

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06385

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Mechanisms and physiological functions of intercellular communication by cell death

研究代表者

三浦 正幸 (Miura, Masayuki)

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：50202338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 142,400,000円

研究成果の概要（和文）：組織で細胞死がおこる際、局所での細胞間相互作用を超えて、組織内の離れた場所、さらには異なる組織間での相互作用を惹起する（全身性傷害応答：Systemic Damage Response: SDR）。SDRの鍵は、傷害された組織の死細胞が周りの細胞や組織にシグナル分子を放出し、一連の応答を引き起こすことにある。本研究はSDRによる生体恒常性維持機構を遺伝生化学的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞死は従来不要な細胞の除去という消極的な生命現象と考えられていたが、生理的あるいは病態でおこる細胞死が積極的に周辺組織に働きかけ恒常性維持に関わる現象と分子メカニズムはその理解が遅れていた。本研究では個体レベルで発生や、組織再生、成体幹細胞の維持機構に関するSDRの分子機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Cell death triggers not only local response but also affects beyond the damaged tissue to systemically support tissue homeostasis. This phenomena is called SDR: Systemic Damage Response. The key to the SDR is that dead cells in the injured tissue release signaling molecules to surrounding cells and tissues, triggering a series of responses. This study revealed the mechanism of tissue homeostasis by SDR using genetics and biochemistry.

研究分野：基礎医学、医化学一般

キーワード：細胞死 シグナルセンター 組織連関 カスパーゼ ショウジョウバエ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胎児期に身体をつくり、成体期にそれを維持していくには細胞死と増殖とのバランスが必要であり、このバランスの乱れが先天性奇形や様々な疾患の原因となる。このバランスの維持には、全身の個々の細胞がお互いに自分の状態を知らせ合い、また、全身の情報を受けて個々の細胞が適切に対応することが必要である。しかし、このような「細胞と全体を結ぶシグナル経路」に関する理解は未だ不十分である。細胞死は従来不要になった細胞の除去という消極的な役割で考えられていた。しかし申請者らの遺伝学、生体イメージングを中心とした研究から細胞死は周りに対して積極的に働きかけるシグナルセンターとしての役割をもつ新たな働きが浮かび上がってきた。さらに組織に細胞死がおこる際、局所での細胞間相互作用を超えて、組織内の異なる場所、さらには異なる組織間での相互作用を惹起する現象が知られてきた。局所の細胞死が体全体に作用することの端的な例として全身性創傷応答 (Systemic Wound Response: SWR) が挙げられるが、我々はこの現象が創傷に限らず様々な組織傷害時にも見られる (全身性傷害応答: Systemic Damage Response: SDR) ことを明らかにしてきた。SDRの分子機構解明によって、細胞死とリンクしたシグナル伝達を用いた生体応答という新たな学問領域が確立する学術的な意義が期待されることに加え、様々な疾患発症機序の解明やその診断法の開発につながる知見が得られるものと期待される。

2. 研究の目的

SDRを理解するためには、死細胞からのシグナル因子を同定し、その因子の分泌・放出機序を解明することが必要である。さらに、その因子を受容して応答する仕組みを理解すること、その結果、応答細胞・組織から再び傷害細胞・組織へと働きかける因子の放出とその受容とを包括的に理解することが求められる。本研究はSDRに関わる死細胞からのシグナル因子の同定と分泌・放出機構、そして因子の受容による組織応答の解明に焦点をあて、死細胞と、死細胞を取りまく細胞や組織との相互作用による生体恒常性制御の実態を明らかにしようとするものである。

3. 研究の方法

- (1) Caspase-1 活性化によるパイロトーシスを伴うIL-1 β の非古典的分泌経路解明: ケミカルバイオロジーとCaspase-1基質の同定によるIL-1 β の分泌制御機構解明。
- (2) アポトーシス細胞からの分泌とその生理機能: ショウジョウバエ組織傷害時のSDR発動と再生制御、および神経管閉鎖や胸部閉鎖を含む上皮融合面でのアポトーシスシグナルの制御と周辺細胞に及ぼす影響の解析。
- (3) Caspase が関与しないネクローシスでの因子放出による新規自然免疫活性化機構: ショウジョウバエにおけるネクローシス細胞による新たな自然免疫活性化機構の遺伝学的、生化学的解明。(1)-(3)の課題はいずれも細胞死を起点として、細胞死が積極的に周辺あるいは離れた組織に影響する多様な生命現象における分子機構の解明と、この仕組みによる生体恒常性制御の解明を目指すものである。

4. 研究成果

- (1) まず非古典的分泌経路により放出されるサイトカイン動態をさらに理解するために、複数のサイトカイン放出をリアルタイム検出する手法を適用し、IL-1 β だけでなくIL-1 α も細胞死に伴って分泌されることを明らかにした(Polykratis et al., NCB 2019)。また、非典型的分泌に関与する因子の探索のため、パイロトーシス時に切断されるタンパク質をGeLC-MS/MS法を用いた網羅的探索により多数同定した。そして得られた候補遺伝子産物のCaspase-1による切断の有無とパイロトーシス時における機能を検証した。並行して約1000個のvalidate compound libraryから、Caspase-1の活性化は生じるにも関わらず細胞膜の透過性を亢進させない物質を、

当研究室で開発した Caspase-1 活性化検出プローブ (SCAT1; Liu et al., Cell Rep., 2014) を用いて試みた。残念ながら期待した効果をもたらす化合物は存在しなかったが、Caspase-1 活性化を阻害する複数の化合物を新規同定し、解析を進めている。

(2) ショウジョウバエ幼虫には成虫原基と呼ばれる、成虫の器官の元となる上皮組織が存在しこの組織は再生能力を持つ。我々は以前の研究において、成虫原基への一過的な組織傷害 (DNA 損傷による細胞死) の誘導を行いつつ、そこからの修復過程をサポートする遺伝子を「離れた組織」で解析する SDR 実験系を構築した (Kashio et al., PNAS 2016)。本研究で修復初期の体液メタボローム解析によって、修復時に血中のトリプトファン量が傷害を受けた個体で高いことが判明した。トリプトファンは哺乳類においては肝臓でその多くがキヌレニンに代謝されているため、ショウジョウバエにおいて肝臓と同様の働きをする脂肪体の働きに着目した。その結果、成虫原基の修復時に脂肪体でトリプトファン-キヌレニン代謝経路が変化し、脂肪体でのみ人為的にトリプトファン-キヌレニン代謝を阻害したところ、遠隔的に成虫原基の修復が阻害された。代謝経路を阻害して修復できなくなった個体にトリプトファン-キヌレニン代謝の最下流の代謝産物であるキヌレン酸を投与したところ修復能力の回復が見られた。さらに、以前報告したメチオニン代謝との関係性を調べるため、脂肪体内で S-アデノシルメチオニン産生を阻害したところ、トリプトファン-キヌレニン代謝の阻害と同様に血中のキヌレン酸量が減少し再生阻害が引き起こされた。以上の結果から、修復期におけるメチオニン代謝とトリプトファン代謝同士の間も明らかになり、SDR の鍵を担う代謝産物としてキヌレン酸の重要性を明らかにした (Kashio and Miura, iScience 2020)。

ショウジョウバエ中腸においては、アポトーシスをおこしている腸上皮細胞から出るシグナル分子として Unpaired3 (Upd3) が知られる。Upd3 は、インターロイキン 6 様の分泌タンパク質で、腸幹細胞の Domeless (IL-6 受容体オソログ) を介して、JAK/STAT 経路を活性化する。Upd3 の放出は、アミノ酸飢餓によってもおこることが明らかになった。飢餓は腸上皮傷害をおこすことが知られ、Upd3 放出は腸幹細胞の JAK/STAT 経路を活性化するものの、飢餓状態では幹細胞増殖を引き起こさない。これは幹細胞増殖にメチオニンを必要とすることが原因であることを明らかにした。その一方で、飢餓状態での腸幹細胞の JAK/STAT 活性化は再摂食時に速やかに幹細胞増殖が起こるために必要であった。腸は飢餓時に細胞死誘導と増殖阻害による組織の萎縮を起こし、再摂食時には幹細胞増殖を介して迅速に成長するというダイナミックな組織サイズ制御機構を持っている事を明らかにした (Obata et al., Dev Cell 2018)。このような栄養による組織恒常性制御の分子機構を解析したところ、Upd3 の分泌に関わる因子として、S アデノシルメチオニン (SAM) が重要である事が分かった。SAM は、栄養素としてのメチオニンから S-adenosylmethionine synthase (Sams) により合成される代謝物である。SAM を腸上皮細胞で特異的に低下させると Upd3 が放出される。一方、SAM は腸幹細胞では細胞自律的に増殖を制御していることも明らかとなった。腸幹細胞は、SAM の低下を感知して、翻訳が低下する。このような翻訳の抑制は、eEF2 翻訳因子の SAM 依存的な特殊なタンパク質修飾 (ジフタミド化修飾) を介している事が示唆された (Obata et al., Dev Cell 2018; Tsuda-Sakurai and Miura, JB 2019; Tsuda-Sakurai et al., GTC 2020)。

マウス神経管閉鎖時は、神経系形成に必要な急激な細胞数の増加と神経系細胞の分化とが同時進行することに加え、大量の細胞死が神経上皮の特に融合面でおこる特徴を持つ。神経閉鎖時のアポトーシスの制御およびそこからのシグナル分泌機構に迫るため、代謝制御と細胞運命制御に着目して研究を進めた。その結果、神経管閉鎖の進行に伴い糖代謝経路の大規模な再編成が生じることを見出した。神経管の融合する部位のエネルギー産生系は解糖系と TCA サイクルの両方が亢進している特徴的な状態にあることがわかり、その制御因子候補として Lin28a を同定した (Miyazawa et al., Development 2017; GTC 2018; Dev Dyn 2019)。神経管閉鎖後に生じるアポトーシスの意義は不明であったため、カスパーゼ阻害剤

を神経管閉鎖が完了する時期の胚に投与しライブイメージング観察したところ、神経管閉鎖後の神経上皮と表皮のリモデリング運動が顕著に阻害された。また神経管閉鎖期のアポトーシス細胞は matrix metalloproteases (MMP) の強い活性を有することを見出した。そこで MMP 阻害剤を投与したところ、細胞死阻害と同様にリモデリング運動が阻害され、神経管閉鎖の後期にはアポトーシス細胞から放出される MMPs 活性が正常な形態形成に重要なことが示唆された (Shinotsuka et al., BMC Dev Biol 2019)。中脳領域においては、アポトーシス阻害は神経管閉鎖後にモルフォゲン Wnt1 発現領域の減少と細胞運命制御の逸脱を生じることを見出した (Matsumoto et al., Dev Biol 2020)。

神経管閉鎖を含む上皮融合領域では両側から移動して来た細胞がぶつかるために、力がかかり細胞は混雑する。この状態の解消に寄与するのが融合領域での細胞脱落である。遺伝学的な手法と生体イメージングとを駆使した研究が可能なショウジョウバエ蛹期の胸部融合をモデルとして、細胞融合とそれに続く細胞脱落の分子機構の研究を行った。細胞融合をする正中線では非アポトーシス性のカスパーゼ活性が生じ細胞融合の速度制御をしていることを明らかにした (Fujisawa et al., Dev 2019)。細胞脱落を観察するとカスパーゼが活性化しているにも関わらず、細胞は形を保ち、生きたまま上皮から脱落した。遺伝学的なスクリーニングを含む解析によって、細胞脱落細胞時には正中線で活性酸素種を生じるが、カスパーゼ活性化とその活性化後におこるアポトーシス抑制を、活性酸素種産生酵素 (NOX と SOD) が段階的に制御する巧妙な仕組みを明らかにした (Fujisawa et al., iScience 2020)。

非アポトーシス性カスパーゼ活性は上記の胸部融合を含め様々な生理機能が次々に報告され注目されているが、その活性制御機構とカスパーゼの基質は殆どが不明である。翅成虫原基を用いた解析からアポトソーム非依存的なカスパーゼ Dcp-1 が活性化することによってオートファジー制御にも関わる Acinus の切断を介して成虫原基のサイズを正に制御することを見出した (Shinoda et al., PNAS 2019)。

(3) 哺乳類ではネクローシス細胞から放出される Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs) による TLR 活性化が明らかになっているが、無脊椎動物では感染によらない Toll 経路活性化機構は殆ど明らかにされていない。ショウジョウバエ Toll 経路のリガンドである proSpaetzle (proSpz) がセリンプロテアーゼ SPE によって細胞外で切断され成熟することが Toll の活性化に必須である。ゲノム編集によって作製した非切断型 Spz 変異体はネクローシス個体において Toll を活性化することはなかったため、DAMPs による Toll の活性化は、SPE とそれに類似したセリンプロテアーゼによる proSpz 切断を必要とすることが示唆された。そこでショウジョウバエセリンプロテアーゼとしてアノテーションされるほぼ全ての遺伝子 (132 遺伝子) に対しての RNAi スクリーニングと、ネクローシス時の体液プロテオミクス解析の両方から重要なセリンプロテアーゼの同定を進め、候補遺伝子を絞り込んだ。ネクローシス個体の解析から予想外の免疫応答の制御も明らかになった。ネクローシス個体では Toll 経路の活性化に加え、IMD 経路の活性化もおきる。IMD 経路の活性化はネクローシス個体の腸内で *Gluconobacter* が増殖する dysbiosis が生じることに起因していた。そして、この dysbiosis がネクローシス個体の寿命が短くなる原因の一つであることを明らかにした (Kosakamoto et al., Cell Rep 2020)。Toll 経路の活性化は腸内細菌をなくしてもおこることから、ネクローシスを起点として、2つの自然免疫経路が異なる仕組みで活性化されることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kashio Soshiro, Miura Masayuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Kynurenine Metabolism in the Fat Body Non-autonomously Regulates Imaginal Disc Repair in <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101738 ~ 101738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Yudai, Yamaguchi Yoshifumi, Hamachi Misato, Nonomura Keiko, Muramatsu Yukiko, Yoshida Hiroki, Miura Masayuki	4. 巻 468
2. 論文標題 Apoptosis is involved in maintaining the character of the midbrain and the diencephalon roof plate after neural tube closure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2020.09.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujisawa Yuya, Shinoda Natsuki, Chihara Takahiro, Miura Masayuki	4. 巻 23
2. 論文標題 ROS Regulate Caspase-Dependent Cell Delamination without Apoptosis in the <i>Drosophila</i> Pupal Notum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101413 ~ 101413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kosakamoto Hina, Yamauchi Toshitaka, Akuzawa-Tokita Yoriko, Nishimura Kei, Soga Tomoyoshi, Murakami Takumi, Mori Hiroshi, Yamamoto Kyosuke, Miyazaki Ryo, Koto Akiko, Miura Masayuki, Obata Fumiaki	4. 巻 32
2. 論文標題 Local Necrotic Cells Trigger Systemic Immune Activation via Gut Microbiome Dysbiosis in <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107938 ~ 107938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Sakurai Kayoko, Kimura Masaki, Miura Masayuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Diphthamide modification of eEF2 is required for gut tumor like hyperplasia induced by oncogenic Ras	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12742	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda, N., Hanawa, N., Chihara, T., Koto, A., and Miura, M.	4. 巻 116
2. 論文標題 Dronc-independent basal executioner caspase activity sustains Drosophila imaginal tissue growth.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 20539-20544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1904647116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa, H., Muramatsu, Y., Makino, H., Yamaguchi, Y., and Miura, M.	4. 巻 248
2. 論文標題 Temporal regulation of Lin28a during mammalian neurulation contributes to neonatal body size control.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dev. Dyn.	6. 最初と最後の頁 931-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.87	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Polykratis, A., Marten, A., Onur Eren, R., Shirasaki, Y., Yamagishi, M., Yamaguchi, Y., Uemura, S., Miura, M., Holzmann, B., Kollias, G., Armaka, M., van Loo, G., Pasparakis, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 A20 prevents inflammasome-dependent arthritis by inhibiting macrophage necroptosis through its ZnF7 ubiquitin-binding domain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 731-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0324-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujisawa, Y., Kosakamoto, H., Chihara, T., and Miura, M.	4. 巻 146
2. 論文標題 on-apoptotic function of Drosophila caspase activation in epithelial thorax closure and wound healing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev169037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.169037.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murai, S., Yamaguchi, Y., Shirasaki, Y., Yamagishi, M., Shindo, R., Hildebrand, J.M., Miura, R., Nakabayashi, O., Totsuka, M., Tomida, T., Adachi-Akahane, S., Uemura, S., Silke, J., Yagita, H., Miura, M., and Nakano, H.	4. 巻 9
2. 論文標題 A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Comm.	6. 最初と最後の頁 4557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06985-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyazawa, H., Yamamoto, M., Yamaguchi, Y., and Miura, M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Mammalian embryos show metabolic plasticity towards the surrounding environment during neural tube closure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 794-802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12626.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinotsuka, N., Yamaguchi, Y., Nakazato, K., Matsumoto, Y., Mochizuki, A., and Miura, M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Caspases and matrix metalloproteases facilitate collective behavior of non-neural ectoderm after hindbrain neuropore closure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Develop. Biol.	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12861-018-0175-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Anzo, M., Sekine, S., Makihara, S., Chao, K., Miura, M., and Chihara, T	4. 巻 31
2. 論文標題 Dendritic Eph organizes dendrodendritic segregation on discrete olfactory map formation in Drosophila.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes Dev.	6. 最初と最後の頁 1054-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.297424.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obata Fumiaki, Tsuda-Sakurai Kayoko, Yamazaki Takahiro, Nishio Ryo, Nishimura Kei, Kimura Masaki, Funakoshi Masabumi, Miura Masayuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Nutritional Control of Stem Cell Division through S-Adenosylmethionine in Drosophila Intestine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 741 ~ 751.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.02.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda, N., Obata, F., Zhang, L., and Miura, M	4. 巻 21
2. 論文標題 Drosophila SETDB1 and caspase cooperatively fine-tune cell fate determination of sensory organ precursor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 378-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakuma, C., Saito, Y., Umehara, T., Kamimura, K., Maeda, N., Mosca, T.J., Miura, M., Chihara, T	4. 巻 16
2. 論文標題 The Strip-Hippo Pathway Regulates Synaptic Terminal Formation by Modulating Actin Organization at the Drosophila Neuromuscular Synapses.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2289-2297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2016.07.066.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyazawa, H., Yamaguchi, Y., Sugiura, Y., Honda, K., Kondo, K., Matsuda, F., Yamamoto, T., Suematsu, M., and Miura, M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Rewiring of embryonic glucose metabolism via suppression of PFK-1 and aldolase during mouse chorioallantoic branching.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 63-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.138545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kashio, S., Obata, F., and Miura, M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Kashio, S., Obata, F., and Miura, M.: How tissue damage MET metabolism: Regulation of the systemic damage response.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FLY	6. 最初と最後の頁 27-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336934.2016.1221549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 カスパーゼの多彩な生理機能と制御
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー “細胞死研究の新展開” (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 モデル生物を用いた栄養による腸の恒常性維持機構
3. 学会等名 日本学術会議第一部心理学・教育学委員会主催公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Regulation of intestinal-stem cell proliferation by methionine metabolism
3. 学会等名 5th Asia Pacific Drosophila Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Caspase regulates epithelial fusion during development
3. 学会等名 The Batsheva de Rothschild Seminar on Non-apoptotic roles of apoptotic proteins (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 シヨウジョウバエ上皮融合でのカスパーゼ機能
3. 学会等名 第92回日本生化学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Nutritional control of tissue damage and homeostasis.
3. 学会等名 Australia-Japan Meeting on Cell Death. Plenary lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Regulation of damaged tissue regeneration and homeostasis by SAM metabolism
3. 学会等名 Hunter Cell Biology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Cell life and death interactions in organisms.
3. 学会等名 The 13th Japanese Drosophila Research Conference. Plenary lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 発生時の上皮融合で見られる細胞の排除機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 カスパーゼの生体機能
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 組織傷害に応じた全身性の代謝応答
3. 学会等名 第5回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 組織傷害を起点とした全身性代謝応答とその生理機能
3. 学会等名 第14回レドックス・ライフィノベーションシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miura M.
2. 発表標題 Biology of cell destruction: active roles of cell death in development and organismal homeostasis.
3. 学会等名 The 17th RIKEN Center for Developmental Biology Lecture Course（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 カスパーゼによる上皮形成安定化機構
3. 学会等名 ConBio2017ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Coordination of cell death and proliferation in tissue quorum control. Symposium in New biological principles emerged from cell-cell communications.
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Systemic damage response through S-adenosyl-methionine metabolism.
3. 学会等名 International Symposium "Pharmacology of 7TM-receptors and downstream signaling pathways" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 三浦正幸
2. 発表標題 発生と組織恒常性における細胞死機能の多様性
3. 学会等名 第21回 分生研シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Miura, M.
2. 発表標題 Metabolic control of tissue repair and homeostasis in Drosophila.
3. 学会等名 International Symposium "Cell competition, apoptosis and cancer" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三浦 正幸、清水 重臣	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216
3. 書名 細胞死	

〔産業財産権〕

〔その他〕

遺伝学ホームページ http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~idenut/
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ドイツ	Institute for Genetics	Center for Molecular Medicine	University of Cologne 他1機関