

代償性増殖－細胞死に伴う細胞調節－の分子機構

大澤 まみ¹⁾・松田 康伸²⁾・若井 俊文³⁾・廣瀬 雄己³⁾
坂田 純³⁾・小林 隆³⁾・藤巻 隼⁴⁾・窪田 正幸¹⁾

Key words : 代償性増殖, アポトーシス, カスパーゼ

要旨 近年, アポトーシス細胞が周囲の細胞に生存・増殖を促す「代償性増殖作用」をもつことが明らかとなったが, そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。最近の研究報告により, アポトーシスを進行させる因子であるカスパーゼが, ストレスキナーゼJNKやプロスタグランジンE2を介して, 細胞増殖を誘導させる作用を併せ持つことが明らかになった。また酸化ストレスに関与するインターロイキン-11も, 代償性増殖に関与する可能性が報告されており, 本機構が多彩な因子によって調節されている可能性が推測されている。今後, さらなる研究の発展により, 代償性増殖を利用した医療の発展に期待がもたれる。

緒言

生物は, 生まれながらにして「生」と「死」という, 相反する宿命から逃れることはできない。この身近な「生死」という現象は, 多細胞生物の場合においては, 形態を維持するための「恒常性」に欠かせない役割を果たしている。「恒常性」とは, 私たちヒトの体内で常に生じている生命現象であり, 例えば, もし皮膚組織や消化管粘膜, 毛根など体の一部が損傷や病気・薬剤などで失われても, 周囲組織が増殖して, 失われた体の部分を補うことができる。細胞が死ぬ過程において, 何らかの刺激因子を放出して生き残った細胞に増殖を促す現象は「代償性増殖」と呼ばれており, 「生」と「死」細胞のバランスを担うメカニズムに, 近年大きな注目が集まっている。

本稿では, 生体の恒常性維持に欠かせない, 「代償性増殖」に関する最新の研究報告を紹介し, 私たちヒトの健康増進を見据えた医療を得るためには, どのような観点に着目して研究開発すべきなのか若干の文献学的考察を加えて述べる。

細胞死のメカニズム

細胞は, 病気, 感染, 凍傷, 熱傷, 血行不良など様々な理由で死を迎える。これら病的な理由による細胞壊死は「ネクローシス (necrosis)」と呼ばれており, 大抵の場合, 組織レベルで大量の細胞が欠損し, 修復不能となる。興味深いことに細胞死は特殊な病態によるものだけではなく, いわば自然現象として生じる事も多い。「死」という現象があらかじめ細胞にプログラムされている可能性を最初に報告したのは1970年代のKerr¹⁾らであり, ギリシア語で「落葉」を意味する「アポトーシス (apoptosis)」と命名された。アポトーシスに陥った細胞は, 特徴的な形態を呈することで知られ, 細胞膜表面の突出, 細胞質の凝縮, 核の断片化, 核のクロマチンの辺縁化など共通の現象が観察される。またDNAの分断, 細胞膜表面へのホスファチジルセリン (PS) の表出, およびタンパク質切断酵素カスパーゼの活性化も認められる²⁾。このことは, 細胞膜の破綻や細胞質の透明・膨張化, 細胞小器官の膨潤, 核が凝縮する一方でカスパーゼが活性化しないネクローシスと大きく異なっている(図1)³⁾。最近では,

- 1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学
- 2) 新潟大学医学部保健学科検査技術科学専攻
- 3) 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野
- 4) 新潟大学医歯学総合病院検査部

平成26年2月24日受理

細胞質の中に、オートファゴソームと呼ばれる細胞死である「オートファジー (autophagy)」の存在も明らかにされており⁴⁾、細胞死が一括りの現象ではないことを示している。

ところで近年、ショウジョウバエの発生過程の研究領域で、細胞がアポトーシスに陥る際に、何らかの増殖シグナルを放出している可能性が報告された⁵⁾。その後の研究により、アポトーシスは細胞「死」と「増殖」双方を同時に進行させる、極めてユニークな生命維持機構として再注目されている⁶⁾。

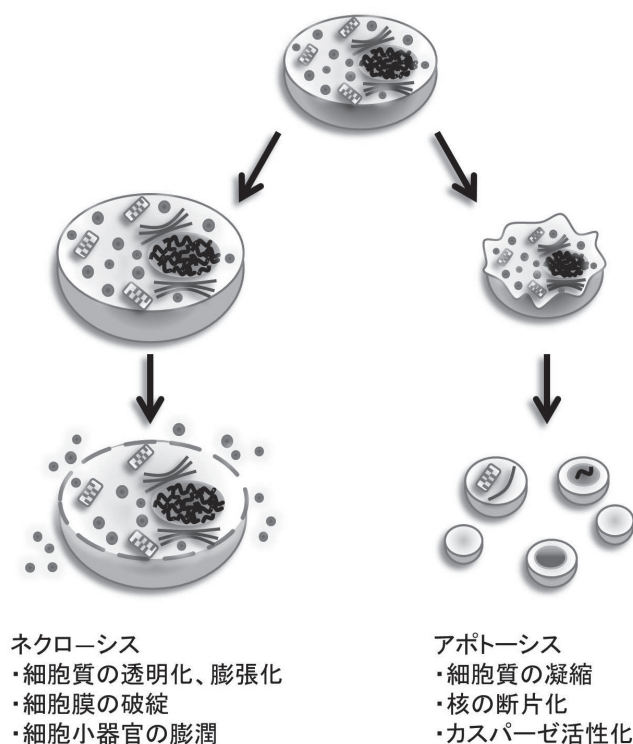


図1 ネクローシスとアポトーシスの特徴

ネクローシスでは、主に、細胞質の透明化、細胞膜の破綻が見られる。一方、アポトーシスでは、細胞質の凝縮、核の断片化、カスパーゼの活性化が見られる。

ショウジョウバエの代償性増殖制御因子Dronc

先に述べた通り、アポトーシス過程においては、タンパク分解酵素カスパーゼが活性化する。カスパーゼには2通りのタイプが存在し、イニシエーター型カスパーゼが活性化すると、エフェクター型カスパーゼが連鎖的に活性化されて様々なタンパク質を分解し、細胞死への過程を進行させる。ショウジョウバエの翅原基の細胞にアポトーシスを起こさせた場合、イニシ

エーター型カスパーゼのDronc (哺乳類におけるカスパーゼ9に相当)が、エフェクター型カスパーゼに相当するDrICE (Drosophila interleukin-1-converting enzyme)とDcp-1 (death caspase-1)を活性化する(図2A)^{7), 8)}。興味深いことに、DrICEやDcp-1の阻害因子であるp35が過剰発現し、アポトーシス経路が遮断された場合は、Droncの活性が増強されて、羽や前脚などの成虫原基が過剰に生育することが明らかになった^{9), 10)}。このことは、本来アポトーシスを誘導する酵素であるDroncの作用とは異なり、逆に細胞増殖を促すという、相反作用を持つ可能を示しており、「生」と「死」の概念が、細胞レベルにおいても複雑に交錯していることを示している⁵⁾。

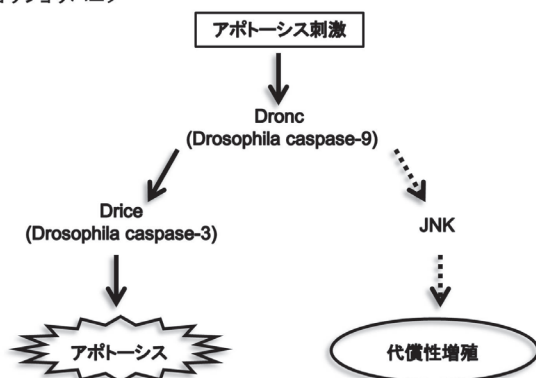
これまでDroncによる細胞増殖メカニズムは不明だったが、最近、Droncは分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼJNK (c-jun N-terminal kinase)を活性化作用をもつことが報告された¹¹⁾。刺激を介して、JNKは細胞増殖因子Wingless(哺乳類におけるサイトカインWntに相当)とDpp (哺乳類におけるサイトカインTGF- β に相当)を調節して細胞増殖・細胞死のバランスを調節する重要な酵素として知られる¹²⁾。しかしながら、WinglessとDppによる細胞増殖はアポトーシスを起こさない細胞においてのみ、見出された因子であり、細胞傷害時に生じる代償性増殖のメカニズムは未だによく分かっていない。したがってショウジョウバエにおけるカスパーゼDroncは、カスパーゼ経路を介して細胞死過程を進行させるのみならず、アポトーシスが遮断された場合、JNK経路を活性化して細胞増殖を促すことができる、細胞死と増殖の双方を司る因子であると推測される。また、このような現象はショウジョウバエに限らず、古くから強力な再生能力を持つことが有名な無脊椎動物ヒドラにおいても報告されている。ヒドラの体の真ん中を切断すると、切断された断端部分は、Wnt3が過剰発現して周囲細胞の増殖を誘導する。しかしカスパーゼに対する阻害剤で処理した場合は、細胞死が抑制されるだけでなく、再生自体も起こらなくなってしまう¹³⁾。このことは、カスパーゼ経路による細胞死と細胞増殖の調節機構の働きは、生物種により、異なる可能性があることを示している。

哺乳類の代償性増殖制御因子Caspase-9

これまで、カスパーゼ経路を介した代償性増殖の研究対象の多くは、ショウジョウバエや下等動物に限ら

死細胞は周囲細胞を増殖させる

A <ショウジョウバエ>



B <哺乳動物>

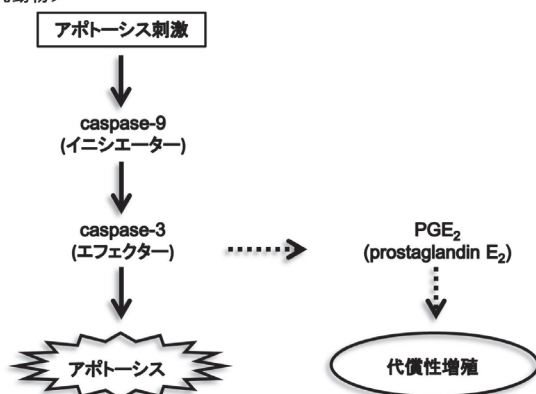


図2 ショウジョウバエと哺乳類の代償性増殖作用

A：ショウジョウバエにおいて、アポトーシス刺激を受けた場合、イニシエーターであるカスパーゼ9作用を持つ、Droncが活性化する。その後アポトーシスに陥る場合はアポトーシス実行因子であるDrice（カスパーゼ3）が活性化する。一方Dronc依存的にJNKが活性化される場合は、代償性増殖が誘導される。

B：哺乳類において、アポトーシス刺激を受けた場合、イニシエーターカスパーゼ9が活性化し、アポトーシスに陥る場合は、カスパーゼ3により誘導される。一方、代償性増殖作用を促す場合、カスパーゼ3から、プロスタグランジンの産生が誘導され、細胞増殖に至る。

れてきたが、カスパーゼは線虫から哺乳類で発生分化過程で重要とされている細胞死調節因子であるため、高等生物においても同様のメカニズムが存在する可能性は高い。例えば、24ヶ月老齢マウスの脳における臭球組織では、ショウジョウバエのDroncに相当するイニシエーター型カスパーゼ9が活性化しているが、エフェクター型カスパーゼである、カスパーゼ3を活性

化することではなく、逆に細胞生存の延長を促す働きを持っている可能性が報告されている（図2B）¹⁴⁾。ただし哺乳類においては、10数種類のカスパーゼが存在しており、互いに機能が重複しているため、遺伝子欠損マウスなどの実験モデルでの検討が困難である。実際に、カスパーゼ-9と、カスパーゼ-9活性化因子Apaf-1欠損マウスでは、顕著な細胞死は認められなかったとする報告もなされている¹⁵⁾。私たちヒトの病態に関わる代償性増殖の役割を理解するうえで、今後のさらなる研究の発展が望まれる。

肝細胞の代償性増殖因子インターロイキン11

最近、哺乳類の肝組織において、カスパーゼ以外の因子による代償性増殖機構が存在する可能性が報告された。通常、組織が低酸素や薬剤などに晒された場合、細胞から活性酸素が産生されて炎症が生じ、組織障害が生じてしまう。生体内では、抗酸化因子が同時に産生されて組織障害の増悪を防ぐシステムが備わっているが、このバランスが崩れて大量の細胞死が進行してしまう「酸化ストレス」と呼ばれる状態が、多くの疾患に関与していることが知られている。ところで近年、酸化ストレスにより誘導されるサイトカインの代表格のひとつであるインターロイキン11（IL-11）が、アセトアミノフェン肝障害マウスで過剰発現されて、肝細胞の代償性増殖を補助していることが明らかになった¹⁶⁾。IL-11遺伝子欠損マウスでは代償性増殖は認められず、アセトアミノフェンによる肝障害が増悪したことから、酸化ストレスと代償性増殖が密接に関わっている可能性が強く推測される。IL-11は、消化器がん組織で過剰発現しているサイトカインでもあることから、代償性増殖は、発がん過程においても何らかの役割を果たしているのかもしれない。

死細胞からの放出因子プロスタグランジンE2

プロスタグランジンは、血圧・発熱・疼痛・骨新生など多彩な活性を有する生理物質であり、炎症に伴いアラキドン酸から生合成されることは、よく知られている。このうち、平滑筋収縮や発熱作用を持つプロスタグランジンE2（PG-E2）が代償性増殖に関与していることが、最近になって報告された。（図3）先に述べたように、細胞はアポトーシス過程において、カスパーゼ経路が活性化するが、カスパーゼ-3がPG-E2を活性化させることが明らかにされた¹⁷⁾。カスパーゼ-3遺伝

子欠損マウス由来のがん細胞は、PG-E2産生能が低下して放射線療法に高感受性を示したことから、本来はアポトーシス進行因子として働くはずのカスパーゼ-3がPG-E2を介してがん細胞の治療抵抗性にも関わっていることになる。細胞死の促進因子カスパーゼ-3は、同時にPG-E2などの細胞生存促進因子も刺激しているという事実は、「死」と「生」が、細胞レベルにおいて複雑に絡み合っていることを示しており、興味深い。

<肝細胞>

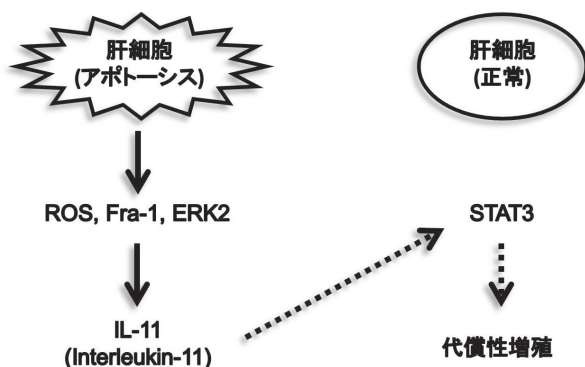


図3 肝細胞の酸化ストレスによる代償性増殖

肝障害により肝細胞がアポトーシスに陥る場合、細胞内に酸化ストレス (ROS) が蓄積し、その結果、転写因子や細胞外シグナル調節キナーゼ (Fra-1, ERK2) により、IL-11が誘導される。IL-11は隣接する正常な肝細胞に作用し、転写因子であるSTAT3の産生を促し、代償性増殖が誘導される。

おわりに

～小児外科領域からみた代償性増殖研究への期待～

以上述べたように、代償性増殖のメカニズムは極めて多彩であり、現在分かっている知見も不足しているのが現状である。この複雑な生命現象は、医療レベルの発展、という観点からみてどのように理解すればよいのだろうか？

近年の臨床・基礎医学の発展に伴い、私たちは様々な分野における医療進歩の恩恵を受けることができるようになった。しかしながら、小児外科領域の対象である小児がんの多くは、発症例が少ないためもあり、治療やメカニズムの解明が困難なことが課題とされている。わが国の小児固形がんの代表的なものは、神経芽腫・ウィルムス腫瘍 (腎芽腫)・肝芽腫であり、いずれも抗がん剤や手術治療が必要なケースが少なくない¹⁸⁾⁻²¹⁾。小児がんは、成人の悪性腫瘍とは明らかに異なる病態を呈するものがあり、例えば神経芽腫は、自

然経過中に急速に縮小する場合や、抗がん剤によって組織型が変質するケースが報告されている。一方、ウィルムス腫瘍の一部は、抗がん剤が効きにくく極めて予後不良なタイプが存在することも知られている。肝芽腫は、最近では手術・抗がん剤の治療効果が向上しつつあるが、その発症・再発メカニズムは未だ不明である。

本稿で述べた「代償性増殖」が、これらの稀な難病にどの程度関与しているのか、現在明らかにはされていないが、子供たちのquality-of-lifeを向上させるためにも、細胞死と増殖に密接に関わる本現象のメカニズムの研究が少しでも寄与しうることを願って止まない。

引用文献

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239-57.
2. Hengartner MO, Horvitz HR. Programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Opin Genet Dev*. 1994;4:581-6.
3. Krysko DV, Vanden Berghe T, D'Herde K, et al. Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. *Methods*. 2008;44:205-21.
4. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011;147:728-41.
5. Fan Y, Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! *Trends Cell Biol*. 2008;18:467-73.
6. Martin FA, Perez-Garijo A, Morata G. Apoptosis in *Drosophila*: compensatory proliferation and undead cells. *Int J Dev Biol*. 2009;53:1341-7.
7. Cashio P, Lee TV, Bergmann A. Genetic control of programmed cell death in *Drosophila melanogaster*. *Semin. Cell Dev Biol*. 2005;16:225-35.
8. Hay BA, M. Guo M. Caspase-dependent cell death in *Drosophila*. *Annu Rev Cell Dev Biol*;2006;22:623-50.
9. Ryoo HD, Gorenc T, Steller H. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the wingless signaling pathways. *Developmental Cell*. 2004;7:491-501.
10. Perez-Garijo A, Martin FA, Morata G. Caspase inhibition during apoptosis causes abnormal signalling and developmental aberrations in *Drosophila*. *Development*. 2004;131:5591-8.
11. Suissa Y, Ziv O, Dinur T, et al. The NAB-Brk signal bifurcates at JNK to independently induce apoptosis and compensatory proliferation. *J Biol Chem*. 2011;286:15556-64.
12. Adachi-Yamada T, Fujimura-Kamada K, Nishida Y et al. Distortion of proximodistal information causes JNK-dependent apoptosis in *Drosophila* wing. *Nature* 1999;400:166-9.
13. Chera S, Ghila L, Dobretz K. et al.: Apoptotic cells provide an unexpected source of Wnt3 signaling to drive hydra head regeneration. *Dev Cell*;2009;17:279-89.
14. Ohsawa S, Hamada S, Asou H, et al. Caspase-9 activation revealed by semaphorin 7A cleavage is independent of apoptosis in the aged olfactory bulb. *J Neurosci*. 2009;29:11385-92.

死細胞は周囲細胞を増殖させる

15. Setkova J, Matalova E, Sharpe PT, et al. Primary enamel knot cell death in Apaf-1 and caspase-9 deficient mice. *Arch Oral Biol.* 2007;52:15-9.
16. Nishina T, Komazawa-Sakon S, Yanaka S, et al. Interleukin-11 Links Oxidative Stress and Compensatory Proliferation. *Sci Signal.* 2012;5:ra5.
17. Huang Q, Li F, Liu X, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy. *Nat Med.* 2011;17:860-6.
18. Kubota M, Yagi M, Kanada S, et al. Long-term follow-up status of patients with neuroblastoma after undergoing either aggressive surgery or chemotherapy--a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1328-32.
19. Kubota M, Yagi M, Kanada S, et al. Effect of postoperative chemotherapy on the serum alpha-fetoprotein level in hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1775-8.
20. Tsukada M, Wakai T, Matsuda Y, et al. Loss of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 expression predicts metachronous pulmonary metastasis and poor survival in patients with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1522-8.
21. Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today.* 2010;40:526-32.

Molecular mechanism of compensatory proliferation

Mami OSAWA¹⁾, Yasunobu MATSUDA^{2)*}, Toshifumi WAKAI³⁾, Yuki HIROSE³⁾, Jun SAKATA³⁾
Takashi KOBAYASHI³⁾, Shun FUJIMAKI⁴⁾, Masayuki KUBOTA¹⁾

1) Division of Pediatric Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

2) Department of Medical Technology, Niigata University School of Health Sciences, Faculty of Medicine
Graduate School of Health Sciences

3) Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

4) Division of Laboratory Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

Key words : compensatory proliferation, apoptosis, caspase

Abstract Recent studies have suggested that dying apoptotic cells are involved in various types of extracellular stimuli, termed compensatory proliferation. For example, caspase-9 (Drone), a type of enzyme which induced cell apoptosis, stimulates JNK or prostaglandin E2, leading to the pronounced cell proliferation. Moreover, interleukin-11, which is produced by reactive oxygen stress, has been also found to be involved in the compensatory proliferation. For more understanding the mechanism of cell death and proliferation, further investigation of the compensatory proliferation is awaited.

Accepted : 2014.2.24