

## 司会の言葉

澄川 耕二\*

アポトーシスは生理的・病理的要因により障害を受けた細胞や不要になった細胞を積極的に排除する機構であり、生体制御や生体防御に必須の役割を果たしている。多細胞より構成される生体を正常に維持していくためには、アポトーシスの適正な発現が必要であり、その回避や過剰な誘導は、癌、AIDS、神経変性疾患、放射線障害などの様々な疾患に発展する。従来、虚血による細胞死はネクローシスと見られてきたが、ある条件下ではアポトーシスが誘導されることが明らかとなり、虚血障害の治療法開発に新たな局面が開かれようとしている。

アポトーシスは細胞の自殺過程であり、そのメカニズムは全ての高等成熟核の遺伝子にコードされている。その過程は、1) アポトーシス誘導のシグナル受容、2) その変換、伝達と遺伝子発現、3) 蛋白分解やDNA断片化などの実行過程、4) アポトーシス小体の貪食、の4段階からなる。哺乳類においてはこの過程は複雑な分子シグナル伝達機構によって制御されているが、その機構内にあるわずかひとつの要素でも活性化されると、他のすべての要素に活性化が及ぶ性質を持っている。虚血・再灌流はアポトーシス機構に与るいくつかの要素を活性化すると見られ、従ってこれを治療標的とすることにより、細胞を保全できる可能性が生まれてくるのである。

心筋虚血では、梗塞境界領域にTUNEL陽性細胞やDNAの断片化、アポトーシス関連因子のFas, Bax, Bcl-2の発現が認められている。虚血性神経細胞死においても、形態学的観察とともに、caspaseやBcl-2など関連分子の動態から、アポ

トーシスのプログラムを共有することが示唆されている。腎虚血・再灌流による急性尿細管障害においてもアポトーシスの誘導が示され、薬剤性や代謝性肝障害においてもFasの関与するアポトーシスの誘導が示されている。虚血がいかにして細胞の死へ導く経路を活性化させるのか？その解明には、細胞の不均一性、器官による差異、死の定義の多様性、炎症による傷害など考慮すべき技術的事柄が少なくない。傷害組織における細胞死の同定に関しても、アポトーシス細胞だけでなくネクローシス細胞でもDNAの断片化が起こり得るなど、死への経路にオーバーラップがみられるなどの技術的問題がある。

虚血細胞死において最近注目されるのは、ミトコンドリア障害とアポトーシスの関連である。培養細胞を用いた実験系では炎症の影響が排除され、細胞死へと導くミトコンドリア因子の研究が容易となる。実際、caspase阻害薬はアポトーシス過程を効果的に抑制するが、ミトコンドリア障害を被った虚血細胞を保護することはできない。一方、Baxなどのアポトーシス誘導蛋白の作用で、電子伝達系の障害、ミトコンドリア透過性変化、チトクロームCの放出などが生じること、また抗アポトーシス蛋白Bcl-2がミトコンドリアの構造と機能を保持して虚血細胞の保護に働くことなどがすでに示されている。

本シンポジウムでは7名の先端研究者に各臓器における研究の最前線を提示していただいた。今後も虚血とアポトーシスに関する研究が進展することを期待したい。

\*長崎大学医学部麻酔科