

生物系



生体内でマクロファージ(白血球の一種)が死細胞を認識・除去する仕組みを解明

京都大学大学院医学研究科教授 長田 重一

【研究の背景】

私達の体内では、毎日、約100億の細胞が新たに作られますが、それと同じ数の細胞がアポトーシスと呼ばれる過程を経て死滅します。アポトーシスを起こした細胞は、速やかにマクロファージによって貪食され、分解されます。アポトーシス細胞が貪食されないと、死細胞の細胞膜は破裂して、その内容物が体液中に遊離することから、免疫反応を惹起し、自己免疫疾患を引き起こすことが考えられます。

これまで、マクロファージは、アポトーシス細胞の表面に暴露されるリン脂質「ホスファチジルセリン(PS)」を“Eat me”シグナルとして用いていることが示されていましたが、マクロファージのどのような分子がPSに対する受容体であるか不明でした。

【研究の成果】

数年前、私達は炎症時に動員されるマクロファージはPSに結合するMFG-E8と呼ばれる蛋白質の因子を分泌し、この因子がアポトーシス細胞をマクロファージに橋渡しすることを示しました。さらに、今回、マウスの腹腔中に存在するマクロファージはMFG-E8を発現していないにもかかわらず、アポトーシス細胞を効率よく貪食することを見出しました。

そこで、この細胞によるアポトーシス細胞の貪食を阻害するモノクローナル抗体を樹立し、その抗体が認識する蛋白質を発現クローニング法によって同定したところ、その分子はTim-4とよばれる膜貫通型蛋白質であることが判りました。また、Tim-4の細胞外領域はPSに特異的に結合するとともに、本来貪食能のない繊維芽細胞にTim-4を発現させると、その細胞はアポトーシス細胞を効率よく貪食しました(図1)。

以上より、Tim-4はアポトーシス細胞を認識、貪食するPS受容体であると結論しました(図2)。

【今後の展望】

全身性エリテマトーデス(SLE)などの原因不明の自己免疫疾患に関して、最近、アポトーシス細胞の貪食不全がその一因である可能性が指摘されています。今回、アポトーシス細胞を認識する分子が同定できたことは、SLEの原因解明、その治療法の開発などに寄与するものと考えられます。

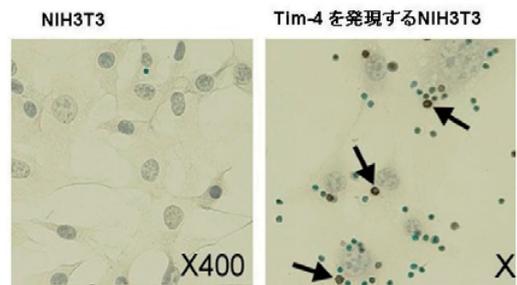


図1 Tim-4によるアポトーシス細胞の貪食促進。Tim-4を発現したNIH3T3細胞にアポトーシスを起こした胸腺細胞を加え1時間培養した。右パネルの矢印は、貪食されDNAが分解された胸腺細胞。

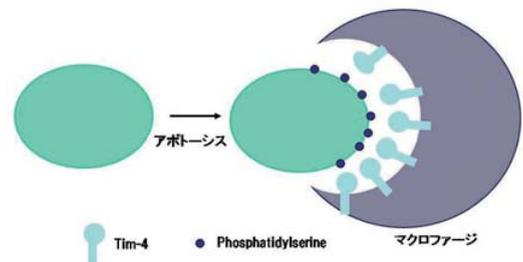


図2 Tim-4を介したアポトーシス細胞の貪食。アポトーシスを起こした細胞はその表面にリン脂質「ホスファチジルセリン(PS)」を暴露する。マクロファージの膜上に存在するTim-4はPSの受容体として作用し、アポトーシス細胞を認識、貪食する。

【交付した科研費】

平成17-21年度 特別推進研究「細胞死の分子機構とその生理作用」