

平成23年度 科学研究費補助金（特別推進研究）  
研究進捗評価 現地調査報告書

研究課題名	マクロファージによる死細胞貪食・分解の分子機構
研究代表者名 (所属・職)	長田 重一（京都大学・大学院医学研究科・教授）

**【評価コメント】**

本研究は、研究代表者が世界をリードしてきたアポトーシス、死細胞貪食の研究を中心に、生体の恒常性維持の分子メカニズムの解明を試みるものであり、(1)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、および(2)死細胞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ことを目的としている。具体的には、次の4テーマの研究を実施している。①アポトーシスにおけるフォスファチジルセリン(PS)の細胞表面への暴露機構の解析、②Tim-4と会合する分子の同定、③PSのエクソソームやウイルスの吸収、感染への関与、および④IFN遺伝子の発現など自然免疫の活性化に関与しているEYAの生化学的解析。

研究は極めて順調に進展している。特に①については、目覚ましい研究成果を挙げている。PSを効率良く発現する細胞よりcDNA libraryを調節し、これを親株に導入し、PSを効率よく暴露する細胞集団を分画した。それらの細胞集団に導入されたcDNAを解析し、TMEM16Fと呼ばれる8個の膜貫通領域を持つ分子に突然変異が入った遺伝子を同定した。変異型、野生型TMEM16F遺伝子及びshRNAの導入実験により、TMEM16FがCa<sup>2+</sup>に依存してPSをスクランブルさせ細胞表面に暴露させるscramblaseであることを発見した。さらにTMEM16FによるPSの暴露が、マクロファージによる貪食の必要条件であるが、それだけでは不十分であることも発見しており、関与している他の分子の解析へと進むことが期待される。

加えて、ヒトTMEM16F遺伝子のloss of functionの突然変異では、血小板がPSを暴露できず、血友病に似たScott Syndromeの原因であることを見出し、scramblaseの正常機能とその異常による疾患の発症機序解明という研究成果も収めつつある。さらに10個の遺伝子から成るTMEM16ファミリーの生理学的機能にも研究を展開させており、大きな研究成果が得られるものと期待される。

②についても、Tim-4は死細胞と結合するが貪食機能はなく、Tim-4と結合し死細胞貪食に関与する分子の同定とその作用機構を解明するため、貪食された細胞を直接可視化する方法を確立して研究を遂行しており、研究成果を挙げつつある。③及び④についても、Tim-4遺伝子欠失マウス等を用いて解析を開始している。

研究経費で購入された機器も頻繁に利用されており、必要不可欠な機器であると判断された。

以上から、本研究は既に目覚ましい研究成果を挙げており、今後も当初計画を超える研究成果が得られるものと大いに期待される。