

## ・ネクロトーシス

これまで事故的細胞死とみなされてきたネクロトーシスの中に「制御されたネクロトーシス」のあることが明らかとなってきた。現在までにネクロトーシス、ピロトーシス、フェロトーシスが、「制御されたネクロトーシス」として知られている。ある種の細胞ではTNF $\alpha$ 刺激による外因性アポトーシス経路が阻害された場合にはネクロトーシス様の細胞死が代償的に生じ、ネクロトーシスと名付けられた。ネクロトーシスは、receptor interacting protein kinase-1 (RIPK1) と RIPK3 及びその基質である mixed lineage kinase like (MLKL) を含むタンパク質複合体ネクロソーム (necrosome) によって実行される[8]。RIPK1 はセリンスレオニンキナーゼで、ネクロトーシス阻害剤 Necrostatin (Nec)-1 の標的因子の一つとして同定された[9-11]。ネクロトーシスに関与すると考えられてきた RIPK1 は、ネクロトーシスを促進する場合と抑制する場合があることが、最近の組織特異的な RIPK1 遺伝子欠損マウスの解析から明らかになった。ネクロトーシス実行はさまざまな経路を介して生じるが、アポトーシスの制御と密接な関連を持つ。外因性アポトーシス経路活性化刺激が入った際に、カスパーゼ 8 と Fas-associated death domain protein (FADD) が存在すればアポトーシスが実行される。活性化されたカスパーゼ 8 は RIPK1、RIPK3、CYLD などのネクロトーシス誘導に関与する分子を切断、不活性化することでネクロトーシス誘導をブロックしていると考えられる。逆にカスパーゼ 8 活性が化合物やウイルス由来の阻害タンパク質あるいは遺伝的欠損により失われた場合、ネクロトーシスが実行される。同様に、自然免疫経路である Toll-like receptor (TLR) 4 や TLR3 によっても RIPK3-MLKL 依存的なネクロトーシスが生じる場合があり、ピロトーシスとのクロストークも示唆される。このように、ネクロトーシス実行は細胞種・状況依存度が高いといえる[15]。