

・オートファジー細胞死

オートファジーとは「自ら (Auto)」を「食べる (Phagy)」と言う意味で、「栄養飢餓状態で自らのタンパク質を分解してアミノ酸を供給し生命を維持するために応答」として知られている。リソソーム・ペルオキシソームといったオルガネラ (細胞内小器官) を発見したクリスチャン・ド・デューブ博士は、リソソームの持つ加水分解酵素によって同じ細胞内の細胞質成分が分解されている様を確認し、オートファジーを提唱した[21]。その後、細胞内の変性タンパク質や不良ミトコンドリア、さらには細胞内に侵入した病原性細菌などを分解して浄化することで、オートファジーはさまざまな病気から生体を守っている事が明らかとなった。現在では、オートファジーは酵母や植物、動物などすべての真核生物に備わっている細胞内の浄化・リサイクルシステムと捉えられている[22]。

細胞内で浄化・リサイクルを担っている液胞は、1980年代当時、不活性なオルガネラとして扱われその生理的意義に関心は集まらなかった。しかしながら、「液胞にはリソソーム同様に分解酵素が豊富に含まれている」ことに着目した研究者がいる。大隅教授 (2016年ノーベル賞：生理学・医学) は、「液胞に分解機能があるならば飢餓状態にすれば活発に働くかも知れない、分解酵素欠損酵母を用いれば液胞内での分解が止まりその機能を解析出来るのではないか」と着想した。光学顕微鏡で飢餓状態の分解酵素欠損酵母を観察すると、液胞内で小さな粒子が激しく動き回っていた。細胞質成分が液胞内に次々に取り込まれている現象を初めて発見した瞬間である。電子顕微鏡などを使ってさらに研究を進めると、オートファジーでは、まず膜が現れて、細胞質成分を包み込み「オートファゴソーム」を形成されることが分かった。さらに、オートファゴソームが液胞内に取り込まれて分解されているという全容が明らかにされた。

オートファジーは、形態学的に細胞質やオルガネラを取り込むオートファジー液胞構造を特徴としている。この形態学的特徴を伴う制御された非アポトーシス性細胞死を「オートファジー細胞死」(autophagic cell death) と当初呼んでいたが、飢餓を含むストレスに対する生存のための適応である場合も多い。適応の結果としてオートファジーを伴っただけの細胞死までも「オートファジー細胞死」と呼んだ場合、オートファジーが細胞死に必須であるという印象を与えてしまう。オートファジーとアポトーシス・ネクロトーシスにはそれぞれ固有のシグナルもあるが、共通のものもある。飢餓・ミトコンドリア毒物・低酸素・ROSはAtg4・カタラーゼ・ミトコンドリア電子伝達系を介してオートファジーを誘導する。現在では、混乱を避けるためにオートファジーの必要性を含有した細胞死にのみこの名称を適用すべきだと考え方が一般的となっている[20]。この狭義の「オートファジー細胞死」の適用例として遺伝学的・形態学的観察に基づきショウジョウバエ中腸上皮細胞の変態時における細胞死が挙げられており[23]、オートファジー細胞死はアポトーシス機構が破綻しているときの代償機構としても生じている。