

・神経細胞死

現在、細胞死は「事故細胞死 (accidental cell death)」と「制御された細胞死 (programed cell death)」に大別され、「事故細胞死」にはネクローシス (necrosis) とオンコーシス (oncosis) が知られている。ネクローシスはギリシャ語の νέκρωσις に由来し、細胞の死ではなく元々は個体の死を意味する言葉であった[1]。一方、オンコーシスはギリシャ語の “ογκος” に由来し、膨化 (swelling) を伴う細胞死に対して命名された[2]。オンコーシスは非神経細胞で報告されているが、神経細胞ではまだ検出されていない。

「制御された細胞死」として、中枢神経系において アポトーシス (apoptosis)・ネクロプトーシス (necroptosis)・ピロトーシス (pyroptosis)・フェロトーシス (feroptosis)・オートファジー細胞死 (autophagic cell death) が知られている。アポトーシスは、ギリシャ語の “απόπτωσις” (apo+ptosis)、英語では “off+falling” 即ち落ち葉を意味する造語に由来している。落ち葉は木の病気ではなく、葉の栄養分をほかの組織に転流させて越冬するための機構の一つである。アポトーシスには、「病的な細胞死」ではなく「生理的に意義のある死」という意味が込められている[3]。

細胞死の研究は 19 世紀後半にカルミン染色等の細胞染色法が開発され、光学顕微鏡下で細胞を観察するところから始まった。1885 年 Flemming は卵巣顆粒細胞でクロマチン凝集を伴う細胞死を観察し自発的細胞死 (spontaneous cell death) あるいは chromatolysis と名付けた[4]。この自発的細胞死はクロマチンの凝集やアポトーシス小体等のアポトーシスの形態的特徴を伴った細胞死であった。1914 年、Graper は卵黄嚢の研究において、クロマチンの凝集と細胞容積の減少を伴う細胞分裂像に似た細胞死に対し「amitosis」と名づけた[5]。20 世紀中頃電子顕微鏡が開発されると、細胞の超微細構造が観察できるようになった。1950 年 Glucksmann は胎児の研究で、炎症をひき起こさず、貪食により処理される細胞死に対して生理的細胞死 (physiological cell death) と命名した。また、この時期から「事故細胞死」や「プログラム細胞死 (programed cell death)」と言う用語が細胞死の分野で用いられるようになった[6]。

正常な動物細胞は、例えば異常浸透圧環境下において収縮・膨張が強いられたとしても基本的には正常容積へと復帰しようとする。しかしながら、生理的環境からの逸脱が大きすぎるとネクローシスが起き、細胞全体の容積増大ばかりでなくミトコンドリアなどの細胞内小器官までも膨潤するようになる。ミトコンドリアが変性すると ATP が産生されなくなり、ATP 枯渇の結果、正常な膜電位が維持出来なくなり、細胞膜は破裂する。その結果、細胞内容物が流出し、炎症性白血球が浸潤し、ネクローシスの典型的様相を呈する。一方、中枢神経系のアポトーシスでは、神経細胞体は退縮し、神経突起は細く短くなり途中で分断され、数も減少し、他の神経細胞との回路形成も疎となる。アポトーシスの進行に伴い、形質膜は泡沫化され、細胞内容物は膜内に取り込まれ、アポトーシス小体が形成され、細胞の容積は減少する。細胞内容物が漏出するネクローシスとは異なりアポトーシスではアポトーシス

小体をマクロファージが貪食することにより炎症はほとんど起きない。核においてはクロマチン凝集および DNA 断片化が観察される。アポトーシスの終末像を呈する細胞においてもミトコンドリアの構造は非常によく保持されていることから、アポトーシスにはエネルギー産生が必要であると考えられている。アポトーシスとネクローシスは対照的な細胞死として定義されているが、生体においては連続的な死として共存している。同一の刺激であったとしても低濃度・短時間であればアポトーシス、高濃度・長時間であればネクローシスを誘導することが知られている。また、脳梗塞に伴う虚血性細胞障害において、重度の虚血状態に陥っている中心部（コア）では急激なエネルギーの枯渇、イオンバランスの不均衡などによる細胞膨化、細胞膜の破綻がおり急速かつ不可逆的細胞死が進行し、主にネクローシスが誘導されていると考えられている。その辺縁部（ペナンブラ）では徐々に細胞死が起きアポトーシスが誘導されているが、すみやかに血流を再開（現時点では 3 時間以内）させると細胞の生存が維持されることから可逆的細胞死と認識されている。

引用文献

- 1 大槻 勝 紀 (1999) 細胞死とは何か-その分類・意義・展望 化学と生物 37(9): 576-581
- 2 Recklinghausen FV (1910) Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Fischer.
- 3 Kerr JFR, Wyllie AH & Currie AR (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239.
- 4 Flemming W (1885) Über die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergang Graaf'scher Follikel. *Arch AnatnEntwGesch* 221.
- 5 Graper L. (1914) Eine neue Anschauung über physiologische Zellausschaltung. *Arch Zellforsch* 12:373.
- 6 Glucksmann A. (1951) Cell death in normal vertebrate ontogeny. *Biol Rev Camb Philos Soc* 26:59.
- 7 Yoshida H, Kawane K, Koike M, Mori Y, Uchiyama Y, & Nagata S (2005). Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. *Nature* 437:754.
- 8 Pasparakis M & Vandenabeele P (2015) Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 517:311.
- 9 Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, .. & Yuan J (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nature chemical biology*, 1:112.
- 10 Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, Ch'en IL, Korkina O, Teng X, .. & Yuan J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of

- necrostatins. *Nature chemical biology* 4:313.
- 11 Hitomi J, Christofferson DE, Ng A, Yao J, Degtarev A, Xavier RJ, & Yuan J (2008) Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell* 135:1311.
 - 12 Cookson BT & Brennan MA (2001) Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends in microbiology* 9:113.
 - 13 Bergsbaken T, Fink SL & Cookson BT (2009) Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature reviews. Microbiology* 7:99.
 - 14 Pinson KI, Brennan J, Monkley S, Avery BJ & Skarnes WC (2000) An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice. *Nature* 407:535.
 - 15 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, ..., & Stockwell BR (2012) Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 149:1060.
 - 16 Seiler A, Schneider M, Forster H, Roth S, Wirth EK, Culmsee C, Plesnila N, Kremmer E et al (2008) Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death. *Cell Metab* 8:237.
 - 17 Neitemeier S, Jelinek A, Laino V, Hoffmann L, Eisenbach I, Eying R, Ganjam GK, Dolga AM et al (2017) BID links ferroptosis to mitochondrial cell death pathways. *Redox Biol* 12:558.
 - 18 Tobaben S, Grohm J, Seiler A, Conrad M, Plesnila N, Culmsee C (2011) Bid-mediated mitochondrial damage is a key mechanism in glutamate-induced oxidative stress and AIF-dependent cell death in immortalized HT-22 hippocampal neurons. *Cell Death Differ* 18:282-292.
 - 19 Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Wolpaw AJ, Smukste I et al (2007) RAS-RAF-MEK dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 447:864.
 - 20 Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, Dawson TM, Dawson VL et al (2012) Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death *Cell Death Differ* 19:107.
 - 21 de Duve C, De Reuck A, Cameron MP, Foundation C (1963) Ciba Foundation Symposium: Lysosome. eds. Little, Brown
 - 22 Ohsumi Y (2014) Historical landmarks of autophagy research *Cell Res* 24:9.
 - 23 Berry DL, & Baehrecke EH. (2007) Growth arrest and autophagy are required for salivary gland cell degradation in *Drosophila*. *Cell* 131:1137.