

DYING CODE ON LINE NEWSLETTER

細胞死を起点とする
生体制御ネットワークの解明

ダイイングコード・オンライン ニュースレター ● 領域事務局: 東京薬科大学 生命科学部 免疫制御学研究室

CONTENTS

① 最終年度の国際シンポジウムを終えて

細胞死研究領域の
国際ネットワーク構築への取り組み
東京薬科大学生命科学部 田中 正人

② 国際シンポジウムを終えて

The Walter and Eliza Hall Institute of Medical
Research Dr. John Silke

③ 国際シンポジウムの実行委員会から 1

東邦大学医学部生化学 中野 裕康

④ 国際シンポジウム実行委員会から 2

国立国際医療研究センター研究所
田中 稔

⑤ 国際シンポジウムの若手参加者からの寄稿

Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research
Dr Joanne Hildebrand
Walter Eliza Hall Institute of Medical Research
Georgia Atkin-Smith and Wasan Forsyth
東京薬科大学生命科学部 浅野 謙一
東邦大学医学部生化学 仁科 隆史
東京大学大学院新領域創成科学研究科 鶴崎 慎也

⑥ 注目論文

東邦大学医学部生化学講座
中野 裕康・村井 晋

⑦ 今後の予定

細胞死研究領域の 国際ネットワーク構築への取り組み



東京薬科大学生命科学部
田中 正人

本年度は、新学術領域“ダイイングコード”の最終年度にあたり、計画研究班、公募研究班ともに、よりよい成果を出すべくラストスパートをかけています。また、領域内では班員による多くの共同研究が進行中で、今後の一層の発展が期待されるところです。一方、新学術領域では領域内の連携とともに、当該研究分野における国際的ネットワークの構築も推奨されています。本領域では領域の発足当初より、オーストラリアの細胞死研究グループとの連携を進め、2015年にはメルボルンで共同研究について話し合う第1回日豪細胞死協議会と、The 1st Japan Australia Meeting on Cell Deathと題した国際シンポジウムを開催しました。これらの開催には、John Silke博士をはじめとするWEHIの細胞死研究者に多大なご協力を頂きましたが、この場での研究成果の交換が、多くの国際共同研究の礎となりました。幸運にも2015年後半からは、国際共同研究加速基金(国際活動支援班)にも採択され、国際共同研究推進の財政基盤も強化できました。

このような状況のもと、2018年5月に東京で、2回目の国際シンポジウムとなるAustralia Japan Meeting on Cell Deathを開催致しました。今回は10名の海外PIの参加に加えて、国際共同研究加速基金の支援により、22名もの海外若手研究者の参加が実現しました。シンポジウムの前日には、日豪のPIが参加する第二回日豪細胞死協議会と同時並行で、若手協議会を開催しました。この会には日豪合わせて41名の若手研究者が参加し、研究成果の発表を通して、共同研究について活発な議論を行いました。翌日からの2日間の国際シンポジウムには約150名もの参加があり盛会でした。詳細は、各班員の報告に譲りますが、多くの海外研究者が来日し、細胞死研究における緊密な連携に向けて交流を深めることができたことは、細胞死研究領域にとってもメンバーにとっても大きな財産になりました。本領域は本年度で終了しますが、今後も何らかの形で、継続的にこの国際ネットワークを発展させていくことを考えております。

最後になりましたが、国際シンポジウムの開催には、John Silke博士をはじめ、WEHIの多くの研究者にご協力を頂きました。また、計画班員の研究室の皆様に加えて、東京医科歯科大学の清水重臣先生、東京大学の三浦正幸先生、ならびに両研究室の皆様、理化学研究所の山口寛子さんには、協議会、国際シンポジウムの運営面で多大なご協力を頂きました。この場をお借りして厚くお礼を申し上げます。

I was extremely surprised to hear one of Britain's top theoretical physicists, Jim Al-Khalili describe immunological research as "one of the hardest subjects ever". The study of cell death is of course inextricably linked with immunology and there's no doubt that both are exacting disciplines. But harder than theoretical physics!? I think that one of the features that makes it difficult is the enormous body of literature to keep track of: indeed sometimes it seems that every week there is a new finding that modifies or upturns an old one. This is where meetings such as the recent Japanese Australian Meeting on Cell Death (JAMCD) held in Tokyo are so important; they allow researchers to quickly update the rest of their peers on the exciting things they are doing and of course there is the essential component of exposing that research to questioning and critical appraisal.



The Walter and Eliza Hall Institute
of Medical Research, Australia

John Silke

The quality of the talks at JAMCD was excellent, but the more meetings I go to, the more I appreciate the question and discussion time. I have to keep reminding myself about this because I have a "weakness" for using up my time. It's really essential that speakers don't go overtime so that the audience can probe and make their contribution: "Have you thought about this paper that showed the opposite?", "have you included/omitted an essential control?", "Did you already try to ...?" There is of course a positive side to audience participation too and personally I find it a great feeling when other scientists in the room get excited by or are impressed by the quality of your work. So audience participation is key to any good meeting and as might be imagined the Japanese organisers had meticulously planned for this, everything ran smoothly and the audience really had the opportunity and inclination to get involved.

One unique aspect of this JAMCD that I haven't seen before but which I thought was fantastic was the thought that the organisers had given to the students and young post-docs attending. They were able to offer a large number of scholarships that covered travel and some joint social functions. There was also a small meeting specifically for them, just before the main one, to encourage interactions (sadly, not being a young scientist I didn't get to experience this first hand). The fact that the young scientists contribution was so clearly valued in this way seemed to me to have a very positive flow-on effect to the whole meeting because the younger scientists seemed less intimidated than in other meetings I've attended and really did get involved in discussions and in the spirit of the meeting.

Scientific meetings also perform a very important social function too: it's always great to meet in person the people whose work you know and read, to put a face to a name. It is also very pleasurable to meet again researchers whom you already know well. Again the organisers had thought through this aspect of the meeting and there was a fantastic opening meal, where the senior researchers got to introduce themselves. It was held in a beautiful space overlooking an exquisite Japanese garden where I had some of the best sashimi I've

ever tasted. On the final night we had an apero with very funny speeches followed by a great second-course in a yakitori bar with a few less speeches and a little more drinking. And rightly so, the organisers had done such a good job that it felt absolutely right that everyone let their hair down a little and enjoyed the moment that they had earned and made.

Of course scientific meetings are always educational but it certainly makes them more interesting if you can also learn a bit more about the countries you are visiting. The distinct foods already give one a taste (pun intended) of how different Japan is. But one of the things about Japan that keeps me personally wanting to come back for more, particularly as the world becomes more homogenous, is its unique and iconic culture. And there is so much more than the obvious: kanji and kimonos, sashimi and sumo, interesting as they are. For example, on the first day, from the university building we saw Mount Fuji, then descended into Tokyo's immaculate subway system (it wasn't rush hour so we managed to avoid being packed into the train). All very classic so far, but we emerged in a special district specialising in cooking, kitchenware and sampuru. The kitchenware shops were tightly packed, full to the rafters, with innumerable types of cooking utensils in what seems to me that very Japanese way of making the most of every bit of space. Giving the shopping experience a charm that you never find in today's sterile supermarkets. But you're probably asking yourself what on earth are sampuru? They are food replicas and you may have seen them in Asian style restaurants, certainly they are very common in Japan, where they advertise dishes on the menu in the restaurant window. Traditionally, I believe, these were made in wax but nowadays it seems plastics are mostly used. The attention to detail really made some of them appear so lifelike that you felt as if you could reach out and pop them in your mouth.

This attention to detail is another aspect Japanese culture that is kind of recognised but sometimes actually living in it can be very impressive. One small example; the lecture theatre had hard wooden chairs, but outside was a large pile of cushions to make those chairs more comfortable. On another occasion we had to go out in the rain as a group and umbrellas were there ready for the whole group. And without going into detail (about the attention to detail) if you haven't used a Japanese bathroom then put it on your bucket list. It's these little things that make you feel appreciated and a valued guest. I suppose it's all part and parcel of the world renowned Japanese politeness and I already indicated that this consideration went beyond the usual with regard to the way that students and young post-docs were catered for. But it's one thing to talk about these things, it's quite another to experience them.

Probably the best thing that you can say about a scientific meeting is that you want to do it again. Clearly the ball is in the court of the Australian attendees and there is a very strong desire amongst them to host a return match in Australia. It will be hard for us to recapture that unique and charming Tokyo atmosphere but we'll give it a good go and hopefully attract many more young scientists, and promote better and more vibrant scientific exchanges between our two countries.

若手研究者の国際交流促進を目指して

東邦大学医学部生化学講座
中野 裕康

いつ頃からか明確には思い出せないが、日本の研究者の外国の学会への参加者が減っているという噂を聞くようになった。私はこれまで2年に1度開催される国際TNF会議に参加してきたが、カナダのトロントで開催された2013年の会議では私のグループ以外の日本人の参加者は一人もいないという状況に遭遇した。阪大の長田先生もよくCell Death学会への日本人の参加者が少ないと言っては嘆かれていたのを思いだした。そこで何かこの状況に少しでも風穴をあけようと思い、国際TNF会議が終了した会場で旧知のJohn Silke博士に若手も含めた日豪のCell Deathシンポジウムをやろうという企画を持ち出した。それがちょうど2013年の7月だった。Silke博士は非常に乗り気で、詳細な企画のメールを後で私に送ってきたが、三浦先生や田中先生に相談したところ、財政的補助がない状況では日本あるいはオーストラリアのいずれの国で開催するにしても、多くの参加者を期待するのは無理だろうということで、計画が中断することになった。その後運良く新学術領域「ダイニングコード」が田中先生を領域代表にして2014年に立ち上がったことから、2015年にSilke博士をオーストラリアの中心的なオーガナイザーとして第一回の日豪Cell Deathシンポジウムを開催することができた。この会議が開催されたことで、日本側の新学術領域計画研究者は私も含めて豪側のオーガナイザーメンバーと親交を深めることができたものの、日本側の若手研究者の参加者が少なかったこともあり、日豪の若手の交流促進は不十分であるという印象を持っていた。

そこで今回の第2回目の日豪シンポでは若手の交流をどうすれば活発にできるかという点を考慮し、田中先生を中心に日本側のオーガナイザーで新たな企画を練ることになった。海外の学会で見られる若手研究者に対するtravel awardは、旅費および滞在費の一部を支給するだけなので、今回の豪からの若手の参加者にはポスター発表と若手会議への参加を義務にすることで、滞在費と旅費を全額支給することにした。その結果約20名のオーストラリアからの若手研究者が参加することになった。またポスター会場での討論だけで若手研究者間の交流が簡単に促進できるとは考えられなかったことから、前日に各人の研究も含めたprofileを紹介するための若手会議を開催し、さらに夜に懇親も兼ねた情報交換会を行った。この若手会議を開催することで、日豪両国の若手研究者の交流が促進(少なくとも通常のシンポジウムに比較して)できたと思う。豪側の若手参加者はWEHIやMelbourne大学などのオーストラリアの将来の研究を担う研究者であり、この時にできた人的ネットワークが継続できれば、日本側の若手にも大きな人的な財産になることを個人的には期待したい。

最終日のバンケットも非常に盛り上がり、挨拶していただいたStrasser博士や長田先生が今回のオーストラリアの若手を招待した企画を非常に評価してくださっていたことが印象に残った。1次会の後でさらに2次会、3次会に行った日豪の若手研究者もあり、非常に盛りあがった懇親会だったと思う。また学会が終わったあとにSilke博士から届いたメールには、参加者の一人がこれまで参加した学会の中で最高だったというコメントがあったということで、日本側のオーガナイザーの一人として主催者冥利につける国際会議となった。今後の展望としては2年後にはオーストラリアで第3回シンポジウムを開催する予定であり、一人でも多くの日本人研究者が参加し、日豪の若手研究者を含めた人的交流がさらに活発になることを期待したい。



実行委員会から



国立国際医療研究センター研究所
田中 稔

去る2018年5月21-22日の2日間に渡り、東京大学弥生講堂一条ホールにて新学術領域『ダイニングコード』が、第2回“Australia Japan Meeting on Cell Death”を開催いたしました。オーストラリアはWalter & Elizabeth Hall Institute (WEHI)やUniversity of Melbourneなどを中心として、細胞死研究が盛んな国の一つであります。3年前にはWEHIにて開催された第1回日豪細胞死合同会議(JAMON Cell Death 2015)に我々新学術領域の計画班代表や若手を招待していただいた経緯もあり、今回は、我々がオーストラリアの細胞死研究に携わるPIと若手研究者を招待して開催する運びとなりました。今回の合同会議では、最新の細胞死研究をあらゆる角度から議論することはもとより、特に海外と日本の若手研究者間の交流を図ることも重要なテーマと位置づけました。そこで、Travel Awardを申請しポスター発表を行なった計20名のオーストラリアの若手研究者には、旅費と滞在費の全額支給を行なうなどの配慮を行いました。合同会議の前日には、東京医科歯科大学のセミナールームにて、東京薬科大の浅野謙一先生と東邦大学の仁科隆史先生の司会により、日豪の若手研究者が互いの研究内容を発表しあう研究会が催され、その後のエクスカッションや秋葉原の居酒屋での歓迎会では大いに親睦を深めたようです。その甲斐あってか、合同会議初日に行われた53演題によるポスターセッションでは、至るところで日豪の若手研究者間の活発な議論が交わされていました。このような若手に対する配慮には、海外のPIからも感謝の言葉をいただくとともに、日本の若手研究者にとってもよい刺激になったものと思われま

Plenary Speakerには、オーストラリア側からはJohn Silke博士とAndreas Strasser博士、日本側からは長田重一先生と三浦正幸先生にお願いし、大変著名な先生方による細胞死研究の最新動向を伺うことができ、計148名の参加者には大変貴重な時間になったのではないのでしょうか。また、通常のオーラルセッションでも、細胞レベルから個体レベル、ケミカルバイオロジーから最新の解析技術に至るまで、幅広い視点から細胞死研究に関する発表がなされ、フロアからも多くの質問と活発な議論が展開されました。若手からの質問も多く見られ、日本で行う国際会議の重要性も再確認することができました。会議終了後に弥生キャンパスの敷地内のレストラン、アブルボアで開催された情報交換会では、80名の参加者がお酒を酌み交わしつつ、今後の細胞死研究についての熱を帯びた議論が数多く見受けられました。このような細胞死研究を盛り上げるための国際的な活動が持続できるよう、第3回、第4回と合同会議が続いていくことを切に願う次第です。

私自身、国内で開催する学会の運営に携わったことはありますが、国際会議は初めてだったので、いろいろと勉強になりました。土地勘のない海外からの招待者に対する配慮やベジタリアンの有無など、国内の学会運営では気にもしないことに幾つか気付かされました。今後同様の機会があれば、この経験を活かしたいと思います。準備段階ではポスターにミスが見つかったり、A5版のはずのプログラムが前日にA4版で納品されたり、Webからの参加登録がうまくできていない参加者がいることが直前で分かったりと、幾つか慌てる事態もありましたが、会議自体は大きなトラブルもなく終えることができました。その安心感からその後の懇親会では少々弾けてしまいました(写真参照)。最後に、日豪合同会議の開催にあたり、ご協力いただきました招待演者や座長の先生方、ポスター発表者ならびに参加者の皆様に厚く御礼申し上げます。

Japan Australia Meeting on Cell Death 2018

Walter and Eliza Hall Institute of
Medical Research, Australia

Joanne Hidebrond

The best meetings I have ever attended have been those that included not just excellent scientific content, but ample time and opportunity get to know other delegates as individuals. I believe such interactions help to relax the barriers created by career stage, language and culture and opens the door to higher quality scientific interactions going forward.

The Young Investigators symposium held on the day before the Japan Australia Meeting on Cell Death, 2018 was a wonderful case study for this phenomenon. Each PhD student and Post-Doc was invited to share a fun fact about themselves during their short science presentation. This simple act had so many benefits. The laughter made us less nervous and we could connect not only a face but a 'fun fact' to the data being presenting and thus remember it more effectively. Most importantly, the ensuing conversations about our children and favourite movies as we went sight-seeing throughout Tokyo naturally led to questions about our scientific projects and our skill sets.

A real highlight of the trip was my visit to the lab of Hiroyasu Nakano at Toho University and the afternoon I spent discussing projects with lab members. I also had the privilege of presenting my own work to senior faculty and receiving their thoughtful suggestions and support. Since returning from Japan my studies have been enriched by regular contact with the Nakano Lab an our exchange of information, reagents and advice, and we have some exciting new leads to follow as collaborators.

Tokyo is a beautiful city and I would love to come back and explore it more. The people are so warm and thoughtful and the quality of the food was truly impressive. The sushi I purchased from the local

convenience store was better than any I have tried outside of Japan, and I would come back to Japan for the flavour and freshness of the fresh restaurant sushi, the Shabu Shabu beef alone!



The hospitality and interest in my work shown to me by our Japanese hosts at the Young Investigators symposium, the conference and my visit to Toho University was truly humbling. I wish to express my thanks to the organizers on behalf of all the Australia-based Post Docs and PhD students for sponsoring our travel and attendance to this excellent meeting, and I look forward to meeting my new Japanese friends at future Japan-Australia meetings on cell death.

Australia and Japan Meeting on Cell Death 2018 (AJMCD 2018).



Walter Eliza Hall Institute of Medical Research, Australia

Walter Eliza Hall Institute of Medical Research, Australia

Georgia Atkin-Smith Wasan Forsyth

'Watching Shigekazu Nagata present is like watching Michelangelo paint the roof of the Sistine Chapel' J. Silke quoting A. Strasser, 22/05/2018.

It is not every day that you hear from the scientists who developed your field and made it what it is today. As a student, these opportunities are few and far between. However, if you ever wanted to witness the journey of the Cell Death field, AJMCD 2018 was the place to be.

After attending JAMCD 2016, held at the Walter and Eliza Hall Institute in Melbourne, the expectations were set high. The high standard of presentations and engagement at JAMCD 2016 was frequently talked about for months after the meeting, making it one of many attendees' favourite conferences. Therefore, when the word came out that the University of Tokyo would be hosting the next Cell Death Meeting, many students did not hesitate to put their experiments and thesis writing on hold.

An advantage of the Japan-Australia Cell Death community over other science bodies, is the strong relationships built between our key senior researchers. These connections and relationships have manufactured a supportive culture between our two countries, and it is therefore of no surprise that a stand out event for our overall time in Japan was Day 1, the so-called 'networking' day. This day consisted of a short presentation and introduction by each 'Young Investigator', followed by a tour of the many beautiful landmarks of Tokyo. This day fostered exciting and new connections between and within Australian and Japanese researchers, relationships which would only strengthen in the days to come.

The following day was the beginning of the 'official' meeting with opening remarks by the Japan organiser, Masato Tanaka which unleashed an exceptional series of presentations. From the keynote plenaries, invited speakers and poster presentations, I think all attendees would agree that the quality of Cell Death research has never been better. The combination of diverse presenters and topics took all attendees on a journey from the beginning, such as the exposure of eat-me signals, to latest and greatest, such as what happens if you knock-out basically any/if-not-all cell death regulators. It is now clear that the Cell Death field is rapidly expanding, with new forms of cell death still being defined, and the characteristics of the classic, well-known pathways now being understood with pin-point precision.

A particular highlight of the meeting was when we were guided by Professor Shigekazu through his laboratory's investigation of ATPase family "flippase" and Xkr family "scramblase" proteins. Particular members of these families work together in concert to delicately orchestrate the exposure of phosphatidylserine by dying cells. These processes are widely taught in a "broad-brush" sense in undergraduate lectures all over the world. However, it was a very different (and much more captivating) experience to hear this journey of discovery described by "Shige" himself. Immediately after Professor Shigekazu's talk it was possible to overhear WEHI's Peter Czabotar discussing animatedly with his

post-doc Angus Cowan about how they could use one of Professor Shigekazu's assays to answer their own biological questions. This is a strong testament to the value this conference has in enabling ideas to be exchanged between Japanese and Australian researchers.

It was also exciting to hear a representative from Japanese industry, Mikiko Sodeoka, outline the research focus of her lab. The Sodeoka Lab at Riken is developing a probe-based method for precision labelling studies of cellular proteins. It was novel to hear a talk from a leading chemist at a cell death conference and helped to showcase the interdisciplinary nature of cutting-edge cell death research.

Finally, it was amusing to hear Dr. Kosuke Dodo from the Sodeoka lab jokingly talking about the insight he gains from thinking about his research in the *onsen* (Japanese hot spring), and completely unexpected to see a fantastic poster investigating the degree of cell death that occurs during the deep hibernation of Syrian golden hamsters.

The conference was thoroughly-planned, well-executed and most importantly, enjoyable. The mutual respect between senior and junior researchers created a comfortable and encouraging environment to network, and make the most of these rare opportunities to speak one-on-one with the all-time greats. This was clearly evident by the striking engagement during presentation question time, and the buzzing and crowded hallways during the poster sessions.

Amongst the mouse models, microscopy images and crystallography data, there was the exquisite Japanese culture. The ramen, sake, beautiful gardens, cleanliness and of course, the late-night karaoke. On our "excursion" day, Associate Professor Kenichi Asano and Assistant Professor Takashi Nishina took us to the Hamarikyu garden which was constructed in the era of the Shoguns. Here, we were able to see 300-year-old pine trees, and see the "hides" that Japanese nobility used to conceal themselves while hunting ducks. This helped to ensure that their dinner plans did not run "afowl" due to being overly visible. We also went on a Tokyo river cruise where the German researchers of the Australian contingent were delighted to find you could purchase German lager as well as Asahi.

However, above all, the aspect of culture that will most definitely never be forgotten is the Japanese hospitality. From airport pick-up, to holding umbrellas in the rain, the biggest quality that makes Japan the remarkable place that it is, is the people. It was very humbling to have members of the Japanese public, unaffiliated with the conference, leave their restaurants to help to guide lost Australian scientists to subway stations, and write out directions that helped us safely make it home to our hotel. We are all so appreciative of the time and effort the conference organisers put into hosting us for our short stay. While all of our Japanese hosts were amazing, we would particularly like to thank Kenichi, Takashi and also Junior Associate Professor Satoko Arakawa for organising us and accompanying us on the vast majority of our late-night explorations of Tokyo. Finally, we are especially thankful to the organisers for the numerous travel scholarships that were granted, allowing young Australian researchers to once again attend this Cell Death meeting.

The only negative we can think of is, oh my, does it put the pressure the Aussies for JAMCD in 2020.

Cell Death若手研究者交流会

東京薬科大学生命科学部
浅野 謙一

東京薬科大学の浅野と申します。我が国とオーストラリアの細胞死研究を担う、次世代研究者のネットワークを構築するため、若手交流会を開催しました。計画班で手が空いている者が少ないということで白羽の矢が立ち、40過ぎて若手、というのも面映ゆいながら企画を担当することになりました。

日豪両国合わせて45名が集まり、自己紹介を兼ねた研究報告会と、半日の東京観光を楽しみました。浜離宮から水上バスで隅田川を北上し、浅草寺・仲見世見学の後、秋葉原の居酒屋まで公共の交通機関で移動するコースです。観光案内にはいたって不慣れでしたが、一人の落伍者も出さずにゴールできたのは、引率を手伝ってくださった日本人参加者のご協力のたまものと感謝しています。浜離宮は、浜松町のオフィス街にあって、青空、人造湖と高層ビルのコントラストが絶妙のピクニックエリアでした。お子さん連れで、今度の休日に一度お出かけください。オーストラリアの参加者には、ラーメンも刺身も日本酒も、口にすることはどれもおいしいと喜んでいただけ、企画にもはりあいが出ました。ただお別れ会の席で、オーストラリアではポストクの初任給が10万オーストラリアドル以上、と聞いて、それまでの歓待気分がしほみました。

今回築いた交流の輪を、継続的な日豪、細胞死共同研究に発展させたいと強く願っています。3日間を通じて知り合ったオーストラリアの研究者は、おしなべて明るくエネルギッシュでした。はじめはオーストラリア人天性のキャラクターと受け止めていましたが、アジア留学生も、オーストラリアでの研究生活の楽しさを口にしていたので、国民性よりも、研究環境の影響が大きいのかもかもしれません。最近、私の勤める生命科学部では、学生、とくに女子学生の、基礎研究離れが進んでいるように感じます。受け持ちの大学院生にも、自分が学生時代に受けた感動や恩恵のようなものを、何とか伝えてあげたいと思っていましたが、オーストラリア研究者の働き方に、研究環境のソフト面を充実させるヒントがあると感じました。最後に、見どころ満載の観光コースを立案してくださった東邦大学の仁科隆史先生、ならびに、若手交流会を金銭面でサポートしてくださった中野裕康先生に、特に感謝申し上げます。



Australia-Japan Meeting on Cell Death および若手交流会に参加して



東邦大学医学部生化学
仁科 隆史

私は、Australia-Japan Meeting on Cell Deathならびに、それに先だって開催された若手交流会に参加させていただきました。若手交流会では、日豪、各20名ずつ自身の研究内容やプライベートについて紹介し、多くの質問が出て、非常に盛り上がりました。豪側参加者にはオーストラリア人の方だけでなく、欧州やアジアからの留学されている方も多く、彼らが強い目的意識を持ってオーストラリアで研究されていることに、感銘を受けました。

交流会後には、東京薬科大学の浅野謙一先生と私が計画して、交流会参加者で東京散策と懇親会を行いました。これらのイベントでは両国の参加者に電車や船を利用した東京観光を喜んでいただけてだけでなく、両国の研究者がより深く交流をすることができ、とても有意義なものとなりました。この中で私はオーストラリアからの研究者が日本に来るにあたって、非常に日本のことを勉強されていたことに驚きました。

またAustralia-Japan Meeting on Cell Deathの口演においては、世界の第一線で活躍されている先生の発表を聞き、とても感銘を受けました。この中で、「日豪の研究者は何十年と共に細胞死研究の発展を推し進め、時にはライバルとなることもあったが、お互い強い敬意と友情をもっている」という話を聞き、研究を発展させることは、国外の研究者と友好を深めることにつながるのだなと知ることが出来ました。

ポスター発表においては、多角的な視点でオリジナリティのある研究発表しているのを拝見し、非常に良い刺激となりました。また、私の発表においても、素晴らしい研究をされている先生方から貴重な意見、アドバイスをいただくことが出来ました。そして、Meeting終了後には日豪両国の研究者たちとともに懇親会だけでなく、二次会、三次会として居酒屋に行ったり、朝までカラオケに行ったりとプライベートな時間も楽しませていただきました。

私は、Australia-Japan Meeting on Cell Deathならびに若手交流会の参加を通じて、勉強になった事が多くあり、今回得たものを今後の研究に是非活かしていきたいと思います。そして、自分の研究を発展させることで、今回友人となったオーストラリアの研究者の方々と、また会うことが出来ればと思います。

最後になりましたが、このような素晴らしい機会を与えていただきました本領域の先生方、ならびにオーストラリアの先生方に深く感謝致します。



Australia-Japan Meeting on Cell Death



東京大学大学院新領域創成科学研究科
鶴崎 慎也

私はH30年5月22日、23日の2日間、本研究領域とオーストラリアThe Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (WEHI)の共催で行われたAustralia-Japan Meeting on Cell Deathに参加しました。初めての国際シンポジウムということで緊張はしましたが、開催地が東京ということもありいくらかの安心感を覚えつつ、細胞死研究の最先端を行く数多くの研究内容を聴講することができ、非常にいい刺激を受けた有意義なシンポジウムでした。

今回は、シンポジウム開催の前日に若手研究者会議ということで簡単な自己紹介と研究紹介などの交流会が行われ、大学院生やポスドク、若手の助教の方々が日豪それぞれ20名ずつほど参加しました。私もこの若手会議に参加させていただきましたが、この際の交流を通じて知り合った数名にシンポジウム中に声をかけてもらうことができ、日豪間における意見交換がより積極的で盛んなものとなるのに一役買っていることを身を以て実感しました。2年後には第3回のAustralia-Japan Meeting on Cell Deathが開催予定とのことですので、このような企画を是非次回も行って頂ければと思います。

シンポジウムでは、細胞死のメカニズムや意義について、炎症やガンなどの疾病関係から発生やイメージング技術開発など幅広い分野での発表が行われ、濃密な時間を過ごすことができました。いずれも興味深い研究ばかりでしたが、本来非炎症性とされるアポトーシスが、マクロファージにおける内因性アポトーシスではinflammasomeの活性化を惹起し炎症性サイトカインを放出することや、がん細胞種に依存したASCによるアポトーシスとパイロトーシスの切り替えが起こることといった、細胞種ごとの反応性の違いについての議論が印象に残っており、当然のことながら一筋縄ではいかない細胞死研究の奥深さを改めて感じました。また、Plenary Lectureでは長田重一先生、三浦正幸先生、Prof. Andreas Strasser、Prof. John Silkeら4人の貴重なお話を聞くことができました。本文中ではとても語りつくせない素晴らしい研究内容に感銘を受けるとともに、研究にかける膨大な情熱やバイタリティ、聴衆を惹きつけるプレゼン方法と言った研究内容以外の部分でも、非常に学ぶことの多い機会となりました。

本シンポジウムに参加したことは、今後の自分の研究生活におけるいいモチベーションの向上に繋がりました。このような機会を与えてくださった新領域ダイニングコードの皆様に、深く感謝申し上げます。



A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs *Murai et al, Nat Commun 2018 9:4457.*



東邦大学医学部生化学講座

中野 裕康



東邦大学医学部生化学講座

村井 晋

1. はじめに

近年の研究から制御された細胞死にはアポトーシス以外の複数の細胞死が存在することが分子レベルで明らかにされてきており、ネクロプトーシスはその中でも最も研究の進んでいる細胞死である。ネクロプトーシスはTNFなどの細胞死を誘導するサイトカインや、poly (I:C) やある種のウイルス感染などによって誘導されることが明らかにされている。その実行因子はRIPK3と呼ばれるセリンスレオニンキナーゼと、それによりリン酸化され活性化して多量体を形成して細胞膜や核膜に移行し、膜にポアを形成するMLKLとよばれる分子である。これまでアポトーシスやパイロトーシスをシングルセルレベルでイメージングすることのできるFRET (Foerster resonance Energy Transfer) プローブは三浦らを含めて複数のグループにより開発されてきた。今回我々はネクロプトーシスをモニタリングできるFRETプローブの開発に成功し、幾つかの知見を得たのでここに紹介したい。

3. ネクロプトーシスに応答するFRETプローブをどのようにデザインするか?

ネクロプトーシスにはアポトーシスのように活性化される特異的なプロテアーゼが存在しないことから、我々はRIPK3とMLKLの会合、およびそれにより誘導されるMLKLの高次構造の変化に注目することにした。これまでのX線結晶構造解析の研究からRIPK3のキナーゼドメインがMLKLに会合することにより、MLKLのC末に存在するkinase-like (KL) domainの高次構造が変化することが示されていた。そこでいくつかのKLの断片をYFP-CFPのリンカー配列に挿入したFRETベクターを構築し、マウス線維芽細胞に一過性に遺伝子導入し、ネクロプトーシス刺激を加えてFRET/CFP比が上昇す

るかを検討する実験を開始した。このプロジェクトを立ち上げる上での最初の難関は、FRET解析をこれまで我々は経験していなかったことから、一過性にMEFsに作成したFRETセンサーを導入した細胞を東大薬学部

の山口先生のところへ前日に持っていき、翌日に再度東大に行き、細胞を刺激してFRETが誘導されるかどうかを検討するという事を筆頭著者の村井助教が繰り返し繰り返さなくてはならないことであった。当初は何度やってもうまくいかず、山口先生とも相談してプロジェクトをやめようと考え、最後にネクロプトーシスの起こりやすい細胞として有名なL929細胞で試したところ、予想外にうまくいくことがわかったのが2015年8月7日であり、プロジェクトを開始して1年半が経過しようとしていた。

4. SMARTの誕生まで

当初YC1と名前をつけたセンサーでうまくネクロプトーシスに伴いFRETが誘導されたが、次に解決しなくてはならない問題が2つ残っていた。1つは安定的なシグナルを得るためには恒常的にFRETセンサーを発現する細胞を得ることが必要であること、2つめはFRETが起こるメカニズムの解明であった。どうもYC1は細胞に毒性を発揮するために恒常的に発現細胞が取れないらしいということがわかり、村井助教のアイデアで、アルファヘリックス構造を取る幾つかの領域を除いて、SAGGと呼ばれるリンカー配列に置換したベクターを構築したところ恒常的な発現細胞をとることができた。そこでこのFRETセンサーをSMART (a Sensor for MLKL Activation by RIPK3 based on FRET) と命名した (図1a, b)。その後マウスversionだけでなく、ヒトversionのSMARTの作成にも成功した。また様々な解析から現在我々は、SMARTは多量化したMLKLの形質膜への移行をモニタリングしていると考えている。

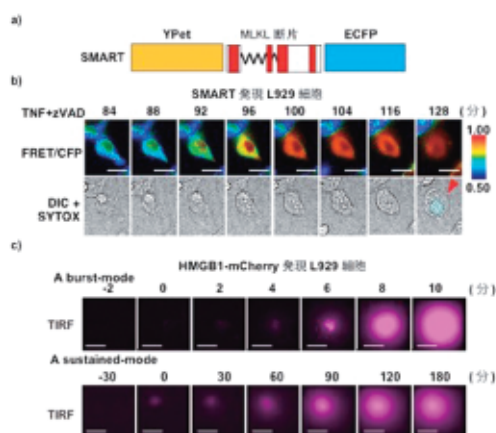


図1. a) SMARTの構造。
b) SMART発現L929細胞にネクロトーシスを誘導し、経時的にFRET/CFP比を疑似カラーで表示。
c) HMGB1-mCherryを恒常的に発現する細胞にネクロトーシスを誘導し、シングルセルレベルでLCS-Iを用いてHMGB1の放出をイメージング。
Murai et al, Nat Commun 2018 in pressより一部改変して引用。

5. SMARTとDAMPs放出のイメージング

最後にDAMPsとネクロトーシスとのイメージングの解析から得られた新しい知見について述べたい。DAMPsは一般的にはネクロトーシスも含めて早期に細胞膜に障害が誘導されるような細胞死で放出されると考えられてきた。しかし、放出がどのように制御されているかについては十分に解明されていなかった。今回我々はHMGB1放出の一つの核内DAMPs放出のモデルとして、ネクロトーシスに見られるHMGB1放出のメカニズムの解析を行った。この解析には東大の白崎先生らの開発したTIRFを用いたシングルセルレベルでサイトカイン放出を検出できる技術(Live-Cell Imaging of Secretion: LCI-S)が威力を発揮することになった。IL-1 β などのサイトカインの場合には高感度のELISA系が確立されていることから、シングルセルレベルで放出されたIL-1 β をLCI-Sで検出できることを白崎先生らは報告していたが、HMGB1の場合には複数の抗体を検討した結果、そのような高感度のELISA系を立ち上げることは不可能であることが判明した。ここでまた障害につきあったが、ある時ふと細胞にHMGB1-mCherryを発現させ、さらにHMGB1の抗体ではなく、anti-mCherry抗体でマイクロウェルを固相化することですぐ検出できるのではないかとアイデアを思いついた。それをtryしてみたところ予想外にうまくいくことが

わかり、ネクロトーシスに伴うHMGB1の放出をシングルセルレベルでイメージングすることに成功した。

6. HMGB1放出の2つのモードの発見

さらに興味深いことにL929-SMART/HMGB1-mCherry細胞を用いた解析からHMGB1の放出には放出開始から10分以内に消失してしまうburst-mode細胞と、放出の持続が120分も継続するsustained-mode細胞の2種類の細胞が存在することが判明した(図1c)。細胞膜の修復に関与すると考えられるESCRT-III複合体の1サブユニットであるCHMP4Bという遺伝子をノックダウンしたところsustained-modeを示す細胞が消失し、すべての細胞がburst-modeになることが明らかとなった。現在この生理的あるいは病理的な意義は不明だが、CHMP4Bはウイルスのbuddingに関連していることやIFN β はウイルス感染細胞がネクロトーシスに陥る時には、すべての細胞をburst-modeに変換して、周囲に強い炎症を誘導するというようなメカニズムが存在している可能性もあり非常に興味深い現象と考えられる。

7. 最後に

このプロジェクトで中心的に仕事を行った村井助教も私も、FRETの研究については論文で読む以上の知識も持たないまったくの素人の研究者であり、新学術領域の人的なサポートがあつて初めて成功したプロジェクトであった。特に東大薬学部の三浦先生、現在北大に移られた山口先生、東大理学部の白崎先生らの協力がなければこのプロジェクトは成功していなかった。またプロジェクトの途中でさまざまな難題が出現したにもかかわらず、なんとか論文の採択にいたることができたのはひとえに村井助教の頑張りだったと考えられる。このプロジェクトは2014年に私が東邦大学医学部生化学講座に赴任してから始まり、最初に論文を投稿したのが2017年6月であり、最終的にはアクセプトが2018年9月であった。考えるとこのプロジェクトは4年半もかかったが、ダイニングコードが終了する前に論文にすることができ多少なりともこの領域に貢献できたと思っている。



今後の予定

平成30年度 班会議
平成31年1月9～10日
JRホテルクレメント徳島