

# 細胞死動態とその役割 ～胚発生と炎症応答を例として～

山口良文

<sup>1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科遺伝学教室

<sup>2</sup> さきがけ、科学技術振興機構

2015年6月23日 (火)

16:00～17:00

藤井節郎記念医科学センター 4階セミナー室

細胞の死には多様な様式が存在する。その制御機構と生体内での生理的意義が近年注目を浴びている。胚発生過程で観察されるアポトーシス(apoptosis)と、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$ の放出を伴う炎症性細胞死 (パイロトーシス:pyroptosis) は、どちらもシステインプロテアーゼであるカスパーゼファミリーがその実行に関与する。本セミナーでは、これら二種類の細胞死に関して、わたしたちの最近の研究について紹介する。

## 1) 脳正中線形成過程におけるアポトーシスの役割

羊膜類の脳形成の最初期過程では、神経板が隆起しその両端が融合・閉鎖することにより神経管が生じる。この過程では多量のアポトーシスが観察されるが、その意義については未だ不明な点が多い。わたしたちはアポトーシス欠損胚の解析から、正中線に位置するモルフォゲン産生細胞の適切な配置にアポトーシスが重要であることを見出した。

## 2) 炎症応答時のマクロファージにおけるパイロトーシスの動態

私たちは最近、パイロトーシスに特徴的なカスパーゼ-1 活性化を単一細胞レベルで可視化する蛍光蛋白質プローブを開発した。カスパーゼ-1 の活性化は炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$ の成熟と放出に必要なが、細胞死と IL-1 $\beta$ 放出との関係は不明であった。今回、カスパーゼ-1 の活性化と IL-1 $\beta$ 放出の単一細胞イメージングを行なうことにより、カスパーゼ-1 をデジタル様式で活性化し死ぬ細胞と IL-1 $\beta$ 放出を行なう細胞とは同一であることが示された。

## 参考文献：

- Yamaguchi, Y., Miura, M. Programmed cell death in neurodevelopment. *Developmental Cell*, 32, 478-490. 2015.
- Liu, T., Yamaguchi, Y., Shirasaki, Y., Shikada, K., Yamagishi, M., Hoshino, K., Kaisho, T., Takemoto, K., Suzuki, T., Kuranaga, E., Ohara, O., and Miura, M. Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals all-or-none response to inflammasome signaling. *Cell Reports*, 8, 974-982, 2014.
- Nonomura, K., Yamaguchi, Y., Hamachi, M., Koike, M., Uchiyama, Y., Nakazato, K., Mochizuki, A., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A., Yoshida, H., Kuida, K., Miura, M. Local apoptosis modulates early mammalian brain development through the elimination of morphogen-producing cells. *Developmental Cell*, 27, 621-634, 2013.
- Yamaguchi, Y., Shinotsuka, N., Nonomura, K., Takemoto, K., Kuida, K., Yoshida, H., M. Miura. Live-imaging of apoptosis in a novel transgenic mouse highlights its role in neural tube closure. *J Cell Biol*, 195, 1047-1060, 2011.



お問い合わせ先  
藤井節郎記念医科学センター・初期発生研究分野  
竹本龍也 (内線 7915, takemoto.tatsuya@tokushima-u.ac.jp)