



アポトーシス細胞の貪食と“eat me”シグナル

平成 17～21 年度 特別推進研究（課題番号：17002017）

「細胞死の分子機構とその生理作用」

所属（当時）・氏名：京都大学・大学院医学研究科・教授・長田重一  
 （現所属：大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授）

1. 研究期間中の研究成果

・背景：アポトーシスではカスパーゼが活性化され、細胞内タンパク質を切断するとともにフォスファチジルセリン(PtdSer)をその表面に暴露、マクロファージは PtdSer を“eat me”シグナルとして認識、貪食する。貪食された死細胞はリソソームに運ばれ、種々の分解酵素によって分解される。この PtdSer の認識機構、貪食の生理的意義は不明であった。また、赤血球の成熟過程で核は放出されマクロファージに貪食されるがその分子機構、生理作用も全く研究されていなかった。

・研究内容及び成果の概要：マクロファージの表面に発現されている PtdSer 受容体(Tim-4)を同定した。この分子は限られたマクロファージにのみ発現されていた。また、赤芽球から放出された核（細胞膜に囲まれている）も PtdSer をその表面に暴露、マクロファージはこれを認識して貪食した。一方、貪食した死細胞の DNA を分解する酵素 DNase II を欠損したマクロファージは DNA を蓄積、IFN や TNF を産生した。そして、産生された IFN はマウス胎児を死滅させること（図 1）、TNF はリウマチ性関節炎を発症させることを見いだした。

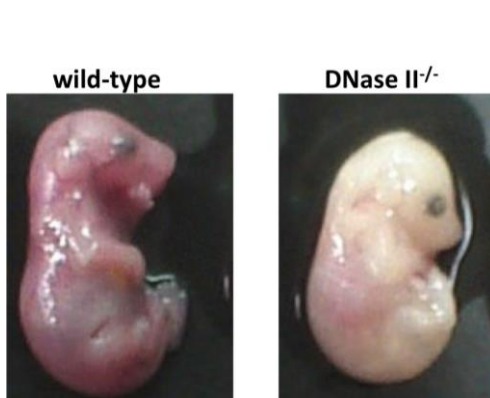


図 1

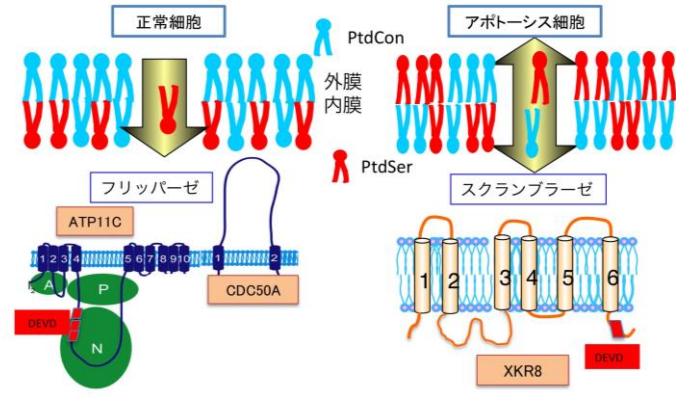


図 2

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状：アポトーシスにおける PtdSer 暴露の分子機構の解析し、二種のスクランブラーゼ（Ca<sup>2+</sup>あるいはカスパーゼによって活性化される TMEM16F と Xkr8）、膜の非対称性を維持するフリッパーゼ(ATP11C と CDC50A)を同定した。ATP11C はアポトーシス時、カスパーゼによって失活した(図 2)。また、アポトーシス細胞の貪食は二段階から成り立つ、Tim-4 は死細胞をマクロファージにリクルートする過程に関与していることを示した。

・波及効果：真核細胞の細胞膜においてリン脂質は非対称的に分布しているがその非対称性は種々の生物学的過程で崩壊する。この非対称性を維持する機構、崩壊させる機構はこれまで全く不明であった。今回のフリッパーゼ、スクランブラーゼの同定は、単に、細胞死の分野に貢献するだけでなく、細胞生物学全般に影響を与えている。