

平成27年度 科学研究費助成事業（特別推進研究）
追跡評価結果

課題番号	17002017	研究期間	平成17年度～平成21年度
研究課題名	細胞死の分子機構とその生理作用		
研究代表者名	長田 重一	研究期間終了時の所属・職	京都大学・大学院医学研究科・教授
		現在の所属・職	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・寄付研究部門教授

【評価意見】

本研究は、マクロファージによるアポトーシス細胞や赤芽球より放出された細胞核の取り込みと処理機構の解析に重点を置き、この取り込みがアポトーシス細胞の表面に提示された Phosphatidyl serine (PS) を Tim-4、MFG-E8 などのマクロファージ蛋白が認識して行うことや、この取り込みが阻害されると抗核抗体の出現など SLE 様の自己免疫疾患を発症すること、さらに、取り込まれた DNA を分解する DNase II 遺伝子を欠損すると、IFN や TNF- α などの過剰分泌を来し重篤な関節炎を発症することを明らかにするという成果を上げた。これを受け、以後の研究は、①PS のアポトーシス細胞表面への発現メカニズムの解析、②貪食の細胞メカニズムの解析、③DNaseII 欠損マクロファージで見られた細胞内漏出 DNA による炎症惹起メカニズムの解析に発展した。その結果、①では、PS を細胞膜の内外側の双方向性に移動させる TMEM16F と XKr8 という 2 種の scramblase と非対称性に分布させる ATP11C という flippase を同定し、アポトーシス時には caspase による XKr8 の活性化と ATP11C の不活化が同時に起こり、PS の細胞表面への提示が行われていること、②では、アポトーシス細胞の貪食が Tim-4 による細胞の捕捉と MerTK による取り込みの 2 段階で起こること、また、③では、蓄積 DNA が GAS 依存及び非依存的に STING を活性化して IFN を産生することを示した。これらの結果は、アポトーシス研究のみならず、生命科学全体に大きな影響を与え、新たな発見・知見を産み出し、格段の発展を遂げるとともに、世界的にも極めて高い評価を得ている。また、発表論文の極めて多数の引用数から分かるように、これをもとに多くの研究が産み出されるなど、他の研究者に対し絶大なる貢献があった。加えて、上記の知見がヒトの自己免疫疾患の発症メカニズムの解明に影響を与え、研究に参画した若手研究者も順調に育っているなど、社会還元、研究者の育成についても貢献は大きい。