

研究課題別 事後評価結果

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： 長田 重一(京都大学 大学院医学研究科 教授)

3. 研究内容および成果：

これまでの研究でサイトカインの一種であるFasリガンドがアポトーシスを誘導することを見出し、この系の異常が、細胞の異常増殖、ガン、自己免疫疾患、組織の破壊等様々な疾患へと結びつくことを明らかにしてきた。本研究課題では、アポトーシスに続く貪食の分子機構とその生理作用、また死細胞や赤芽球のDNA分解の分子機構とその生理作用を明らかにすることを目指し研究を進め、以下のように基本的かつ重要な発見をした。

(1) アポトーシスによる死細胞はマクロファージに貪食され、そのDNAはDNaseIIIにより分解される。DNase II遺伝子欠損マウスでは、貪食した死細胞由来のDNAを蓄積したマクロファージが多数存在し、TLR (Toll-like Receptor)-independentにIFN (Interferon) β を産生し、これがマウス胎仔に対して貧血を誘導して致死的に作用する。

(2) DNase II遺伝子を生後欠損させたマウスは歳を経るに従い、リウマチ性関節炎を発症した。抗TNF(Tumor Necrosis Factor) α 抗体はこの発症を抑制することから、DNAを蓄積したマクロファージから産生されたTNF α が関節炎の発症に関与していると結論した。

(3) アポトーシス細胞はその細胞表面にリン脂質フォスファチジルセリンを暴露し、これがマクロファージに対して“eat me”シグナルとして作用するが、赤芽球から脱落した核もフォスファチジルセリンを暴露し、この分子がマクロファージによって認識される。

(4) アポトーシス細胞の貪食に関与するMFG-E8遺伝子の欠損マウスは抗核抗体、抗DNA抗体等を産生し、腎炎等のヒトSLE(Systemic Lupus Erythematosus、全身性エリテマトーデス)に類似した自己免疫疾患を発症した。また、アポトーシス細胞の貪食に関与する分子として新たにTim-4と呼ばれる膜蛋白質を同定した。

以上、アポトーシス細胞の貪食と分解に関して精力的に研究を進め、アポトーシス細胞が貪食されないとSLEタイプの自己免疫疾患を引き起こすこと、ならびにアポトーシス細胞のDNA分解異常が強い炎症を引き起こし、貧血や関節炎等の原因となることを見出した。

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

発表論文:(邦文) 9件/(英文) 38件

口頭発表:(国内) 74件/(海外) 58件

特許出願:(国内) 1件/(海外) 0件

「細胞死と生体内における死細胞の処理機構」という医学・生物学の中心的研究課題の一つに真っ向から取り組み、生体ホメオスタシスに機能している多くの新規の分子機構を明らかにする等、本分野の基盤的知識を書き換えるようなレベルの成果を上げたことは特筆に値する。一方、アポトーシスに関わる基本的な分子や機構の解明に留まらず、さらに踏み込んでこれらの機能の欠失によりSLEタイプの自己免疫疾患や貧血、リウマチ様関節炎等が発症することを明らかにしたことは、ヒトにおけるこれら疾患のメカニズムの解明や治療薬の開発にもつながる可能性があり、今後の展開が期待される。

研究の成果として、毎年、世界的な一流誌に論文を発表しており、そのレベルも世界に突出している。また、国際学会招待講演も精力的に務めており申し分ない。特許については疾患モデルマウスに関するものが1件出願された。

4-2. 成果の科学技術への貢献

アポトーシス細胞の貪食の分子機構として、そこに関与する分子と受容体の解明に大きな進展をもたらし、その特異的認識が引き起こす細胞内でのイベントの解明や、さらに詳細な分子構造レベルでの認識機構の解明への突破口が得られ、今後のこの分野の研究に大きなインパクトを与える成果である。自己免疫疾患やリウマチに MFG-E8 (milk fat globule-epidermal growth factor8), DNase II が関係する発見は、それぞれの疾患の予防・治療薬の開発の具体的な可能性を示したものと評価出来る。しかし、本課題の評価に関して重要な視点は、このような実用化を目指した技術的観点以上に、世界の最先端を切り開く真に秀でたアポトーシスの分子機構の解明が、発分化の多くの生理現象の解明に寄与し、多くの疾患の解明や対処方法の開発を下流に持つことである。

4-3. その他特記事項(受賞等)

受賞

1. 長田重一 (平成 16 年 6 月)

The first International Cell Death Society Prize (Maynooth, Univ. Ireland)

2. 長田重一 (平成 20 年 2 月)

2008 Marian Elliott Koshland Memorial Lecture 「Apoptosis and Engulfment of Dead Cells」

新聞報道

1. 平成 16 年 5 月 21 日

毎日新聞、朝日新聞、NHK 他 「死んだ細胞、未処理で自己免疫病に」

2. 平成 17 年 10 月 19 日

読売新聞 「赤血球破棄の「核」処理の仕組み解明」

3. 平成 18 年 6 月 15 日

サイエンスチャンネル 第 19 話「生命に秘められたアポトーシスの謎」

4. 平成 18 年 10 月 26 日
NHK、日経新聞、朝日新聞、読売新聞他 「関節リウマチ DNA の分解異常が一因」
5. 平成 19 年 3 月
「Nature Digest 日本語編集版」Vol.4, No.3, 24-25 頁、NPG ネイチャーアジアパシフィック
「アポトーシスを鍵に、関節リウマチの発症メカニズムを探る」
6. 平成 19 年 6 月 21 日
京都新聞 「生命科学は今「細胞の自殺」」
7. 平成 19 年 11 月 15 日
読売新聞他 「体内の廃棄物処理-スイッチ役蛋白質解明-」
8. 平成 19 年 11 月 30 日
朝日新聞 「大食細胞のセンサー解明」

Seminar style presentation

1. Shigekazu Nagata 「Degradation of Apoptotic Cells」
A Henry Stewart Talks Series in Biomedical and Life Sciences “Apoptosis” 2006