

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常

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. 研究概要

生体内では毎日、数十億の細胞がアポトーシスにより死滅し、マクロファージによって貪食・分解されます。また、毎日 100 億近く産生される赤血球の分化段階で核は放出されマクロファージに貪食されます。この過程の欠陥は、自己免疫疾患や貧血・リウマチ性関節炎をひき起こすと考えられます。本研究は、死細胞の貪食や DNA の分解異常がどのようにして自己免疫疾患や関節リウマチを発症させるかを明らかにしようとするものです。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

リン脂質ホスファチジルセリン (PS) を認識するタンパク質 Tim-4 と MFG-E8 を同定し、アポトーシス細胞の貪食のメカニズムとして、Tim-4 と MFG-E8 の協調による死細胞の貪食細胞への結合と死細胞の貪食という 2 段階の機構があることを提唱した。さらに Tim-4 が Tingible-body マクロファージに発現していることを明らかにした。

また、DNase II 遺伝子欠損マウスにおいて関節炎が発症することを発見し、未分解 DNA による自然免疫の活性化は EYA と呼ばれる因子が有するスレオニン脱リン酸化活性によって制御することを解明した。

さらに、Ca²⁺に依存して PS を膜表面に暴露させるスクランブラーゼ TMEM16F の同定に成功し、Ca²⁺依存的 PS 暴露とアポトーシス依存的 PS 暴露のメカニズムの違いを明確にし、TMEM16F が Scott syndrome と呼ばれる血友病の原因遺伝子であることも示した。

研究代表者の強いリーダーシップのもと、レベルの高い研究が進められている。

4-2. 今後の研究に向けて

Tim-4 及び MFG-E8 分子を両方欠損させた場合に起こる自己免疫反応の研究や、Tim-4 欠損マウスの詳細な解析結果に期待したい。

DNase II 遺伝子欠損マウスは薬剤の薬理評価に役立つ関節炎モデルマウスになる可能性がある。このモデルでなぜ関節炎だけが起こるのか、個体全体の病態解析の再確認が必要である。この実験モデルがヒトのどのような自己免疫疾患のモデルになりうるか、示唆的なデータを期待したい。

4-3. 総合的評価

アポトーシス細胞の貪食・分解の異常が自己免疫疾患発症機序の一つの入り口であるという仮説は極めてユニークで、これをサポートするエビデンスを次々と出し、アポトーシスという研究分野で世界を牽引する極めて質の高い基礎研究が展開されている。

これまでの基礎的な知見がヒトの疾患の理解につながってきており、社会的インパクトは高く、今後も難病発症のメカニズムを明らかにし、その克服につながる研究成果を期待する。