

基礎医学とのダイアログ

アポトーシス，ネクロトーシスと オートファジー細胞死

Apoptosis, necrosis and autophagic cell death

東京医科歯科大学難治疾患研究所病態細胞生物学教授 清水 重臣 *Shigeomi Shimizu*

Key words

アポトーシス，ネクロトーシス，オートファジー細胞死，JNK

Summary

自己構成成分を分解するシステムであるオートファジーは、多くの場合は生に貢献するために機能している。しかしながら、細胞に強い刺激が加わると過剰なオートファジーとともにJNKが活性化され、オートファジー

細胞死が実行される。このオートファジー細胞死は、ネクロトーシスとともにアポトーシスの代替機構として傷害細胞や不必要な細胞の処理を担っている。

はじめに

われわれの体が正常に発生し恒常性を保っていくためには、適切な場所で、適切な時期に細胞死が実行されることが必要不可欠である。以前は、細胞死は生存プロセスの崩壊によってもたらされる受動的な生命現象であると認識されていたが、アポトーシスの発見とその遺伝学的、分子生物学的解析を通して、生体における細胞死の重要性が広く認知されるようになった。しかしながら、アポトーシスの分子機構が明らかになるにつれて、生命現象を解読したり、疾患、病態の原因を解明した

りするためにはアポトーシスの実行機構を明らかにするのみでは不十分であることが判明し、非アポトーシス細胞死の重要性に注目が集まってきた。本稿においては、アポトーシスと非アポトーシス細胞死の代表例であるネクロトーシス、オートファジー細胞死に関して概説する。

I アポトーシス

アポトーシスはゲノムDNAの切断や細胞骨格の崩壊などを伴う細胞死であり、システインプロテアーゼであるカスパースの活性化によって実行され

る。アポトーシスは、生体における最も重要な細胞死機構として生体の発生や免疫担当細胞、神経細胞などの恒常性維持に貢献している。また、放射線被曝やウイルス感染などのストレスを受けた病的細胞の除去機構としても機能している。したがって、アポトーシスの機能異常は癌や自己免疫疾患などさまざまな疾患の原因となる。

アポトーシスによる細胞死はさまざまな刺激によって誘導されるが、各刺激によって活性化されたアポトーシスシグナルは共通のマシナリーに集約される。細胞膜レセプターによる刺激の一部を除いて、多くの場合はミトコン