

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19770192

研究課題名（和文）マウス個体発生過程におけるカスパーゼ活性の生体イメージング

研究課題名（英文）Live -imaging analysis of caspase activation during mouse development

研究代表者

山口 良文（YAMAGUCHI YOSHIFUMI）

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：10447443

研究成果の概要：

細胞死は細胞増殖と同様に個体の生存にとって不可欠であるにも関わらず、実際の生体内で細胞死がどのように制御され恒常性が保たれているのかは、殆ど理解が進んでいない。本研究では、哺乳類生体内における細胞死動態を明らかにすることを目指し、生体内で生じる細胞死を観察することができるマウスを世界で初めて作製した。今後、多細胞生物体の恒常性維持において細胞死が果たす役割の解明に大きな貢献をなすものと期待される。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：細胞死

## 1. 研究開始当初の背景

細胞死は多細胞生物体のからだの維持にとって必要不可欠のイベントである。細胞死制御に中心的役割を果たす分子としてカスパーゼがある。近年、生体内においてカスパーゼは細胞死以外の自然免疫、細胞分化、形態形成といった広範な生命現象に関与することが主にショウジョウバエを用いた研究から明らかになってきた。さらに、細胞死シグナルとこれら広範な生命現象を関連づける

機構にカスパーゼ自体が関与するという巧妙な仕組みがあることも明らかになってきている。しかしながら、哺乳類生体内の広範な生命現象において、細胞死がどのように制御され個体の恒常性が保たれているのかは、まだあまり明らかになっていない。その一因として、生体内において死細胞がどのように扱われるのかという、細胞死動態が明らかになっていない事が挙げられる。

## 2. 研究の目的

こうした状況をふまえて本研究では、死細胞動態を個体の生体内で観察し、周辺組織との相互関係を明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

カスパーゼ活性検出プローブ SCAT3 を全身で発現するトランスジェニックマウス (SCAT3 Tg マウス) を作製し、哺乳類生体内におけるカスパーゼの活性化の時期・領域・様式を調べることで、カスパーゼを介した細胞死シグナル伝達が関与する生命現象を明らかにすることを目指した。作製したマウスを用いて、脳神経系発生過程のライブイメージングを行なった。

## 4. 研究成果

試行錯誤の結果、安定して実験に用いることのできる SCAT3 Tg マウスを世界で初めて樹立することに成功した。さらに、このマウスを用いて、脳発生過程における細胞死動態を共焦点顕微鏡によってライブイメージングすることにも成功し、死細胞が生細胞集団の中でどのように生じるかを明らかにした。死細胞はすみやかに除去されるためこれまで細胞死動態を生体内で観察することは困難であったが、本研究はこれを可能にしたという点で非常に意義があると考えられる。本研究の成果は、今後、細胞死が多細胞生物体からの恒常性維持に果たす具体的な役割の解明に大きな貢献をなすものと期待される。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 2 件)

(1) Yamaguchi, Y.  
Attempt to monitor caspase activation in the brain by a sensor for activated caspase based on FRET. *International Cell Death Society Symposium. 2008.6.6-9, Shanghai, China.*

(2) Yamaguchi Y.  
Caspase in the brain. *The 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2008.7.9-11, Tokyo, Japan.*

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山口 良文 (YAMAGUCHI YOSHIFUMI)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号: 10447443

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし