

1. 研究課題名：細胞死の分子機構とその生理作用
2. 研究期間：平成 17 年度～平成 21 年度
3. 研究代表者：長田 重一（京都大学・大学院医学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

生体の恒常性は細胞の増殖・分化ばかりでなく、アポトーシス、細胞死によっても制御されている。アポトーシスでは細胞や核が凝縮、断片化するとともに染色体 DNA が切断される。そして、この死細胞はマクロファージによって速やかに貪食・処理される。申請者らはアポトーシスを誘導するサイトカインを同定し、この因子によるアポトーシスのシグナル伝達の解析から、アポトーシスではカスパーゼと呼ばれるプロテアーゼ、カスパーゼによって活性化される DNase が関与していることを示した。アポトーシス細胞はリン脂質 phosphatidylserine を暴露し、これをマクロファージが認識して貪食すること、死細胞が貪食されないと SLE(systemic lupus erythematosus) に類似した自己免疫疾患を発症することを示した。また、貪食されたアポトーシス細胞の DNA がマクロファージ内で分解されないと自然免疫が活性化され、マウスは発生途上で死滅することも報告した。本研究はこの様な背景をもとに (1) アポトーシスの分子機構と生理作用、特に DNA 分解の異常が自然免疫を活性化する分子機構を明らかにする。(2) マクロファージによるアポトーシス細胞貪食の分子機構を明らかにする。これらを目的とした。この研究成果は基礎研究として細胞死の分子機構を明らかにするだけでなく、自己免疫疾患などのヒトの病気の原因解明にも貢献するであろう。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

DNase II はマクロファージに存在し、アポトーシス細胞や赤血球の分化段階で脱核した DNA を分解する。DNase II^{-/-}マウスは DNA を分解できず、マクロファージに DNA を蓄積し、IFN \cdot を産生する。DNase II および IFN type I 受容体遺伝子を欠損したマウス (DNase II^{-/-}・IFN-RI^{-/-}) は正常に生まれた。しかし、このマウスは年を取るに従い関節リウマチを発症した。DNase II 遺伝子を生後、誘導的に欠如させてもマウスはリウマチを発症し、抗 TNF 抗体を投与するとリウマチの発症が阻害された。以上の結果は、アポトーシスや造血における DNA の分解異常が関節炎の発症原因となりうることを示している。また、DNase II^{-/-}、TLR 欠損マウスを掛け合わせ、哺乳動物 DNA による IFN \cdot 遺伝子の活性化には TLR は関与していないと結論した。マクロファージは死細胞表面に暴露された phosphatidylserine を認識して死細胞を貪食する。赤芽球から脱核した核も phosphatidylserine を暴露することを示した。また、乳腺の退縮において、乳脂肪球は乳腺上皮細胞に吸収されるがその際も、乳脂肪球の外膜に phosphatidylserine が暴露される。アクチンなどの骨格系を制御している Rho ファミリー低分子量 G-蛋白質が、アポトーシス細胞の貪食を positive あるいは negative に制御していることを示した。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

アポトーシス細胞死の分子機構とその生理的役割の体系的理解を目的とし、独自の視点に立つ焦点の絞られた研究が、当初の計画に沿って着実に進行している。特に、細胞死における染色体 DNA の分解異常により自然免疫系が活性化し、その結果マウスにおいて慢性多発性関節炎を発症するという知見は、複雑なリウマチ発症機構の解明や治療法の開発に結びつくブレイクスルーとなりうる点で非常に興味深い。さらに、マクロファージがアポトーシス細胞を貪食する分子機構についても、解析に必要な実験系の構築を含め意欲的に取り組んでおり、赤芽球脱落核の貪食機構解明へのアプローチも高く評価できる。各テーマにおける今後の研究計画は明確かつ意欲的であり、独自性の高いより一層の研究展開が期待できる。研究経費の使用も概ね妥当である。