



非アポトーシス型細胞死 —オートファジーを伴うタイプ2細胞死—

中瀬（高谷）朋夏

細胞死の研究は、哺乳類において *bcl-2* 遺伝子が同定され¹⁾、*Bcl-2* によるアポトーシス制御経路の実態が明らかにされて以来、急速な進展を遂げてきた。疾患、病態の分野においては、細胞死は重要なテーマであり、アポトーシス関連分子を疾患治療の標的とした研究が盛んに行われている。一方、生理的な細胞死や病的理由による細胞死は、必ずしもアポトーシス機構で進行するわけではなく、アポトーシスだけでは説明のつかない現象も多数存在し、細胞死を標的とした創薬研究や疾患治療法の開発において、非アポトーシス型細胞死の存在は無視できない。

細胞死は、形態学的に3つのタイプに分類される。染色体の凝縮と断片化を特徴とする典型的なアポトーシス像を認めるタイプ1細胞死、細胞質中に多数のオートファゴソームが出現するタイプ2細胞死、細胞内小器官の膨潤と小胞の出現を伴いリソソームの関与がないネクローシス様細胞死を示すタイプ3細胞死である。近年、癌や虚血などのさまざまな病態において、明らかにアポトーシスやネクローシスの像と異なり、細胞質に多数のオートファゴソームを形成するオートファジーを伴った細胞死の亢進を認めるタイプ2細胞死の報告が相次いだ²⁾。このことは、細胞内分解系機構の一つであるオートファジーが細胞死においても何らかの役割を果たしていることが推測される。しかしながら、タイプ2細胞死の分子機構や機能的意義に関する知見は、アポトーシスに比べ、きわめて乏しく、その実態は不明である。

オートファジーとは、隔離膜によって細胞質の一部を取り囲むことでオートファゴソームを形成し、リソソームとの融合によって細胞内成分を分解する機構である。栄養飢餓時、オートファジーは速やかに誘導され、自己構成成分の分解により細胞生存に貢献する。一方、オートファジーと細胞死の関連を示唆する報告もあるが、細胞死におけるオートファジーの意義はほとんど考察されてこなかった。これは、哺乳動物細胞系において、タイプ2細胞死のみを誘導できる有用な実験系がなかったこと、オートファゴソームを電子顕微鏡で形態学的に捉えてはいるものの、細胞死とリンクした細胞内での関連分子の動態や生化学的な知見に関しては乏しかったためである。

Shimizu らは、アポトーシスに耐性な *bax/bak* 欠損マウス胚由来繊維芽細胞 (DKO MEF) を用いてオートファジー機構を介した細胞死が観察されることを見だし、オートファジーと細胞死を直結させるデータを報告した³⁾。アポトーシスの誘発にはアポトーシス促進分子である *Bax* あるいは *Bak* のいずれか一方が必要であり、DKO MEF 細胞ではアポトーシスの誘導が惹起されないが、この細胞に抗癌剤やスタウロsporinなどの種々のアポトーシス刺激を加えたところ、オートファゴソームが細胞内に充満して死に至ることが観察された。さらに、アポトーシス抑制分子である *Bcl-2* が、オートファジー実行因子であるベクリン1を介して、タイプ2細胞死を調節していることも明らかとした。タイプ2細胞死には、オートファジー機構に加えてシグナル伝達経路が必要であることが示唆され、本モデルでのさらなる解析はより精巧にオートファジー機構と細胞死の関係を解明できる可能性があり、今後の発展が期待される。

病態と関連づけた現象としては、乳癌、卵巣癌、前立腺癌において、ベクリン1の発現が低下しており、ベクリン1を導入することで癌化を抑制するとの報告がある⁴⁾。また、PI-3キナーゼから翻訳調節因子を司る mTOR を介したリン酸化カスケードの活性化はオートファジーを抑制し⁵⁾、さらにPI-3キナーゼは癌抑制因子 PTEN を負に制御することから、オートファジー機構の低下が癌化に関係している可能性が示唆されている²⁾。神経変性疾患や心疾患においては、病理学的にオートファジー様所見が見いだされている。しかし、細胞死との関連性を明らかにする分子の同定には、まだ至っていない。

タイプ2細胞死に関しては、研究の端緒に着いたばかりであり、分子メカニズムをはじめとして解明すべき点が数多く存在する。今後、細胞死におけるオートファジーの意義を明確にする知見が得られ、タイプ2細胞死と疾患との関連が明らかになることが期待される。

- 1) Tsujimoto, Y. *et al.*: *Science*, **228**, 1440 (1985).
- 2) Levine, B. and Yuan, J.: *J. Clin. Invest.*, **115**, 2679 (2005).
- 3) Shimizu, S. *et al.*: *Nat. Cell. Biol.*, **6**, 1221 (2004).
- 4) Liang, X. H. *et al.*: *Nature*, **402**, 672 (1999).
- 5) Lum, J. J. *et al.*: *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **6**, 439 (2005).