広島大学・医歯薬保健学研究院・准 教授	2
A02 公	15H01383 筋線維芽細胞による死 細胞の貪食が組織の線 維化に及ぼす影響の解 析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	仲矢 道雄	九州大学・薬学研・准教授	1
A02 公	15H01384 成体脳の嗅球ニューロ ン再生における死細胞 の貪食の役割	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	澤本 和延	名古屋市立大学・医学系研・教授	3
A02 公	15H01387 脳虚血後の細胞死が誘 導する脳修復メカニズ ムの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	七田 崇	慶應義塾大学・医学部・助教	1
A02 公	15H01390 (辞退による 廃止) リソソーム不安定化が もたらす樹状細胞のダ イニングコード発信機 構と免疫学的重要性	平成 27 年度	反町 典子	独立行政法人国立国際医療研究セン ター	2
A02 公	17H05494 細胞死に伴い産生され るリゾリン脂質の機能 解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	青木 淳賢	東北大学・薬学研・教授	1
A02 公	17H05495 アポトーシス細胞の貪 食シグナルに対する負 の制御機構とその生理 的意義の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小田 ちぐさ	筑波大学・医学医療系・助教	2

A02 公	17H05497 組織幹／前駆細胞の分化による肝臓の再生応答を惹起するダイイングコードの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	伊藤 暢	東京大学・定量生命科学研究所・特任准教授	1
A02 公	17H05500 ダイイングコードによる組織破壊・修復バランスの制御機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	4
A02 公	17H05501 切断軸索からのダイイングコード	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	久本 直毅	名古屋大学・理学系・教授	1
A02 公	17H05504 死細胞が残した細胞間シグナルネットワークを介した創傷治癒制御	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	榎本 将人	京都大学・生命科学研究科・助教	1
A02 公	17H05508 障害ミトコンドリアからのダイイングコード漏出による脂肪性肝疾患の進展機序の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	竹原 徹郎	大阪大学・医学系研・教授	1
A02 公	17H05510 筋線維芽細胞による死細胞の貪食が組織の線維化に及ぼす影響の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	仲矢 道雄	九州大学・薬学研・准教授	1
A02 公	17H05512 成体脳ニューロン再生における死細胞の貪食過程とその意義	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	澤本 和延	名古屋市立大学・医学系研・教授	5
A02 公	17H05514 細胞死によって誘導される脳梗塞後の神経修復メカニズム	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	七田 崇	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A02 公	17H05515 パイロトーシスが関与する稀少疾患の新規遺伝子変異同定と病態解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	北浦 次郎	順天堂大学・医学系研・准教授	3
公募研究 計 42 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

1. 本研究領域の目的とその学術的背景

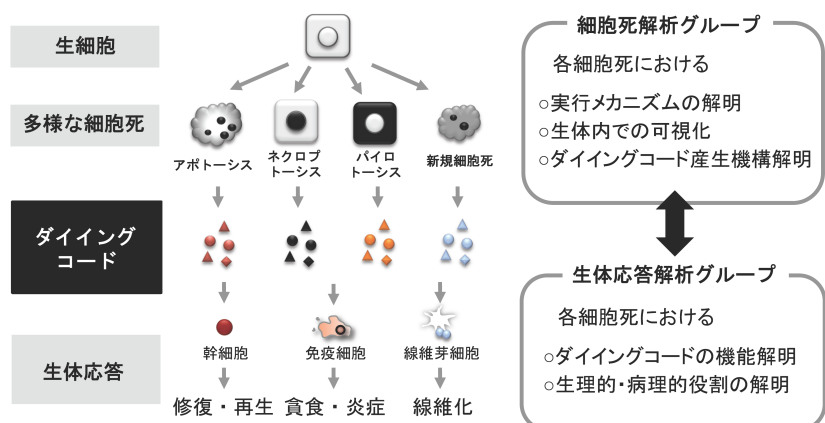
本研究領域の目的は、これまで我が国が世界をリードしてきた細胞死研究を基盤として、細胞死研究の新たな潮流を生み出すことである。

生体にとって不要な細胞や、がん細胞やウイルス感染細胞等の有害な細胞は、細胞死が誘導されることで速やかに排除される。これまでの細胞死研究は、細胞死が細胞の一生の最終過程であるという認識のもと進められてきた。その結果、細胞死研究の多くは細胞死の分子機構の解明を主眼とし、多細胞生物において細胞死が如何なる役割を担っているかという視点からの研究はあまり行われてこなかった。ところが近年、細胞死の生理的、病理的意義の解明が進むに連れて、細胞死が誘導された後の死細胞それ自身が周囲の細胞や組織に情報を発信し、様々な生体応答を引き起こすことが分かってきた。また死細胞を貪食したマクロファージは、処理する死細胞の性質に応じて適切な免疫応答を誘導することも明らかになっている。これらの知見の集積により、単に残骸であり速やかに処理されるべきであると考えられてきた死細胞が、実は情報の発信源となり、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という新しいコンセプトが形成され始めている。

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。これまでの細胞死研究は「分子によって制御される細胞死のほとんどはアポトーシスである」との認識のもと進められ、アポトーシス機構の解明が、様々な生命現象や疾患の病態メカニズムの解明につながるものと期待されてきた。しかしながら、近年になって、アポトーシス以外に、ネクロプトーシス、パイロトーシス、フェロトーシスといった分子によって制御される細胞死様式が存在することが示され、その分子機構や生体での役割が注目され始めている。多細胞生物の生理的・病理的現象においては、これら複数の細胞死が補完的あるいは同時進行的に起きていると考えられることから、それぞれの細胞死が起点となる生体応答カスケードを解明することが、細胞死に伴う生命現象の理解につながると考えられる。

このような背景のもと本領域では、1. 生体における多様な細胞死を同定し、2. 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・病理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。

多様な細胞死を起点とした生体制御ネットワークの解明



- 1 多様な細胞死の生体における役割を明らかにする。
- 2 細胞死を起点とした生体情報(ダイニングコード)を明らかにする。

2. 具体的な到達目標

本研究領域では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、各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する。具体的に、

1. 種々の細胞死様式の実行機構を分子レベルで明らかにするとともに、各細胞死が、生体内のどのような生理的・病理的状況で起きるのかを明らかにする。
2. それぞれの細胞死が起点となって起こる生体応答を、死細胞処理、炎症、修復、再生の観点から解明する。

この目的を達成するために、下記の2グループを組織する。

A01. 多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉：

各細胞死様式の実行メカニズムを解明することにより各細胞死を分子レベルで定義する。さらに、各細胞死様式をマウス生体内で特異的に検出するシステムを構築する。また、各細胞死の実行に必要な特異的遺伝子の欠損マウスの作製や細胞死阻害剤の開発を通して、個々の細胞死の生理的・病理的役割を明らかにする（須田・中野・山口・袖岡）。

A02. 細胞死を起点とする生体応答とその異常：

各細胞死のダイニングコードを探索・同定し、それらの生成機構およびそれぞれの因子が担う免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答を明らかにする。また、それらのダイニングコードが誘導する有益な生体応答と、その破綻に伴う疾患の発症機構を解析し、疾患病理の理解や治療法開発に資する知見を得る。（田中（正）・田中（稔）・山崎・安友）

3. 研究グループ間の有機的連携

多様な細胞死の分子メカニズムの解明やイメージング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。領域研究者が行うメタボローム解析、超微形態解析、変異マウスの作製、モノクローナル抗体の作製、細胞死制御化合物の提供等は各班員が総括班事業として担当する。さらに研究領域構成員が開発した研究資源はメンバー間で共有し、本研究領域目標達成の効率化を図る。領域内連携の具体的な取り組みとして、細胞死が起点となる生体応答の解析に関して、共同研究プロジェクトを設定する。

4. 領域の発展と我が国の学術水準の向上・強化

アポトーシス研究はまさに“日本発”の研究であり、日本が常に知の最先端を情報発信してきた分野であるが、これをさらに発展させて、国際的に高いレベルの独創的な細胞死研究を日本から発信しつづけるためには、「新学術領域研究」を立ち上げ、異なる分野の研究者による協調的かつ、統合的な研究を行う必要がある。多様な細胞死様式の分子メカニズムの解明と細胞死後の生体応答の解析を行う本研究領域は、多細胞コミュニティの制御とその破綻の解析という立場から、生命科学の幅広い分野（増殖・分化・発生などの基礎生物学からがん・炎症・免疫疾患などの疾患研究にいたるまで）に直接的、間接的に関連する。したがって、本提案の新しいプロジェクト研究は、生命科学領域の学術展開とその発展に大きく寄与すると期待される。このような研究は国際的にも新規性が高く、新学術領域研究の発足によって先行すれば世界をリードすることが可能である。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本研究領域では、A01 グループが、種々の細胞死実行機構を分子レベルで明らかにするとともに、各細胞死が、生体内のどのような生理的・病理的状況で起きるのかを明らかにすることを旨とし、A02 グループが、それぞれの細胞死が起点となって起こる生体応答を、死細胞処理、炎症、修復、再生の観点から解明することを目標とした。

(A01) 多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉

須田（計画班）は、カスパーゼ1誘導ネクロトーシス様細胞死であるパイロトーシスの分子機構と役割の解明を目指した。他の研究グループによりパイロトーシス実行蛋白ガスダーミンD（GSDMD）が同定されたが、GSDMD欠損細胞でもカスパーゼ1依存性細胞死が誘導される。そこで、山口（計画班）らと共同でカスパーゼ1依存性GSDMD非依存性細胞死の分子機構を解析し、GSDMD欠損細胞や神経細胞やマスト細胞などのGSDMD低発現細胞ではカスパーゼ1の活性化によりBid依存性アポトーシスからGSDMD依存性セカンダリーパイロトーシスに至る分子経路が存在することを明らかにした。また、パイロトーシスシグナル伝達に関与する遺伝子を探索し、細胞分裂や細胞内分子輸送に関わる遺伝子群を同定した。一方、ビタミンB6がパイロトーシスとダイニングコードIL-1 β の産生を抑制することで、炎症抑制作用を示すことを明らかにした。また、袖岡（計画班）らと共同で新規パイロトーシス阻害剤を同定した。さらに、がん治療モデルを用い、がん細胞にパイロトーシスを誘導するとアポトーシスを誘導した場合より強い抗腫瘍免疫を誘導しうることを示し（投稿準備中）、研究目標をほぼ達成できた。

中野（計画班）はネクロトーシスを誘導できるモデルマウスを樹立し、それにより引き起こされる生体応答を解明することを目的として研究を行った。山口（計画班）、白崎（公募班）と共同してネクロトーシスのイメージングのための新たなFRETバイオセンサー（SMART）の開発に成功し、ネクロトーシス細胞からのDAMPsの放出にはburstモードとsustainedモードの2種類が存在することを明らかにした。またネクロトーシスを選択的に誘導するトランスジェニック（Tg）マウスを樹立し、一部のネクロトーシスに陥った小腸上皮細胞が特殊なリンパ球の活性化を介して、他の小腸上皮細胞にアポトーシスを誘導することを見出した。さらに表皮特異的細胞死亢進マウスの解析から、表皮細胞の分化障害は細胞死に伴い生じる炎症性サイトカインの存在する微小環境が原因であることを明らかにした。田中（正）、田中（稔）らと共同して、肝死細胞の貪食に関与する食細胞を検討し、肝臓に常在するクッパー細胞ではなく、骨髄由来の単球であることを明らかにした。さらにアポトーシスに陥った肝細胞から放出されるダイニングコードとしてヒストンH3を同定した。現在、生体内でネクロトーシスを可視化するためにSMART Tgマウスを開発中であり、当初の計画を十分に達成できた。

山口（計画班）は細胞死の可視化系構築と細胞死動態の意義解明を目指し研究を行なった。まずパイロトーシスをイメージング可能なFRETプローブ（SCAT1）を開発し、そのトランスジェニックマウスを樹立した。さらにそのマウス由来の細胞を白崎と共同で解析し、パイロトーシスに伴いダイニングコードIL-1 β 放出がデジタルモードで生じることを見出した。さらに白崎と共に関節リウマチの発症にネクロトーシス細胞由来のIL-1 β 放出が関わることも解明した。また、マウス発生過程におけるアポトーシスおよび新規細胞死の意義およびその制御機構について解析し、神経管閉鎖過程における胚の代謝変化と細胞運命決定の細胞死への関与と、死細胞からダイニングコードMMPが生じ神経管閉鎖動態に関わるという新たな知見を得た。またアポトーシス以外の新規細胞死の発生と病態への関与を明らかにした。生体内でアポトーシスを可視化することで新たな発見があり、パイロトーシスおよびネクロトーシスをin vitroでイメージングする技術の開発に成功したことから、研究目的は達成できたと言える。

袖岡（計画班）は、細胞死制御化合物の開発とその疾患モデルへの適用、作用機序を明らかにすることを目的として研究を行った。酸化ストレスにより誘導されるネクロトーシスに対する阻害剤として独自に開発したIndolylmaleimide（IM）化合物の構造展開を行い、その細胞死抑制剤としての基本的な特性と動物実験に適用可能な誘導体の開発、さらには虚血心疾患モデルでの心筋保護作用に関して論文化することができた。さらなる構造展開を行い、より活性の高い水溶性誘導体IM-93の開発にも成功した。IM-93の作用については、田中（正）、須田との共同研究によりネトーシスやパイロトーシスに対する効果も検討し、そのプロファイルを明らかにして論文としてまとめて投稿した。また、須田、田中（正）との共同研究によりパイロトーシスやネトーシスの制御化合物の構造展開も行き、その標的蛋白質を同定するためのプローブの開発にも成功した。ネトーシスに関しては初期的な成果を論文として報告した。現在独自に開発した

標的タンパク質同定のための化学的手法を用いて、いくつか標的蛋白質候補を同定することには成功している。以上の結果より、IM 化合物の疾患モデルへの適用と標的候補蛋白質の同定を行うことができ、さらにパイロトーシスやネトーシスの制御化合物の開発にも成功しており、領域内共同研究という観点からも当初の計画を達成することができた。

公募班の顕著な業績としては、白崎らの開発した 1 細胞分泌ダイナミクス解析法はパイロトーシスやネクロトーシスから放出される DAMPs のイメージングに多大な貢献をし、新たな知見をもたらした。今井は脂質酸化依存性の新規細胞死を見出し、その標的遺伝子を複数同定し、ヒト肺気腫における役割も明らかにした。山本はグラム陰性菌による自然免疫担当細胞であるマクロファージでの Caspase-11 依存的なパイロトーシスの誘導では IRGB10 がグラム陰性菌の細胞壁に蓄積して、細胞壁を破壊することを見出した。瀬川はリン脂質フリッパーゼである ATP11C 欠損マウスを樹立し、生きた B 細胞上に恒常的にホスファチジルセリンが露出し、その結果生きたまま B 細胞がマクロファージに貪食されることを明らかにした。

以上を総合すると、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、パイロトーシスやネクロトーシスをイメージングする新規技術を開発し、新規酸化ストレス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することができた。中間評価の時点ではやや計画の進捗が遅れていると指摘されたが、その後研究は飛躍的に進み、当初の目的を十分に達成することができた。

(A02) 細胞死を起点とする生体応答とその異常

田中(正)(計画班)は、マクロファージによる死細胞の貪食の生理的、病理的意義を明らかにすることを目的として研究を行った。腸炎において、腸管に局在する CD169 陽性マクロファージサブセットが、死細胞から放出される分子を認識して CCL8 を産生することにより、炎症を惹起することを明らかにした。さらに、この腸管 CD169 陽性マクロファージの形質を制御する転写因子として c-Maf を同定し、同マクロファージが組織傷害の過程で、c-Maf の発現量を制御することで、その形質を転換することを明らかにした。さらに、大村谷(中野班)と共同で、組織傷害の回復期に骨髄であらたに産生され、組織の修復・再生に重要な役割を担う新規単球サブセットを同定した。一方で、腎虚血再灌流傷害において、腎 CD169 陽性マクロファージが好中球の活性化を制御することにより、炎症応答を調節する働きがあることも見いだした。この知見を契機として袖岡、荒川(山口班)と共同で、好中球特異的な細胞死であるネトーシスに細胞内リン脂質酸化が関与していること、ならびに酸化リン脂質が、ダイニングコードとして周囲の好中球に連鎖的にネトーシスおよび好中球細胞外トラップ形成を誘導することを明らかにした。死細胞処理と炎症制御を担うマクロファージ・単球サブセットの同定および機能解析に成功したことに加えて、好中球から放出されるダイニングコードも同定できたことから、当初の研究目的を十分に達成できた。

田中(稔)(計画班)は慢性肝障害に伴い発せられるダイニングコードの肝再生や肝線維化における役割や意義を明らかにすることを目的として研究を行った。非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、近年その患者数の増加が社会問題となりつつある極めて関心度の高い肝疾患であるが、中野、今井(公募班)と共同で、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た。また、肝細胞障害と胆管障害では肝前駆細胞(LPC)による肝再生の様式が異なるが、その違いを規定しているダイニングコードが Lutheran であることを大村谷らと共同で明らかにした。また、胆管細胞死に伴い増殖する胆道系幹細胞の生体内での動態を明らかにした。一方、障害を受けた肝細胞から産生される Sema3E は、類洞内皮細胞に作用して収縮させ、間接的に肝星細胞の活性化を促すことで肝線維化を増悪させるダイニングコードであることを明らかにした。また、オンコスタチン M(OSM)は肝マクロファージと肝星細胞に作用することで、相乗的に肝線維化を促進させるダイニングコードであることを見出した。この際、肝常在マクロファージ(クッパー細胞)よりも骨髄由来マクロファージに対する OSM の作用が重要であることを明らかにした。LPC 及び肝線維化に関わるダイニングコードを同定し、その作用機序を細胞間相互作用から明らかにしたこと、NASH という重要疾患の発症に関わる細胞死を特定したことから、当初の計画は十分に達成できたものと考えている。

安友(計画班)は、細胞死の機能異常が関連する遺伝性炎症性疾患の解析から細胞死とヒト疾患の発症機構を解明することを目的とした。NLRC4 の機能獲得型変異による過剰なパイロトーシスとサイトカイン放出が寒冷蕁麻疹の原因であることを見出した。NLRC4 変異によってパイロトーシスがおこると、インターロイキン 18 が過剰産生され、その過剰産生が炎症病態に重要な役割を持つことを解明した。さらに、家族性肺線維症の一家系から IPF1 の変異によって肺線維症が発症することを見出した。IPF1 変異を持つマウスでは、ヒトと同様の肺線維症を発症し、インフルエンザ感染により急性増悪した。マウスモデルを用いて、IPF1 の変異は 2 型肺上皮細胞のネクロトーシスを引き起こし、その細胞死が肺線維症の原因

であることを解明した。さらに、腸管上皮内 T リンパ球 (TCR β +CD8 $\alpha\alpha$ +)の細胞数が Notch 刺激依存的に決定されている分子機構として、Notch シグナルは flippase 活性を持つ Atp8a2 遺伝子発現を制御していることを見出した。Notch シグナルが欠損した腸管上皮内 T リンパ球では、Atp8a2 依存的な flippase 活性が低下することでホスファチジルセリンが細胞膜場に露出しマクロファージから貪食されやすくなっていることを、**中野、山崎**と共同して明らかにした。以上のように 2 種類のヒト疾患が細胞死の機能異常によって引き起こされることを解明したことから、研究目標は達成できた。

山崎 (計画班) は、組織損傷に伴って放出される内因性免疫賦活脂質の同定を目的として研究を行った。**田中 (正)、大村谷 (中野班)** と共同して、レクチン受容体 DCAR のリガンドとして、カルジオリピン、フォスファチジルイノシトールを同定した。また、死細胞上清中から新たな Mincle リガンドとして β -glucosylceramide (β -GlcCer)を同定した。 β -GlcCer の分解酵素である GBA1 (β -glucosylceramidase)の機能欠失型変異は、 β -GlcCer 蓄積を引き起こし、全身性の炎症を伴うゴーシェ病の原因となることが知られている。血球系特異的 GBA1 欠損マウスは、*in vivo* 免疫応答が増強し、その効果は Mincle 欠損で失われることも判明した。以上より、通常は細胞内代謝物として働く β -GlcCer は、細胞死に伴って放出され、Mincle を介して免疫応答を誘導する因子として機能することが明らかとなった。一方、死細胞認識受容体である Mincle が各種炎症性疾患の増悪化に寄与することを見出した。また、Mincle を介する炎症性疾患の抑制に寄与し得る、アンタゴニスト活性を有する新規糖脂質を同定した。免疫応答活性化を促すアゴニストは数多く同定することができた。以上の研究より、複数の新規ダイニングコードを同定することができており、研究目標は達成できた。

公募班の顕著な業績としては、**仲矢**は心筋梗塞後の死細胞の貪食を MFG-E8 を発現した筋線維芽細胞が担うことを見出した。**渋谷**は死細胞に発現するホスファチジルセリンが樹状細胞状の CD300a と結合し、樹状細胞状からの IFN β の産生を抑制することによって制御性 T 細胞の増殖の促進することを見出した。**植松**らは放射線誘導性腸線維症の新しい標的細胞として好酸球を同定した。**澤本**は新生仔マウス脳傷害モデルを用いて、神経幹細胞から産生されたニューロンが、放射状グリアの突起に沿って傷害部位へ移動することを見出した。**久本**は神経切断によりダイニングコードとして放出されたホスファチジルセリンが、インテグリンを活性化することで、切断神経の軸索再生が誘導されることを見出した。また**七田**は脳内に浸潤したマクロファージが発現し、DAMPs を分解するスカベンジャー受容体を同定した。

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マクロファージの同定をすることができた。**肝炎共同プロジェクト**も順調に進み、NASH の細胞死がフェロトーシスであることも同定することができた。細胞死の関係する遺伝性疾患も 2 種類同定し、死細胞認識受容体 Mincle のリガンドも多数同定することができた。また公募班は腸管、肝臓、神経などにおける細胞死を起点とした多彩な生体応答を解析し、新規ダイニングコードの同定を行い、治療の標的となることを明らかにした。

以下に本領域研究で同定したダイニングコード、細胞死様式、放出細胞の種類および生理作用を示す。

ダイニングコード	細胞死様式	死細胞	生理活性
ヒストンH3	アポトーシス	肝細胞	血管内皮障害
酸化リン脂質	ネトーシス	好中球	ネトーシス
MMP	アポトーシス	神経上皮細胞	神経管閉鎖運動
Reg3b	ネクロプトーシス	膵腺房細胞	組織修復、線維化
Lutheran	?	肝細胞、胆管細胞	肝再生
Sema3E	ネクローシス	肝細胞	星細胞活性化
オンコスタチンM	ネクローシス	肝細胞	線維化
ホスファチジルセリン	アポトーシス	神経細胞	インテグリン活性化
ホスファチジルセリン	アポトーシス	腸管上皮細胞	IFN β 産生抑制
ミトコンドリアDNA	アポトーシス	肝細胞	ネクロプトーシス誘導
IL-18	パイロトーシス	マクロファージ	好中球活性化
IL-18	パイロトーシス	肝細胞	肝臓線維化
DHA型PLA	?	心筋細胞	心筋保護
oxDLPG	?	気道上皮細胞	肺呼吸の抑制
DNA	アポトーシス	乳がん細胞	樹状細胞活性化
DJ-1	ネクローシス	神経細胞	炎症誘導
β -GlcCer	ネクローシス	免疫細胞、神経細胞	樹状細胞活性化

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

1. 計画研究代表者の研究室の移転に伴う問題

1) A01 計画班中野は、2014年4月に順天堂大学から東邦大学の教授となり異動した。そのために、遺伝子組換えマウスの全てをクリーンアップして東邦大学の動物実験施設に搬入するという操作が必要となった。様々な組換えマウスとの交配を行っていたため、それらを最初から始めることになり、目的とするマウスが十分に使用できるようになるまでに約2年間が必要であった。また赴任先の研究室のインフラが非常に劣悪であり、ほぼ全ての実験機器を新しく購入する必要がある、この事も含めて領域開始2年間は研究の進捗が極端に遅くなった。その点を中間評価で指摘されたが、その後研究室のセットアップおよびマウスの繁殖が順調に行くとともに研究は飛躍的に進展し当初の研究計画以上の成果を上げることができた。

2) A01 計画班山口（2014年採択時 東京大学薬学部助教>2016年 准教授）は2018年1月に北海道大学低温科学研究所に教授として異動した。異動先の動物飼育室設置の遅延およびイメージングに必要な設備不足といった問題が生じ、最終年度は動物個体を用いた研究進捗が大幅に停止した。年度終わりにようやく再開のめどが立ったところで領域終了を迎えたが、前任地および領域内共同研究者である中野班および白崎班の協力により、培養細胞を用いた研究自体は継続し成果発表に至ることができた。

3) A02 計画班山崎は、2017年2月に九州大学から大阪大学へと研究室を移動した。マウスの移動に関しては、凍結卵を作成して新たに個体復元する必要がある、また飼育スペースの問題もあり一時的に研究活動が遅延したが、外部委託飼育を有効活用することで解決した。また、メンバーの大きな変化に伴い研究は一時的に停滞したが、新たに優秀な大学院生の加入もあり、2年間で研究を再開できる環境が整った。

2. 総括班研究支援の事業の遂行上の問題

1. 大村谷（遺伝子改変マウス作製支援担当）

1) ラボの移転（熊本大学から兵庫医科大学）

熊本大学ではすでに遺伝子改変マウスの作製、飼育、凍結胚の作製、保存の体制が整っていたが、兵庫医科大学では体制が整っていなかった。また、兵庫医科大学も動物施設の新設、移転に伴い、2017年10月から2018年4月まで遺伝子改変マウスの飼育、作出が出来なかった。

対応・・・兵庫医科大学動物実験施設の技術系職員に対し、指導と研修を行い、マウス作出が可能となった。しかし、動物施設の閉鎖期間は対応が困難であった（出来なかった）。

2) 熊本地震

2016年4月の熊本地震で、熊本大学生命資源研究支援センターが大きな被害を受けた。兵庫医科大学へはその一ヶ月後に異動したが、前述のように兵庫医科大学ではマウス作製の体制が十分に整っていなかったため、作製は熊本大学でも行うことにしていたが、熊本大学では施設での作製がストップしてしまい、兵庫医科大学での作製を急ぐことで対応した。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

『各計画研究は、いずれも細胞死に関する並列的なプロジェクトであり、肝心の細胞死に端を発する現象から出発する生体反応のメカニズム解明が若干、手探りである印象は否定できない。細胞死の機構を解明することの生物学的意義を早い段階で明確にする必要があるだろう。』

本研究領域では、8つの計画研究班が公募班と連携して、細胞死を起点とする生体応答の解明に向けて研究を進めた。上記指摘を受けて、各種細胞死様式の生物学的意義に関する研究成果は、できる限り領域内で共有し、共同研究による相乗的な研究推進に努めた。その結果、多様な細胞死様式の生物学的意義（生理的、病理的意義）に関する多くの知見を得ることができた。具体的には、

1. 生理的、病理的状況における細胞死様式の同定

領域が充足した当時は、ネクロプトーシス、パイロトーシス、フェロトーシスといった非アポトーシス細胞死様式は、培養細胞レベルで同定されていたのみであり、実際に生体内の特定の状況でこれらの細胞死が実行されていることを示す知見は非常に少なかった。本研究領域では、様々な病理的状況における細胞死様式の同定とその意義に関する多くの知見を得ることができた。以下に主な研究成果をしめす。

- 1) 関節リウマチの発症の際の炎症性サイトカインの産生源は、ネクロプトーシスしたマクロファージであること（山口班、白崎班）。
- 2) 子宮内において小腸上皮細胞にネクロプトーシスが誘導されると、これを引き金として3型自然リンパ球が活性化された結果、周囲の小腸上皮細胞に大量のアポトーシスが誘導され、重篤な小腸炎が誘導されること（中野班）。
- 3) ヒト遺伝性慢性膵炎の原因遺伝子のノックインマウスの解析からネクロプトーシスに陥った膵腺房細胞が、強く炎症や線維化を誘導して慢性膵炎を発症すること（中野班（大村谷））。
- 4) マウス胚発生過程でアポトーシス不全時に生じる細胞死がオートファジー依存的細胞死であり、これが神経管障害の発症に寄与すること（山口班（荒川））。
- 5) 単純性脂肪肝からNASH発症への引き金を引く細胞死がフェロトーシスであること（田中稔班）。
- 6) ヒト寒冷蕁麻疹症にパイロトーシスが関与していること（安友班）。
- 7) 家族性肺線維症の原因遺伝子の異常が2型肺胞上皮細胞のネクロプトーシスを引き起こし、肺の線維化を起こすこと（安友班）。
- 8) 喫煙による肺気腫の発症にフェロトーシスが関与していること（今井班）。

これらの知見は、各種疾患の病理形成に特定の細胞死が関与していること、および特定の細胞死の制御が当該疾患の新しい治療法になりうることを示している。実際、袖岡班は、酸化ストレスにより誘導される細胞死の抑制剤IM化合物が、虚血心疾患等の虚血再灌流傷害の治療に有用であることを示し、また、田中稔班は、フェロトーシス阻害剤がNASH発症の予防に有用であることを証明している。

2. ダイニングコードの同定とその生理的、病理的作用

本研究領域では、上記、生体内での細胞死様式の同定とならんで、死細胞から放出される因子（ダイニングコード）の同定とその生理的、病理的作用を解明することで、細胞死の生物学的意義を明確にすることを目指した。その結果、12ページ下段に示す通り、17件のダイニングコードとその機能を明らかにすることができた。これらのダイニングコードの一部は、特定の細胞死様式に伴って放出されることが証明された。このことは、“細胞死様式”-“ダイニングコード”-“細胞死後の生体応答”の3者が密接に関連することを示している。これらの知見の集積によって、本研究領域の究極の目標であった“情報発信体としての死細胞”という新しい概念が確立できたと考えている。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

『本研究領域の研究は当初の計画に沿って進捗し、個別には優れた成果も公表されている。一方で、研究領域全体として研究成果発表がやや不足している。特に研究項目 A01 については新学術領域研究として相応の成果を上げることが必要であり、今後一層の奮起を期待したい。』

上記指摘を受けて、研究成果を挙げるべく班員が一丸となって努力した結果、A01 に関しては、細胞死の分子機構の解明、アポトーシス、パイロトーシス、ネクロトーシスのイメージングプローブの開発およびそれを応用した生体イメージングによる新しい知見の獲得、新規酸化ストレスの阻害剤の開発に成功した。これらの研究成果は、Nat Commun, Nat Cell Biol, Nat Immunol, Cell Rep, JBC, Hepatology, PNAS, ACS Med Chem Lett, 等に論文が掲載され、細胞死研究分野に大きなインパクトを残すことができた。

特に留意事項で指摘されたパイロトーシスに関する研究の進展に関しては、指摘を受けた後に、公募班として、細菌感染とパイロトーシスの関連に関する先駆的な研究を展開している山本班、低分子化合物によるパイロトーシス制御研究を進めている武田班、ヒト自己炎症疾患とパイロトーシスの研究を進めている北浦班を採択し強化を図った。計画研究班とこれら公募班が一丸となって研究を進めた結果、以下のように、中間評価後にパイロトーシス関連の研究成果を挙げる事ができた。

- 1) パイロトーシスの実行因子であるガスダーミンDの発現量がパイロトーシスとアポトーシスの選択的誘導機構に及ぼす影響に関する知見(須田班 Nat Commun 2019)
- 2) ビタミンB6によるパイロトーシスとIL-1 β の産生抑制、ならびに、致死性エンドトキシンショックの生存率の改善に関する知見(須田班 J Biol Chem 2016)。
- 3) 腫瘍細胞にパイロトーシスを誘導した際に誘導される抗腫瘍免疫に関する知見(須田班、投稿中)。
- 4) パイロトーシス制御に重要なIFN誘導性GTPaseの活性調節機構に関する知見(山本班 Nat Immunol 2017)。
- 5) 肝臓線維化を主徴とする希少疾患患者におけるNLRP1点変異の発見と、そのパイロトーシスへの影響に関する知見(北浦班 論文投稿準備中)

A02に関しては、上記の新規ダイニングコードの同定、死細胞貪食マクロファージの同定や機能解析、NASHや肝線維化を誘導する細胞死様式の同定と分子機構の解明、特定の細胞死の関係する遺伝性疾患(2種類)の同定、死細胞認識受容体Mincleのリガンド同定、腸管、肝臓、神経などにおける細胞死を起点とした多彩な生体応答の解析等、多くの成果を挙げ、Sci Immunol, Sci Trans Med, Sci Adv, Nat commun, Nat Immunol, Nat Med, Hepatology, PLOS Biol, JEM, PNAS, Immunity, JCI 等に論文が掲載された。

現時点の計画研究班の論文数は、A01: 78報(中間評価の時点で21報) A02: 94報(中間評価の時点で34報)、現時点の領域全体の論文総数は、A01:179報 A02: 290報、合計469報である。(数字は各班の論文数を合計したもの)

『また、個々の研究はオリジナリティーが高く期待できるものが多いものの、研究成果の共有には改善の余地がある。領域研究として集約することが必要であり、今後研究領域全体での情報交換と共同研究による連携を促進し、ダイニングコードの生物学的、生理学的な意味の探求が進められることが期待される。』

上記指摘を受けて、7. 研究組織(公募研究を含む。)と各研究項目の連携状況(24-25ページ)に記載の通り、領域班会議における各班の研究成果発表や総括班研究支援事業を通じて、研究成果や提供できる資料の情報共有を積極的に行なうことにより、領域内での共同研究の促進を図った。その結果、研究期間内に計69件の共同研究が行われ、そのうちの30件については論文として成果発表を行なうことができた。

さらに肝細胞死共同プロジェクトでは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における細胞死様式の同定、肝線維化におけるマクロファージの役割、肝細胞傷害後と胆管傷害後で異なる肝再生の様式の分子メカニズムの解明等の先駆的な成果を挙げる事ができた。また、フェロトーシス、ネトーシス、酸化ストレスによる細胞死等、共通して、その実行メカニズムに脂質酸化が関与する細胞死の研究を行う研究者(袖岡、田中正、今井、佐藤)は定期的に会合を開き、ネトーシスの分子機構および、これらの細胞死を阻害する化合物の開発に関して成果を挙げる事ができた。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

【計画研究】

A01 多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉

須田班

・カスパーゼ 1 の活性化はマクロファージや腸管上皮細胞などガスダーミン D を発現する細胞ではパイロトーシスを誘導するが、ガスダーミン D をあまり発現しない神経細胞やマスト細胞では Bid 依存性アポトーシスを誘導することを、計画班の山口らとともに明らかにした (Nat Commun 2019)。

・ビタミン B6 は NF- κ B の活性化と NLRP3 インフラサームの活性化を阻害し、細菌感染などによるマクロファージのパイロトーシスと IL-1 β 産生を抑制すること、致死性エンドトキシンショックの動物モデルにおいて、ビタミン B6 の前投与によりマウスの生存率が改善することを見出した (J Biol Chem 2016)。

中野班 (大村谷)

・胎児期から小腸上皮細胞でネクロトーシスが誘導されるマウスを樹立し、3 型自然リンパ球が著明に活性化された結果、二次的にアポトーシスが小腸上皮細胞に誘導され、胎生致死となることを明らかにした (iScience 2019)。

・計画班の山口および公募班の白崎らとともに FRET の原理を利用して、SMART と命名したネクロトーシスを特異的にモニタリングできる FRET バイオセンサーを開発し、さらに 1 細胞レベルで DAMPs の放出を可視化することに成功した (Nat Commun 2018)。

・計画班の田中 (正)、田中 (稔) らと共同して、肝死細胞の貪食に関与する食細胞を検討し、肝臓に常在するクッパー細胞ではなく、骨髄由来の単球であることを明らかにした。また肝死細胞から放出される DAMPs としてヒストン H3 を同定し、血管内皮障害に関与することを明らかにした (Hepatology 2017)。

袖岡班 (蘭蘭)

・当初より目標として設定していた、酸化ストレスにより誘導されるネクローシスの抑制剤 IM 化合物の細胞死抑制剤としての基本的な特性の解明、動物実験に適用可能な誘導體 IM-17 の開発、さらには虚血心疾患モデルでの心筋保護作用に関して報告した (ACS Med Chem Lett 2018)。

・さらに IM 化合物に関して、その母核となる構造を変換した IL 誘導體を種々合成し、IM 化合物よりも数倍活性の高い誘導體を開発することにも成功した (Chem Pharm Bull 2016)。

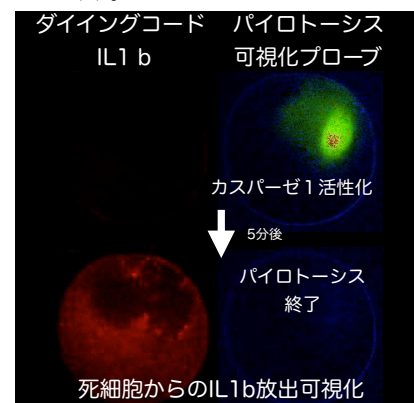
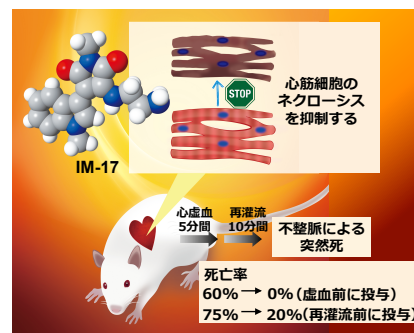
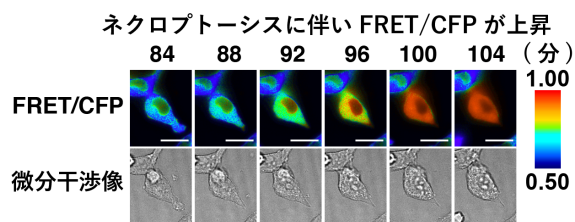
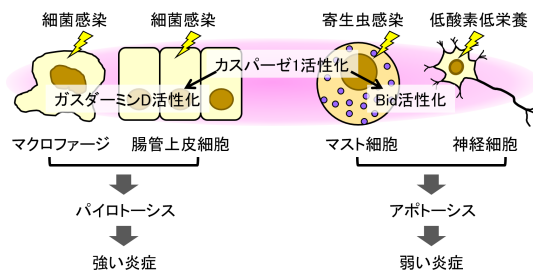
・IM-17 をより高活性にした誘導體 IM-93 の開発にも成功し、計画研究班員の田中 (正)、須田らとともに NETosis や Pyroptosis に対する効果も検討し、そのプロファイルを明らかにすることに成功した (論文リバイズ中)。

山口班 (荒川)

・A20 はその脱ユビキチン化活性ではなく Znf7 domain 依存的にマクロファージで生じるネクロトーシスを抑制することで、関節リウマチの発症を抑制することを公募班の白崎らと見出した (Nat Cell Biol 2019)。

・オートファジー依存性細胞死が胚発生および病態に関与することを明らかにした (Cell Death Differ 2017, Sci Signal 2018)。

・パイロトーシスをイメージングする FRET プローブ (SCAT1) およびその発現マウスを開発し、パイロトーシスに伴いダイニングコード IL-1 β がデジタルモードで放出されることを公募班の白崎らと解明した (Cell Rep 2014)。



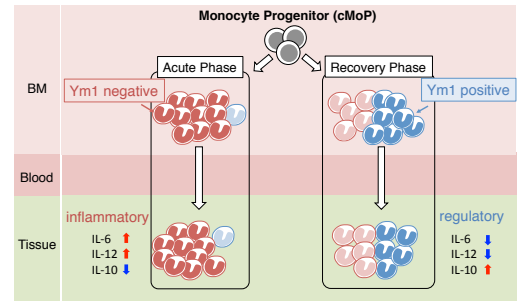
A02 細胞死を起点とする生体応答とその異常

田中正班

•計画班・分担研究者の大村谷と、組織傷害の回復期に骨髄で産生され、炎症の抑制や死細胞の貪食や組織修復に関与する新規単球サブセットの同定に成功した(Sci Immunol 2018)。

•計画班の袖岡、計画班・分担研究者の荒川と好中球のネトースとそれに伴う NET 形成に細胞内脂質酸化が関与していることを発見した (Sci Rep 2017)。

•腸管の粘膜下層に局在する CD169 陽性マクロファージサブセットが、死細胞から放出される分子を認識して CCL8 を産生、放出することにより、炎症を惹起する働きがあることを発見した (Nat Commun 2015)。

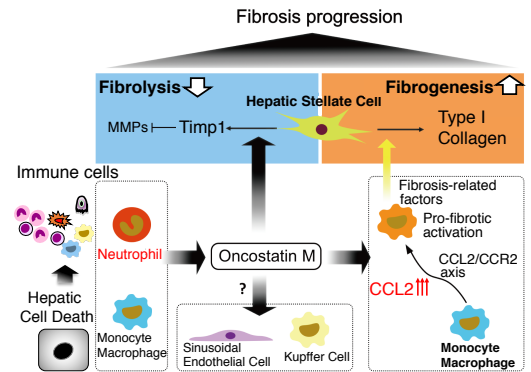


田中稔班

•Oncostatin M (OSM) が強力な肝線維化促進作用を有することを見出し、その機序として、単球・マクロファージに対しては線維促進性活性化を促す一方で、肝星細胞に対しては Timp1 を誘導し MMP による線維溶解を阻害していることを明らかにした。(Hepatology 2018)。

•計画班・分担研究者の大村谷らと、肝前駆細胞 (LPC) の新規マーカー分子として同定した Lutheran は、肝障害の種類に応じて発現変動することでインテグリンシグナルを調節し、肝リモデリングを制御していることを明らかにした (Elife 2018)。

•計画班の中野、公募班の今井らと、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 発症の引き金となる肝細胞死にフェロトーシスが関与することを世界で初めて明らかにした (Cell Death Dis in press)。

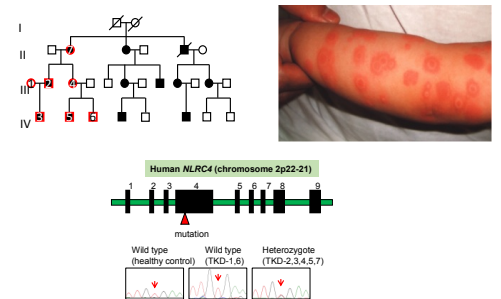


安友班

•計画班員の中野、山崎らと、小腸に存在する上皮間リンパ球の TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ T cells は Notch シグナルを受容することで Atp8a2 の発現を調節していることを見出した(PLoS Biol 2019)。

•家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として NLRC4 変異を同定し、NLRC4 変異により過剰なパイロトーシスとサイトカイン放出が病気の原因であることを発見した (J Exp Med 2014)。

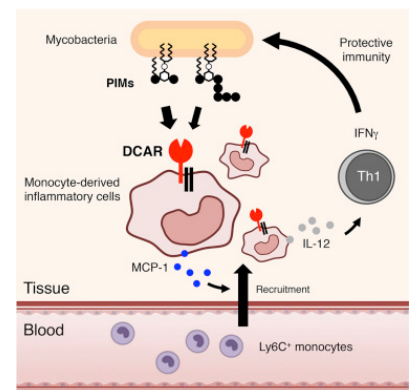
•肺線維症の原因遺伝子を同定して、同変異を持つマウスを樹立した。モデルマウスでも肺線維症を自然発症し、マウスモデルの解析から 2 型肺胞上皮細胞の necroptosis の亢進が初期病態であることを見出した(論文投稿中)。



山崎班 (宮本)

•死細胞上清中から新たな Mincle リガンドとして、ゴーシェ病原因糖脂質である β -glucosylceramide(β -GlcCer)を同定した (PNAS 2017)。

•計画班分担者の大村谷との共同研究により、カルジオリピンを認識する新たな C 型レクチン受容体として DCAR (dendritic cell immunostimulating receptor) を同定し、この受容体が、他のファミリー分子と異なり、単球由来炎症性細胞に局限して発現していること、結核菌特有の糖含有リン脂質 (phosphatidyl-inositol mannoside) を認識し、免疫応答を活性化することを見出した (Immunity 2016)。



【公募研究】

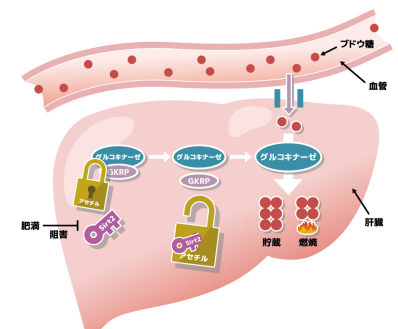
A01 多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉

井上班

•脂肪肝における糖取り込み抑制機構は、肝細胞死・肝障害誘導に重要な役割を果たしているが、その肝糖取り込み抑制メカニズムに、Sirt2/GKRP が重要な役割を果たすことを見出した (Nat Commun 2018)。

山本班

•インターフェロン誘導性 GTPase の活性調節は、パイロトーシスの制御に重要である。オートファジー関連分子である LC3 ではなく GABARAP サブファミリー分子によるインターフェロン誘導性 GTPase の細胞内局



在の制御が、その免疫応答に必須であることを明らかにした (Nat Immunol 2017)。

今井班

•タバコの煙をマウスに吸わせるとフェロトーシスを介した肺気腫が誘導されるが、GPx 4 トランスジェニックマウスでは抑制できる。またヒト COPD 患者肺上皮細胞でも GPx 4 の発現低下、NCOA4 の誘導、鉄の沈着と脂質酸化の亢進が見られ、フェロトーシスが発症メカニズムに重要な役割を担っていることが明らかとなった (Nat Commun 2019)。

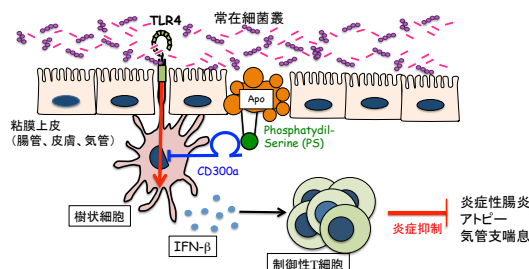
瀬川班

•リン脂質フリッパーゼである ATP11C 欠損マウスで見られる B 細胞欠損症のメカニズムを解明した (PNAS 2018)。貪食受容体である MerTK/Axl と、そのリガンドである Gas6 や Protein S との結合の生化学的な特性を明らかにした。又、PtdSer 受容体である Tim4 が MerTK/Axl とリガンドの結合効率を大きく促進することを見出した (PNAS 2017)。

A02 細胞死を起点とする生体応答とその異常

渋谷班

•腸管、皮膚、気道上皮細胞の死細胞表面上のホスファチジルセリンが樹状細胞状の CD300a と結合し、樹状細胞状からの IFN-β の産生を抑制することによって制御性 T 細胞の増殖の制御をすることを明らかにした (Nat Immunol 2016)。

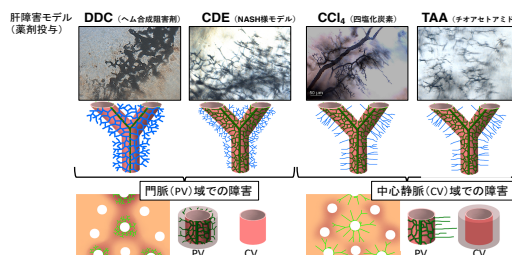


植松班

•腹部への放射線照射では、陰窩細胞死に伴って遊離した ATP が、筋線維芽細胞に CCL11 を発現させ、好酸球を遊走させること、および、活性化筋線維芽細胞は、GM-CSF も産生し、それにより活性化した好酸球が、TGF-β を産生して筋線維芽細胞による線維化を促進することを見いだした。(Sci Transl Med 2018)。

伊藤班

•独自に開発した 3 次元組織構造解析手法を用いて、マウス肝内胆管の微細構造を初めて明らかにした。さらに、病態の異なる種々の肝障害モデルでの比較解析により、従来「肝幹/前駆細胞の活性化」とされている現象の実態が『肝障害の病態に応じた、肝内の胆管上皮組織構造の適応的リモデリング』であることを明らかにした (Hepatology 2015)。

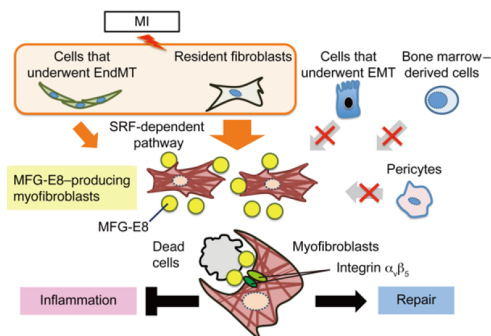


久本班

•神経切断によりカスパーゼが ABC トランスポーターの C 末端を切断してこれを活性化すると、ダイニンコード因子の一つであるホスファチジルセリンが切断軸索先端から放出される。それがホスファチジルセリン結合タンパク質 TTR-11 を介してインテグリンを活性化することで、切断神経の軸索再生が誘導されることを明らかにした (Nat Commun 2018)。

仲矢班

•心筋梗塞時の死細胞の貪食を MFG-E8 が促進する事、この MFG-E8 を介した貪食が、これまで貪食能を持つ事が知られていなかった、組織の線維化を担う、筋線維芽細胞という細胞群によって行われることを見出した (J Clin Invest 2017)。

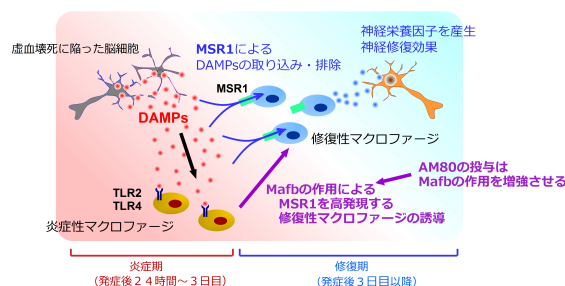


澤本班

•新生児脳内の放射状グリアが再生の足場であることを発見し、これを模倣する人工足場を用いて神経細胞の再生促進と歩行機能の改善に成功した(Cell Stem Cell 2018)。脳内で新たに産生された神経細胞の傷害部への移動を促進することにより、脳梗塞後の神経機能が回復することを発見した (Sci Adv 2018)。

七田班

•脳梗塞後に起こる炎症は、細胞死に伴って放出される内因性炎症惹起因子 (DAMPs) によって惹起される。DAMPs は、脳内に浸潤したマクロファージが発現する MSR1 や MARCO のようなスカベンジャー受容体によって細胞内に取り込まれて排除されることを見出した (Nat Med 2017)。



6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

< 発表論文 >（すべて査読あり）

A01 計画(須田班)計 5 件

- ◎▲Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, Nguyen DT, Hattori T, Le TM, Hori O, Mahib MR, Yamaguchi Y, Miura M, Kinoshita T, Kushiya H, Sakurai M, Shiroishi T, *Suda T. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nat. Commun.* 10:2091, 2019.
- ▲Nakajima S, Imamura R, Yoshino M, Sakurai M, Tsuchiya K, Sugihara K, Asano M, *Suda T. Characterization of Innate and Adaptive Immune Responses in PYNOD-Deficient Mice. *Immunohorizons* 2:129-41, 2018.
- ◎▲Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, Kushiya H, Suidasari S, Hatakeyama M, Imura H, Kato N, *Suda T. Vitamin B6 Prevents IL-1 β Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J. Biol. Chem.* 291:24517-27, 2016.
- ▲Kinoshita T, Imamura R, Kushiya H, *Suda T. NLRP3 mediates NF- κ B activation and cytokine induction in microbially induced and sterile inflammation. *PLoS One* 10:e0119179, 2015.

A01 計画(中野班)計 34 件

- ◎▲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* 15:536-51, 2019.
- ▲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.* 143:213-28e10, 2019.
- ◎▲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.
- ◎▲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* 65:237-52, 2017.
- ◎▲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.* 6:37200, 2016.

A01 計画(袖岡班)計 10 件

- ◎▲*Dodo K, Shimizu T, Sasamori J, Aihara K, Terayama N, Nakao S, Iuchi K, Takahashi M, *Sodeoka M. Indolylmaleimide Derivative IM-17 Shows Cardioprotective Effects in Ischemia-Reperfusion Injury. *ACS Med. Chem. Lett.* 9:182-7, 2018.
- Chiba K, Asanuma M, Ishikawa M, Hashimoto Y, Dodo K, Sodeoka M, *Yamaguchi T. Specific fluorescence labeling of target proteins by using a ligand-4-azidophthalimide conjugate. *Chem. Commun.* 53:8751-4, 2017.
- ▲Suzuki Y, Tanaka Y, Nakano S, Dodo K, Yoda N, Shinohara K, Kita K, Kaneda A, Sodeoka M, Hamada Y, *Nemoto T. Platinum-Catalyzed Friedel-Crafts-Type C-H Coupling-Allylic Amination Cascade to Synthesize 3,4-Fused Tricyclic Indoles. *Chem. Eur. J.* 22:4418-21, 2016.
- ◎Ando J, Asanuma M, Dodo K, Yamakoshi H, Kawata S, *Fujita K, *Sodeoka M. Alkyne-Tag SERS Screening and Identification of Small-Molecule-Binding Sites in Protein. *J. Am. Chem. Soc.* 138:13901-10, 2016.
- ◎Miyazaki A, Asanuma M, Dodo K, Egami H, *Sodeoka M. A "catch-and-release" protocol for alkyne-tagged molecules based on a resin-bound cobalt complex for peptide enrichment in aqueous media. *Chem. Eur. J.* 20:8116-28, 2014.

A01 計画(山口班)計 29 件

- ◎▲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.
- ▲[†]Shinotsuka N, [†]*Yamaguchi Y, Nakazato K, Matsumoto Y, Mochizuki A, *Miura M. Caspases and matrix

- metalloproteases facilitate collective behavior of non-neural ectoderm after hindbrain neuropore closure. *BMC Developmental Biology* 18:17, 2018. †equal contributions
- ▲Miyazawa H, Yamamoto M, *Yamaguchi Y, *Miura M. Mammalian embryos show metabolic plasticity toward the surrounding environment during neural tube closure. *Genes to Cells* 23:794-802, 2018.
 - ▲Miyazawa H, Yamaguchi Y, Sugiura Y, Honda K, Kondo K, Matsuda F, Yamamoto T, Suematsu M, Miura M. Rewiring of embryonic glucose metabolism via suppression of PFK-1 and aldolase during mouse chorioallantoic branching. *Development* 144:63-73, 2017.
 - ◎Liu T, *Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Shikada K, Yamagishi M, Hoshino K, Kaisho T, Takemoto K, Suzuki T, Kuranaga E, Ohara O, *Miura M. Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. *Cell Reports* 8:974-82, 2014.

A02 計画(田中正班)計 24 件

- ◎▲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.* 3:eaat0207, 2018.
- ◎▲Kikuchi K, Iida M, Ikeda N, Moriyama S, Hamada M, Takahashi S, Kitamura H, Watanabe T, Hasegawa Y, Hase K, Fukuhara T, Sato H, Kobayashi EH, Suzuki T, Yamamoto M, *Tanaka M, *Asano K. Macrophages Switch Their Phenotype by Regulating Maf Expression during Different Phases of Inflammation. *J. Immunol.* 201:635-51, 2018.
- ◎▲Yotsumoto S, Muroi Y, Chiba T, Ohmura R, Yoneyama M, Magarisawa M, Dodo K, Terayama N, Sodeoka M, Aoyagi R, Arita M, Arakawa S, Shimizu S, *Tanaka M. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. *Sci. Rep.* 7:16026, 2017.
- ◎▲Asano K, Takahashi N, Ushiki M, Monya M, Aihara F, Kuboki E, Moriyama S, Iida M, Kitamura H, Qiu CH, Watanabe T, *Tanaka M. Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. *Nat. Commun.* 6:7802, 2015.
- ◎Karasawa K, Asano K, Moriyama S, Ushiki M, Monya M, Iida M, Kuboki E, Yagita H, Uchida K, Nitta K, *Tanaka M. Vascular-resident CD169-positive monocytes and macrophages control neutrophil accumulation in the kidney with ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26:896-906, 2015.

A02 計画(田中稔班)計 16 件

- ◎▲Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, Nakasone M, Sakamoto T, Matsuoka M, Imai H, Kok YC, Okochi H, Nakano H, Miyajima A, *Tanaka M. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death Dis.* 2019, in press.
- ▲Matsuda M, Tsurusaki S, Miyata N, Saijou E, Okochi H, Miyajima A, *Tanaka M. Oncostatin M causes liver fibrosis by regulating cooperation between hepatic stellate cells and macrophages in mice. *Hepatology* 67:296-312, 2018.
- ▲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* 7, 2018.
- ▲Matsui S, Harada K, Miyata N, Okochi H, Miyajima A, *Tanaka M. Characterization of Peribiliary Gland-Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract. *Am. J. Pathol.* 188:2059-73, 2018.
- ◎▲Yagai T, Matsui S, Harada K, Inagaki FF, Saijou E, Miura Y, Nakanuma Y, Miyajima A, *Tanaka M. Expression and localization of sterile alpha motif containing 5 is associated with cell type and malignancy of biliary tree. *PLoS One* 12:e0175355, 2017.

A02 計画(安友班)計 8 件

- ◎▲Ishifune C, Tsukumo SI, Maekawa Y, Hozumi K, Chung DH, 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.* 17(5):e3000262, 2019.
- Saito Y, Respatika D, Komori S, Washio K, Nishimura T, Kotani T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Kaneko Y, Yui K, Yasutomo K, Nishigori C, Nojima Y, Matozaki T. SIRP α (+) dendritic cells regulate homeostasis of fibroblastic reticular cells via TNF receptor ligands in the adult spleen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114:E10151-60, 2017.
- Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jussofie J, Soehnlein O, Duchene J, Briseño CG, Ramasamy SK, Krishnasamy K, Limbourg A, Kapanadze T, Ishifune C, Hinkel R, Radtke F, Strobl LJ, Zimmer-Strobl U, Napp LC, Bauersachs J, Haller H, Yasutomo K, Kupatt C, Murphy KM, Adams RH, Weber C, Limbourg FP. Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signaling. *Nat. Commun.* 7:12597, 2016.
- Maekawa Y, Ishifune C, Tsukumo S, Hozumi K, Yagita H, *Yasutomo K. Notch controls the survival of memory CD4⁺ T cells by regulating glucose uptake. *Nat. Med.* 21:55-61, 2015.
- Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, *Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J. Exp. Med.* 211:2385-96, 2014.

A02 計画(山崎班)計 46 件

- ◎▲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.
- ▲Nagata M, Izumi Y, Ishikawa E, Kiyotake R, Doi R, Iwai S, Omahdi Z, Yamaji T, Miyamoto T, Bamba T,

- *Yamasaki S. Intracellular metabolite β -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 114:E3285-94, 2017.
3. ◎▲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.* 7:12756, 2016.
 4. ◎▲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, *Yamasaki S. C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidyl-Inositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. *Immunity* 45:1245-57, 2016.
- A01 公募(白崎班)計 5 件**
1. Kamatani T, Fukunaga K, Miyata K, Shirasaki Y, Tanaka J, Baba R, Matsusaka M, Kamatani N, Moro K, Betsuyaku T, Uemura S. Construction of a system using a deep learning algorithm to count cell numbers in nanoliter wells for viable single-cell experiments. *Sci. Rep.* 7:16831, 2017.
- A01 公募(佐藤班)計 18 件**
1. ▲Sato S, Hatano K, Tsushima M, *Nakamura H. 1-Methyl-4-aryl-urazole (MAUra) labels tyrosine in proximity to ruthenium photocatalysts. *Chem. Commun. (Camb)*. 54:5871-4, 2018.
 2. ▲Tsushima M, Sato S, Nakamura H. Selective purification and chemical labeling of a target protein on ruthenium photocatalyst-functionalized affinity beads. *Chem. Commun (Camb)*. 53:4838-41, 2017.
- A01 公募(井上班)計 14 件**
1. ◎▲Watanabe H, Inaba Y, Kimura K, Matsumoto M, Kaneko S, Kasuga M, *Inoue H. Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein. *Nat. Commun.* 9:30, 2018.
 2. ◎Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, *Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 61:1343-56, 2015.
- A01 公募(米原班)計 1 件**
1. ◎Shibata T, Fujita Y, Ohno H, Suzuki Y, Hayashi K, Komatsu KR, Kawasaki S, Hidaka K, Yonehara S, Sugiyama H, Endo M, *Saito H. Protein-driven RNA nanostructured devices that function in vitro and control mammalian cell fate. *Nat. Commun.* 8:540,2017.
- A01 公募(山本班)計 4 件**
1. ▲Sasai M, Sakaguchi N, Ma JS, Nakamura S, Kawabata T, Bando H, Lee Y, Saitoh T, Akira S, Iwasaki A, Standley DM, Yoshimori T, *Yamamoto M. Essential role for GABARAP autophagy proteins in interferon-inducible GTPase-mediated host defense. *Nat. Immunol.* 18:899-910, 2017.
 2. ▲Man SM, Karki R, Sasai M, Place DE, Kesavardhana S, Temirov J, Frase S, Zhu Q, Malireddi RKS, Kuriakose T, Peters JL, Neale G, Brown SA, Yamamoto M, Kanneganti TD. IRGB10 Liberates Bacterial Ligands for Sensing by the AIM2 and Caspase-11-NLRP3 Inflammasomes. *Cell* 167:382-96.e17, 2016.
- A01 公募(谷口班)計 4 件**
1. Okumura T, Takeda K, Kuchiki M, Akaishi M, Taniguchi K, Adachi-Yamada T. GATAe regulates intestinal stem cell maintenance and differentiation in Drosophila adult midgut. *Dev. Biol.* 410:24-35, 2016.
- A01 公募(今井班)計 7 件**
1. ◎▲Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Sato N, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Numata T, Mori S, Asano H, Ymashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Iwamoto T, Imai H, Kuwano K. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat. Commun.* 2019, in press
- A01 公募(小池班)計 30 件**
1. Tsuboyama K, Koyama-Honda I, Sakamaki Y, Koike M, Morishita H, Mizushima N. The ATG conjugation systems are important for degradation of the inner autophagosomal membrane. *Science* 354:1036-41, 2016.
- A01 公募(佐々木班)計 3 件**
1. Fujita H, Tokunaga A, Shimizu S, Whiting AL, Aguilar-Alonso F, Takagi K, Walinda E, Sasaki Y, Shimokawa T, Mizushima T, Ohki I, Ariyoshi M, Tochio H, Bernal F, Shirakawa M, Iwai K. Cooperative Domain Formation by Homologous Motifs in HOIL-1L and SHARPIN Plays A Crucial Role in LUBAC Stabilization. *Cell Rep.* 23:1192-204, 2018.
- A01 公募(瀬川班)計 5 件**
1. ▲Segawa K, Yanagihashi Y, Yamada K, Suzuki C, Uchiyama Y, Nagata S. Phospholipid flippases enable precursor B cells to flee engulfment by macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 115:12212-7, 2018.
 2. Yanagihashi Y, Segawa K, Maeda R, Nabeshima YI, Nagata S. Mouse macrophages show different requirements for phosphatidylserine receptor Tim4 in efferocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 114:8800-5, 2017.
- A01 公募(武田班)計 7 件**
1. Kamiyama M, Shirai T, Tamura S, Suzuki-Inoue K, Ehata S, Takahashi K, Miyazono K, Hayakawa Y, Sato T, Takeda K, Naguro I, Ichijo H. ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets. *Cell Death Differ.* 24:2066-76, 2017.
- A01 公募(上岡班)計 3 件**
1. Konagaya Y, Terai K, Hirao Y, Takakura K, Imajo M, Kamioka Y, Sasaoka N, Kakizuka A, Sumiyama K, Asano T, *Matsuda M. Highly Sensitive FRET Biosensor for AMPK Exhibits Heterogeneous AMPK Responses among Cells and Organs. *Cell Rep.* 21:2628-38, 2017.

A02 公募(阿部班)計 4 件

1. Sakai A, Shimomura Y, Ansai O, Saito Y, Tomii K, Tsuchida Y, Iwata H, Ujiie H, Shimizu H, Abe R. Linagliptin-associated bullous pemphigoid that was most likely caused by IgG autoantibodies against the midportion of BP180. *Br. J. Dermatol.* 176:541-3, 2017.

A02 公募(渋谷班)計 31 件

1. *Shibuya A, Shibuya K. Exploring the Gut Fungi-Lung Allergy Axis. *Cell Host Microbe* 24:755-7, 2018.
2. Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, Nakazawa Y, Totsuka N, Miki H, Iino S, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, *Shibuya A. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat. Immunol.* 17:441-50, 2016.

A02 公募(植松班)計 22 件

1. ▲Takemura N, Kurashima Y, Mori Y, Okada K, Ogino T, Osawa H, Matsuno H, Aayam L, Kaneto S, Park EJ, Sato S, Matsunaga K, Tamura Y, Ouchi Y, Kumagai Y, Kobayashi D, Suzuki Y, Yoshioka Y, Nishimura J, Mori M, Ishii KJ, Rothenberg ME, Kiyono H, Akira S, *Uematsu S. Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 10:eaan0333, 2018.
2. Goto Y, Uematsu S, *Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat. Immunol.* 17:1244-51, 2016.

A02 公募(伊藤班)計 10 件

1. ▲*Itoh T. Stem/progenitor cells in liver regeneration. *Hepatology* 64:663-8, 2016.
2. Kaneko K, Kamimoto K, Miyajima A, *Itoh T. Adaptive remodeling of the biliary architecture underlies liver homeostasis. *Hepatology* 61:2056-66, 2015.

A02 公募(菅波班)計 15 件

1. ▲Itoh M, *Suganami T, Kato H, Kanai S, Shirakawa I, Sakai T, Goto T, Asakawa M, Hidaka I, Sakugawa H, Ohnishi K, Komohara Y, Asano K, Sakaida I, Tanaka M, *Ogawa Y. CD11c+ resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2:pil 92902, 2017.

A02 公募(宝田班)計 7 件

1. ▲*Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, Okitani N, Nishiuchi T, Aida Y, Kamide T, Hattori T, Ishii H, Tamatani T, Le TM, Roboon J, Kitao Y, Matsuyama T, Nakada M, Hori O. N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia. *Glia* 66:1432-46, 2018.

A02 公募(久本班)計 12 件

1. ▲*Hisamoto N, Tsuge A, Pastuhov SI, Shimizu T, Hanafusa H, *Matsumoto K. Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration. *Nat. Commun.* 9:3099, 2018.

A02 公募(齊藤班)計 9 件

1. ▲Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, *Akira S, Saitoh T. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114:2681-6, 2017.
2. ▲*Saitoh T, Akira S. Regulation of inflammasomes by autophagy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 138:28-36, 2016.

A02 公募(河合班)計 9 件

1. ▲*Kawasaki T, Ito K, Miyata H, Akira S, *Kawai T. Deletion of PIKfyve alters alveolar macrophage populations and exacerbates allergic inflammation in mice. *EMBO J.* 36:1707-18, 2017.

A02 公募(鎌田班)計 13 件

1. ◎Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Kamei H, Hakuno F, Luan J, Duan C, Saeki Y, Tanaka K, Iemura S, Natsume T, Chida K, Nakatsu Y, Kamata H, Asano T, *Takahashi S. Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signaling and mitogenic activity. *Nat. Commun.* 6:6780, 2015.

A02 公募(仲矢班)計 8 件

1. ◎▲*Nakaya M, Watari K, Tajima M, Nakaya T, Matsuda S, Ohara H, Nishihara H, Yamaguchi H, Hashimoto A, Nishida M, Nagasaka A, Horii Y, Ono H, Iribe G, Inoue R, Tsuda M, Inoue K, Tanaka A, Kuroda M, Nagata S, Kurose H. Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 127:383-401, 2017.

A02 公募(澤本班)計 18 件

1. ◎▲Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawae T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury. *Cell Stem Cell* 22:128-37, 2018.
2. ▲Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, *Sawamoto K. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci. Adv.* 4:eaav0618, 2018.

A02 公募(七田班)計 14 件

1. ◎▲*Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, *Yoshimura A. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat. Med.* 23:723-32, 2017.

A02 公募(反町班)計 4 件

1. Kobayashi T, Tsutsui H, Shimabukuro-Demoto S, Yoshida-Sugitani R, Karyu H, Furuyama-Tanaka K, Ohshima D, Kato N, Okamura T, *Toyama-Sorimachi N. Lysosome biogenesis regulated by the amino-acid transporter SLC15A4

is critical for functional integrity of mast cells. *Int. Immunol.* 29:551-66, 2017.

A02 公募(青木班)計 2 件

1. Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, Uwamizu A, Yamashita K, Hirata K, Yoshida M, Tanaka Y, Kato HE, Nakada-Nakura Y, Otani Y, Nishizawa T, Doi T, Ohwada T, Ishitani R, *Aoki J, *Nureki O. Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid receptor LPA₆. *Nature* 548:356-60, 2017.
2. Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, Hirota Y, Fujii T, Tsuchiya S, Taketomi Y, Sugimoto Y, Murakami M, Arita M, Kurano M, Ikeda H, Yatomi Y, Chun J, *Aoki J. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA(3) signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *EMBO J.* 36:2146-60. 2017.

A02 公募(小田班)計 3 件

1. ▲Wang Y, *Nakahashi-Oda C, Okayama Y, *Shibuya A. Autonomous regulation of immunoglobulin E-mediated mast cell degranulation and immediate hypersensitivity reaction by an inhibitory receptor CD300a. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, in press.

A02 公募(榎本班)計 1 件

1. Enomoto M, Siow C, *Igaki T. Drosophila As a Cancer Model. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1076:173-94, 2018.

A02 公募(竹原班)計 1 件

1. ▲Saito Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN- β signaling pathway. *Cell Death Differ.* 26:470-86, 2019.

A02 公募(北浦班)計 12 件

1. Takamori A, Izawa K, Kaitani A, Ando T, Okamoto Y, Maehara A, Tanabe A, Nagamine M, Yamada H, Uchida S, Uchida K, Isobe M, Hatayama T, Watanabe D, Ando T, Ide T, Matsuzawa M, Maeda K, Nakano N, Tamura N, Ikeda K, Ebihara N, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, *Kitaura J. Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143:1231-5.e12, 2019.

<主な新聞掲載>

A01 計画(中野班) Piao X. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 日本経済新聞電子版 (2018年3月27日)

A02 計画(山崎班) Imai T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 共同通信、他 (2018年12月15日)

A01 公募(佐藤班) Kikuchi S. et al. *J. Control Release* 日本経済新聞 (2018年11月5日)

A02 公募(菅波班) Itoh M. et al. *JCI INSIGHT* 日本経済新聞電子版、他 (2017年11月16日)

A02 公募(久本班) Hisamoto N. et al. *Nat. Commun.* 共同通信、他 (2018年8月6日)

A02 公募(仲矢班) Nakaya M et al. *J. Clin. Invest.* 読売新聞、他 (2016年12月6日)

A02 公募(澤本班) Kaneko N. et al. *Sci. Adv.* 日本経済新聞、他 (2018年12月13日)

<受賞>

3名の班員が文部科学大臣表彰を受け、さらに種々な財団、学会より学会賞、奨励賞、ポスター賞など16名が受賞した。

<アウトリーチ活動>

講演・公開講座・体験実習、サイエンスカフェなど計59件、展示12件、新聞報道32件、テレビ報道5件、プレスリリース等Web記事掲載19件、広報誌・パンフレットの発行を5件行った。具体例を以下に記載した。

- ・平成26年10月；内容、領域紹介パンフレット「細胞死の秘密」発行；部数、2000部；担当、須田(計画班)
- ・毎年1-3月頃；内容、ニュースレター発行 (<http://www.dying-code.jp/newsletter/>)；担当、安友(計画班)
- ・毎年8月頃；内容、免疫学会主宰体験型イベント「免疫ふしぎ未来2015」で展示；場所、日本科学未来館；対象、一般市民(入場者2000名以上)；担当、中野(計画班)ら
- ・平成26年8月7日；内容、教育講演、総合討論；場所、日本生物教育会第69回全国大会・福岡大会；対象、高校生物学教員(60名程度)；担当、山崎(計画班)
- ・平成27年度6月6日；内容、市民講座；場所、八王子市学園都市センターイベントホール；対象、一般市民(約50名)；担当、田中正人(計画班)
- ・平成29年7月23日；内容、公開講座；場所、大田区産業プラザPiO；対象、一般市民(約50名)；担当、中野、田中正人、安友(いずれも計画班)
- ・平成31年1月17日；内容、第7回都民講座「脳卒中の世紀」にて講演；場所、一橋講堂；対象、一般市民(約250名)；担当、七田(公募班)

<領域主催国際シンポジウム>

- ・ Japan Australia Meeting on Cell Death, WEHI, Melbourne 2015. 10. 162名参加(国内22名、海外140名)
- ・ Australia-Japan Meeting on Cell Death 東京大学 2018. 5. 148名参加(国内116名、海外32名)

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域では、死細胞が発信するメッセージ（ダイニングコード）とその役割の解明を通して“生体情報発信体としての死細胞”という新たなパラダイムを構築することを目指してきた。その目的のために、計画班および公募班はA01「多様な死細胞の分子構造と生体内での捕捉」とA02「細胞死を起点とする生体反応とその異常」の2つのサブテーマに分かれ、それぞれが得意とする分野で成果を上げるとともに、不得意とするところを領域内共同研究で補う形で細胞死研究の底上げを図ってきた。A01では主に多様な細胞死の分子レベルでの定義や実行機構の解明をはじめ、各細胞死をマウス生体内で特異的に検出するシステムの構築や、各細胞死に特異的な遺伝子の欠損マウスの作製や阻害剤の開発を通して、個々の細胞死の生理的・病理的役割の解明を目指した。A02では多様な死細胞を起点とするシグナルを探索・同定し、それらのシグナルの生成機構およびそれぞれの因子が担う免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答を明らかにすることで、疾患の発症機構の解明や診断・治療法確立への応用を目指した。

研究組織

【A01】多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉

計画：須田（パイロトーシス）山口（細胞死の生体内可視化・検出）
袖岡（細胞死制御化合物）中野（ネクロトーシス）
公募：米原（カスパーゼ）谷口（選択的細胞死）小池（核の分解）
白崎（1細胞イメージング）佐藤（活性酸素誘導性細胞死）
今井（脂質酸化依存的新規細胞死）瀬川（リン脂質の膜動態）
佐々木（IL1 β 産生機構）武田（マクロファージの細胞死機構）
今井（脂質酸化依存的新規細胞死）山本（細菌含有膜破壊）
井上（統合的ストレス応答）上岡（好中球細胞外トラップ）



【A02】細胞死を起点とする生体応答とその異常

計画：田中正人（マクロファージによる免疫応答）安友（ヒト遺伝性疾患）
山崎（内因性糖脂質アジュバント）田中稔（肝幹細胞による再生）
公募：阿部（重症薬疹）渋谷（粘膜上皮の炎症）植松（放射線腸障害）澤本（ニューロン再生）
久本（軸索切断）竹原（脂肪性肝疾患）宝田（網膜神経細胞死）榎本（創傷治癒制御）
河合（癌細胞への自然免疫応答）齊藤（免疫調節因子の放出機序）青木（リゾリン脂質）
仲矢（死細胞貪食と線維化）鎌田（細胞内小胞輸送）小田（貪食シグナル制御）
伊藤（組織幹／前駆細胞）反町（リソソーム不安定化）北浦（パイロトーシス関連疾患）
七田（脳梗塞後の神経修復）菅波（組織破壊・修復制御）

領域班会議における各班の研究発表や後述する総括班研究支援事業を通じて、それぞれが保有する遺伝子改変マウスや化合物、生体試料や技術などの情報共有を積極的に行なうことにより、領域内での共同研究の促進を図った。その結果、研究期間内に計69件の共同研究が行われ、そのうちの30件については論文として成果発表を行なうことができた。以下に代表的な領域内共著論文を列挙する。また、誌上発表した30件以外にも、現在論文作成中または投稿中のものが9件あり、この後も続々と共同研究の成果が論文化されていくことが見込まれる。さらに、技術や試料等に関する情報交換が行われ共同研究の前段階にあるものも12件あり、現時点においても新たな領域内共同研究が開始されつつある。

A01 多様な細胞死の分子機構と生体内での捕捉

1. 須田（計画）—山口（計画）カスパーゼ1誘導性のアポトーシスの発見 (Tsuchiya et al. Nat Commun. 2019)
2. 安友（計画）—中野（計画）—山崎（計画）Notchによるフリッパーゼ発現制御を介した細胞膜リン脂質の不対象性と上皮内TCR $\alpha\beta^+$ CD8 α^+ T細胞数の制御機構の解明 (Ishifune C et al. PLoS Biol. 2019)
3. 山口（計画）—白崎（公募）マクロファージのネクロトーシス阻害による関節炎抑制に関わるA20の機能解析 (Polykratis A et al. Nat Cell Biol. 2019)
4. 中野（計画）—白崎（公募）—山口（計画）FRETバイオセンサーの開発に基づく二相性のDAMPs放出機構の発見 (Murai S et al. Nat Commun. 2018)
5. 中野（計画）—及川（計画・分担）—大村谷—（計画・分担）—田中（正）（計画）—田中（稔）（計画）ミエロイド細胞の消失に起因する肝炎増悪と血中ヒストンH3上昇機構の解明 (Piao X et al. Hepatology 2017)
6. 袖岡（計画）—荒川（計画・分担）—田中（正）（計画）エーテル結合型過酸化リン脂質による好中球細胞外トラップ形成の促進作用の解明 (Yotsumoto S et al. Sci Rep. 2017)
7. 齊藤（公募）—山本（公募）インターフェロン誘導性GTPaseを介した生体防御におけるGABARAPオートファジーたんぱく質の機能の解明 (Sasai M et al. Nat Immunol. 2017)
8. 齊藤（公募）—河合（公募）ミトコンドリア障害によるTCDD誘導性ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼを介した抗ウイルス応答促進機構の解明 (Kozaki T et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017)

A02 細胞死を起点とする生体応答とその異常

1. 田中（稔）（計画）—中野（計画）—今井（公募）非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の発症におけるフェロトーシス関与の解明 (Tsurusaki et al. Cell Death Dis. In press)
2. 山崎（計画）—宮本（計画・分担）リポタイコ酸の膜アンカーを介したA群溶血レンサ球菌の免疫回

避機構の解明 (Imai T et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018)

3. 田中(正) (計画) —大村谷 (計画・分担) 組織傷害からの修復過程における免疫調節性 Ym1 陽性 Ly6C 強陽性単球の機能解析 (Ikeda N et al. Sci Immunol. 2018)

4. 田中 (稔) (計画) —大村谷 (計画・分担) ルテラン/BCAM による肝再生過程における胆管リモデリングの制御機構の解明 (Miura Y et al. Elife. 2018)

5. 菅波 (公募) —田中 (正) (計画) 非アルコール性脂肪性肝炎の肝細胞死誘導性線維化における CD11c 陽性マクロファージの機能解析 (Itoh M et al. JCI Insight. 2017)

6. 山崎 (計画) —大村谷 (計画・分担) プロテインキナーゼ D による SHP-1 リン酸化を介した胸腺細胞の正の選択機構の解明 (Ishikawa E et al. Nat Commun. 2016)

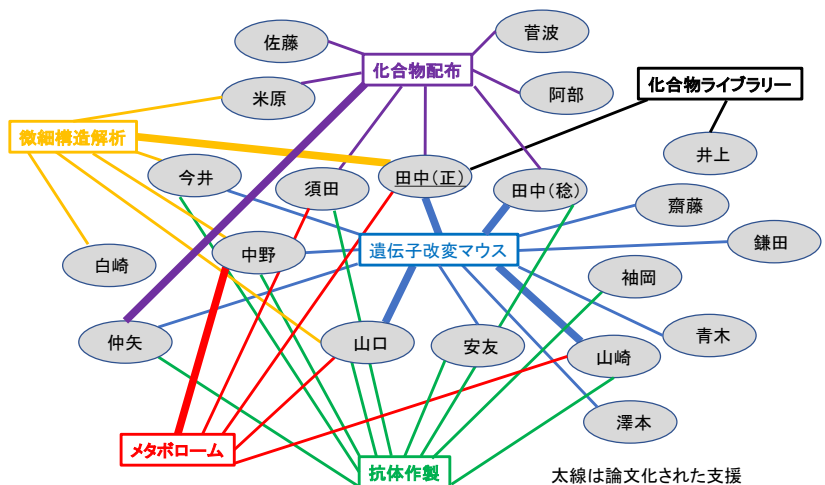
7. 山崎 (計画) —宮本 (計画・分担) —大村谷 (計画・分担) —山本 (公募) C 型レクチン受容体 DCAR を介した結核菌のホスファチジルイノシトールマンノシドの認識による免疫応答活性化機構の発見 (Toyonaga K et al. Immunity. 2016)

8. 山崎 (計画) —田中 (正) (計画) Dectin-2 がマイコバクテリウムのリポアラビノマンナン受容体であることの発見 (Yonekawa A et al. Immunity. 2014)

上記の共同研究を加速させる要因となった本領域の取組みとして総括班研究支援事業が挙げられる。総括班研究支援事業とは、計画班、公募班を含めた全班員を対象に、解析技術やマテリアル等のサポートを行うことで、計画班-公募班間の研究の活性化を図ろうとする試みである。電子顕微鏡による微細構造の解析支援については、荒川 (計画・分担) らが中心となり、公募班 3 件を含む計 6 件について解析を行なった実績があり、その成果は共同研究として 1 件が論文化され、もう 1 件は投稿準備中の段階にある。また、2 万種類の化合物ライブラリーの提供も 3 件行っており、そのうちの 1 件については 39 種類の陽性候補化合物の絞り込みを終えており、今後論文化が期待できる。また、メタボローム解析支援では、及川 (計画・分担) らが中心となり、のべ 18 件で計 364 サンプルの解析を終えており、2 件が共同研究として論文化され、1 件が現在論文執筆中である。また、細胞死の抑制剤や誘導剤などの化合物の配布については、袖岡ら (計画班) らが中心となって 5 つの公募班を含む計 10 班に対してのべ 26 件の化合物の提供を行ない、そのうち 1 件については共同研究として論文化されている。また、抗体の作製支援では、ELISA, FACS, IP-ウエスタン, 免疫染色, 中和抗体など、各班の要望に応える形で 21 件の抗原分子に対して抗体作製が行われ、領域内での研究推進に貢献した。そのうちの 1 件がすでに論文発表されており、今後、順次論文化されていくことが予想される。さらに特筆すべきは、遺伝子改変マウスの提供支援である。ノックアウトマウス、ノックインマウス、トランスジェニックマウス等の遺伝子改変マウスは基礎研究の分野においては重要な解析手法となるが、本領域では大村谷 (計画・分担) らが中心となり、実に 54 の遺伝子を対象とした変異マウスを 7 つの公募班を含む計 14 の研究施設に対して提供し、研究の推進に貢献した。そのうちの 47 件については本領域が立ち上がったのちに各研究者の要望に応える形で作製された遺伝子改変マウスであり、6 件についてはすでに共同研究論文として成果発表がなされている。

「肝細胞死共同プロジェクト」では肝臓という一つの臓器を対象を絞り、細胞死機構、死細胞処理、炎症、修復、再生研究を専門とするメンバーが協力することで、肝疾患における細胞死がその後の病態や生体応答にどのような影響を及ぼすのかを統合的に理解することを目指した。その結果、劇症肝炎では、ミエロイド細胞による死細胞処理の重要性およびダイニングコード、ヒストン H3 の上昇機構を明らかにした (上記 A01-5)。また、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) では、その発症の引き金となる肝細胞死にフェルトーシスが関与することを世界で初めて明らかにすることができた (A02-1)。また、NASH 発症後の肝線維化に CD11c 陽性マクロファージが重要な役割を果たすことを明らかにした (A02-5)。さらに、肝細胞傷害後と胆管傷害後で異なる肝再生の様式を制御する分子メカニズムを明らかにした (A02-4)。これらの論文は、本領域に属する複数の専門家が得意とする部分を担当する形で構成されており、肝細胞死共同プロジェクトのコンセプトを実践することで得られた成果と言える。

研究支援事業を介した共同研究の関連図



8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

本研究領域の総括班は、領域内研究効率的な進展を目的として、研究支援活動を行った。研究資材と、種々の解析技術を領域全体で共有することにより、研究費の効果的な使用と共同研究の推進にも役立てた。

1. メタボローム解析（担当：及川）件数 18 件

新規細胞死を伴う各種疾患モデルマウスの血清や各種死細胞の培養上清のメタボライトを CE-MS を用いてメタボローム解析を行った。

2. 超微形態解析（担当：荒川）件数 6 件

各種疾患モデルで見られる各種細胞死や、培養細胞に誘導した新規細胞死について、透過型電子顕微鏡を用いて微細構造の解析を行った。

3. モノクローナル抗体作製（担当：田中正）件数 21 件

依頼者が目的の抗原（抗原発現細胞、ペプチド、精製タンパク等）を調製して供給し、担当者がこれを用いて、動物への免疫、ハイブリドーマ作製およびスクリーニングを行った。

4. 遺伝子改変マウス作製と供給（担当：大村谷）件数 作製 47 件, 供給 7 件

CRISPR/Cas9 システムを用いて、ノックアウトマウス・ノックインマウスの作製を行った。また、領域研究者の所有する細胞死研究関連のマウスの凍結胚バンク（現在 52 系統を所有）を樹立して、その情報を領域内で共有し、リクエストに応じてマウスを供給した。

5. ケミカルスクリーニング（担当：荒川）件数 3 件

細胞死の制御や細胞死関連の現象を制御する低分子化合物の探索を支援した。担当者が、スクリーニング法の樹立から実施までを依頼者と相談の上、実施した。

6. 細胞死制御の低分子化合物供給（担当：袖岡、闖闖）件数 26 件

細胞死シグナルの解析に供する目的で、ターゲットが既知の細胞死抑制剤（34 種類）および誘導剤（28 種類）を整備し、要請に応じて分与した。

これらの研究支援を活用した主な研究成果を以下に示す。

1. Depletion of myeloid cells exacerbates hepatitis and induces an aberrant increase in histone H3 in mouse serum. Piao X, Ohmuraya M, Oikawa A, Tanaka M, *Nakano H, et al. Hepatology 2016.
2. Short form FLICE-inhibitory protein promotes TNF α -induced necroptosis in fibroblasts derived from CFLARs transgenic mice. Shindo R, Ohmuraya M, *Nakano H, et al. BBRC 2016
3. C-Type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-Inositol mannosides to promote a Th1 response during infection. Toyonaga K, Ohmuraya M, Miyamoto T, *Yamasaki S, et al. Immunity 2016
4. Protein kinase D regulates positive selection of CD4+ thymocytes through phosphorylation of SHP-1. Ishikawa E, Kosako H, Yasuda T, Ohmuraya M, *Yamasaki S, et al. Nat Commun. 2016
5. Novel method to rescue a lethal phenotype through integration of target gene onto the X-chromosome. Sakata K, Nakano H, *Ohmuraya M, et al. Sci Rep. 2016
6. Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction. *Nakaya M et al. J Clin Invest. 2017
7. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. Yotsumoto S, Dodo K, Sodeoka M, Arakawa S, *Tanaka M, et al. Sci Rep. 2017
8. Generation of and characterization of anti-IL-11 antibodies using newly established Il11-deficient mice. Deguchi Y, Asano K, Ohmuraya M, Tanaka M, *Nakano H, et al. BBRC. 2018
9. Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration. Miura Y, Ohmuraya M, *Tanaka M et al. Elife 2018
10. Emergence of immunoregulatory Ym1+Ly6Chi monocytes during recovery phase of tissue injury. Ikeda N, Asano K, Ohmuraya M, *Tanaka M, et al. Sci Immunol. 2018
11. A murine model of acute lung injury identifies growth factors to promote tissue repair and their biomarkers. Kurosawa T, Oikawa A, *Nakano H, et al. Genes Cells 2019

・研究費の使用状況 ((1), (2), (3) を合わせて3ページ以内)

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
26	蛍光顕微鏡	キーエンス BZ-700	1	7,423,920	7,423,920	国立国際医療研究センター
	ガスクロマトグラ フ質量分析計	(株)島津製作所 GCMS-QP2010 SE	1	6,922,800	6,922,800	九州大学
	蛍光顕微鏡	キーエンス BZ-X700	1	5,799,600	5,799,600	東京薬科大学
	フローサイトメー ター	ベックマンコールタ ー Gallious3L 10C	1	5,670,000	5,670,000	九州大学
	フローサイトメー ター	ベックマンコールタ ー CytoFLEX system	1	4,860,000	4,860,000	徳島大学
	Amasham Imager 600 システム	GE ヘルスケア・ジャ パン (株)	1	4,411,800	4,411,800	東邦大学
	27	マルチスタックモ ジュール一式	BZ-H3XD KEYENCE	1	4,590,000	4,590,000
超低温フリーザー		MDF-C2156VA-PJ	1	2,808,000	2,808,000	東京薬科大学
フローサイトメー ター CytoFLEX ア ップグレード		ベックマン・コール ター B53013	1	2,376,000	2,376,000	徳島大学
28		Server 一式(共用)	Dell Power Edge R730xd	1	2,991,600	2,991,600 (600,000)
	Thermal Cycler Real Time 3	タカラバイオ TP970		2,484,000	2,484,000	兵庫医科大学
29	倒立顕微鏡システ ム Dmi8	AFC マルチタイリン グ仕様 ライカマイ クロシステムズ	1	6,588,000	6,588,000	北海道大学
	405nm レーザーア ップグレードキッ ト	BD FACSVerse2レーザ ー6カラーモデル用	1	5,049,000	5,049,000	東京薬科大学
30	蛍光顕微鏡 BZ-700 用モジュール	BZ-H3XD	1	3,888,000	3,888,000	東京薬科大学
	動物用臨床化学分 析装置 一式	富士ドライケム NX-500 s V	1	2,268,000	2,268,000	東京薬科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成26年度】

・旅費

1. 免疫記憶-ワクチン国際研究会（アメリカ、サンディエゴ）に参加（徳島⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）674,730円 安友班

・人件費・謝金

1. テクニカルスタッフの雇用 5,224,897円 袖岡班
2. ポスドク等研究支援者の雇用（3名）3,523,067円 須田班
3. プロジェクト研究者の雇用 3,031,984円 田中正班

・その他

1. 動物飼育管理費 1,628,550円 山口班
2. アジレント社製マイクロアレイ受託解析サービス 1,382,400円 田中正班
3. 次世代シーケンス受託解析 8式 1,295,000円

【平成27年度】

・旅費

1. Japan Australia Meeting on Cell Death（オーストラリア、メルボルン）に9名参加（東京、名古屋、徳島⇄メルボルンの交通費、宿泊費）1,768,960円 総括班

2. Japan Australia Meeting on Cell Death（オーストラリア、メルボルン）に2名参加（東京⇄メルボルンの交通費、宿泊費）797,800円 袖岡班

3. 新学術領域研究「酵素生物学・ダイニングコード」合同若手会議（千葉）に43名参加（宿泊費）614,000円 総括班

・人件費・謝金

1. ポスドク等研究支援者の雇用（3名）4,894,835円 須田班
2. 博士研究員の雇用 4,120,710円 中野班
3. テクニカルスタッフの雇用 3,991,420円 袖岡班
4. 特任助教の雇用・退職金 3,535,049円 須田班
5. 技術員の雇用 3,364,360円 中野班
6. 技術補佐員の雇用 3,245,923円 総括班

・その他

1. 動物飼育料 3,624,472円 安友班
2. 遺伝子改変マウスの飼育委託業務 2,373,187円 田中正班
3. ダイニングコードニュースレター Vol.2 作成・送付費用 385,949円 総括班
4. 会場費施設利用一式（新学術領域研究「酵素生物学・ダイニングコード」合同若手会議）240,840円 総括班

【平成28年度】

・旅費

1. 新学術領域研究「ダイニングコード・細胞競合」合同若手WS（大阪）に45名参加（宿泊費）688,000円 総括班

2. Cell Death, Cell Stress and Metabolism Conference（メキシコ、カンクン）に参加、Utah大学 Kayoko Tao 博士と研究打ち合わせ（徳島→メキシコ、カンクン→アメリカ、ソルトレイク→徳島の交通費、宿泊費）670,800円 安友班

・人件費・謝金

1. ポスドク等研究支援者の雇用（4名）7,035,807円 須田班
2. 特任研究員（2名）の雇用 6,704,470円 田中稔班
3. テクニカルスタッフの雇用 5,648,790円 袖岡班
4. 技術補佐員の雇用 3,357,720円 総括班
5. 技術員の雇用 3,276,930円 中野班
6. 技術補佐員の雇用 3,237,696円 総括班
7. 技術補佐員の雇用 3,017,883円 総括班

・その他

1. 動物飼育料 2,790,578円 安友班
2. 遺伝子改変マウスの飼育委託業務 2,280,487円 田中正班
3. Human Exome 解析 13式 2,106,000円 安友班
4. 会場費施設利用一式（新学術領域「ダイニングコード・細胞競合」合同若手WS）350,722円 総括班

5. 会場費施設利用一式（新学術領域 第2回班会議）303,759円 総括班

【平成29年度】

・旅費

1. Keystone Symposia Conference The Resolution of Inflammation in Health and Disease（イギリス、ダブリン）に出席（徳島⇄イギリス、ダブリンの宿泊費、交通費）782,650円 安友班

2. 新学術領域 第3回領域班会議（熊本）に9名参加（東京、大阪⇄熊本の交通費、宿泊費）574,046円 総括班

・人件費・謝金

1. テクニカルスタッフの雇用 5,784,326円 袖岡班

2. 特任研究員の雇用 5,216,547円 田中稔班

3. ポスドク等研究支援者の雇用（2名） 4,643,710円 須田班

4. 技術補佐員雇用 4,256,691円 総括班

5. 博士研究員の雇用 4,125,650円 中野班

6. 技術補佐員、事務補佐員の雇用 3,873,828円 山崎班

7. 技術補佐員の雇用 3,388,680円 総括班

8. 技術員の雇用 3,260,600円 中野班

・その他

1. 遺伝子改変マウスの飼育委託業務 5,296,159円 田中正班

2. 動物飼育料 4,590,029円 安友班

3. 遺伝子改変マウスの作製及び供給 3,065,400円 総括班

4. 遺伝子改変マウス作成等 2件 1,261,050円 安友班

5. DNA解析分析費 1,198,800円 中野班

6. 動物実験施設利用料 1,150,029円 須田班

7. 会場費施設利用一式（新学術領域 第3回領域班会議）203,960円

【平成30年度】

・旅費

1. Australia-Japan Young Researcher Meeting on Cell Death（東京）に21名出席（オーストラリア⇄東京の交通費、宿泊費）3,116,033円 国際支援

2. Grand Summit Hotel Gordon Research Conference（アメリカ ボストン）に3名参加（東京⇄ボストンの交通費、宿泊費）1,045,929円 国際支援

3. 研究者派遣（カナダ トロント大学 期間：1ヶ月）（東京⇄トロントの交通費、滞在費）1,090,042円 国際支援

4. 第4回免疫記憶-ワクチン国際研究会（アメリカ、サンディエゴ）に参加（徳島⇄アメリカ、サンディエゴの交通費、宿泊費）774,190円 安友班

・人件費・謝金

1. テクニカルスタッフの雇用 5,371,318円 袖岡班

2. 技術補佐員雇用 4,255,520円 総括班

3. 博士研究員の雇用 4,115,800円 中野班

4. 特任研究員、技術補佐員（2名）、事務補佐員（2名）の雇用 4,085,643円、山崎班

5. 技術補佐員の雇用 3,443,877円 総括班

6. ポスドク等研究支援者の雇用（3名）3,210,948円 須田班

7. 技術員の雇用 3,029,420円 中野班

・その他

1. 遺伝子改変マウスの作製及び供給 3,065,400円 総括班

2. FACS Calibur HG 修理 一式、他機械修理点検等 2,851,956円、山崎班

3. 遺伝子改変マウスの飼育委託業務 2,782,534円 田中正班

4. 遺伝子改変マウス作成等 4件 2,522,100円 安友班

5. 会場費施設利用一式、昼食代（ダイニングコード国際シンポジウム Australia-Japan Meeting on Cell Death）664,112円 総括班

6. 会議室使用料、昼食代（新学術領域 第4回領域班会議）551,637円

（3）最終年度（平成30年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1. 疾患における細胞死様式の解明

各種細胞死の分子メカニズムを基盤として作製された特定の細胞死亢進あるいは阻害マウスや、選択的な細胞死阻害剤を駆使することによって、特定の疾患の病理形成に特定の細胞死が関与している例を数多く発見することができた（14ページ参照）。このことは、特定の細胞死の制御が当該疾患の新しい治療法になりうることを示している。例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の発症の引き金となる細胞死はフェルトーシスであることを見出しているが、このことは現在抗酸化剤しか治療法の存在しないNASHを治療するための新たな標的分子の同定につながる可能性がある。また、ヒトの遺伝性疾患である寒冷蕁麻疹症にパイロプトーシスが関与していること、および家族性肺線維症にネクロプトーシス関与していることを見だしており、それぞれの細胞死抑制が疾患治療につながる可能性がある等、医学的な波及効果は大きい。さらに、脂質酸化を共通メカニズムとする複数の細胞死を阻害する一連の化合物の開発にも成功し、この化合物が虚血再灌流障害の治療薬になりうることも示した。これらの知見は、今後、限られた治療法しか存在しない各種疾患の病理を、“細胞死様式”の観点から再解析することで、あらたな治療法開発につながる可能性を示唆している。

2. 新しい研究手法の開発

細胞死イメージング新技術に関しては、アポトーシス、パイロトーシス、ネクロプトーシスのFRETプローブを用いたライブセルイメージング技術の開発に成功した。これらの新技術は、生体内での各種細胞死様式の捕捉に威力を発揮することが期待され、海外を含めた多くの細胞死研究者の注目を集めている。さらに、白崎らの開発した1細胞分泌法という新しい技術を用いることで、死細胞からのダイニングコードの放出を1細胞レベルで可視化することにも成功した。この技術は、死細胞からのダイニングコードの放出の解析に貢献するにもならず、生細胞からのサイトカイン放出の1細胞レベルでの解析など、様々な解析に応用することが可能であり、免疫学などの関連分野への波及効果は非常に大きい。

3. “ダイニングコード”の概念の普及

本研究領域では12ページに示すように、多くのダイニングコードを同定し、その機能を明らかにすることができた。これらの発見により、「ダイニングコード」という造語が、細胞死研究者のみならず、他の研究分野の内外の研究者にも知られるようになる等の“市民権”を獲得し、同時に「死細胞から生体応答が始まる」という新たなコンセプトが広く普及することとなった。さらに、ダイニングコードの受容体、死細胞を貪食したマクロファージの動態、ダイニングコードにより促進される神経軸索再生や線維化などの、ダイニングコードの受け手とその後の応答についても、興味深い知見を蓄積することができ、“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が構築できつつあるとあってよいであろう。

4. ダイニングコードを標的とした治療法の開発

ダイニングコードと生体応答の関連に関する知見が積み上げられるにつれて、特定の細胞死のみならず、ダイニングコードを標的とした治療法の開発も現実的になりつつある。実際に、オンコスタチンM(OSM)や、OSM刺激によりマクロファージで誘導される因子が、肝線維化の有望な治療標的となり得ること、酸化リン脂質が様々な疾患病理への関与が指摘されている好中球細胞外トラップの形成阻害の標的となり得ること、レクチン様受容体に対する内因性リガンドとそのアナログは、ワクチン効果を高めるアジュバントとして有用であること等が示された。今後、更なる検討により、より多くのダイニングコードが治療標的として注目される可能性がある。

最後に、この“ダイニングコード”の概念の国際的な普及には、海外の細胞死研究者が多数参加した、2回の細胞死関連の国際シンポジウムと、海外の細胞死研究者と共同研究を討議するための研究協議会の開催が大きく貢献したことを付記する。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

本領域は、計画班代表者・分担者および公募班の研究代表者45名のうち約1/3にあたる14名が若手研究者（採択時）であったことからわかるように、若手を積極的に採用した。さらに各班の大学院生ポスドクを含む若手研究者育成の取組として、30代（領域開始時）の計画研究代表者が若手支援担当として、若手研究者主体で運営・発表を行う若手会議を2016-18年の各年度、3回にわたり行った。この若手会議は、若手の視野を広げ幅広い研究交流を行うことを目的として、同時期に立ち上がった他領域と合同で二泊三日の合宿形式とした。各回とも若手中心で約100名の参加者を数え、参加者の多様性というスケールメリットを得られただけでなく、各発表の質疑応答の時間も十二分に設定したことが功を奏し、各演題の質疑応答には質問者が列をなすなど大変盛況であった。若手だけの議論に偏らぬよう計画班代表者をはじめPIも多数参加したが、その必要はない程、若手の質の高い活発な議論が目立った。また各回とも国際的に著名な研究者に招待・教育講演を依頼し、宿泊して若手との議論・交流を行っていただいた。さらに最終年度には、国際的にも細胞死研究レベルの高い、オーストラリア細胞死コミュニティとの合同国際シンポジウムの際に、同国の若手大学院生・ポスドク22名を招待し、本領域の若手精鋭19名と合同の国際若手会議を開催した。この施策により若手同士さらには両国のPIたちとの積極的な人的交流を得ることができた。

<若手会議の開催実績>

第一回若手会議 新学術領域「酸素生物学」との合同開催、2016年1月、千葉、参加者100名

第二回若手会議 新学術領域「細胞競合」との合同開催、2017年1月、大阪、参加者97名

第三回若手会議 新学術領域「酸素生物学」との合同開催 2018年1月、仙台、参加者104名

国際若手会議「オーストラリア細胞死コミュニティ」との合同開催 2018年6月、東京、参加者41名

以上の活動が功を奏し、本領域に関わった若手研究者のプロモーションおよび多様なキャリアパスについても以下の成果が得られている。本領域に参画した若手研究者のうち、計画研究代表者1名が期間中に北海道大学教授に就任したのをはじめ、他3名が研究室主宰PI（教授1名、プロジェクトリーダー2名）として独立し研究室を主宰している。さらに准教授・講師クラスへの就任が7名、助教に16名が就任しており、多数の若手のキャリアアップが達成されている。また参画した各班の大学院生10名が学位取得後に海外（アメリカ8名、ドイツ1名、オーストラリア1名）へポスドク研究員として留学しキャリアを積んでいるのに加え、国内ポスドクも多数出ている。これらに加え製薬業界をはじめ産業界にも、本領域の研究に参画した大学院生が多く就職しており産業界にも貢献している。本領域の若手研究者が研究期間の間に受けた表彰は、学会奨励賞、ポスター賞、財団表彰を主として総計100以上にのぼり、それぞれの分野で活躍していることが伺える。また本領域の論文のうち若手が関わったものは140以上にのぼる。このように、多くの若手研究者が本領域の研究活動を通じて育成されたといえる。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

長田重一氏（大阪大学栄誉教授）

「細胞死」は日本の研究者が牽引して来た分野であるが、「新学術研究」のような共同研究を目的とした組織はこれまで存在しなかった。田中正人氏を領域代表として平成26年度からスタートした新学術領域「ダイイングコード」はまさにこの分野にとって待ちに待った組織であった。この領域は8計画研究班、20程度の分担研究班を期待してスタートしたが、初年度分担研究への応募件数は200件を越え、結局5年間でのべ41分担研究計画班がこの領域に参加した。

本学術領域は田中領域代表を中心とした総括班の指導のもと、領域内での意思疎通、共同研究が強く推進された。そして、毎年の領域会議（1泊2日）では活発かつ有意義な討論が進められた。また、総括班内に研究支援班を設立し、モノクローナル抗体作製（21件）、ノックアウトマウスの作製・供給（作製47件、供給7件）、ケミカルスクリーニング（3件）、細胞死制御化合物の合成（26件）、メタボローム解析（9件）、超微形態解析（6件）など多数の支援活動が実施された。

本学術領域の目標はアポトーシス、ネクロプトーシス、パイロトーシス、フェロトーシス、ネトーシスなどと命名された細胞死の分子機構を解析するとともにそれら細胞死の生理的、病理的意義を明らかにしようとするものである。個人研究としてこれらの課題に取り組むことは難しい。本領域は領域会議での討論を通して様々な共同研究を推進してきた。そして、当初の研究計画にそって着実に成果を挙げている。代表的な成果としては、ネクロプトーシス・パイロプトーシスの可視化、様々な細胞死の過程を制御する分子に対するプローブの開発、マウスの発生過程における細胞死の役割、死細胞貪食の分子機構の解明などが挙げられよう。その他にも数多くの論文が領域内の共同研究の成果とし著名な国際誌に発表されている。

日本の細胞死の研究にはある意味で「独創的」、見方をかえれば「井蛙大海を知らず」の傾向が存在した。本領域総括班はこれに取り組み、細胞死の分野で活発に研究を進めているメルボルンWalter Elisa Hall Institute (WEHI)を中心としたオーストラリアのグループと2年毎の国際シンポジウムを企画、成功裏にシンポジウムを終えるばかりでなく、参加者間での数多くの国際共同研究へと発展させた。本領域のキャッチフレーズ「ダイイングコード」はこの領域の研究者による「造語」である。しかし最近では欧米の研究者が「dying code」と発言している。日本の研究の国際化へ向けての総括班の努力は高く評価されるべきであろう。

新学術領域の目標の一つは若手の育成と新しい学術分野の創生である。本領域では若手研究者を積極的に領域会議に出席させるとともに、他分野「他の新学術領域」の若手との交流を目的として若手ワークショップを1年毎に開催、絶えず100名程度の若手研究者が参加、数人のシニア研究者を交えてとても有意義な討論が行われてきた。このような地味な努力が若手研究者による新しい分野の開拓へと繋がるものと信じている。以上、本領域は日本の細胞死分野の研究者の統合、共同研究、国際化に大きく寄与し、多くの成果を論文として発表した。高く評価する。

三浦正幸氏（東京大学大学院薬学系研究科教授）

アポトーシス以外の細胞死制御機構が知られるようになったが、この領域では機構解明にとどまらず、dying code と称する死細胞から発せられる代謝産物やサイトカインによる細胞社会の制御機構に切り込んだ。領域が始まった頃には概念的な部分が多かったが、dying code とその受容メカニズムの解明、生体イメージングによる dying code の動体観察、化合物を用いた細胞死制御が共同研究によって様々な切り口で展開し、この研究領域の重要性がはっきりと示された。具体例を以下に挙げる。SMART と命名したネクロプトーシスプローブ開発により DAMPs により異なる放出経路の提示。Caspase-1 の活性化プローブ SCAT1 の開発と単一細胞からの IL-1 β 放出イメージングによってパイロトーシスと IL-1 β 分泌の関係性の解明。caspase-1 による細胞死経路は gasdermin D の有無によってパイロトーシスかアポトーシスかが決まるメカニズムの解明。腸管上皮間に存在する T 細胞が flippase 活性を上げることでマクロファージからの貪食を回避する新規メカニズムの解明。腸炎モデルで CD169 陽性マクロファージサブセットが CCL8 を産生、放出することにより炎症を惹起する機構を明らかにした研究。ネトーシスを起こした好中球から放出される酸化リン脂質の機能解明。非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症とフェロトーシスの関係性

の解明。家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として NLRC4 を同定し過剰なパイロトーシスによる発症メカニズムを明らかにした研究。細胞死に伴って放出された β -GlcCer が Mincle を介して免疫応答を誘導する機構の解明。GPx 4 が関わるフェロトーシスが慢性閉塞性肺疾患発症のメカニズムであることを示した研究。アポトーシス細胞の PS が樹状細胞に作用して間接的に Treg の増殖制御を行う機構の発見。放射線誘導性腸線維症における dying cell からの ATP 放出の意義の解明。線虫の軸索切断時にはカスパーゼによる ABC トランスポーターの活性化が PS を放出させ、TTR-11 を介したインテグリンの活性化が再生を促すという一連のメカニズムの解明。心筋梗塞時には筋線維芽細胞が MFG-E8 を介して死細胞貪食を行う病態制御機構の解明。脳梗塞後に起こる炎症の沈静化に重要な DAMPs 排除機構解明。成体での神経傷害に新生神経がリクルートされる仕組みの解明。など、dying code が関わる新たな生命現象、病態解明が特色のある研究によって非常に高いレベルで展開された。

田中領域代表を中心とする総括班が一丸となって領域研究をサポートし、特にマウス関連の支援、モノクローナル抗体の支援は大きな助けになった。日本での細胞死研究は、海外で盛んなシグナル経路の研究とは異なったものが多い。この特徴ある研究を意識的に海外にアピールすることは必要であろう。その足がかりとして行ったオーストラリアとの合同シンポジウムは有意義なものであり、日本で行なったシンポジウムでは若手研究者の活発な交流が印象的であった。この領域で生まれた研究者同士の連携がこれからも続き、細胞死研究の発展が持続することを期待する。

内山安男氏（順天堂大学大学院医学研究科特任教授）

近年、細胞死の研究は、アポトーシスとネクロトーシスという二つの細胞死の経路に加え、ネクロプトトーシス、フェロトーシス、パイロトーシスと言ったアポトーシス以外の細胞死の経路が存在することが示されてきた。しかしながら、“ダイニングコード”として本新学術領域研究が始まった平成 26 年頃は、これら細胞死に関わる分子細胞生物学的な機構は多くの点で不明であった。生体の生理的な、あるいは病的な細胞死の多様性を知り、その細胞死に際して様々な因子が放出される。田中領域研究代表のもと、この情報を“ダイニングコード”として定義し、この情報を探索し、新たな細胞死の世界を切り拓くことを目指した。本研究グループは、総括班の指導のもと活発な共同研究と相互の研究支援によって、計画班員及び計画班員と公募班員を含めて、目標を上回る成果をあげた。計画班員を始め、公募班員も選りすぐられたメンバーから構成されている。個々の研究力は当然であるが、最も重要な点は、研究者相互の積極的な話し合いがなされ、モノクローナル抗体の作出と提供、ノックアウトマウスの作出と提供、可視化技術の開発と提供、ケミカルプローブの作出と提供等をもとに、研究者相互の共同研究が進み、数多くの論文が発表されたことである。

これらの研究のなかで注目される結果は、細胞死の経路の多様性を示した研究では、カスパーゼ 1 の活性化に際して、ガスダミン D を発現する細胞ではパイロトーシスによる細胞死を、またこの発現が低い細胞で Bid を介してアポトーシスに陥ることを示した。ネクロプトトーシスを特異的にモニタリングできる FRET バイオセンサーを開発し、さらに 1 細胞レベルで DAMPs の放出を可視化することに成功した。酸化ストレスによるネクロトーシスの抑制剤 IM 化合物を作出し、より強力な物質を開発した。これらを通して、計画班員との共同研究を進めた。CD169 陽性マクロファージは腸管粘膜下で死細胞から放出される因子を認識して CCL 8 を産生放出して炎症を惹起することを明らかにした。家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として NLRC4 変異を同定し、NLRC4 変異により過剰なパイロトーシスとサイトカイン放出が病気の原因であることを発見した。死細胞上清中から新たな Mincle リガンドとして、ゴーシェ病原因糖脂質である β -glucosylceramide(β -GlcCer)を同定した。新規細胞死「リポキントーシス」を発見し、この細胞死の誘導経路に働く主要な蛋白因子を同定した。脳梗塞後の炎症の惹起に関わる DAMPs をマクロファージが処理する機構を解明したなど素晴らしい研究がインパクトのある雑誌で発表された。

本プロジェクトでは、生理的なあるいは病的な細胞死から放出される情報を“ダイニングコード”として定義し、細胞死の多様性と細胞内カスケードを解析することで、細胞死の新たな展開を試みた。上述するような多大な成果をあげると共に、多くのインパクトのある雑誌を通して、また、日豪の国際シンポジウムを通して世界に発信することができたことは評価に値するし、今後の細胞死研究の新たな展開に道を開いた点は重要と思われる。