

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明

東京薬科大学・生命科学部・教授

たなか まさと
田中 正人

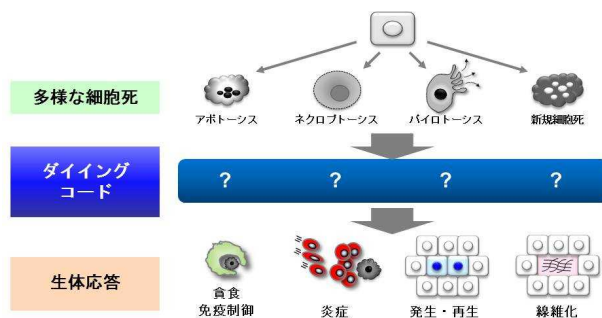
研究課題番号：26110001 研究者番号：00294059

【本領域の目的】

発生や老化の過程で不要となった細胞や生体にとって有害な細胞は、細胞死により排除される。これまで細胞死は、細胞の一生の最終過程であり、生じた死細胞は単に捨て去られる存在であると考えられてきた。ところが近年、この死細胞が実は情報の発信源となり、免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答の起点となっていることが明らかになりつつある。

さらに、これらの生体応答の起点となる細胞死には複数のプログラムが存在することが分かかってきた。多細胞生物の生理的・病理的現象においては、これら複数の細胞死が補完的あるいは同時進行的に起きていると考えられ、それぞれの細胞死が起点となる生体応答カスケードを解明することにより、細胞死に伴う生命現象の包括的な理解が可能になると考えられる。

このような背景のもと本領域では、死細胞が発信するメッセージとその役割の解明を通して、“生命情報発信体としての死細胞”という新たなパラダイムの構築を目指す。



細胞死の多様性によるダイニングコードの広がり

【本領域の内容】

本領域では細胞死の分子機構と、それらを起点として惹起される生体応答を解析し、それぞれの細胞死が担う生理的・病理的役割を明らかにすることを旨とする。具体的に、

- 1.種々の細胞死実行機構を分子レベルで明らかにするとともに、検出法やイメージング技術の開発により、各細胞死が、生体内のどのような生理的・病理的状況で起きるのかを明らかにする。
- 2.それぞれの死細胞が発信するメッセージの分子基盤と、それにより起こる生体応答を、死細胞処理、免疫応答、炎症、修復、再生の観点から解明する。

領域内では、各計画研究が互いに相補・協調し

ながら研究を進めると同時に、領域内で1つの組織傷害モデルを取り上げ、細胞死機構、死細胞処理、炎症、修復、再生研究を専門とする領域メンバーが、各々の立場から素過程を解析し、得られた知見を統合することを試みる。これらの取組により、「細胞の死それ自身だけでなく、死細胞が発信する情報が生体応答を規定する」というコンセプトを確立し、死細胞が多細胞コミュニティの制御とその破綻にどのように関わるのかを包括的に解明する。

【期待される成果と意義】

組織傷害に伴う免疫応答や炎症、修復、再生といった現象では、細胞死を契機としてそれぞれの生体応答カスケードが進行すると考えられる。本領域の推進により、死細胞が発信するメッセージの役割を解明することで、これら生体応答の共通原理の解明が可能となる。さらに、この共通原理は、様々な疾患の病理にも深く関与していると思定されることから、将来的な医学医療への応用として、死細胞が発信するメッセージを標的とした創薬や、これらメッセージを利用した疾患バイオマーカーの開発につながる成果が期待できる。

【キーワード】

計画的(分子により制御された)細胞死： 従来、特定の分子によって実行される細胞死はアポトーシスのみであると考えられていたが、最近になって、アポトーシスとは異なる分子によって実行される複数の細胞死が同定され、ネクロプトーシスやパイロトーシスと呼ばれている。

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
953,900千円



Title of Project : Homeostatic Regulation by Various Types of Cell Death

Masato Tanaka
(Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,
School of Life Sciences, Professor)

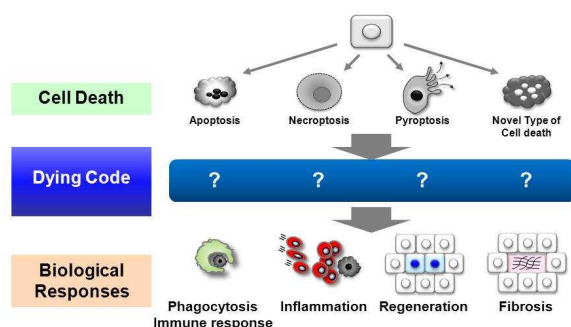
Research Project Number : 26110001 Researcher Number : 00294059

【Purpose of the Research Project】

Senescent cells, virus-infected cells, and cancer cells are eliminated by cell death. It is well recognized that cell death is the terminal step in the lives of cells, and that dead cells should be swiftly removed. Recently, however, it appears that dead cells are the source of signals that initiate several biological responses, including immune reaction, inflammation, repair, regeneration, and fibrosis.

Most cells possess several programs for cell death. In metazoan physiology and pathology, different types of cell death are thought to take place simultaneously and complementarily. Therefore, it is very important to uncover the biological cascades initiated by each type of cell death, and to integrate those findings to better understand biological phenomena associated with cell death.

In this project, we focus on signals derived from dead cells, and attempt to reveal how those signals contribute to regulating biological responses, thereby creating a new paradigm, “dead cells as signaling cells.”



“Dying Code” Regulates Various Biological Responses

【Content of the Research Project】

We will analyze the molecular mechanisms of cell death and the biological responses initiated by it, with the aim of elucidating the physiological and pathological roles played by each type of cell death. Specifically:

1. We will attempt to reveal the molecular mechanisms underlying each type of cell death, and elucidate the physiological and pathological conditions involved by developing detection methods and in vivo imaging techniques.

2. We intend to identify signaling molecules derived from dead cells, and reveal the biological responses induced by those molecules in dead cell removal, immune reaction, inflammation, repair, and regeneration.

In addition to the individual projects of each member of our research group, collaborative research projects will be conducted by all members. In the collaborative research projects, researchers from different fields of expertise will analyze a tissue-injured model, and integrate their findings in an effort to thoroughly understand the underlying mechanisms of the biological responses to the tissue injury, by developing a new concept, “not only cell death itself but also its signals regulate biological responses.”

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

As a variety of biological responses associated with tissue injury, including immune reaction, inflammation, repair, and regeneration, are initiated by cell death to promote the biological cascade, this innovative research area will further clarify the roles of signals derived from dead cells, and provide us with a common principle of the biological responses. Furthermore, as this common principle is assumed to be deeply involved in the pathology of various diseases, this research project is also expected to provide therapeutic targets and candidates for biomarkers of several diseases in the future.

【Key Words】

Nowadays, the programmed cell death includes not only apoptosis, but also non-apoptotic cell death, such as necroptosis and pyroptosis.

【Term of Project】 FY2014-2018

【Budget Allocation】 953,900 Thousand Yen