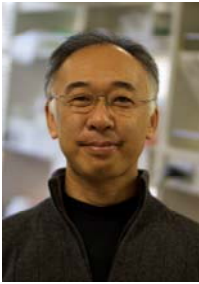


【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 細胞死を起点とした細胞外コミュニケーションの発動と生理機能

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 みうら まさゆき
三浦 正幸

研究課題番号：16H06385 研究者番号：50202338

研究分野：発生遺伝学

キーワード：炎症、細胞増殖・細胞死、細胞間情報伝達

【研究の背景・目的】

これまで細胞死は、不要になった細胞の除去という消極的な役割で認識されていた。しかし近年の個体内における細胞死を操作した研究から、細胞死はシグナルセンターとも呼べるようなシグナル分子の発信源になっている姿が浮かび上がってきた。本研究では、細胞死に伴って発せられるシグナル分子の発現、分泌の分子機構を明らかにし、その遺伝学的な操作、細胞生物学的な解析を通して、新たな細胞間、組織間相互作用の解明を目指す。細胞死とリンクしたシグナル分子分泌を用いた細胞外コミュニケーションの解明から、細胞死を全身に知らせる仕組みの生理的な役割と、疾患の発症及び診断との関わりについて新たな視点をもたらすと期待される。

【研究の方法】

本研究は異なるタイプの細胞死からいかにして全身性のシグナル分子が分泌されるかを、我々が長らく解析してきた異なる細胞死モデルを用いて行うものである。Caspase-1が関わる分泌機構解析では、基質探索のために Gel-enhanced LC-MS/MS 解析、シグナル経路解析に化合物ライブラリーのスクリーニングを導入する。アポトーシス、ネクローシスがかかわる分泌現象に関しては分子遺伝学的な手法を駆使して行う。分泌機構の生理機能解析には同定された分子の遺伝学的な機能解析を行い、さらに申請者らが得意とする先端の生体イメージング技術を活用して生体の中で、細胞生物学的な解像度の解析を行い新たな生命現象の発見へとつなげていく。具体的なテーマは以下の3つである。

1. Caspase-1 が活性化する細胞で見られるパイロトーシス
2. Caspase-3 が活性化するアポトーシス
3. Caspase が関与しない非アポトーシス (ネクローシス)

【期待される成果と意義】

これまでは、死細胞から受動的に分子が周りに放出されると考えられてきたが、我々の caspase-1 の研究から、IL-1 β の放出は細胞が死んだだけではおきず、caspase-1 活性に依存した仕組みの存在が明らかになっている。パイロトーシス以外のアポトーシス、

ネクローシスに関しても、細胞死刺激を受けた細胞がいかに積極的にシグナル分子の発現、分泌を行っているのかに興味を持たれる。本研究の知見は、発生や成体での組織恒常性理解に大きく貢献するのみならず、病態の検出と制御の観点からも重要である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kashio, S., Obata, F., Zhang, L., Katsuyama, T., Chihara, T., and Miura, M.: Tissue non-autonomous effects of fat body methionine metabolism on imaginal disc repair in *Drosophila*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 113, 1835-1840, 2016.
- ・ Yamaguchi, Y., and Miura, M.: Programmed cell death in neurodevelopment. Dev. Cell 32, 478-490, 2015
- ・ Liu, T., Yamaguchi, Y., Shirasaki, Y., Shikada, K., Yamagishi, M., Hoshino, K., Kaisho, T., Takemoto, K., Suzuki, T., Kuranaga, E., Ohara, O., and Miura, M.: Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. Cell Rep. 8, 974-982, 2014,

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 140,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~genetics/index.html>