



三浦 正幸 教授

Masayuki MIURA

研究分野：発生遺伝学

研究内容：発生や成体で細胞が失われること（プログラム細胞死）の意味を分子遺伝学、生化学を用いて研究しています。さらに、組織から一部の細胞が失われることで引き起こされる再生現象を、組織間の相互作用に注目して研究をしています。

1983年 東京都立大学理学部生物学科卒業
 1988年 大阪大学理学研究科博士課程修了
 1989年 慶応大学医学部助手
 1992年 マサチューセッツ総合病院博士研究員

1995年 筑波大学基礎医学系講師
 1997年 大阪大学医学部助教授
 2001年 理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー
 2003年 東京大学薬学系研究科教授

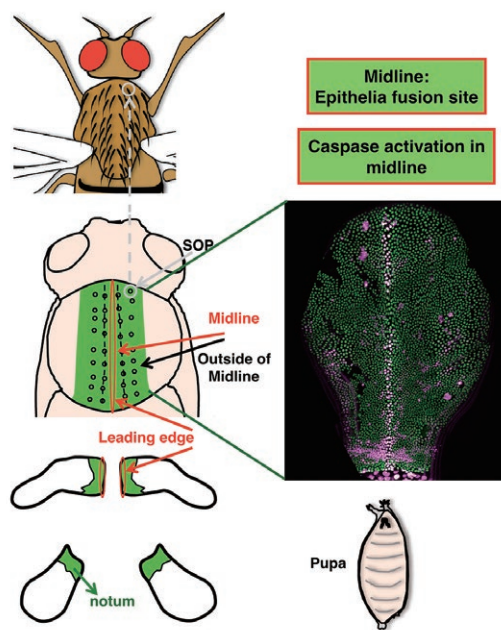
細胞死機構から観る細胞社会の生々流転

アポトーシス実行の基本フレーム

発生はDevelopmentと訳されます。発生過程で細胞運命は不可逆性をもって進行します。不可逆的な細胞運命の中でも細胞死はその端的な現象であると同時に、発展 (Development) 的ではない運命とも捉えることができます。しかし細胞が除かれることは発生にとって発展的ではないのでしょうか。細胞社会で細胞死を観ると、細胞同士の相互作用によってあたかも細胞死がそこになかったかのように対処する仕方が発達しています。例えば腸上皮のような細胞再生系組織では、分化した上皮細胞が排除されてしまっても、死細胞からの増殖因子によって幹細胞が活性化されて分化細胞が補われます。培養細胞では一度死にかけた細胞が何でもなかったかのように振る舞うアナスターシスという現象も観察されています。このように細胞死に至る仕組みが発動されている細胞においても、自分自身や周りの細胞運命を左右する働きをする余地が残されているのです。それでは不可逆な細胞運命である細胞死の仕組みが発動された細胞は、胚や成体ではどんな役割をもっているのでしょうか。そしてこの疑問に答えるにはどのようなアプローチが可能でしょうか。

ドイツのWilhelm Roux (1850-1924) は画期的な実験を行いました。Rouxはカエル胚の発生の仕組みを研究するために、最初の卵割によってできた一方の割球を焼いた針で殺して2つの割球の発生能力を調べる実験を考案したのです。Hot needle experimentといわれるこの実験は、後に生命科学の研究を還元的な方法論を導入して行う流れをつくりました。Rouxは細胞を間引くことでその割球運命を研究しましたが、細胞死の生体での役割を研究するには細胞死を止める実験が求められます。線虫の遺伝学、哺乳類の分子生物学が細胞死の1形態であるアポトーシス実行の基本フレームを明らかにしました。その中心にカスパーゼとよばれるシステインプロテアーゼがあります。よってアポトーシスの生体機能はカスパーゼ阻害によって調べられそうです。本講演ではカスパーゼの生体イメージングと遺伝生化学的な研究からわかってきた、細胞死とその調節機構による巧妙な生体制御の仕組みを紹介します。

図1 ショウジョウバエ変態における上皮融合部でのカスパーゼ活性化



昆虫の変態（メタモルフォーゼ）は組織のリモデリングが大規模におこり、細胞死と細胞増殖とが密接に関わりながら進行します。胸部正中線は左右の成虫原基が融合して形成されますが、その融合面の細胞でカスパーゼの活性化が観察されました（写真真ん中の縦に並ぶ白い細胞列）。この正中線でのカスパーゼ活性は、上皮融合速度の調節と、細胞排除による上皮細胞密度調節に関わっています。