

・アポトーシス

アポトーシスは元来、核・細胞質濃縮から細胞断片化・貪食に至る特徴的な超微細構造変化に基づいて定義された。アポトーシスは、細胞質オルガネラの構造的変化をほとんど伴わず細胞の円形化・突起退縮・細胞容積減少・クロマチン凝集 (pyknosis)・DNA断片化 (karyorrhexis)、形質膜泡沫化・貪食消化と形態学的に認識される。アポトーシスには、細胞ストレス、DNA損傷、発生の合図、生存因子の除去等によって活性化されミトコンドリアを介する内因性経路と他細胞からの細胞外デスシグナルにより活性化されデスレセプターを介する外因性経路がある。外因性経路において細胞死誘導因子 (TNF・Fas リガンド等) が受容体に結合するとその直下に DISC (Death Inducing Signaling Complex) と呼ばれる複合体が形成され、カスパーゼ 8 が活性化される。カスパーゼ 8 により活性化されたカスパーゼ 3 がアポトーシスを実行する。カスパーゼ 8 は、また BH3-only ファミリー Bid を切断し、切断された Bid (tBid) がミトコンドリアの Bax、Bak を凝集させてシトクロム c のミトコンドリアからの放出を促し Apaf-1/カスパーゼ 9/カスパーゼ 3 経路 (ミトコンドリア経路) を活性化し、内因性経路と合流する。内因性経路では、活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) を含むプロアポトーシス信号により Bax/Bak がミトコンドリア外膜に転移する。活性化された Bax/Bak はミトコンドリア外膜の透過性を高め、ミトコンドリア膜電位を低下させ、シトクロム c を含むアポトーシス誘導タンパク質をミトコンドリアから細胞質に放出する。放出されたシトクロム c は、アダプター分子 Apaf-1 に結合して Apaf-1 の多量体化が起き、アポトソームを形成する。アポトソームはカスパーゼ 9 を活性化し、カスパーゼ 3 を活性化する。カスパーゼによりフリッパーゼは失活しスクランブラーゼは活性化され、形質膜内側に局在していた PS を外側に暴露させ、それを認識したマクロファージが貪食する [7]。これらのマーカーはアポトーシスの指標として良く用いられているが、アポトーシス以外の原因でも生じることがあるため一部のマーカーだけでアポトーシスと断定することは推奨されない。