

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：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26110001

研究課題名(和文)細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明

研究課題名(英文)Homeostatic regulation by various type of 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) 139,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究領域では、多様な細胞死の分子機構と、細胞死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する。総括班はこの目的を達成するために、1) 班会議および総括班会議の開催 2) 各種研究支援事業と共同研究プロジェクトの推進による領域内の連携強化 3) 国内および国際シンポジウムの開催 4) 若手研究者の育成支援 5) 領域ホームページの開設とニュースレターの発刊 6) 研究成果の一般公開を目的としたアウトリーチ活動の各種活動を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

班会議の開催により、領域内での議論を活性化することができ、結果として、研究の進展ならびに共同研究の推進につながった。各種研究支援活動では、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つながった。2回の国際シンポジウムの開催により、領域の研究成果を広く世界に発信することができ、また、3回の若手会議の開催により、若手同士さらにはPIとの積極的な人的交流を促進することができた。ニュースレターの発行、HPの開設、アウトリーチ活動により、他の分野の研究者や一般市民に領域の研究成果とその意義を紹介することができた。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed to analyze the molecular mechanisms of several types of cell death and biological responses initiated by them to elucidate physiological and pathological roles played by each type of cell death. For this purpose the steering committee performed following activities. 1 We held annual meetings with all members of "dying code" research group to exchange research findings within this group. 2. We performed several research-supporting activities to promote not only their own researches, but also collaborative researches among members of this group. 3. We held domestic and international symposiums on cell death. 4. We held joint collaborative meeting for young investigators. 5. We established the website and published newsletters. 6. We performed several outreach activities.

研究分野：医歯薬学

キーワード：細胞死 生体応答 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

従来の細胞死研究は、細胞死が有害あるいは不要な細胞を排除するためのプログラムであり、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。ところが近年、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多様な情報を発信し、免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答の起点になっていることが分かってきた。さらに最近の研究により、生体応答の起点となる細胞死にはアポトーシス以外にも様々な様式が存在することが明らかになりつつある。このような背景のもと本研究領域では、多様な細胞死の分子機構と、細胞死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。この目的のために、細胞死、免疫、炎症、修復、再生の研究をリードする研究者と、ケミカルバイオロジー、分子イメージング、オミックス解析のエキスパートを組織し、これら研究者間の有機的連携により研究領域全体の発展を目指す。

2. 研究の目的

本研究領域では、多様な細胞死の分子機構と、細胞死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する。総括班はこの目的を達成するために、共同研究の推進、研究支援事業、国際的な学術連携と人材育成に取り組むとともに本領域の広報活動を行う。

3. 研究の方法

総括班では、上記目的を達成するために、以下の活動を行う。

- (1) 班会議および総括班会議を毎年行い、各計画研究の進捗状況の確認、企画調整、共同研究推進方針の決定を行う。領域全体のパフォーマンスや運営の方向性に関して、アドバイサリーグループに適宜諮問し、得られた提言を実行すべく的確な施策を行う。
- (2) メタボローム解析、超微形態解析、モノクローナル抗体作製、遺伝子改変マウス作製と供給、ケミカルスクリーニング、細胞死制御の低分子化合物供給の各種研究支援事業を行うとともに、具体的な共同研究プロジェクトを推進する等して、公募班と計画研究班との連携強化を図る。
- (3) 計画研究、公募研究の研究成果の発表、情報交換、領域外の関連分野の国内外研究者との交流などを目的とし、公開の国内および国際シンポジウムを開催する。
- (4) 領域内研究者の所属研究室の大学院生や若手研究者が、研究について議論する場を設け、また海外での国際学会で発表の機会を多く与える等して、若手研究者の育成・啓発に取り組む。
- (5) 領域ホームページの開設とニュースレターの発刊を行い、研究成果の公開を行う。
- (6) 研究成果の一般公開を目的として、アウトリーチ活動を行う。

4. 研究成果

(1) 班会議および総括班会議の開催

4回の班会議を開催し、計画研究班員と公募班員すべてが、研究内容と進捗について発表し、議論を行った。開催した班会議は以下の通りである。

第1回 2015年5月、熱海 担当：田中正

第2回 2016年5月、金沢 担当：須田

第3回 2017年5月、熊本 担当：山崎

第4回 2019年1月、徳島 担当：安友

班会議開催と同時に、総括班会議(領域推進会議)を開催し、アドバイザーの意見を参考に、共同研究の推進に関する具体的な方策、領域内の研究者間での情報交換の方法、研究資材の相互利用などによる有機的な連携体制の構築強化の方法について決定した。また、最終回には、領域内の研究支援で得られた成果物の取り扱い、今後の細胞死研究分野ネットワークの維持および発展の方策について議論した。

(2) 研究支援事業ならびに共同プロジェクトの推進

総括班は、領域内研究効率的な進展を目的として、各種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役立てた。具体的な支援内容は以下の通りである。

メタボローム解析 (担当：及川)件数 18 件

超微形態解析 (担当：荒川)件数 6 件

モノクローナル抗体作製 (担当：田中正)件数 21 件

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

ケミカルスクリーニング (担当：荒川)件数 3 件

細胞死制御の低分子化合物供給 (担当：袖岡、どど)件数 26 件

これらの研究支援を利用して得られた成果 (論文)を“5 . 主な発表論文等”に挙げる。

また、共同研究の具体的な研究プロジェクトとして、肝細胞死共同プロジェクト (担当：田中稔)および、新規細胞死様式解析プロジェクト (担当：袖岡)を推進した。

(3) シンポジウムの開催

本領域の発足および研究内容を広めるとともに、公募研究参加者への啓蒙のための国内シンポジウム (キックオフシンポジウム)を2014年11月に東京大学において開催した。(担当：中野、山口、田中稔)

John Silke博士を中心としたオーストラリアWEHIの細胞死研究グループとの共催で、2015年10月に国際シンポジウムJapan Australia Meeting on Cell Deathを、WEHI, Melbourneにおいて開催した。日本からは、計画研究班、公募班合わせて22名が参加し、研究発表を行った。参加者は162名であった。(担当：中野)

第2回の国際シンポジウムAustralia-Japan Meeting on Cell Deathを東京大学において開催した。オーストラリアを中心として、海外から32名が参加して研究発表を行った。参加者は148名であった。(担当：中野、山口、田中稔、田中正)

その他、日本Cell Death学会と共催して、細胞死関連のシンポジウムを開催した (2016-2018)。また、第89回日本生化学会大会において、班員が中心となってシンポジウムを開催した。

(4) 若手支援

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、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 (担当：山口)。この若手会議は、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。この施策により若手同士さらにはPIとの積極的な人的交流を得ることができた。具体的な開催実績は以下の通りである。

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
また、14 件の若手研究者の国際学会発表に対する支援を行った。

(5) 領域ホームページおよびニュースレター

領域発足後ただちに、領域のホームページ (<http://www.dying-code.jp>)を立ち上げ、領域のコンセプトの紹介、各研究班の研究内容の紹介、および領域の活動内容について掲載した (担当：山崎)。

また、ニュースレターを4号発行し、領域活動の周知に努めた (担当：安友)。具体的に、
創刊号：2015年1月発行

Vol.2：2016年3月発行

Vol.3：2018年1月発行

Vol.4：2019年1月発行

ニュースレターは領域のホームページに掲載している。(<http://www.dying-code.jp/newsletter/>)

(6) アウトリーチ活動

領域の研究を一般に広く紹介することを目的として、種々のアウトリーチ活動を行った (担当：須田)

2014 年は、8 月に山崎が日本生物教育会第 69 回全国大会・福岡大会において高校生物学教員を対象とした教育講演を行うなど、講演・公開講座・体験実習、サイエンスカフェなど計 5 件行った。また、10 月に本領域の紹介パンフレット「細胞死の秘密」を 2000 部発行した (担当：須田)。

2015 年度は、6 月に田中(正)が八王子市学園都市センターにおいて一般市民を対象に市民講座を行うなど、講演・公開講座など計 15 件行った。8 月に中野らが日本科学未来館において免疫学会の主宰する「免疫ふしぎ未来 2015」に参加し、本領域を紹介する展示を行うなど、計 3 件の展示を行った。

2016 年度は、5 月に田中(稔) (計画班)が国立国際医療研究センター研究所において中学 3 年生を対象に研究室見学会を行うなど、講演・公開講座・体験実習など計 16 件行った。8 月に中野らが「免疫ふしぎ未来 2016」に参加し、本領域を紹介する展示を行うなど、計 3 件の展示を行った。

2017 年度は、7 月に中野、田中(正)、安友らが大田区産業プラザ PiO において本領域、日本 Cell Death 学会および大田区の共催で一般市民を対象に公開講座を開催するなど、講演・公開講座など計 12 件行った。4 月に袖岡らが理化学研究所において一般市民を対象に研究紹介の展示を行うなど、領域研究者全体で計 3 件の展示を行った。

2018 年度は、1 月に七田が第 7 回都民講座「脳卒中の世紀」(一橋講堂)において講演を行うなど、講演・公開講座・サイエンスカフェなど計 11 件行った。4 月に袖岡らが理化学研究所において研究紹介の展示を行うなど、計 3 件の展示を行った。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

- (1) 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*. 24:112-25, 2019. doi: 10.1111/gtc.12659. 査読有
- (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. *BBRC*. 505:453-9, 2018. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.128. 査読有
- (3) 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, pii: e36572, 2018. doi: 10.7554/eLife.36572. 査読有
- (4) 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+Ly6Chi monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci. Immunol.* 3, pii: eaat0207, 2018. doi: 10.1126/sciimmunol.aat0207. 査読有
- (5) 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. doi: 10.1002/hep.2887 査読有
- (6) 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. doi: 10.1172/JCI83822. 査読有
- (7) 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. doi: 10.1038/s41598-017-15668-z. 査読有
- (8) Shindo R, Yamazaki S, Ohmuraya M, Araki K, Nakano H. Short form FLICE-inhibitory protein promotes TNF α -induced necroptosis in fibroblasts derived from CFLARs transgenic mice. *BBRC* 480:23-8, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.015 査読有
- (9) 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. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.012 査読有
- (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.* 7:12756, 2016. doi: 10.1038/ncomms12756. 査読有
- (11) 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. doi: 10.1038/srep37200. 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

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

研究分担者氏名：荒川 聡子
ローマ字氏名：ARAKAWA, Satoko
所属研究機関名：東京医科歯科大学
部局名：難治疾患研究所
職名：講師
研究者番号（8桁）：90415159

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：及川 彰
ローマ字氏名：OIKAWA, Akira
所属研究機関名：国立研究開発法人理化学研究所
部局名：環境資源科学研究センター
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：50442934

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。