今日の話題

死細胞の発するシグナル

細胞死と組織修復およびがん化を仲介する因子の同定に向けて

これまでの細胞死研究のコンセプトの一つは、アポトーシスに陥った細胞は貪食され速やかに排除されることが重要であり、その速やかな排除機構が障害されると自己免疫疾患などを発症する可能性が指摘されてきた⁽¹⁾。逆にいうと、死んだ細胞にはそれほどの価値はなく、除去することで十分であると考えられてきた。しかし最近になり、細胞が死ぬときに様々なシグナルを発信し、それが残存している生細胞に影響を与える可能性が指摘されている。ここでは、死細胞は単に貪食され取り除かれるだけでなく、残存した生細胞に向けて何らかのメッセージを発信しているという観点から話題を提供したい。

NF- κ Bは炎症性サイトカインなどにより活性化される Rel ファミリーに属する転写因子群の総称であり、細胞死制御、免疫応答、器官形成やがん化など広範な生体反応を調節している^(2,3)。筆者らはこれまでに NF- κ B によって担われる細胞死抑制機能のメカニズムの解析を行ない、NF- κ B による細胞死抑制機能の中心的な役割を担うのは cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) と呼ばれるアダプター分子であることを示してきた。すなわち、この遺伝子の発現を RNA 干渉法により減弱させた細胞や、*c-Flip* を先天的に欠損した細胞は tumor necrosis factor(TNF) α により誘導されるアポトーシスが著明に亢進し、細胞死に伴い大量の活性酸素種 (ROS) が産生されること、および種々のストレスにより活性化されるキナーゼである c-Jun N-terminal kinase (JNK) 経路が長時間にわたり活性化されることを明らかにしてき

た^(4,5)。しかし、これらはあくまでも細胞を用いた *in vitro* の実験結果であることから、*c-Flip* 遺伝子を欠損させることにより、個体レベルではどのようなことが起こるのかという疑問が残された。

全身性の *c-Flip* 欠損マウスは心臓の形成不全により胎生の 11.5 日で死亡してしまう⁽⁶⁾。筆者らはこの *c-Flip* 遺伝子を肝細胞特異的に欠損させたマウスを作製した。このマウスはメンデルの法則に従い、出生し正常に发育した。ところが、このマウスに肝炎を誘導するために抗 Fas 抗体や TNF α を投与したところ、肝障害が野生型マウスに比較して著明に増悪することが明らかとなった。このことは、成獣マウス肝細胞において c-FLIP は細胞死抑制に必須の分子であることを示している。それでは、肝炎に伴い細胞死が誘導される場合に、死んだ細胞から周囲の生存している細胞に何らかのシグナルが発せられるのであろうか？

肝臓特異的 *c-Flip* 欠損マウスは TNF α 投与により一過性に肝障害が誘導され、24 時間後には肝機能は正常化することから、この一過性肝障害モデルを用いて検討することにした。なぜなら、このマウス肝臓では細胞死とそれに引き続いて起こる組織修復の過程を追うことができると考えられたからである。一方で、ゼブラフィッシュを用いた実験から、外科的な傷害を与えた局所において ROS が産生され、その ROS が好中球の局所への浸潤に関与していることが報告された⁽⁷⁾。好中球の浸潤は創傷治癒の最初のステップであることを考慮するならば、この結果は外科的な傷害に伴い産生される ROS が

創傷治癒に積極的に関与していることを示している。このモデルおよび細胞死と ROS 産生が密接に結びついているというこれまでの知見を考慮し⁽⁸⁾、筆者らは酸化ストレス依存性に誘導される遺伝子群の中に、細胞死に伴い誘導され、創傷治癒に関与する候補遺伝子が存在するのではないかと仮説を立てるに至った。そこで、酸化ストレス依存性に誘導される遺伝子を網羅的に同定することを試み、1つの候補遺伝子を同定した。詳細は割愛させていただくが、この遺伝子は確かに酸化ストレス依存性に発現が誘導されること、TNF α 投与により一過性に肝障害が誘導されるモデルでも、肝障害に伴いその遺伝子の発現が誘導されることから、細胞死と組織修復を連結する遺伝子の1つである可能性が高い(論文投稿中)。

それでは、見方を 180 度変えて、細胞死に伴って惹起される生体応答が個体の生存に負の影響を及ぼしている可能性はあるのだろうか？ その可能性を示唆する報告が肝細胞特異的な NF- κ B 欠損マウスを用いた実験よりなされた^(2,3)。すなわち、肝細胞特異的な NF- κ B 欠損マウスでは、肝細胞のアポトーシスが亢進し、クッパー細胞からの炎症性サイトカインの産生が亢進し、その結果残存している肝細胞の増殖が促進され、肝がんが発症することが報告された⁽⁹⁾。このことは、細胞死が亢進することで、予想外なことにがん化が促進される可能性を示している。興味深いことに、このときに誘導される肝がんの発症は抗酸化剤投与により抑制されたことから、このモデルにおいても、細胞死と酸化ストレス、さらにそれに引き続いて起こるがん化が密接な関係をもつことが明らかとなった。それでは、細胞死あるいはそれに伴い産生される ROS が組織修復を促進する一方で、がん化にも関与するということはまったく別の現象としてとらえる必要があるのだろうか？ IL (インターロイキン)-6 などのサイトカインにより活性化される STAT (signal transducer and transcriptional activator) 3 依存性の経路は、組織修復およびがん化の両者に関与することから⁽¹⁰⁾、組織修復を誘導するシグナルの持続的な活性化が最終的にはがん化へと至ると考えるならば、細胞死と ROS が関与するこの2つの現象を一元的にとらえることができる。

このように、死んだ細胞は単に除かれるばかりではなく、残存した細胞に積極的に働きかけ、あるときには組

図1 ■ 死細胞の発するシグナルについて

アポトーシス細胞は細胞表面にホスファチジルセリンなどの eat-me シグナルを発現し、速やかに周囲に存在する食細胞により取り除かれる。ある状況では、細胞死(特にネクローシス)に伴い HMGB1 や SAP130 などの内因性リガンドが放出され、さらに IL-6 など産生され、好中球の浸潤などを含む炎症反応が惹起される。また細胞死に伴い ROS も産生され、さらに ROS 依存性に様々な経路が活性化される。これらの中のいくつかの経路は STAT3 を活性化し、組織修復やさらにはがん化に関与すると考えられる。

組織修復に積極的に関与している可能性、あるいはその結果がん化を促進する可能性が示されつつある(図1)。今後「死細胞の発するシグナル」に注目した研究がますます盛んになることで、生体における細胞死(あるいは死細胞)の意義の全貌が解明されることが期待される。

- 1) A. Strasser, P. J. Jost & S. Nagata: *Immunity*, **30**, 180 (2009).
- 2) M. Pasparakis: *Nature Rev. Immunol.*, **9**, 778 (2009).
- 3) S. Vallabhapurapu & M. Karin: *Annu. Rev. Immunol.*, **27**, 693 (2009).
- 4) A. Nakajima *et al.*: *EMBO J.*, **25**, 5549 (2006).
- 5) A. Nakajima *et al.*: *Oncogene*, **27**, 76 (2008).
- 6) W. C. Yeh *et al.*: *Immunity*, **12**, 633 (2000).
- 7) P. Niethammer *et al.*: *Nature*, **459**, 996 (2009).
- 8) H. Nakano *et al.*: *Cell Death Differ.*, **13**, 730 (2006).
- 9) T. Sakurai *et al.*: *Cancer Cell*, **14**, 156 (2008).
- 10) H. Yu, D. Pardoll & R. Jove: *Nature Rev. Cancer*, **9**, 798 (2009).

(中野裕康, 順天堂大学医学部)