



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

東京大学

担当部署連絡先：研究推進部研究資金戦略課
Kakenhi.adm@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

作成日：2020年11月17日
更新日：—

科研費
KAKENHI

細胞が死ぬ仕組みによって個体発生や恒常性維持を可能にする巧みな生命機構

研究者所属・職名： 大学院薬学系研究科・教授

ふりがな みうら まさゆき

氏名：三浦 正幸

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「細胞死を起点とした細胞外コミュニケーションの発動と生理機能」\(2016-2020\)](#)
- [基盤研究\(S\)「発生頑強性を規定する細胞死シグナルの解明」\(2011-2015\)](#)
- [基盤研究\(S\)「ストレスシグナルの揺らぎ可視化による細胞社会構築原理の解明」\(2007-2011\)](#)

分野：発生遺伝学、分子生物学

キーワード：細胞死、アポトーシス、カスパーゼ、発生遺伝学、老化、生体イメージング、代謝

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

発生はDevelopmentと訳される。多細胞生物は発生プログラムのなかに不可逆的な細胞運命である細胞死（プログラム細胞死）持っている。細胞死は発展（Development）的ではない運命とも捉えることができるが、細胞が生体から除かれることは個体にとって発展的ではないのだろうか。そして、このプログラム細胞死の仕組みは、細胞を取り除くためだけに生物が進化で獲得してきたものなのか。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

細胞死の生体機能を明らかにする研究は魅力的なテーマだが、細胞死研究特有の難しさがありこれまであまり多くのことが判っていなかった。その理由の一つとして死んだ細胞は生体から速やかに取り除かれてしまうために、細胞死を見つけること自体が難しいことがあげられる。我々は生体での細胞死検出を可能にする生体イメージング実験系を構築すること、そして細胞死の一形態であるアポトーシスを遺伝学的に操作することによって細胞死とその実行メカニズムの生体機能を明らかにする研究を行っている。

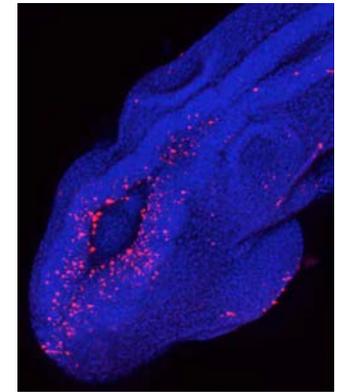


図1 マウスの脳ができる時に多くの細胞死（赤）が生じている

細胞が死ぬ仕組みによって個体発生や恒常性維持を可能にする巧みな生命機構

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

生体イメージングによって細胞が死にゆく瞬間を生体で捉え、遺伝学的な操作を行うことでアポトーシスが発生で生じる分化に失敗した細胞を取り除く機能を有することを明らかにした(Curr. Biol. 2011)。さらにアポトーシスは、老化した嗅神経を除去して嗅覚行動を変化させる働きを持つことがわかった(PLOS Genetics 2014)。

マウス神経発生におけるアポトーシスは神経管閉鎖時の形態形成運動を潤滑に進める働きをしていた(JCB 2011)。脳の発生では限られた発生の時間内にモルフォゲンを切り替えていくが、アポトーシスはモルフォゲンソースであるシグナルセンターを取り除くことでその素早い切り替えを可能にしていた(Dev. Cell 2013)。

単一細胞レベルでカスパーゼ-1活性化と炎症に関わるサイトカインIL-1b分泌の同時生体イメージングに成功した。この研究で、非古典的分泌経路によって産生されるIL-1bの分泌は、細胞死と協調して行われる新しい様式によることを明らかにした(Cell Rep. 2014)。

究極の細胞運命である死（アポトーシス）を決定する細胞死実行プロテアーゼとしてカスパーゼは見出されたが、遺伝学と生体イメージングを駆使した研究から、カスパーゼは細胞死のみならず非細胞死機能として様々な生体機能に関わることが明らかになってきた。神経系では神経前駆体細胞の産生や神経回路形成にカスパーゼが関わっていた(総説Dev. Cell 2015)。ショウジョウバエを用いた研究から、カスパーゼは発生での組織サイズを一定に保つ、組織形成の頑強性を作る働きを有することを明らかにした(PNAS 2019)。

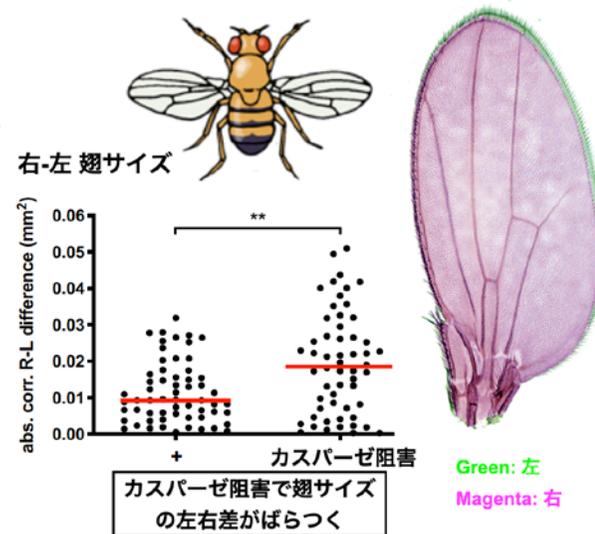


図2 カスパーゼ阻害による組織サイズの乱れ

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

哺乳類、ショウジョウバエ、線虫において非細胞死カスパーゼの研究が盛んになり、細胞の初期化、分化、移動、増殖といった重要な生理機能が注目されている。多細胞生物が細胞死の仕組みを様々な生理現象に使っていることを理解する上で、基礎的なカスパーゼ活性化機構の理解は重要な研究課題である。また、カスパーゼは組織サイズの安定性に関わることから、非細胞死カスパーゼの研究は個体ごとの表現度を定める仕組みの理解にも貢献すると考えている。

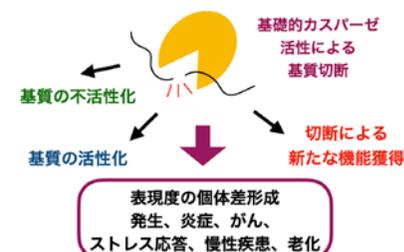


図3 非細胞死カスパーゼの生理機能