

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞死シグナル伝達分子を標的とした疾患治療薬の開発

2. 研究代表者： 辻本 賀英（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 研究内容および成果：

本研究は、哺乳動物細胞が持つ種々の細胞死の分子機構の解明、および疾患発症に関わる細胞死の分子機構の同定を行い、その成果をもとに細胞死制御の破綻に起因する疾患の治療のためのターゲット分子を提示し、治療薬の開発に役立てることを目的とした。本研究により得られた主な成果は次の通りである。

1) アポトーシスの解析

アポトーシス時に起こるミトコンドリア外膜の透過性亢進の分子機構を解明するため、透過性亢進を抑制する抗ミトコンドリア抗体を取得した。また、DNA損傷時に、核タンパク質リンカーヒストンH1,H2がミトコンドリアに直接作用し、外膜の透過性亢進を誘導するという新規のアポトーシスシグナル伝達経路を発見した。さらに、シクロフィリンD(CypD)欠損マウスを用いて行った実験から、①CypDがミトコンドリア膜透過性遷移現象(MPT)に必須であること、②MPTはアポトーシスには必須ではないことを発見した。

2) 非アポトーシス型細胞死の分子機構の解析

アポトーシスを起こさない細胞株(Bax/Bak欠損株等)をアポトーシス誘導剤で処理すると、アポトーシスとは異なる細胞死機構が活性化され、細胞が死に至ることを発見した。その過程を電子顕微鏡を用いて観察したところ、オートファゴソームやオートリソソームが多数観察され、オートファジーが活性化されていることが分かった。また、オートファジー関連遺伝子を不活性化すると細胞死が抑制されることも明らかになったため、通常、飢餓条件下等では細胞の生存に利用されるオートファジーが細胞死にも利用されることが判明した。オートファジー依存的な細胞死機構の発見は世界に先駆けたものである。

3) 疾患に関わる細胞死の分子機構の解析

CypD欠損マウス由来の細胞を用いた解析から、CypD欠損細胞は、酸化ストレスや過剰なCa²⁺等の刺激により誘導されるネクローシスに耐性を示すことを明らかにした。これらの刺激は虚血・再灌流傷害時に発生するものであり、心臓に虚血・再灌流傷害を試験的に発生させるマウスの心筋梗塞モデルにおいて、CypD欠損マウスの心臓はネクローシスに強い耐性を示した。このことは、CypD依存的なMPT誘導性の細胞死機構が虚血・再灌流傷害時の細胞死に関わっており、またCypDやMPTに関与する因子は心筋梗塞等の治療薬ターゲットになりうることを示している。CypDに特異的な阻害剤の探索に向け、CypDと阻害剤シクロスポリンAの複合体の結晶化を行い、0.96オングストロームのレベルでの構造解析に成功した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0 件/(英文) 23 件

口頭発表:(国内) 9 件/(海外) 19 件

特許出願:(国内) 0 件/(海外) 0 件

アポトーシスの基本メカニズム、特にミトコンドリアのシトクロムCの放出に関わる新しい分子を同定するとともに、新たな細胞死機構が存在することを見出し、細胞死の全体像が従来考えられていたことより複雑で複数のシグナル機構を有することを提唱した。

これらの研究業績を国際的に著名な学術誌に発表しており、高く評価される。特許の取得は為されなかったが、基礎研究に注力された結果であると理解する。

今後は、細胞死の分子機構の全体像や細胞死の生物学的意義等の解明が期待される。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

細胞死の分子機構を解析し、アポトーシスに重要なプロセスとされたミトコンドリアの膜透過性遷移現象に関わるCypDが欠損した場合にもアポトーシスが起ることを示し、膜透過性遷移現象以外の経路が重要であることを示した。また、栄養飢餓等で起きるオートファジーが生理的細胞死を誘導することを見出し、細胞死の理解を深めた。さらに、CypD欠損マウスが心筋梗塞モデルに強い耐性を示すことを見出し、治療薬開発のための標的としての可能性を示した。しかし、細胞死の分子機構の全体像の解明には至っておらず、また当初の目的であった疾患治療薬の開発に向けた研究にほとんど努力が払われなかったことは残念であるが、得られた成果は生理的細胞死と病理的細胞死の幅広い理解に貢献するものであり、今後疾患の理解と治療への糸口を開くものとして評価される。

4-3. その他の特記事項(受賞等)

新聞報道等

平成 15 年 2 月 17 日 日本経済新聞 論文の高い引用回数に関する記事

平成 17 年 3 月 31 日 朝日新聞他各紙 CypD 依存的細胞死に関する研究成果」Nature 誌報告に関する記事

平成 19 年 4 月 米国雑誌「The Scientist」(2007 年 4 月号) 研究成果について掲載