

令和 4 年 10 月 23 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670344

研究課題名(和文)細胞周期依存性な新しいホルモン作用切り換え機構の発見とその役割の解明

研究課題名(英文)Discovery and functions of novel hormone action switching mechanism dependent on cell cycle

研究代表者

波多江 利久(Hatae, Toshihisa)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所薬効代謝研究室・室長

研究者番号：10251026

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文): グルコース、血管作動性ホルモン、およびフローサイトメトリー法を用いた解析から、ヒト血管平滑筋細胞がグルコース依存性の異なる細胞周期で血管作動性ホルモンによる細胞生存率の応答性が異なること、および、ヒト血管平滑筋細胞周期に依存してヒト血球細胞の遊走活性が異なること、を見出した。本現象は、動脈硬化など循環器病や、癌など、細胞周期が関与する高致死性疾患の発症進展の有効な制御点候補と考えられた。さらに、これらの知見を、衛生学・公衆衛生学、社会医学へ還元する為に、『医食住同源』の概念を初めて提唱し、今後、社会貢献を継続する拠点として、疾患予防研究会、および人間総合研究センター技術文化研究所を発足させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特記事項として本研究者は、世界で初めて、本研究課題の実施により“新しい『医食住同源の概念』”を提唱するに至った事をここに特筆する。循環器病や癌など、細胞周期依存性の高致死性疾患の治療・予防には、“医”・“食”、及び、これらに生活環境=“住”環境を新たに加え、従来型の衣食住充足とは異なる次元で、「『医・食・住を一元的一括管理』する“新しい『医食住同源の概念』”の形成と実践が鍵となる」着想を、本研究より得た。更に、現在～近未来～未来へ、継続的な社会貢献・研究教育活動を可能とする拠点的機構の形成として、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所を発足させ始動した。

研究成果の概要(英文): Analyzes using glucose, vasoactive hormones, and flow cytometry revealed that human vascular smooth muscle cells have different responsiveness of cell viability to vasoactive hormones in different glucose-dependent cell cycles. It was also found that the migration activity of human blood cells differs depending on the vascular smooth muscle cell cycle. This finding indicates that the phenomenon is thought to be an effective control point candidate for the onset and progression of cell-cycle-dependent highly lethal diseases such as arteriosclerosis, cardiovascular diseases and cancer. Furthermore, in order to return these findings to hygiene, public health, and social medicine, the concept of “I[i]-SYOKU-JUU-DOHGEN” = “Medicine (M), Food (F) and Housing (H or Living environment) are of the same origin” was proposed for the first time in the world by Toshihisa Hatae, Ph.D. (PI of the project). The integrated management of MFH must be the key for promoting health promotion in the future.

研究分野：薬効代謝学

キーワード：薬効代謝 ホルモン作用 細胞周期依存性疾患 血管制御 血管内皮・血管平滑筋・血球 厚生労働省 指針「心と身体の健康増進推進」 新しい『“医食住”同源』の概念提唱 疾患予防・技術文化・人間総合

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

成人の心血管系を調節する循環器ホルモンの多くは、興味深いことに、細胞周期、細胞生死制御や血球細胞遊走制御など、増殖性細胞が関わる疾患の予防・治療に密接に関与している。重篤度の高い循環器病は、癌と同様に、その初期発症および患部の病態の進展において増殖性細胞が病因となっている。これら細胞増殖および細胞生死の調節には、細胞周期が密接に関与しているが、循環器病の予防・治療法と細胞周期との関係には不明点が多い。

また、医化学的・構造生物化学的に解明された疾患治療・予防に関する知見を、具体的に、実際に社会に還元する為の、有効な社会貢献方法論の開発・確立とその実践が、強く求められている現状がある。

2. 研究の目的

以上を背景とし、本研究は、まず、循環器系疾患の発症・進展に直接に関与する細胞を選択し、細胞周期依存的に、患部を形成す過程での増殖制御機構、および、予備実験で見出していた増殖性血球細胞選択的に細胞生死の切り換える分子機構の解明を目的とした。特に、正常細胞には影響をあたえず、増殖性患部細胞のみを直接の標的とし、細胞周期依存的に細胞の運命を制御する制御因子および制御ポイントを明らかにすることを旨とした。

さらに、本研究課題によって得られた知見を、衛生学・公衆衛生学、社会医学へ還元する方法論、社会貢献方法論、及び実際に実践する為の基盤となる仕組みを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

循環器系疾患の発症・進展に密接に関与するヒト血管・血球系細胞のうち、特に、特にリンパ系由来細胞と単球由来細胞に標的を絞り、フローサイトメトリー及び、新規購入した cell counter を用い、これら細胞のグルコース依存的な細胞の増殖と生死の変化を客観的に計測しながら、患部モデル細胞の増殖-細胞生死間切り換えに関与する分子の特定、および、これら増殖性患部細胞の細胞周期制御機構を直接の標的とし循環器病予防・治療法に有効な制御因子および制御ポイントの探索を行った。

さらに、本研究課題によって得られた知見を、衛生学・公衆衛生学、社会医学へ還元する具体的かつ現実的な方法の検討、社会貢献方法論から実際へ、継続的に、実践していくための仕組みの基盤形成と関連講演を試みた。

4. 研究成果

本研究により、循環器病の発症進展に直接関与するグルコース依存性の増殖細胞 (G1, S 期細胞) を特異的に狙い、抗増殖性・細胞死促進作用を示しながら正常細胞 (G0 期細胞) には影響を与えにくい標的候補と成り得る分子機構 (ホルモン/リガンド-受容体系) が、ヒト血管平滑筋細胞-単球細胞系に存在することが解かった。

特に、循環器病の発症進展に重要、かつ直接関与しているヒト単球由来細胞の、ホルモン/リガンドによる細胞周期依存的な細胞増殖-細胞死間切り換え機構を解析する過程で、役割に不明な点が多い受容体-アゴニスト系の1つが、新しい細胞死と考えられているネクロトーシス (制御型ネクロトーシス) を誘導する現象を新規に見出した。

さらに、グルコースで誘導される細胞増殖型高致死性疾患の治療・予防には、①分子医学分子薬理学による制御に加え、②食習慣による制御、③健康増進推進による生活環境による制御の、つまり①～③の総合力と相互作用が重要であることが、本研究の過程で考えられた。

また、本研究課題 (衛生学・公衆衛生学) 領域の社会貢献を目的として、衛生工学衛生管理者 (国家資格)・第1種衛生管理者 (国家資格) 免許取得、国立研究開発法人国立循環器病研究センター衛生安全委員 (衛生工学衛生管理) で実務を実施、さらに、本研究課題の研究結果内容を起源として、大阪教育大学附属天王寺校 (中小生)、同大学附属平野校 (高中小生) を対象とした学外授業にて『人体の恒常性と疾患・細胞周期依存性疾患』に関する講義を実施し、加えて、一般市民に向けた講演および産業教育を実施した。

さらに、これらの知見を、衛生学・公衆衛生学、社会医学へ還元する為に、『医食住同源』の概念を初めて提唱し、今後、社会貢献を継続する拠点として、疾患予防研究会、および人間総合研究センター技術文化研究所を発足させた。

具体的には本研究課題の特記事項として、世界で初めて、本研究課題の実施によって“新しい『医食住同源の概念』”を提唱するに至った。循環器病や癌など、細胞周期依存性の高致死性疾患の治療・予防には、“医”・“食”、及び、これらに生活環境=“住”環境を新たに加えて、従来型の衣食住充足とは異なる次元で、『医・食・住を一元的一括管理』する“新しい『医食住同源の概念』”の形成と実践が鍵となる」着想を、本研究より得、

現在～近未来～未来へ、更なる、継続的な社会貢献・研究教育活動を可能とする拠点的機構の形成として、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所を発足させ始動した。

Analyzes using glucose, vasoactive hormones, and flow cytometry revealed that human vascular smooth muscle cells have different responsiveness of cell viability to vasoactive hormones in different glucose-dependent cell cycles. It was also found that the migration activity of human blood cells differs depending on the vascular smooth muscle cell cycle. This finding indicates that the phenomenon is thought to be an effective control point candidate for the onset and progression of cell-cycle-dependent highly lethal diseases such as arteriosclerosis, cardiovascular diseases and cancer.

Furthermore, in order to return these findings to hygiene, public health, and social medicine, the concept of “I[i]-SYOKU-JUU-DOHGEN”=“Medicine (M), Food (F) and Housing (H or Living environment) are of the same origin” was proposed for the first time in the world by Toshihisa Hatae, Ph.D. (PI of the project).

“The integrated management of MFH must be the key for promoting health promotion in the future”.

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)

〔雑誌論文〕(計0件)

(補足：本課題『細胞周期依存的な新しいホルモン作用切り換え機構の発見とその役割の解明』、および、課題『冠動脈平滑筋の増殖変化に起因する新しい単球制御原理と根本的な疾患予防方法の解明』研究は、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所にて継続を予定。)

〔学会発表〕(計1件)

Necroptosis, a novel type of programmed cell death, inducing effect of GW0742 on human acute monosytic leukemia cells.

Hatae, T et al.

MBSJ, The 39th meeting (2016, Yokohama)

〔図書〕(計0件)

(補足：本課題『細胞周期依存的な新しいホルモン作用切り換え機構の発見とその役割の解明』、および、課題『冠動脈平滑筋の増殖変化に起因する新しい単球制御原理と根本的な疾患予防方法の解明』研究は、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所にて継続を予定。)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

(補足：本課題『細胞周期依存的な新しいホルモン作用切り換え機構の発見とその役割の解明』、および、課題『冠動脈平滑筋の増殖変化に起因する新しい単球制御原理と根本的な疾患予防方法の解明』研究は、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所にて継続を予定。)

○取得状況 (計0件)

(補足：本課題『細胞周期依存的な新しいホルモン作用切り換え機構の発見とその役割の解明』、および、課題『冠動脈平滑筋の増殖変化に起因する新しい単球制御原理と根本的な疾患予防方法の解明』研究は、本研究課題を起源とする、疾患予防研究会、及び人間総合研究センター技術文化研究所にて継続を予定。)

〔その他〕

ホームページ等

LinkedIn :

<https://jp.linkedin.com/in/利久-波多江-895623167>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

波多江 利久 (HATAE, Toshihisa)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター
一・研究所・薬効代謝研究室・室長
研究者番号：10251026

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

研究補助者 1 名