

変性自己細胞を除去するための 進化的に保存された貪食反応のしくみ

中西 義 信

私たちの体を構成する細胞は時期と場所を限らずに変性する場合があることが知られ、それらは速やかかつ安全に除去される必要がある。なぜならば、放置された“変性自己細胞”はやがて壊れ、周辺組織に傷害を与え、時には生体に疾患を生じさせるからである。変性自己細胞の適切な除去を可能にする現象が、アポトーシスに依存した貪食反応である。すなわち、変性自己細胞ではアポトーシスが誘導されており、アポトーシスを起こしたことの“目印”が表層に存在する。この目印は、直接または間接的に貪食受容体のリガンドとなり、食細胞によるアポトーシス細胞の貪食を誘導する。線虫で始まったこの現象のしくみの研究は、「アポトーシスに依存した貪食による変性自己細胞の除去」という生命反応が進化的に保存された生体防御機構であることを示した。

1. はじめに

私たちの体内では、不要になった、役割を終えた、機能を失った、あるいは有害になった自己細胞が頻繁に現れる。これらには、いわゆる寿命に達した細胞だけでなく、微生物の感染、がん化、何らかの傷害などにより突発的に変性した細胞も含まれる。このような“変性自己細胞”は速やかかつ安全に取り除かれなければならない。もしこれらの細胞が放置されると、何らかの原因で壊れてしまい、内容物が漏れだして周辺組織に傷害を与えたり炎症を誘発したりする危険性がある。これを防ぐためのしくみが、アポトーシスに依存した貪食除去反応である(図1)。すなわち、変性した自己細胞にはまだ完全には解明されていない機構でアポトーシスが誘導され、その過程で貪食の目印となる分子(構造)が表層に現れる。ある種の免疫担当細胞などの食活性を持つ細胞(食細胞とよばれる)は、この

貪食目印分子に結合する受容体を持っており、変性自己細胞を標的として認識することができる。貪食目印分子の結合で活性化された受容体は、食細胞内に貪食を導く情報伝達をひき起こす。その結果、アクチン繊維から成る細胞骨格の構造変化により糸状仮足が形成され、変性自己細胞はそれに抱きかかえられるように食細胞に取り込まれる。食細胞内に形成された貪食泡はリソソームと融合してファゴリソソームとなり、変性自己細胞はリソソーム酵素によって消化されて内容物が食細胞外に漏れだすことなく消滅する。この現象は変性自己細胞による傷害から生体を守る防御機構に他ならず、抗原受容体やリンパ球が関わらないことから、自然免疫反応の一つに位置づけられる。線虫を使った解析で見つかった細胞死関連遺伝子の中にこの現象に関わるものが含まれていたことから、アポトーシス細胞貪食反応のしくみの研究が始まった。その結果、貪食反応に必要とされる遺伝子のすべてが線虫以外の生物種にも存在することがわかり、貪食による変性自己細胞除去という生命現象は進化的に保存された多細胞生物に共通の生体防御機構であることが明らかになった。以下に、この現象のしくみと効果を説明する。

2. 線虫における貪食誘導性情報伝達経路

2002年のノーベル生理学・医学賞の対象となった線虫

金沢大学医薬保健研究域薬学系(〒920-1192 石川県金沢市角間町金沢大学自然研)

Evolutionally conserved mechanism for phagocytic removal of altered own tissues

Yoshinobu Nakanishi (College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Shizenken, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan)

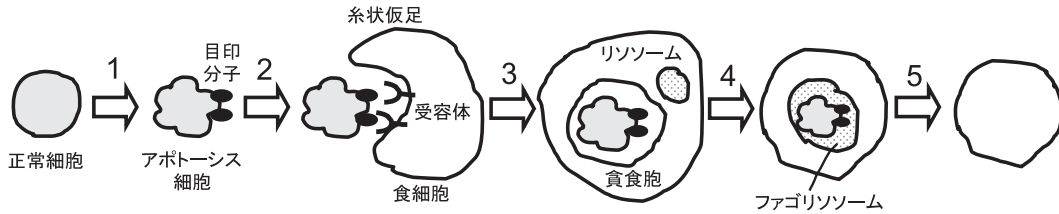


図1 アポトーシス細胞貪食除去反応の概要

アポトーシスを起こした細胞の表層には正常時にはなかった構造が現れ、アポトーシス細胞であることを示す目印となる（ステップ1）。この目印分子は、食細胞の表層に存在する受容体あるいは受容体結合性の橋渡し分子（図には表示されていない）に結合して、貪食誘導性の情報伝達経路を活性化（ステップ2）。すると食細胞の細胞骨格構造が変化して糸状仮足が形成され、アポトーシス細胞が貪食される（ステップ3）。アポトーシス細胞を含んだ貪食胞はリソソームと融合してファゴリソソームとなり（ステップ4）、アポトーシス細胞は分解酵素の働きで消化される（ステップ5）。

における細胞死の研究では、発現不全により細胞死が異常になる遺伝子の同定と機能解析が行われた。見いだされた遺伝子の多くは細胞死の実行に関わるものであったが、死んだ細胞の処理機構としての貪食反応に関係する遺伝子も含まれていた。その後の多くの研究グループによる解析で、CED-1→CED-7/CED-6→CED-10（第一経路）とCED-2/CED-5/CED-12→CED-10（第二経路）という、最後は同一分子に集約される2通りの貪食誘導性の情報伝達経路が線虫の食細胞で働くことが明らかになった¹⁾（図2）。ただし、第一経路でのCED-7とCED-6の順序および第二経路でのCED-2, CED-5, CED-12の順序についてはまだ確定されていない。

CED-1は第一経路の最上流に位置する受容体であり²⁾、第二経路の受容体は後にINA-1であることが示された³⁾。CED-1とINA-1はともに食細胞の表層に存在する膜1回貫通型タンパク質であり、アポトーシス細胞表層の貪食目印分子に結合する。目印分子の結合で刺激されたこれらの受容体は食細胞内での情報伝達経路を活性化し、最後に食細胞の細胞骨格が変化して標的細胞が取り込まれる。第一経路を構成する情報伝達因子を見ると、CED-6はいわゆるアダプタータンパク質であり、リン酸化されたチロシン残基に結合する性質を持つ。CED-1が貪食目印分子の刺激を受けると細胞内領域にあるチロシン残基がリン酸化され、そこにCED-6が結合して情報伝達が起こると予想される⁴⁾（図3）。CED-7はABCトランスポーターに分類される膜タンパク質であるが、貪食誘導性の情報伝達における役割はまだよくわかっていない。CED-10は低分子量Gタンパク質のRhoファミリーに属するタンパク質で、細胞骨格の構造変化を導く情報伝達の最下流に位置する。第二経路では、CED-2はアダプタータンパク質、CED-5は低分子量Gタンパク質をGDP結合型からGTP結合型（活性型）に変換するタンパク質、そしてCED-12は多くのタンパク質と結合するPHドメインを持つアダプタータンパク質である。これら三つのタンパク質は互いに会合してお

り、CED-5が効果的にCED-10に作用できるようになっていると考えられる。このように、二つの経路はCED-10に集約するため、どちらの経路が活性化されても最後には同じ反応が導かれることになる。

CED-1は、細胞外領域にEMIとよばれる特徴的なアミノ酸配列と16回繰り返すEGF様繰返し配列を持つ²⁾。CED-1はTTR-52とよばれる可溶性タンパク質に結合し、そのTTR-52は同時に膜リン脂質のホスファチジルセリン(PS)と結合する⁵⁾。PSはアポトーシス細胞の表層に存在することが知られており（5節を参照のこと）、TTR-52はPSを持つアポトーシス細胞とCED-1を発現する食細胞とを橋渡しすることになる。つまり、食細胞はCED-1-TTR-52-PSというタンパク質結合を介してアポトーシス細胞を標的として捉える。一方、INA-1はインテグリンの α サブユニットである。線虫のインテグリンには2種類の α サブユニット、INA-1とPAT-2、および一つの β サブユニットPAT-3が存在する。いずれのサブユニットもアポトーシス細胞貪食に関与することが示されており^{3,6)}、線虫ではINA-1-PAT-3とPAT-2-PAT-3の2種類のインテグリンが貪食受容体として働くと予想される。しかし、これらの受容体が結合する貪食目印分子は不明である。

3. ショウジョウバエにおける貪食誘導性情報伝達経路

線虫での第一経路に相当するショウジョウバエでの経路は、Draper→CG1718/dCed-6→Racである（図2）。DraperはCED-1のショウジョウバエオルソログであり⁷⁾、第一経路での受容体としての役割を担う^{8,9)}。CED-1と同様に、貪食目印分子が結合したDraperでは細胞内領域のチロシン残基がリン酸化され¹⁰⁻¹³⁾、アダプタータンパク質dCed-6がそこに結合して情報伝達が行われると考えられる（図3）。一方、ショウジョウバエでの第二経路はCrk/Mbc/dElmo→Racであり、この経路の受容体は線虫と同じくインテグリンである。ショウジョウバエのインテグリンには

| | 線虫 | | ショウジョウバエ | | 哺乳類 | |
|-------|--------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| | 第一経路 | 第二経路 | 第一経路 | 第二経路 | 第一経路 | 第二経路 |
| 目印分子 | PS | ? | PS, Pretaporter | ? | PS | PS |
| 橋渡し分子 | TTR-52 | ? | — | ? | — | MFG-E8 |
| 受容体 | CED-1 | INA-1-PAT-3 | Draper | α PS3- β v | SR-BI, stabilin-2 | α v β 3, α v β 5 |
| 情報因子 | CED-7/-6 CED-10 | CED-2/-5/-12 CED-10 | CG1718/dCed-6 Rac1, Rac2 | Crk/Mbc/dElmo Rac1, Rac2 | ABCA1/GULP Rac1 | CrkII/ELMO/Dock180 Rac1 |
| | | | | | | PS gas 6, protein S Axl, Sky, Mer CrkII/ELMO/Dock180 Rac1 |
| | | | | | | PS — BAI-1 CrkII/ELMO/Dock180 Rac1 |

図2 アポトーシス細胞貪食を誘導する情報伝達経路

線虫, ショウジョウバエ, および哺乳類について, 貪食誘導性の情報伝達経路を構成する分子を記載した. 哺乳類の第二経路については3通りが表示されている. 各経路の説明は本文での記述を参照のこと. 下流でつながる情報伝達経路が報告されていない目印分子や受容体は取りあげていない. 「?」は分子の存在あるいは分子種が不明なこと, 「—」はその分子を必要としないこと, をそれぞれ表す. SR-BI: class B scavenger receptor type I, BAI-1: brain-specific angiogenesis inhibitor 1.

5種類の α サブユニットと2種類の β サブユニットが存在する. 筆者らの解析により, α サブユニットの α PS3が β サブユニットの β v複合体を形成して貪食受容体として働くことが示された^{14,15}. つまり, ショウジョウバエでの第二経路は, α PS3- β v \rightarrow Crk/Mbc/dElmo \rightarrow Racとなる(図2).

Draperが認識する貪食目印分子はPretaporterと名付けられた小胞体タンパク質であることがわかった¹¹. Pretaporterは通常時には小胞体内腔に存在するが, アポトーシスが起ると小胞体を出て細胞表層に出現する. Pretaporterはチオレドキシシン類似配列を持ち, タンパク質のフォールディングに働く分子シャペロンの一つと予想される. Pretaporterのオルソログに相当する分子は線虫や哺乳類には存在せず, 異なる種間で共通に使われる貪食目印分子である可能性は低い. 最近になってDraperがPSに結合してアポトーシス細胞を貪食することがわかり¹³, 第一経路については貪食目印分子までも線虫とショウジョウバエで共通だと考えられる. 一方, 線虫のINA-1-PAT-3と同じく, 第二経路の受容体である α PS3- β vが結合する貪食目印分子はまだ同定されていない.

4. 哺乳類における貪食誘導性情報伝達経路

哺乳類での情報伝達経路を構成する遺伝子は, ショウジョウバエと同じく線虫遺伝子のオルソログである. つまり, 第一経路はABCA1/GULP \rightarrow Rac, そして第二経路はCrkII/ELMO/Dock180 \rightarrow Racとなる(図2). 第一経路の受容体としては, CED-1/Draperのオルソログ⁷であるヒトMEGF10¹⁶とマウスJedi-1¹⁷が一番の候補となる. 実際に, 両者とも細胞内領域のチロシン残基がリン酸化を受けることで貪食誘導性の情報伝達が起こると報告されている¹⁸(図3). しかし, これら受容体が直接または間接にPSを貪食目印分子として認識するのか, そしてABCA1/GULP \rightarrow Rac経路を活性化するのか, はいずれも不明である. 一方, CED-1/Draperとの構造類似性は高くないが, 直接にPSを認識するclass B scavenger receptor type I (SR-BI)¹⁹とstabilin-2²⁰がABCA1/GULP \rightarrow Rac経路を活性化すると報告されている(図2). 第二経路では, 線虫/ショウジョウバエと同じく, インテグリン, α v β 3と α v β 5, が受容体として働く²¹. これらは同じインテグリンではあるが, 線虫のINA-1-PAT-3やショウジョウバエの α PS3- β vとはオルソログの関係にない. 両者ともPS結合性の可溶性タンパク

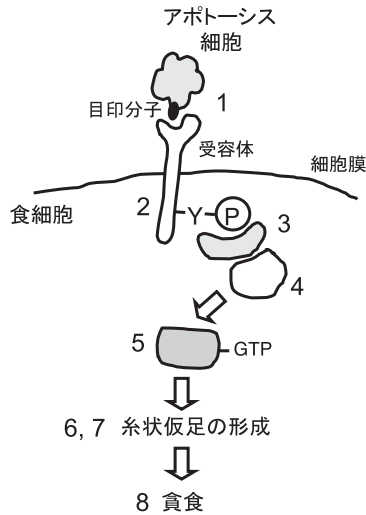


図3 食食受容体 CED-1 とそのオルソログの働き方

線虫の食食受容体 CED-1 とそのオルソログであるショウジョウバエ Draper, マウス Jedi-1, およびヒト MEGF10 による食食誘導性情報伝達経路の活性化機構の予想を模式図で示した。アポトーシス細胞表層に出現したホスファチジルセリンなどの目印分子が受容体へ結合すると (ステップ1), 受容体の細胞内領域にあるチロシン残基 (図では Y と表示) が未知の酵素によってリン酸化される (ステップ2)。すると, リン酸化チロシンを認識するアダプター CED-6/dCed-6/GULP が受容体へ結合し (ステップ3), さらに次の情報伝達因子 (未同定) がアダプターへ結合する (ステップ4)。続いて, 低分子量 G タンパク質 CED-10/Rac1, 2/Rac1 が GDP 結合型から GTP 結合型へ変換されて活性化し (ステップ5), 細胞骨格構造を変化させる (ステップ6)。その結果として糸状仮足が形成され (ステップ7), 最後にアポトーシス細胞の食食が起こる (ステップ8)。

質を介して間接的にアポトーシス細胞を認識することがわかっている (5 節を参照のこと)。インテグリン以外にも, PS を目印分子として第二経路に働く受容体が報告されている (図2)。

5. 食食目印分子の保存性

食食目印分子, すなわち食食受容体のリガンドについては, 主として哺乳類細胞を用いた研究で調べられた。最も解析が進んだ分子は前出の PS であり, これはアミノ基と陰性荷電を持つグリセリン脂質の一つである。リン脂質は細胞膜の二重層間を能動的に輸送され, 種類によって移動程度が異なるため, 両層でのリン脂質の分布は非対称的になっている。このことがさまざまな生命現象に関わっており, PS が食食目印として働くこともその一つである。細胞膜二重層間でのリン脂質の移動を規定するタンパク質には, リン脂質の種類にかかわらず内側→外側と外側→内側の両方向に移動させるスクランブラーゼ, およびアミノリン脂質を外側層から内側層に運ぶアミノリン脂質トランスロカーゼが知られる。後者の働きにより, アミノリン脂質の PS とホスファチジルエタノールアミンのほとんどが内側層に限定して存在する。しかし, アポトーシスを起こ

した細胞では, アミノリン脂質トランスロカーゼの活性が低下し, その逆にスクランブラーゼ活性が亢進して, 二重層間でのリン脂質分布の非対称性が失われる方向での変化が起こる²²⁾。その結果として, 正常時には膜の内側に隠れていたアミノリン脂質が外側層にも分布するようになる。そして, 細胞表層に露出した PS が, アポトーシスを起こしていることを示す目印となる。アポトーシス細胞における PS 露出を規定するリン脂質輸送体の実体は長らく不明であったが, 2013 年になってようやくその一つが同定された²³⁾。Xkr8 とよばれるこのタンパク質は, カスパーゼによる部分切断で活性化されるスクランブラーゼだと予想される。線虫でも類似のタンパク質がアポトーシス時の PS 露出に必要とされることから, Xkr8 は進化的に保存された PS 露出誘導因子である可能性が高い。食細胞の表層には直接または間接的に PS に結合して食食誘導性情報伝達経路を活性化する受容体が存在するため, 食細胞はアポトーシス細胞を選択的に食食することが可能となる。アポトーシス細胞での PS の表層露出は線虫²⁴⁾とショウジョウバエ⁹⁾でも起こり, 進化的に保存されたアポトーシス時の変化だと考えられる。なお, アポトーシス細胞において PS と同じ挙動をとると考えられるホスファチジルエタノールアミンが食食目印分子としての役割を担うかどうかは不明である。

PS が哺乳類においてアポトーシス細胞食食の目印になる際には, 体液中の可溶性タンパク質または食細胞表層の受容体に認識される。前者は PS と同時に食食受容体に結合することで, アポトーシス細胞と食細胞とを橋渡しする役割を担う (図2)。このような“橋渡し分子”の最初の例は product of growth arrest-specific gene 6 (gas 6) とよばれるタンパク質である。アポトーシス細胞表層の PS に結合した gas 6 は同時に食細胞表層の Axl, Sky または Mer という受容体型チロシンキナーゼに結合する。すると, これら受容体のチロシン残基をリン酸化する酵素活性が発揮されて食食誘導性情報伝達が起こる²⁵⁾。gas 6 と同様に PS と Axl/Sky/Mer をつなぐ橋渡し分子として protein S も報告されている²⁶⁾。また, milk fat globule-EGF-factor 8 (MFG-E8) というタンパク質は, PS とインテグリン $\alpha_5\beta_3$ または $\alpha_5\beta_1$ に結合してアポトーシス細胞食食を誘導する²⁷⁾。一方, PS に直接に結合する食食受容体の存在も知られ, 哺乳類ではこれまで lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1²⁸⁾, SR-BI²⁹⁾, brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI-1)³⁰⁾, T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule 4³¹⁾, stabilin-2³²⁾, kidney injury molecule-1³³⁾, receptor for advanced glycation end products^{34,35)}, CD300f³⁶⁾そして triggering receptor expressed on myeloid cells-like protein 2³⁷⁾が報告されている。しかし, 一部を除けばこれらの PS 結合性食食受容体が二つの情報伝

達経路のどちらに働くかはわかっていない(図2)。また、これら受容体の一次構造には高い類似性は認められず、PSはさまざまな様式で多くのタンパク質に結合する性質を持つと考えられる。

線虫でのPSの認識機構は長らく不明であったが、第一経路の受容体であるCED-1が橋渡し分子TTR-52を介してPS露出細胞を貪食することが報告された⁵⁾(図2)。TTR-52は、gas 6, protein SおよびMFG-E8との構造類似性を持たない。さらに、CED-1の構造も、PSを橋渡し分子として使う哺乳類受容体のどれとも似ていない。一方、ショウジョウバエでPSが貪食目印として働くことが示され、既知の受容体であったDraperが直接にPSに結合して貪食を誘導すると報告された¹³⁾。CED-1とDraperは互いにオルソログの関係にあるが、CED-1がPS結合活性を持つのか、そしてDraperがTTR-52に相当するショウジョウバエの橋渡し分子を利用するのかは不明である。また、CED-1の哺乳類オルソログであるマウスのJedi-1やヒトのMEGF10が直接または間接にPSを目印とする貪食を誘導するかどうかはわかっていない。CED-1/Draperは“非典型的EGF様繰返し配列”を持つ点で哺乳類のstabilin-2と似ているが、PSへの結合がこの配列に依存して起こるわけではなさそうである¹³⁾。

以上を総合すると、貪食目印分子としてのPSの役割は種を超えて共通であると考えられる。しかし、貪食受容体によるPS認識のしくみはさまざまであり、現時点では種間での保存性を指摘することができない。PS以外の貪食目印分子も多数見いだされているが³⁸⁾、進化的保存性に言及できるまでには情報が蓄積されていない。

6. 変性自己細胞の貪食除去の効果

変性した自己細胞が貪食によって除去される現象の一次的な効果は、生体に傷害を与える可能性のある物質が漏れだす前に変性細胞を取り除くことにある。しかし、この現象が二次的な効果をもたらす場合のあることもわかってきており、その多くは生体恒常性の維持に必須である³⁹⁾(表1)。

まず、体内での空間の創出が挙げられる⁴⁰⁾。よく知られる例は、手足の指の形成における貪食の役割である。すなわち、指の形成時にはやがて指になる部分に骨ができ、骨と骨との間の細胞がアポトーシスを起こして貪食除去される。そうすると、骨とその周囲の細胞の部分が独立した構造体として残って指になる。この現象以外にも、アポトーシス細胞が存在していた部分が空間になることで起こる形態形成の例がいくつか知られている。さらに、変性自己細胞の貪食除去が組織の再生や機能亢進を促す場合もある。筆者らは、アポトーシスを起こした精子形成細胞や黄体が貪食されることで精子形成⁴¹⁾や排卵周期⁴²⁾の効率が維持さ

表1 変性自己細胞の貪食除去の効果

| 効果 | 例 |
|-------------------|---|
| 空間創出による形づくり | ・手足の指の形成 |
| 組織機能亢進による形づくり | ・神経回路の作り替え ・筋芽細胞融合による筋管細胞の形成 |
| 不具合細胞除去による組織機能の亢進 | ・精子形成効率の維持 ・黄体除去による排卵周期の維持 ・視細胞再生による視覚の維持 |
| 有害物質除去による疾患の防止 | ・自己免疫疾患の原因となる細胞由来物質の除去 ・微生物感染細胞の貪食による病原体の排除 ・がん化する可能性のある細胞の除去 |
| 成体防御機能の亢進による疾患の防止 | ・貪食後の食細胞による炎症抑制 ・病原体由来抗原の提示による獲得免疫誘導 |

れることを示した。また、栄養低下時のショウジョウバエの卵胞では、哺育細胞がアポトーシスを起こして卵胞細胞に貪食されることにより卵胞崩壊が導かれる⁴³⁾。このように生殖に関連した複数の生命現象にアポトーシスに依存した貪食が関わっている。また、筆者らはショウジョウバエで貪食受容体の機能を抑制すると発生に要する期間が延長されることを見いだしているが⁴⁴⁾、詳しいしくみは不明である。さらに、毎朝私たちの目で行われる視細胞の再生に変性自己細胞の貪食反応が必要とされる。すなわち、光受容体である視細胞の外節が網膜色素上皮細胞に貪食除去されることで、新しい外節が形成されて光受容体機能が維持される⁴⁴⁾。ショウジョウバエでは変態時に幼虫型の神経回路が成虫型に再構築される。この時、幼虫型の回路を構成する神経の軸索がグリア細胞によって貪食除去され、新たな方向に成虫型の軸索が再生される。この貪食がアポトーシス依存かどうか定かではないが、アポトーシス細胞貪食に働く受容体が必要とされることがわかっている⁴⁵⁾。“軸索刈り取り”とよばれるこの現象は、昆虫だけでなく線虫や哺乳類でもみられる。赤芽球の赤血球への分化過程では、赤芽球細胞膜の一部でPSが外側層へ移行し、その部分の膜を被って脱核が起こる。そして、放出された核がPSを目印分子とする貪食を受ける⁴⁶⁾。上述の三つの現象では細胞全体ではなく機能不全となった細胞の一部が食細胞によって除去されているが、この反応のしくみはまだよくわかっていない。

変性自己細胞の貪食除去が疾患防止に働く場合もある。前述したように、その現象自体が細胞内容物による炎症や自己免疫疾患⁴⁷⁾の発症を防止している。ウイルスや細菌な

どの微生物に感染した細胞がアポトーシスを起こす場合があり、これらの細胞が食細胞内で消化されると病原体の排除につながる。筆者らは、インフルエンザウイルスに感染した細胞が貪食されることでインフルエンザの症状が軽減されることを示した⁴⁸⁾。さらに、微生物感染細胞が抗原提示機能を持つ食細胞に貪食されると、微生物抗原がリンパ球に提示される場合のあることも知られる⁴⁹⁾。また、臓器や組織の大きさの維持などに働く細胞競合という現象があり、そこでは余分な細胞がアポトーシスに依存して貪食除去される⁵⁰⁾。そして、この現象の不具合はがんの発生につながると予想されている。

一方、貪食受容体が貪食以外の反応を導くこともある。最初の発見は、免疫細胞が貪食受容体を使って炎症関連遺伝子の発現を変動させる例である⁵¹⁾。すなわち、アポトーシス細胞を貪食したマクロファージでは炎症性サイトカインの生産が抑制されるとともに、抗炎症性サイトカインの生産が促進される。これらの変化は遺伝子転写レベルで行われ、貪食受容体が転写変動のための情報伝達経路を活性化させると考えられる。この反応はPS含有リポソームでマクロファージを処理するだけで誘導され、アポトーシス細胞の貪食が起こる必要はない。貪食誘導性の情報伝達経路が進化的に保存されていることは既に述べたが、転写変動のための経路は受容体の分子種を含めてまだわかっていない。さらに、PS結合性貪食受容体であるBAI-1が活性化されると筋芽細胞が融合して筋管細胞が作られることが報告された⁵²⁾。この反応には貪食誘導性の第二経路が関与しているようであるが、貪食が起こるわけではない。

以上のように、変性自己細胞の貪食除去は、発生時の形態と組織機能の構築や成体における恒常性維持に必要とされる。

7. おわりに

細胞死の定義があいまいなまま、アポトーシスは“生理的な”、“計画された”、“静かな”、あるいは“安全な”細胞死と称されて研究の対象となってきた。アポトーシス細胞は進化的に保存されたしくみにより食細胞に貪食されて消失する。つまり、アポトーシスの目的は、除去が必要とされる細胞に被貪食能を与えることにある。このような考え方は、アポトーシスという現象の理解を容易にし、細胞死の定義として“生体からの排除”を与える。また、オートファジーが細胞内の構造体を消失させるための現象だとすると、貪食は細胞全体の消失を目的とする現象と捉えることができる。両現象とも、多くの種類の生物に共通な進化的に保存されたしくみで実行され、さまざまな効果を生体にもたらし、生体の形成と恒常性維持において必須の役割を担う。

謝辞

本稿に記述された筆者の研究室での成果は、おもに日本学術振興会の科学研究費補助金の支援を受けて実施された。本稿に載せた図は、白土明子氏の協力を得て作成された。

文 献

- 1) Reddien, P.W. & Horvitz, H.R. (2004) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **20**, 193–221.
- 2) Zhou, Z., Hartwig, E., & Horvitz, H.R. (2001) *Cell*, **104**, 43–56.
- 3) Hsu, T.-Y. & Wu, Y.-C. (2010) *Curr. Biol.*, **20**, 477–486.
- 4) Sun, H.P., Nakada-Tsukui, K., Tosello-Tramont, A.-C., Li, Y., Bu, G., Henson, P.M., & Ravichandran, K.S. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 11772–11779.
- 5) Wang, X., Wang, J., Gengyo-Ando, K., Gu, L., Sun, C.-L., Yang, C., Shi, Y., Kobayashi, T., Shi, Y., Mitani, S., Xie, X.-S., & Xue, D. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 541–549.
- 6) Hsieh, H.-H., Hsu, T.-Y., Jiang, H.-S., & Wu, Y.-C. (2012) *PLoS Genet.*, **8**, e1002663.
- 7) Callebaut, I., Mignotte, V., Souchet, M., & Mornon, J.-P. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **300**, 619–623.
- 8) Freeman, M.R., Delrow, J., Kim, J., Johnson, E., & Doe, C.Q. (2003) *Neuron*, **38**, 567–580.
- 9) Manaka, J., Kuraishi, T., Shiratsuchi, A., Nakai, Y., Higashida, H., Henson, P., & Nakanishi, Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 48466–48476.
- 10) Ziegenfuss, J.S., Biswas, R., Avery, M.A., Hong, K., Sheehan, A.E., Yeung, Y.-G., Stanley, E.R., & Freeman, M.R. (2008) *Nature*, **453**, 935–939.
- 11) Kuraishi, T., Nakagawa, Y., Nagaosa, K., Hashimoto, Y., Ishimoto, T., Moki, T., Fujita, Y., Nakayama, H., Dohmae, N., Shiratsuchi, A., Yamamoto, N., Ueda, K., Yamaguchi, M., Awasaki, T., & Nakanishi, Y. (2009) *EMBO J.*, **28**, 3868–3878.
- 12) Fujita, Y., Nagaosa, K., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2012) *Drug Discov. Ther.*, **6**, 291–297.
- 13) Tung, T.T., Nagaosa, K., Fujita, Y., Kita, A., Mori, H., Okada, R., Nonaka, S., & Nakanishi, Y. (2013) *J. Biochem.*, **153**, 483–491.
- 14) Nagaosa, K., Okada, R., Nonaka, S., Takeuchi, K., Fujita, Y., Miyasaka, T., Manaka, J., Ando, I., & Nakanishi, Y. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 25770–25777.
- 15) Nonaka, S., Nagaosa, K., Mori, T., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 10374–10380.
- 16) Hamon, Y., Trompier, D., Ma, Z., Vanegas, V., Pophillat, M., Mignotte, V., Zhou, Z., & Chimini, G. (2006) *PLoS ONE*, **1**, e120.
- 17) Wu, H.H., Bellmunt, E., Scheib, J.L., Venegas, V., Burkert, C., Reichardt, L.F., Zhou, Z., Fariñas, I., & Carter, B.D. (2009) *Nat. Neurosci.*, **12**, 1534–1541.
- 18) Scheib, J.L., Sullivan, C.S., & Carter, B.D. (2012) *J. Neurosci.*, **32**, 13022–13031.
- 19) Osada, Y., Sunatani, T., Kim, I.-S., Nakanishi, Y., & Shiratsuchi, A. (2009) *J. Biochem.*, **145**, 387–394.
- 20) Park, S.-Y., Kang, K.-B., Thapa, N., Kim, S.-Y., Lee, S.-J., & Kim, I.-S. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 10593–10600.
- 21) Wu, Y., Tibrewal, N., & Birge, R.B. (2006) *Trends Cell Biol.*,

- 16, 189–197.
- 22) Schlegel, R.A. & Williamson, P. (2001) *Cell Death Differ.*, **8**, 551–563.
- 23) Suzuki, J., Denning, D.P., Imanishi, E., Horvitz, H.R., & Nagata, S. (2013) *Science*, **341**, 403–406.
- 24) Venegas, V. & Zhou, Z. (2007) *Mol. Biol. Cell*, **18**, 3180–3192.
- 25) Ishimoto, Y., Ohashi, K., Mizuno, K., & Nakano, T. (2000) *J. Biochem.*, **127**, 411–417.
- 26) Anderson, H.A., Maylock, C.A., Williams, J.A., Paweletz, C.P., Shu, H., & Shacter, E. (2003) *Nat. Immunol.*, **4**, 87–91.
- 27) Hanayama, R., Tanaka, M., Miwa, K., Shinohara, A., Iwamatsu, A., & Nagata, S. (2002) *Nature*, **417**, 182–187.
- 28) Oka, K., Sawamura, T., Kikuta, K., Itokawa, S., Kume, N., Kita, T., & Masaki, T. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 9535–9540.
- 29) Kawasaki, Y., Nakagawa, A., Nagaosa, K., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 27559–27566.
- 30) Park, D., Tosello-Trampont, A.-C., Elliott, M.R., Lu, M., Haney, L.B., Ma, Z., Klibanov, A.L., Mandell, J.W., & Ravichandran, K.S. (2007) *Nature*, **450**, 430–434.
- 31) Miyanishi, M., Tada, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Kitamura, T., & Nagata, S. (2007) *Nature*, **450**, 435–439.
- 32) Park, S.-Y., Jung, M.-Y., Kim, H.-J., Lee, S.-J., Kim, S.-Y., Lee, B.-H., Kwon, T.-H., Park, R.-W., & Kim, I.-S. (2008) *Cell Death Differ.*, **15**, 192–201.
- 33) Ichimura, T., Asseldonk, E.J., Humphreys, B.D., Gunaratnam, L., Duffield, J.S., & Bonventre, J.V. (2008) *J. Clin. Invest.*, **118**, 1657–1668.
- 34) He, M., Kubo, H., Morimoto, K., Fujino, N., Suzuki, T., Takahashi, T., Yamada, M., Yamaya, M., Maekawa, T., Yamamoto, Y., & Yamamoto, H. (2011) *EMBO Rep.*, **12**, 358–364.
- 35) Friggeri, A., Banerjee, S., Biswas, S., de Freitas, A., Liu, G., Bierhaus, A., & Abraham, E. (2011) *J. Immunol.*, **186**, 6191–6198.
- 36) Choi, S.-C., Simhadri, V.R., Tian, L., Gil-Krzewska, A., Krzewski, K., Borrego, F., & Coligan, J.E. (2011) *J. Immunol.*, **187**, 3483–3487.
- 37) de Freitas, A., Banerjee, S., Xie, N., Cui, H., Davis, K.I., Friggeri, A., Fu, M., Abraham, E., & Liu, G. (2012) *J. Immunol.*, **188**, 6381–6388.
- 38) Hochreiter-Hufford, A. & Ravichandran, K.S. (2013) *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **5**, a008748.
- 39) Nakanishi, Y., Nagaosa, K., & Shiratsuchi, A. (2011) *Dev. Growth Differ.*, **53**, 149–160.
- 40) Suzanne, M. & Steller, H. (2013) *Cell Death Differ.*, **20**, 669–675.
- 41) Nakagawa, A., Shiratsuchi, A., Tsuda, K., & Nakanishi, Y. (2005) *Mol. Reprod. Dev.*, **71**, 166–177.
- 42) Kato, S., Shiratsuchi, A., Nagaosa, K., & Nakanishi, Y. (2005) *Dev. Growth Differ.*, **47**, 373–384.
- 43) Etchegaray, J.I., Timmons, A.K., Klein, A.P., Pritchett, T.L., Welch, E., Meehan, T.L., Li, C., & McCall, K. (2012) *Development*, **139**, 4029–4039.
- 44) Nandrot, E.F., Kim, Y., Brodie, S.E., Huang, X., Sheppard, D., & Finnemann, S.C. (2004) *J. Exp. Med.*, **200**, 1539–1545.
- 45) Awasaki, T., Tatsumi, R., Takahashi, K., Arai, K., Nakanishi, Y., Ueda, R., & Ito, K. (2006) *Neuron*, **50**, 855–867.
- 46) Yoshida, H., Kawane, K., Koike, M., Mori, Y., Uchiyama, Y., & Nagata, S. (2005) *Nature*, **437**, 754–758.
- 47) Nagata, S., Hanayama, R., & Kawane, K. (2010) *Cell*, **140**, 619–630.
- 48) Hashimoto, Y., Moki, T., Takizawa, T., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2007) *J. Immunol.*, **178**, 2448–2457.
- 49) Ackerman, A.L. & Cresswell, P. (2004) *Nat. Immunol.*, **5**, 678–684.
- 50) Levayer, R. & Moreno, E. (2013) *J. Cell Biol.*, **200**, 689–698.
- 51) Fadok, V.A., Bratton, D.L., Konowal, A., Freed, P.W., Westcott, J.Y., & Henson, P.M. (1998) *J. Clin. Invest.*, **101**, 890–898.
- 52) Hochreiter-Hufford, A.E., Lee, C.S., Kinchen, J.M., Sokolowski, J.D., Arandjelovic, S., Call, J.A., Klibanov, A.L., Yan, Z., Mandell, J.W., & Ravichandran, K.S. (2013) *Nature*, **497**, 263–267.