

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： アポトーシスと貪食の分子機構とその生理作用

2. 研究代表者名： 長田 重一（大阪大学 大学院生命機能研究科 教授）

3. 研究概要：

アポトーシスは、細胞膜の湾曲、核の凝縮と断片化、染色体 DNA の分解を伴った細胞死のプロセスである。この過程では、カスパーゼと呼ばれるプロテアーゼが種々の細胞内コンポーネントを切断すると共に、死細胞はマクロファージなどによって貪食処理される。この際、死細胞の DNA はアポトーシス細胞で活性化される CAD (caspase-activated DNase)とマクロファージ、リソソームに存在する DNase II によって分解される。ところで、赤血球の分化の最終過程で赤芽球は網状赤血球と核に非対称的に分裂する。本研究チームは、網状赤血球から分離した核は骨髄や胎児肝に存在する血液島のマクロファージによって貪食され、DNase II によって分解されることを示した。そして、DNase II 遺伝子を欠損したマウスは重度の貧血により胚発生の後期に死滅することを見出した。このような背景のもとに本研究は DNase II 遺伝子欠損マウスが胚発生過程で致死的原因、赤血球の前駆細胞がマクロファージによって貪食される機構を明らかにすることを目的とした。

まず、マウス胚の造血器官である肝臓における遺伝子発現を gene array 法を用いて比較したところ、DNase II 遺伝子欠損マウス胎児肝ではインターフェロン β (IFN β) 遺伝子が異常に活性化されていることを見出した。IFN β には抗ウイルス作用ばかりでなく、細胞傷害作用も知られている。そこで、DNase II 遺伝子と IFN 受容体遺伝子、両者を欠損するマウスを樹立したところ、このマウスはメンデルの法則にしたがって誕生した。これらの結果は、アポトーシスや赤血球の分化の際、DNA が適切に分解されなければ、この DNA が自然免疫を活性化し、これにより産生された IFN β がマウスに対して致死的に作用することを示している。

次いで、マクロファージが赤血球から放出された核を認識貪食する分子機構、特に“eat nuclei”シグナルとして核の表面に提示される分子を探索し、これが phosphatidylserine (PS) であることを見出した。PS はアポトーシス細胞の表面に提示され “eat me” シグナルとして作用することが知られている。今回の結果は網状赤血球から分離した核が死細胞と同じ分子 (PS) をマクロファージに提示し、これをマクロファージが認識、貪食していることを示している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

アポトーシスにおける死細胞の貪食、DNA の分解に関するこれまでの発見に基づき、その生理機能として赤血球の分化成熟の機構解明を行い大きな成果を挙げた。網状赤血球から分離した核を死細胞と同じ分子 (PS) を指標にマクロファージが認識、貪食すること、貪食された核 DNA を DNaseII が分解することによって赤血球の分化成熟が完成することを示した成果は、予想もされな

い全く新しい発見であり極めて高く評価される。さらに、この証明として行われた DNaseII 欠損マウスが重度の貧血により胚死したが、その原因がインターフェロンβ (IFNβ) 遺伝子の異常な活性化であることを示し、自己免疫疾患や多発性関節炎の発症機序に関連して極めて興味深い指摘がなされた。従来のアポトーシスの分子機構解明に始まるこれら一連の研究は、代表者の独壇場で国際的にも他の追隨を許していない。

研究成果から見ても、研究体制は極めて妥当であり、研究代表者の強いリーダーシップのもとに推進されたことは明らかである。

トランスジェニック・マウスやノックアウト・マウスなどを駆使して分子機構の解析、証明を行っており、その作出・系統維持に大きな費用がかかると思われる。この観点からは、予算は極めて効果的に使われていると判断される。当初計画では、目のレンズ細胞の分化における脱核現象についても実施することになっていたが、中間報告では全く触れられなかったのでこのメカニズムの解明にも期待したい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

アポトーシスの分子機構解明に始まったこれらの研究は、細胞死の分野を超えて異分野とも思われた赤血球の脱核・成熟の分子機構の解明につながり、アポトーシスの生理機能の証明として極めて高く評価される。また、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチなどの発症機序に大きな示唆を与えた知見は、アポトーシスの分野を超えた大きな科学的インパクトを持つ。代表者は既に、これら疾患に関する研究などを計画しており、その発展とその成果には多くを期待することが出来る。極めて独創的な発見に基づく今後の研究は、さらに独創的な成果につながり、これら疾患の発症機序解明、さらには予防や治療の新たな手法の開発につながると期待される。要求があれば、更に研究費の増額を検討してもよいと思われる。

4-3. 総合的評価および特記事項

アポトーシスにおける死細胞の貪食、DNA の分解に関するこれまでの発見の基づき、その生理機能として赤血球の分化成熟の機構を解明した研究成果は、予想もされない全く新しい発見であり極めて高く評価される。さらに、この証明として行われた一連の解析から、自己免疫疾患や多発性関節炎の発症機序に関連して極めて興味深い指摘がなされた。従来のアポトーシスの分子機構解明に始まるこれら一連の研究は、代表者の独壇場で国際的にも他の追隨を許していない。代表者の研究推進における自由な発想、効果的な研究計画、優れたリーダーシップに裏付けられた本研究は、細胞生物学的な重要な現象の分子機構の解明を通じて難治性のヒト疾患の発症機序の解明に迫るもので、大きなインパクトを与える。更なる独創的な進展を期待したい。