

Fas によるアポトーシスの 分子機構の解析

潘 才 息

アポトーシス, 別名 programmed cell death は細胞の増殖, 分化と共に, 生体における恒常性の維持に重要な役割を担っている. 役割を終えた細胞や老化した細胞はアポトーシスを介して処分されると考えられる. その過程において, 細胞の核が凝縮, 断片化する. この際, 染色体 DNA がヌクレオソーム単位 (約 160-180 塩基対) に断片化する (DNA fragmentation). その最終段階では, 分断化された細胞は速やかにマクロファージのような貪食細胞に食され再利用される.¹⁾

約10年前, 細胞死を引き起こすという今までにないタンパク質分子 Fas が発見され, それがきっかけとなって, アポトーシス研究は飛躍的に発展した. Fas は腫瘍壊死因子 (TNF) / 神経成長因子 (NGF) 受容体ファミリーに属する I 型膜貫通タンパク質であり, 細胞内にアポトーシスのシグナルを伝えるという非常にユニークな特徴を持つ受容体である. 一方, Fas リガンド (FasL) は TNF ファミリーに属する II 型膜貫通タンパク質であり, TNF と同様に三量体を形成する.²⁾

FasL が Fas に結合すると, 受容体が三量体化され, アポトーシスが開始される. その際, Death-inducing Signaling Complex (DISC) と呼ばれるタンパク質複合体が FasL 依存的に Fas の Death domain (DD) を含む細胞内領域に結合する. この複合体には, 少なくとも FADD (Fas-associating protein with a novel death domain) と caspase-8 が含まれていることが, Yeast-two-

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (研究員)

〒666-0193 川西市矢間3-10-1

TEL. 0727-90-2289 FAX. 0727-90-2429

E-mail: han@boehringer-ingelheim.co.jp

http://www.boehringer-ingelheim.co.jp

1990年 大阪大学大学院工学研究科修士課程修了, 修士

現在の興味: 免疫関連細胞のカルシウムチャネル

hybrid 法によって明らかにされている.³⁾ FADD の N-末端側には Death effector domain (DED) とよばれる細胞死実行に必要な領域が存在し, C-末端側には Fas への結合に必須な DD 構造が存在する. 一方, caspase-8 は cystein proteinase の一種で, N-末端側に二つの DED をもち, それを介して, FADD の DED に結合する. caspase-8 は Fas に結合後, Fas リガンドの刺激依存的に C-末端側が切断され, 活性型 caspase-8 に変換される. 活性化された caspase-8 はカスパーゼカスケード下流に位置する他の caspase を順次活性化し, 細胞形態維持に必要な構造タンパク質を分解することによって, アポトーシスを引き起こす (図1). すなわち, アポトーシス時における細胞膜形態維持の破綻は, 細胞膜形成維持などに関わっているフォドリン α が caspase-3 に切断され, 構造タンパクとしての機能が消失することで起こる.³⁾ また, アポトーシスにおいてミトコンドリアの機能損失が観察されるが, これは, Bcl-2 ファミリーである BID 分子が活性型 caspase-8 に切断され, 切断された BID 分子の一部が細胞質からミトコンドリアへ運ばれて, シトクローム C の放出を引き起こすことが原因であると考えられている.⁴⁾ さらに, 核の凝集, 断片化に関しても, 核骨格構造維持に関わっているラミンが caspase-6 によって特異的に切断されることが明らかにされている.⁵⁾ また, 染色体 DNA の断片化は CAD (caspase-activated DNase) と呼ばれる DNase によって実行されるが, 通常の細胞において CAD は ICAD (inhibitor of CAD) と複合体を形成して不活性な状態で存在している. 細胞がアポトーシスのシグナルを受けると, 活性化された caspase-3 もしくは-7 が ICAD を切断し失活させることによって, 遊離された CAD が活性型となり, 核へ移行して染色体 DNA を分解するといった機構も明らかにされている.⁶⁾

このように, アポトーシスの諸現象は caspase を介して引き起こされることが明らかにされつつある. 現在までに caspase の基質タンパク質として60種類以上が報告されており, 今後は, これらの基質タンパク質の切断がアポトーシスにおけるどのような現象に関与するのかが解明され, アポトーシスの全容が明らかにされることが期待される.

- 1) Kerr, J.-F. *et al.*: *Br. J. Cancer*, **26**, 239 (1972).
- 2) Nagata, S.: *Cell*, **88**, 355 (1997).
- 3) Vanags, D.M. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **271**, 31075, (1996).
- 4) Cross, A. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **274**, 1156 (1999).
- 5) Takahashi, A. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 8395 (1996).
- 6) Enari, M. *et al.*: *Nature*, **391**, 43 (1998).

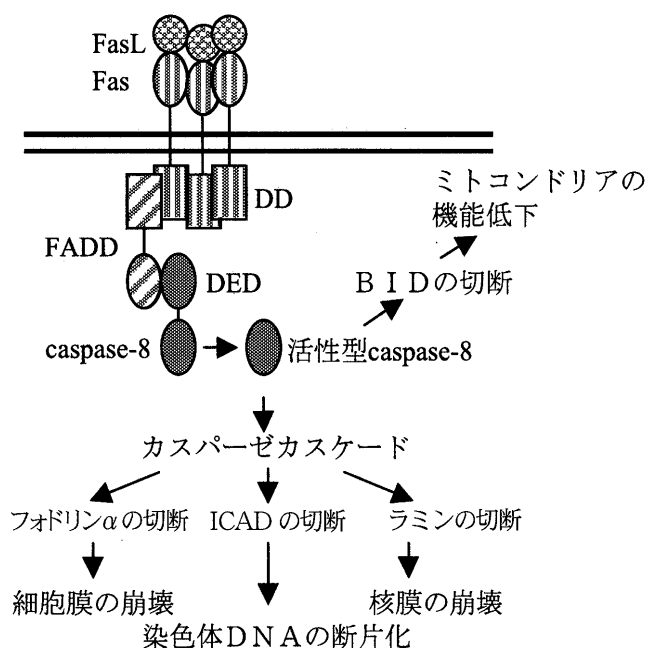


図1. Fas を介したシグナル伝達機構