リン脂質を介したアポトーシス細胞の貪食除去

Phospholipid-mediated Phagocytic Elimination of Apoptotic Cells

白土明子

金沢大学医薬保健研究域薬学系
生体防御応答学分野

〒920-1192 石川県金沢市角間町
金沢大学自然科学研究科棟

Akiko SHIRATSUCHI

Pharmaceutical and Health Science,
College of Medical, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa
920-1192, JAPAN

中西義信

金沢大学医薬保健研究域薬学系
生体防御応答学分野

〒920-1192 石川県金沢市角間町
金沢大学自然科学研究科棟

Yoshinobu NAKANISHI

Pharmaceutical and Health Science,
College of Medical, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa
920-1192, JAPAN

論文要旨：私たちの一生を通じて、多くの細胞が生理学的細胞死のアポトーシスを起こし、速やかに貪食を受けて生体から除去される。このアポトーシス細胞の貪食除去は、生体恒常性の維持に必要である。膜リン脂質はこの現象に関与し、標的細胞が食細胞に認識される際の目印や食細胞中での貪食誘導性情報伝達の制御因子として働くことが知られる。本稿では、膜リン脂質に依存したアポトーシス細胞貪食反応の仕組みと意義とを解説する。

Abstract: Throughout the life of multi-cellular organisms, cells unnecessary or harmful to our body emerge. Such 'unwanted' cells need to be promptly and selectively removed for tissue homeostasis to be maintained. These cells are mostly induced to undergo physiologic cell death, i.e. apoptosis, and become susceptible to phagocytosis. Membrane phospholipids play important roles in the phagocytosis of apoptotic cells, serving as an earmark for apoptotic cells and a regulator of a signaling pathway for phagocytosis. In this article, we will describe the mechanisms and consequences of the phospholipid-mediated phagocytosis of apoptotic cells.

Key words: phospholipid, phosphatidylserine, phagocytosis, apoptosis, innate immunity

1 はじめに

生物の最小単位は細胞であり、私達ヒトは、ひとつの受精卵から発生した約 60 兆個の細胞から成りたっている。そして、このように莫大な数の細胞は意味なく寄せ集まっているのではなく、多様性、つまりさまざまな形態と機能を持つ細胞が組織化しており、これらが物質と情報をやり取りすることで、ひとつの生物としての恒常性が保たれている。ヒトに限らずすべての多細胞生物では、生を受けて成長し死に至るまでの一生を通じて、体内ではかなりの数の不要細胞や有害細胞が頻繁に出現する。このような細胞には、火傷や打撲のような不慮の死とは異なるしくみと形態を持つ、‘生理学的な細胞死’

が導かれる。この死は、1972 年にスコットランドの病理学者 Kerr らがアポトーシス (apoptosis) と名付けた特徴的な細胞形態を伴い、当時は電子顕微鏡像からそれと判別されていた。その後、モデル生物である線虫の遺伝学的研究から細胞死を導く細胞内経路が発見され、生理学的細胞死の機構は線虫からヒトを含む高等動物に至るまで共通することがわかった。ところが、莫大な数の細胞が日々死んでいるにもかかわらず、正常な組織ではごくわずかのアポトーシス細胞しか観察されない。これは、アポトーシス細胞が速やかにかつ選択的に排除されるためであり、排除機構の代表が貪食 (どんしょく) (phagocytosis) である。貪食とは細胞や大型構造物が他の細胞内に丸ごと取り込まれる現象であり、食細胞 (phagocytes) と呼ばれる一群の細胞種がこれを担う。アポトーシス細胞は、周囲の食細胞に貪食され、食細胞

内のリソソームに運ばれてそこで分解除去される。この反応は、単なる不要物や有害物の除去という役割にとどまらず、食食により組織の形態や機能が維持され、また食食を起点とする新たな細胞応答が開始されることから、細胞食食は積極的な生体恒常性維持機構と位置づけられる^{1,2)}。

2 アポトーシス細胞を食食する食細胞

哺乳類の食細胞の代表はマクロファージや好中球であり、これらの細胞は主に血流に乗って体内を循環する。これに対して、臓器に局在する食細胞も存在し、脳のミクログリアや肝臓のクッパー細胞が挙げられる。これらの細胞は血球系細胞に分類されるが、この他にも食食活性を有する細胞種が存在する。たとえば、血管平滑筋細胞や精巣のセルトリ細胞、および網膜色素上皮細胞は、それぞれの組織で特有の機能を果たしながら、近くにアポトーシス細胞が出現した時には食細胞としても働く。また、昆虫にも専門の食細胞が複数種類存在する。一方、線虫には専門食細胞は存在せず、アポトーシス細胞に隣接する細胞が必要時だけ食細胞として働く。このように、生体内で生じたアポトーシス細胞の食食は、それぞれの組織局在型の食細胞もしくは循環型の食細胞が担当している。

3 ホスファチジルセリンのアポトーシス細胞食食目印としての役割

アポトーシス細胞食食反応の解析の歴史は、役割を終えた好中球や自己反応性胸腺細胞の排除機構の研究から始まった。哺乳類の代表的食細胞であるマクロファージがこれらの細胞を食食することは古くから知られていたが、その認識機構はよくわかっていなかった。たとえば、マクロファージが生体内に侵入した微生物を食食する場合には、自己由来細胞ではなく微生物だけが持つ分子構造が識別される。しかし、標的細胞が自己細胞の場合には、それが大多数の正常細胞の中から見つけだされ選択的に食食される必要がある。正常細胞との比較から、アポトーシス細胞では細胞表面および内部で構成成分の構造や細胞内局在が変化するとわかってきた。これより、アポトーシスに伴って新たに生じる細胞表面構造が、食細胞による取り込みを誘導すると推測された (Fig. 1)。そして、アポトーシス細胞の表面に存在して食細胞に認識される分子として最初に見いだされたのが、膜リン脂質のホスファチジルセリンである。ホスファチジルセリンは通常は細胞膜の内側層に存在し、アポトーシスが起こった時に細胞表面に出現する (後述)。アポトーシス細胞の食食を導く標的側の因子は、食食目

Fig. 1 Mechanism of the Recognition of Apoptotic Cells by Phagocytes.

During apoptosis, 'phagocytosis markers' appear at the cell surface. These markers are bound by phagocytosis receptors present at the surface of phagocytes, and the engulfment of apoptotic cells is induced.

印,あるいはeat-me signalと総称され、現在では、脂質、タンパク質、糖鎖などさまざまな種類の分子がこの役割を担うとわかっている。しかし、アポトーシス細胞食食の解析が始められた当時は、これらの実体は不明であった。イングランドのSavil, 米国のFadokとHensonらの研究グループが中心となり、アポトーシス時のマウス胸腺細胞やヒト好中球の表面では、膜リン脂質の主要成分であるホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミンの存在割合が顕著に高くなり、このうちホスファチジルセリンが食細胞に食食を導くことが示された³⁾。生きている細胞では、生体膜を構成するリン脂質群は脂質二重層の単分子膜間での存在割合が異なっており、これは、フリッパーゼ、フロッパーゼ、スクランブラーゼなどと名付けられた、膜に存在する複数の脂質輸送体により維持される。たとえばヒトでは、多くの組織細胞の細胞膜では、ホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミンの局在は細胞質に接する側にかたよっており、食細胞が正常細胞の表面を見渡した時には、これらのリン脂質は食細胞からは「見えない」はずである。アポトーシスが誘導されると、リン脂質の局在を司る輸送体群の活性が変化し、ホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミンを脂質二重膜の細胞質側の単分子膜から反対側の単分子膜に速やかに移行させる。その結果、これらのリン脂質が細胞表面に「出現」して食細胞により感知される (Fig. 2)。現在では、ホスファチジルセリンは多くの哺乳類組織でアポトーシス細胞の食食目印として働くことが報告されており⁴⁾、さらに、線虫やショウジョウバエでもホスファチジルセリンを介する食食機構の存在が解析と議論の途上にある⁵⁾。アポトーシス細胞で働くリン脂質輸送体の候補として、複数の分子がこれまでに提唱されているが、その実体と活性調節の仕組みはまだ十分に理解されては

Fig. 2 Mechanism of the Externalization of Phosphatidylserine in Apoptotic Cells

Phosphatidylserine is normally restricted to the inner leaflet of the plasma membrane bilayers. Upon the induction of apoptosis, the activity of lipid transporters that regulate the distribution of phospholipids is altered. As a consequence, phosphatidylserine becomes distributed in the outer leaflet and is thus exposed to the cell surface.

いない。また、食細胞への効率よい貪食の誘導要因として、ホスファチジルセリンが膜の特定領域に高密度で存在したり、アシル基の切断や酸化または還元反応を受けて構造変化することの必要性が提案されており、ホスファチジルセリンの存在様式だけでなく構造の変化が食細胞とアポトーシス細胞との親和性を増大させて取り込みを亢進させている可能性がある。一方、ホスファチジルセリン以外の膜リン脂質も、アポトーシス時に構造や局在の変化を起こし貪食反応を調節する。たとえば、アポトーシス細胞膜ではリン脂質分解酵素活性が変化して、ホスファチジルコリンからリゾホスファチジルコリンが作られて細胞外に放出され、これは食細胞の集積や活性化を導く生理活性脂質として働く。ちなみに、細胞膜リン脂質の再配分は、アポトーシス時に限定的な現象ではなく、血液凝固を導く血小板の活性化時や細胞分裂時など、さまざまな細胞応答の場面で生じると知られ、局在の変化した脂質が情報分子や足場分子となって細胞応答を導く。また、ホスファチジルセリンの細胞表層への出現は、すべてのアポトーシス細胞に生じるわけではなく、アポトーシスの進行に必須ではないと理解されている。

4 アポトーシス細胞貪食を誘導する食細胞の情報経路

アポトーシス細胞が食細胞に認識されると、多くの場合には、食細胞の一部が足を伸ばすように突起を形成し、アポトーシス細胞はこれに包み込まれるように食細胞内に取り込まれて貪食胞を形成する。仮足と呼ばれる細胞膜の突起構造は細胞骨格のひとつであるアクチン繊維に富み、アポトーシス細胞のような大型標的を取り込む際には食細胞の細胞膜は大きくたわみ、これにはアクチン繊維の構造変化を伴う⁶⁾。アクチンは球状のタンパク質であり、細胞内の情報を受けて重合と脱重合が調節され、細胞骨格の繊維状構造を形成する (Fig. 3)。細胞内のアクチン骨格再編成は、低分子量 G タンパク質の

Fig. 3 Mechanism of the Engulfment of Apoptotic Cells by Phagocytes.

The binding of phosphatidylserine, either directly or indirectly with the aid of bridging molecules, activates phagocytosis receptors. Activated receptors in turn induce signaling pathways leading to the restructuring of actin filaments for engulfment.

Fig. 4 Pathways for the Phagocytosis of Apoptotic Cells by Phagocytes of *Caenorhabditis elegans*.

The names and orders of signal mediators contained in two distinct pathways for phagocytosis are shown. The parentheses indicate the names of mammalian counterparts of *Caenorhabditis elegans* proteins.

Rho ファミリーにより制御され、この中でも Rac, Cdc42, および Rho の 3 種類の活性の時期と場所を限定した厳密な調節が、貪食を含め細胞形態変化の多くを司っている。一方、アポトーシス細胞貪食を導く食細胞内経路については、線虫について遺伝学を用いた解析が哺乳類に先行して解析されてきた^{7,8)}。線虫では、アポトーシス細胞貪食の細胞内経路は 2 つ存在し、一方は CED-1 → CED-6 → CED-10, 他方は CED-2 → CED-5 → CED-12 → CED-10 と呼ばれる分子群で構成されている。このうち、CED-1 は膜一回貫通型の受容体タンパク質であり、CED-2 と CED-6 は細胞内のアダプター分子、CED-10 は低分子量 G タンパク質、そして CED-5 と CED-12 は CED-10 の活性調節因子として働く。その後、これらの分子にはショウジョウバエや哺乳類にホモログ (相同分子) が存在するとわかり、貪食経路の解析は線虫の知見を利用することで哺乳類でも進んできた。また、CED-10 は哺乳類 Rac のホモログであることから、2 つの経路は Rac の活性変化に集約して標的細胞の取り込み

が導かれると考えられる (Fig. 4)⁶⁾。この分野の研究初期には、線虫で見いだされた分子機構がどれほど高等生物に当てはまるのかを疑問視する向きもあったが、現在では、細胞へのアポトーシス誘導およびその貪食機構とともに、生物進化の過程で種を越えて保存されると理解された。

5 ホスファチジルセリンを介する貪食誘導性受容体と食細胞内経路

ホスファチジルセリンが貪食目印とわかり、食細胞上にはこれを感知する受容体が存在すると考えられた。これまでに、多数のホスファチジルセリン受容体候補が提唱されているが、これらは二通りに大別でき、標的細胞との結合親和性を高める ‘tethering receptor’ と、食細胞による取り込みを導く ‘signaling receptor’ とが存在する。そして、ホスファチジルセリンの認識は、可溶性のホスファチジルセリン結合因子が両細胞の橋渡しとなる場合と、ホスファチジルセリンが食細胞の膜受容体に直接認識される場合の二通りが知られている。また、貪食誘導性のホスファチジルセリン受容体は複数提唱されているが、リガンド結合様式から食細胞内で低分子量 G タンパク質経路活性化に至るまでの機構が示されたものはまだわずかである。可溶性のホスファチジルセリン結合分子とその受容体を介する代表例は、可溶性因子 milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) である⁹⁾。ホスファチジルセリンと結合した MFG-E8 は食細胞の膜受容体インテグリンとも結合して両細胞の橋渡しとなり、インテグリンが哺乳類の食細胞内で CED-2, CED-5, CED-12 のホモログを通じて低分子量 G タンパク質を介する標的細胞の貪食を起こす。また免疫細胞に多く局在する膜受容体 Tyro3 ファミリーに属する Tyro3, Axl, Mer は、ホスファチジルセリンと結合した液性因子 growth arrest specific gene 6 (Gas6) を認識し、同様の仕組みで貪食を導く⁴⁾。一方、ホスファチジルセリンと直接結合する膜受容体の例として、クラス B スカベンジャー受容体タイプ I (SR-BI)^{10,11)}、brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI1)¹²⁾、stabilin-2¹³⁾、T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule 4 (Tim 4)¹⁴⁾ などが報告されている。このうち、stabilin-2 と SR-BI はともに、その細胞内領域でアダプター分子 GULP (CED-6 の哺乳類ホモログ) と結合してアポトーシス細胞の取り込みを導き、BAI1 は ELMO (CED-12 の哺乳類ホモログ) の上流で働く。また、線虫では貪食誘導性受容体の CED-1 はホスファチジルセリンをリガンドとして認識すると考えられているが、CED-1 のショウジョウバエホモログであ

る Draper は、ホスファチジルセリン以外の分子を認識してアポトーシス細胞貪食を導くと考えられている⁵⁾。これより、食細胞の細胞内経路は、目印分子ではなく食細胞受容体に規定されるように思われる。実際に、ひとつの食細胞にはホスファチジルセリン受容体群を含む複数種類の貪食受容体が存在することが知られ、これらの発現様式は組織の種類により、あるいは炎症物質などの外的要因で変化する。また、ホスファチジルセリンを認識する貪食受容体の中にはこれ以外のリガンドとも結合して取り込みを導く分子も存在する。そして、貪食受容体からの細胞内経路の標的は、取り込みを導く細胞骨格だけではなく、酵素活性変動を介した細胞内代謝や食細胞内の転写反応の変化をもたらす。たとえば、貪食時には食細胞から炎症調節物質や抗微生物性物質が産生され、組織の恒常性維持に働く。これらのことより、貪食目印と貪食受容体との組み合わせや、貪食誘導の細胞内情報経路は、貪食時の組織内外の環境に応じて適切に選択されると考えられる。

6 貪食された細胞の処理とアポトーシス細胞貪食の生理学的意義

貪食されたアポトーシス細胞は、まず貪食胞と呼ばれる膜小胞内に隔離される。これがさらにエンドソームやリソソームと融合してファゴリソソームとなり、その内部でアポトーシス細胞の分解が行われる。ファゴリソソームが形成される一連の過程で、膜に存在するプロトンチャネルの働きにより貪食胞の内部は酸性化し、酸性条件に至適水素イオン濃度指数を持つリソソームの各種加水分解酵素の活性が発揮される。また、貪食胞の膜に NADPH オキシターゼ複合体が会合して活性酸素を産生し、内部のラジカル濃度が高まる (Fig. 5)²⁾。アポトーシス細胞はこれらの酵素やラジカルの攻撃により破壊され、アポトーシス細胞由来の変性物質や有害物が分解排除される。また、微生物感染によりアポトーシスを起こした細胞も食細胞により貪食されることが知られており、この場合にはアポトーシス細胞内の微生物も同時に排除される (後述)。

多くのアポトーシス研究者は先ずアポトーシスを導く分子機構の解明に着手し、そのためか、貪食については、後処理として単に不要物や有害物を生体からの排除するための消極的な細胞応答と考えられた時期もあった。現在では、アポトーシス細胞の貪食は、物理的また機能的に生体恒常性維持に働く積極的な反応であるとわかってきた。たとえば、手足の指では指の間の細胞がアポトーシスを起こし貪食により排除されることによりその形が作られ、胸腺では自己反応性のリンパ球はアポ

Fig. 5 The Fate of Engulfed Apoptotic Cells in Phagocytes. Apoptotic cells are internalized as phagosomes that are ultimately fused with endosomes/lysosomes giving rise to phagolysosomes. Thanks to ATPase, phagolysosomes are acidified so that lysosomal enzymes become functional to digest engulfed materials. On the other hand, NADPH oxidases of phagolysosomes produce radicals such as superoxide that kill engulfed cells. In some cases, the digestion of engulfed materials is partial, and cleaved materials are reused by other cells or transferred to the cell surface for antigen presentation by immune cells.

トーシスを起こして貪食され適切に働く免疫細胞群が作られる。また、役割を終え古くなった細胞の貪食は細胞の置き換えの例といえる。変態を行う動物では、貪食により成虫の体を作る空間が生まれ、また、分解された幼虫細胞由来の高分子は成虫の体を作る材料として再利用される。一方、食細胞が抗原提示能を有する場合には、部分分解されたアポトーシス細胞の破片は食細胞表層に移動して、その情報がリンパ球に伝達されることで免疫機能が活性化する。受容体側からの研究では、上述する Tyro3 ファミリー受容体を介する貪食不全が個体で生じると、免疫機能に異常が生じて自己免疫疾患などの原因となることが提唱されている。また、MFG-E8 と integrin を介する貪食反応は、網膜色素上皮細胞の更新、脳での損傷神経細胞の除去、役割を終えた乳腺細胞の廃棄など、さまざまな組織の機能維持に寄与している。

筆者らは、哺乳類の精子形成にはアポトーシス精子形成細胞の貪食が必要であることを報告してきた。精巣内で分化を始めた精子形成細胞は、その大多数が精子への分化途中でアポトーシスを起こして死ぬ。これらの細胞は、セルトリ細胞と呼ばれる精巣内の体細胞に貪食排除される。セルトリ細胞は上皮系由来で精巣精細管内に分布する組織局在型の食細胞であり、哺育細胞として精子形成細胞に分化因子や生存因子を与えている。セルトリ細胞は上述した受容体の SR-BI を細胞表層に持ち、これがアポトーシス精子形成細胞上のホスファチジルセリ

ンと直接結合して標的の取り込みを行う¹¹⁾。さらに、生きたマウスやラットの精巣内でホスファチジルセリンを介する貪食を抑制すると、組織中には貪食されずに残ったアポトーシス細胞数が増大し、また、作られる精子数が激減する。これらのことより、この反応は精子形成の進行に必要であることが判明した¹⁰⁾。これは、アポトーシス細胞貪食の分子機構と生理的意義との両方が証明された例といえる。

7 ホスファチジルセリンに調節される微生物および微生物感染細胞の貪食排除

ホスファチジルセリンを介する貪食反応は、感染微生物の排除にも働く。筆者らは、インフルエンザウイルスの感染により細胞がアポトーシスを起こすことを初めて報告し、このような細胞の貪食機構を解析してきた。インフルエンザウイルス感染細胞では、アポトーシスに伴って細胞表層にホスファチジルセリンが出現し、これを目印分子として感染細胞はマクロファージや好中球に貪食される。また、ウイルス由来の膜タンパク質のノイラミニターゼ (neuraminidase, NA) は感染細胞の貪食を調節する。NA は、感染細胞からウイルス粒子が出芽して放出される際に、宿主細胞膜からウイルス粒子を切り離す糖鎖切断酵素であり、臨床現場では NA の阻害剤が抗ウイルス薬として処方されている (リレンザやタミフル)。インフルエンザウイルス感染細胞の表面には NA が存在しており、マクロファージが感染細胞と接触するとマクロファージ細胞膜の糖鎖もこの酵素による切断を受ける。そして、新たに細胞表面に出現した糖鎖が、マクロファージによるウイルス感染細胞の貪食を調節する。すなわち、インフルエンザウイルス感染細胞は、アポトーシス細胞に共通性の高い目印分子ホスファチジルセリンと、ウイルス感染特異的に生じる糖鎖構造

Fig. 6 Phagocytic Elimination of Influenza Virus-infected Cells.

The infection of influenza virus causes apoptosis in host cells, which accompanies the exposure of phosphatidylserine. These cells then undergo phosphatidylserine-mediated phagocytosis by macrophages or neutrophils. Influenza virus together with host cells is degraded in phagocytes, and this event helps to minimize the development of influenza.

Fig. 7 Bacterial Strategy for the Survival in Phagocytes after Engulfment.

Engulfed bacteria alter the distribution of phospholipids in the membrane of phagosomes to inhibit their fusion with endosomes/lysosomes.

との両者により、その貪食が調節される (Fig. 6)。さらに、ウイルス感染細胞の貪食により、ウイルス増殖が完全に抑制される。上述する貪食反応を選択的に抑制したマウスにインフルエンザウイルスを経鼻感染させると、肺組織でのウイルスの増殖と炎症が亢進し、またこのようなマウスは貪食抑制なしに比べて早く死ぬ。これより、インフルエンザウイルス感染細胞の貪食は、ウイルスを感染細胞もろとも破壊する感染防御反応であると考えられる^{15,16)}。

一方で、微生物が、ホスファチジルセリンを介する貪食反応を利用して、宿主の免疫を回避する例も知られる。原虫の中には、宿主体内に侵入すると原虫自身の表層にホスファチジルセリンを出現する種類が存在する。そのような原虫は食細胞に効率よく取り込まれ、食細胞内で生き延びて増殖し、宿主に高い致死性をもたらす¹⁷⁾。また、ある種の病原性細菌は、宿主の食細胞に貪食され貪食胞に捉えられ、貪食胞膜を構成する脂質局在を変化させる。貪食胞のホスファチジルセリンは細胞質に接する側に多く存在し、ここに貪食胞結合因子群が集積して、貪食胞のファゴリソームへの成熟を調節する。しかし、脂質の局在が変化すると、貪食胞はリソソームと融合できず、取り込まれた細菌はラジカルやリソソーム酵素の攻撃を逃れて増殖する (Fig. 7)¹⁸⁾。このような現象は、宿主食細胞の貪食機構を逆手に取った微生物の生存戦略といえるだろう。

8 むすび

アポトーシス細胞では、さまざまな種類の膜リン脂質について、分子内構造および膜における集積状態が変化するとともに、脂質二重層内での局在、そして細胞内外での存在場所が大きく変化する。このように変化した脂

質は、近隣の食細胞にアポトーシス細胞に向けた集積を促し、食細胞の活性を変化させ、そして、食細胞によるアポトーシス細胞の認識と取り込みを導く。本稿では紹介しなかったが、ホスファチジルイノシトールとその関連物質は細胞膜の内側層、すなわち細胞質に接する側に主に存在しており、これらはさまざまな細胞応答を調節する細胞内情報経路構成因子の代表である。この経路は、アポトーシス細胞の取り込みや、取り込まれた標的の食細胞内での処理でも詳細な調節を行っている。また、微生物の中には、宿主食細胞のこれらの仕組みを巧みに利用して、免疫から回避して感染と増殖を謀る種類も存在する。ここまで述べてきたように、アポトーシス細胞の貪食は、免疫記憶に必要な遺伝子再編成を必要とせず、線虫からヒトまでその仕組みの大枠は保存されている。また、ホスファチジルセリンに限らず貪食目印分子群は、アポトーシス時に新たに合成された分子ではなく、細胞がもともと持っている分子がその構造や局在を変化させて働く点が共通している。アポトーシス細胞の貪食反応は、自然免疫応答による生体恒常性維持機構^{1,2)}として重要な位置を占める。今後、ホスファチジルセリンを始めとするリン脂質の貪食反応素過程での働き of のさらなる解明が、本反応の全体像の理解に必要である。

文 献

- 1) CA. Janeway, Jr., *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 7461-8 (2001).
- 2) Y. Nakanishi, *Yakugaku Zasshi*, 126, 1207-12 (2006).
- 3) Y. Nakanishi, P.M. Henson & A. Shiratsuchi, (book chapter) *Target Pattern Recognition in Innate Immunity*, chapter 11 (U. Kishore ed.), Landes Bioscience, Austin (2009).
- 4) Y. Wu, N. Tibrewal N, & R.B. Birge, *Trends Cell Biol*, 16, 189-97 (2006).
- 5) Y. Nakanishi, & A. Shiratsuchi, *Invertebrate Survival Journal*, 3, 89-96 (2006).
- 6) Y. Nakanishi & A. Shiratsuchi, *Seikagaku*, 78, 1429-37 (2003).
- 7) P.W. Reddien & H.R. Horvitz, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 20, 193-221 (2004).
- 8) Z. Zhou & X. Yu, *Trends Cell Biol.*, 18, 474-85 (2008).
- 9) R. Hanayama, M. Tanaka, K. Miwa, A. Shinohara, A. Iwamatsu & S. Nagata, *Nature*, 417, 182-7 (2002).
- 10) Y. Nakanishi & A. Shiratsuchi, *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 13-6 (2003).
- 11) A. Shiratsuchi & Y. Nakankshi, *Seikagaku*, 73, 187-90 (2001).
- 12) D. Park, A.C. Tosello-Tramont, M.R. Elliott, M. Lu, L.B. Haney, Z. Ma, A.L. Klibanov, J.W. Mandell & K.S. Ravichandran, *Nature*, 450, 430-4 (2007).
- 13) S.Y. Park, S.Y. Kim, M.Y. Jung, D.J. Bae & I.S. Kim, *Mol. Cell Biol.*, 28, 5288-98 (2008).

- 14) M. Miyanishi, K. Tada, M. Koike, Y. Uchiyama, T. Kitamura & S. Nagata, *Nature*, **450**, 435–9 (2007).
 - 15) A. Shiratsuchi & Y. Nakanishi, *Yakugaku Zasshi*, **126**, 1245–51 (2006).
 - 16) Y. Hashimoto, T. Moki, T. Takizawa, A. Shiratsuchi & Y. Nakanishi, *J. Immunol.*, **178**, 2448–57 (2007).
 - 17) L. Wanderley, L.H. Pinto da Silva, P. Deolindo, L. Soong, V.M. Borges, D.B. Prates, A.P. de Souza, A. Barral, J.M. Balanco, M.T. do Nascimento, E.M. Saraiva & M.A. Barcinski, *PLoS ONE*, **4**, e 5733 (2009).
 - 18) T. Yeung, H. Bryan, J.-F. Dubuisson, G.D. Fairn, B. Chiu, R. Inman, A. Kapus, M. Swanson & S. Grinstein, *J. Cell Biol.*, **185**, 917–28 (2009).
-