

細胞はいかにして死に、何を残すのか

田中正人

1. 多様な細胞死

われわれの体内では、毎日多くの細胞が細胞死により排除されている。死という言葉は、個体の死を連想させるため、ネガティブな響きがある。しかし、細胞に限っていえば、死は生命を形づくり維持するための必須の現象である。発生段階における不要な細胞の死は、死に至る細胞の選定やタイミングが綿密に計画された細胞死である。また、成体においても役目を終えた細胞や、ウイルス感染細胞、がん細胞などの有害な細胞には細胞死が誘導され、積極的に排除される。これらの細胞死の多くは、「アポトーシス (apoptosis)」によって起こると考えられている。アポトーシスは細胞に内在する“自爆システム”により実行される、分子によって制御された細胞死である。アポトーシスに関する研究は、1980年代後半より本格的に行われ、その後約20年以上にわたり、生命科学の中心課題として多くの研究者により解析が進められた。そのなかで、わが国の研究者は、その分子機構や生理的意義の解明の中心的な役割を担い続けてきた。アポトーシス誘導因子としてのFasリガンド/Fasの同定、アポトーシスシグナル制御因子であるBcl-2ファミリーの同定、アポトーシス実行因子であるカスパーゼの発見とその機能解析には、いずれも日本人研究者が大きく貢献し、アポトーシスが巧妙に制御された自爆システムであることの分子基盤を確立した。現在では、アポトーシスは、活性化カスパーゼによって実行される細胞死として、明確に定義することができる。

一方で、アポトーシス研究の進展に伴って、アポトーシス以外の細胞死の存在に注目が集まるようになってきた。これまでは、分子によって制御された細胞死はアポトーシスであり、それ以外の細胞死は受動的な細胞死である「ネクローシス (necrosis)」とされてきた。しかし近年になって、これまでネクローシスとして一括りにされてきた受動的な細胞死のなかには、じつは特定の分子によって制御される細胞死が複数存在することが明らかになってきた (図1)。さらに、これら非アポトーシス細胞死が、炎症や虚血再灌流傷害などの病理的な状況で、重要な働きをしていることが相次いで報告され、大きな注目を集めている。病理的意義をもつ細胞死の存在は以前より想定されていたが、これらの細胞死の制御機構が具体的に明らかになってきたことにより、特に“疾患と細胞死”の分野で細胞死研究の新たな潮流が起きている。このような背景のもと、本特集号では、アポトーシスに加えて、最近明らかになってきた複数の非アポトーシス細胞死の制

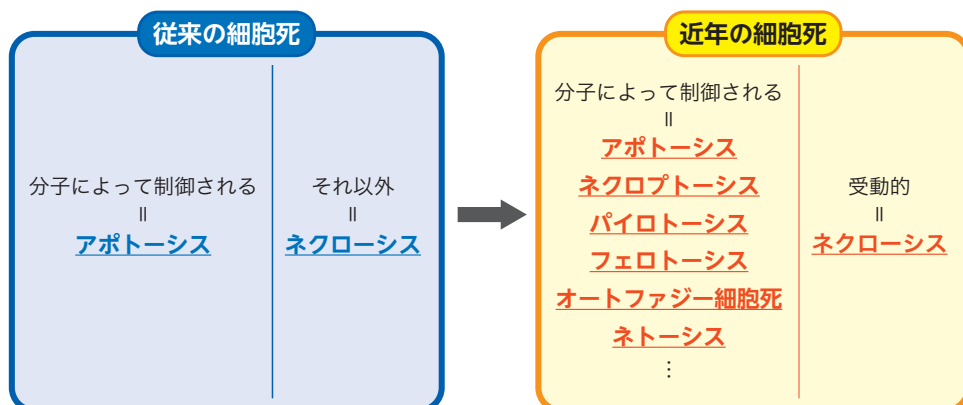


図 1 細胞死研究の進展

御機構とその生理的，病理的意義について，各分野の第一人者の研究者に執筆をお願いし，最新の細胞死研究の潮流が概観できるものとした。

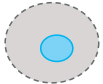
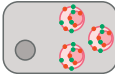
ここで，本特集における細胞死の用語の統一について触れておきたい。

「プログラム細胞死（programmed cell death：PCD）」とは本来，発生の過程で計画的に起こる生理的な細胞死のことを指しているが，その細胞死のほとんどがアポトーシスにより起こることから，“プログラム細胞死＝アポトーシス”との認識が定着してしまっている。しかし，アポトーシスとは細胞死の様式の1つを指す言葉であり，プログラム細胞死と同一の意味で使用することは厳密には誤りである。さらに，アポトーシス以外にも複数の細胞死が分子によって制御されていることが明らかになってきたことから，細胞死の様式をカテゴライズする用語が必要になってきた。このような背景のもと，最近では，「プログラム細胞死」は本来の意味である“発生の過程で計画的に起こる生理的な細胞死”をあらわす用語として用い，アポトーシスか否かにかかわらず，分子によって制御されている細胞死をあらわす用語として「制御された細胞死（regulated cell death：RCD）」が用いられるようになってきている。本特集でも，これらの用語を統一的に用いることとする。

2. 制御された細胞死の種類

アポトーシスの分子機構については，この30年間で多くのことが明らかにされてきたが，最近でも，細胞競合や再生におけるアポトーシスの意義（第1章-1）や，アポトー

表 主な細胞死様式とその特徴

細胞死様式	特徴	生理的・病理的特徴	実行・関連因子
アポトーシス 	・クロマチンの凝集 ・細胞質の断片化	・指間膜の消失 ・肝炎など	カスパーゼ3, 6, 7
ネクロプトーシス 	・細胞の膨潤破裂 ・核は正常	・脳梗塞 ・ウイルス感染	RIPK1, RIPK3, MLKL
パイロトーシス 	・サイトカイン産生 ・細胞の破裂	・細菌, ウイルス感染	カスパーゼ1, 4/5, 11, Gasdermin D
フェロトーシス 	・鉄イオン依存 ・脂質の過酸化	・腎虚血再灌流傷害 ・Ras 高発現がん細胞の細胞死	xCT, GPx4
オートファジー細胞死 	・核やオルガネラは正常 ・過剰なオートファジー	・ホルモン感受性臓器の退縮 ・アポトーシスの代償	オートファジー必須分子 (Atg5 や Beclin1 など), JNK
ネットーシス 	・NET 放出	・細菌やウイルス感染時の好中球	NADPH オキシダーゼ, PAD4

シスを起こした細胞で起こる細胞表面へのホスファチジルセリンの露出の分子メカニズムの解明（第2章-1, 2）など、新しい知見が次々と報告されている。一方で、アポトーシス以外の制御された細胞死は、その分子機構や意義についていまだ不明な点が多い。各細胞死の詳細については、各論に譲るとして、ここでは主な非アポトーシス細胞死の名称をあげ、それぞれの特徴を概説する（表）。

ネクロプトーシス

ネクロプトーシス（necroptosis）は、アポトーシスの分子経路が明らかになる過程で見つかった細胞死である。このネクロプトーシスは、ある種の細胞でアポトーシスの阻害時に起こるネクローシス様の細胞死として解析がはじまった。その後、この細胞死を阻害する化合物として Nec-1 が報告され、RIPK1/3 や MLKL といったタンパク質分子がシグナル伝達や細胞死実行に関与していることが明らかになり、分子によって制御され

た能動的な細胞死であることがわかった。詳細については第1章-2を参照いただきたい。

パイロトーシス

パイロトーシス (pyroptosis) は、サルモネラの細胞内感染によって誘導されるカスパーゼ1依存性のネクローシス様の細胞死として、Cooksonらによって報告された細胞死様式である (注: 活性化カスパーゼ1はアポトーシスを誘導しない)。このカスパーゼ1の活性化には、インフラマソームが関与しており、細胞死の直後にインターロイキン1 β (IL-1 β) の放出がみられる。IL-1 β は炎症性サイトカインであり、炎症を積極的に惹起する細胞死であるといえる (第1章-3)。

フェロトーシス

フェロトーシス (ferroptosis) は、Rasを高発現するがん細胞に細胞死を誘導する化合物のスクリーニングとその解析を端緒として命名された細胞死様式である。これらの化合物のうち、erastinはシスチントランスポーターのサブユニットであるxCT分子を阻害し、細胞内グルタチオン濃度の低下を引き起こすことによりフェロトーシスを誘導すると考えられている。また、他の化合物であるRSL3は、過酸化脂質の還元酵素であるGPx4の阻害によりフェロトーシスを誘導すると考えられている。これらの化合物が誘導する細胞死には、鉄イオンのキレーターが阻害的に働くことから、フェロトーシスとよばれている。フェロトーシスは、過剰な過酸化脂質がその誘導に重要であると想定されているが、そのシグナル伝達分子や実行分子はほとんどわかっていない。つまり、現時点でフェロトーシスは、誘導剤や阻害剤により定義されているに過ぎないといえる。本特集の第1章-4, 5でとり上げている細胞死は、前述の化合物により誘導される細胞死 (フェロトーシス) と共通の性質をもつ可能性があるが、その差異を明確に論じるためには、フェロトーシスの分子経路が明らかにされる必要がある。

オートファジー細胞死

オートファジー (autophagy) は、飢餓などやDNA損傷時などに活性化され、細胞や個体の生を維持するための機構であると考えられている。一方で、例えばアポトーシス経路の異常のためアポトーシスが実行できない場合には、オートファジーの異常活性化が細胞死を誘導することがある。実際、このような細胞死ではオートファジーの阻害が細胞死を阻害することが観察され、オートファジー細胞死 (autophagic cell death) とよぶ。この細胞死は、*Drosophila*の変態においては、その存在が報告されているが、哺乳類の生体内においてどのような場合にこの細胞死が誘導されるか、またその生理的、病理的意義を明らかにすることは今後の重要な課題である (第1章-6)。

ネトーシス

本増刊号の各論ではとり上げていないが、好中球に起こる特殊な細胞死として、ネトーシス (NETosis) があげられる。好中球は、感染時に活性酸素の放出などにより細菌を殺

菌するだけでなく、自身の染色体DNAを細胞外に放出することにより、好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular trap：NET）を形成し、細菌を物理的に封じ込めることにより排除する。この際に起こる細胞死をネトースिसとよんでいる。このネトースिसによるNET形成は、細菌感染症に対しては防御的に働くが、逆に非感染性の組織傷害時に誘導されると、過度の炎症とそれに伴う組織修復の遅延を引き起こすと考えられている。ネトースिसの誘導には、NADPHオキシダーゼを介した活性酸素の発生が重要な役割を担っていると考えられており、また、PAD4によるヒストンのシトルリン化が、染色体DNAの放出に関与していることが報告されている。しかし、PAD4活性化のシグナル伝達経路や細胞死を実行する分子については、いまだ明らかになっていない。

前述の5種類の非アポトースिस細胞死の他にも、新規ネクロースिसにおいても報告がある。詳細は、第1章-7を参照いただきたい。

3. 生体にはなぜ複数の制御された細胞死様式が存在するのか？

なぜ、われわれの体内には複数の細胞死様式が備わっているのか。細胞死研究の究極的な目標の1つは、この問いに対する答えを見つけることだと考える。複数の制御された細胞死の存在は、生体にとって細胞死がいかに重要であることを示しているが、これらが、単なるバックアップ機構であると考えるのは、違和感を覚える。複数の細胞死様式の謎を解く鍵の1つとして、細胞死後に起こる生体応答の違いに注目するのはどうであろうか。

これまで、細胞死は不要となった細胞、有害な細胞の除去が目的であり、それによって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。しかし、最近になって、死にゆく細胞は周囲の細胞にさまざまなシグナルを発信して、炎症、免疫応答、線維化、修復、再生といった細胞死後の生体応答をコントロールしている可能性が明らかになってきている（図2）。実際、細胞が死にゆく過程でHMGB1、IL-11、セマフォリンといった分子が放出され、これらが炎症、修復、再生に関与していることが報告されている。さらに、疾患においても、特定の細胞死様式および死細胞から放出される分子が、病理、病態の形成に、重要な役割を担っていることも想定されている。本特集の第2章、第3章では、細胞死とその後に起きる生体応答との関連について、食食、炎症、感染防御、再生などの観点から、その分野の第一人者の研究者に解説をしていただいた。

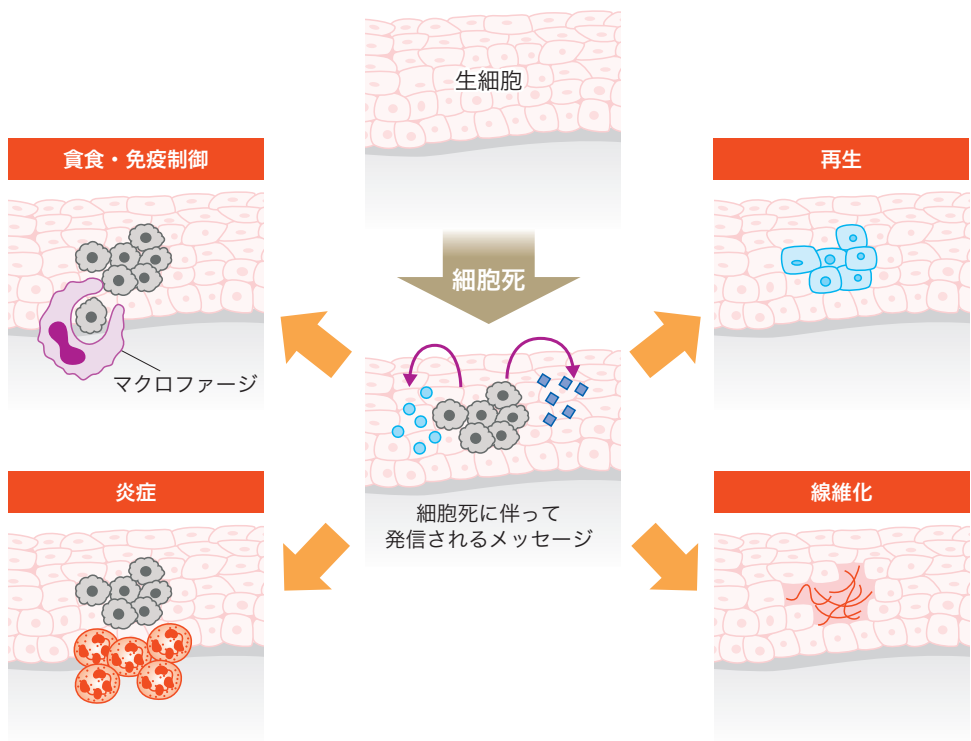


図2 細胞死を起点とする生体応答

生体内で細胞死が起きると，死細胞から発信されるメッセージが周囲の細胞に働きかけ，さまざまな生体応答が引き起こされると考えられる。

細胞死の生体内での意義を明らかにするためには，その細胞死が，いつ，どのような細胞で起きているかという情報を得ることが非常に大切である．アポトーシス研究が急速に発展した要因として，研究の早期にTUNEL染色が発表されたことがあげられる．実際の組織傷害では，複数の細胞死様式が同時に起こっていることが想定されるため，細胞死様式を特定することは簡単ではないが，本特集では，細胞死の可視化に関する最新技術（第2章-4，第4章-4）や新しいモデル生物を用いた細胞死研究（第4章-1～3）についてもとり上げている．読者の方々には，新しい細胞死研究の息吹を感じてもらい，1人でも多くの研究者に興味をもっていただければ，望外の喜びである。

最後になりましたが，編集に携わっていただいた東邦大学医学部医学科生化学講座教授 中野裕康先生，各稿の執筆者の先生方，羊土社の間馬彬大様，田頭みなみ様にこの場をお借りして厚くお礼を申し上げます。