

2013年11月20日

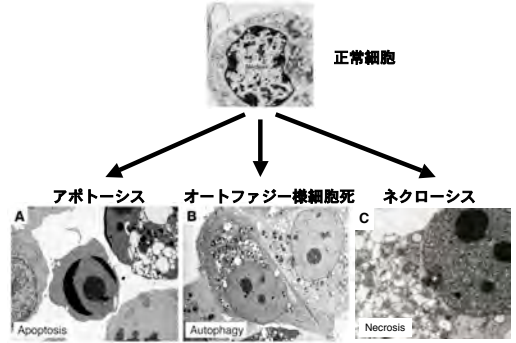
第21回 細胞死の分子機構

1. アポトーシスとは
2. アポトーシスの分子機構
3. アポトーシスの阻害機構
4. 細胞傷害性T細胞とアポトーシス

附属生命医学研究所 生体情報部門 (1015号室)
松田達志 (内線2431)
<http://www3.kmu.ac.jp/bioinfo/>
参考文献: 免疫生物学 (南江堂)

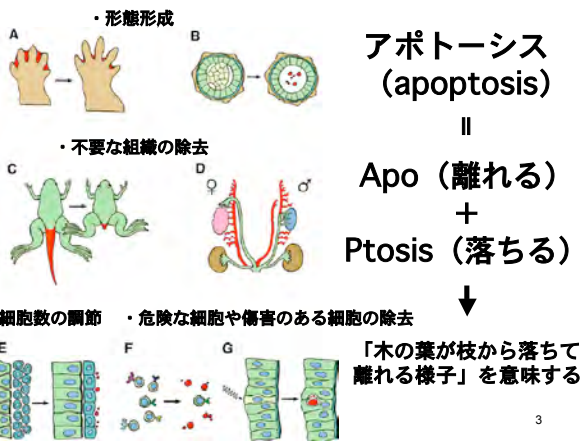
1

形態による細胞死の分類



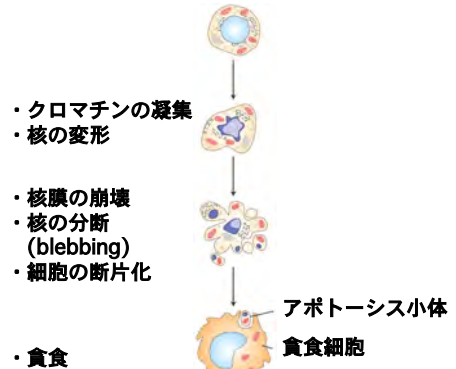
- ・クロマチンの凝集
- ・核の断片化
- ・オートファジー
- ・核は断片化せず
- ・細胞の膨化
- ・内容物の流出

2



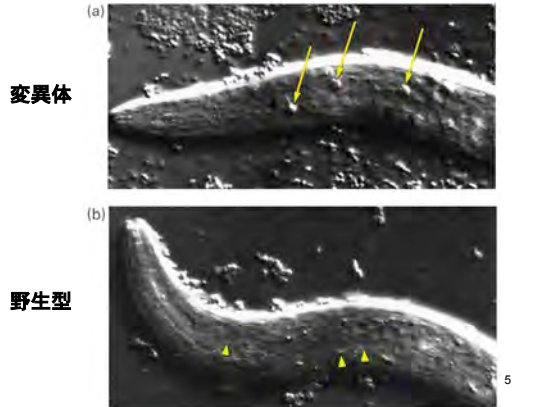
3

アポトーシスの進行



4

線虫におけるプログラム細胞死の発見

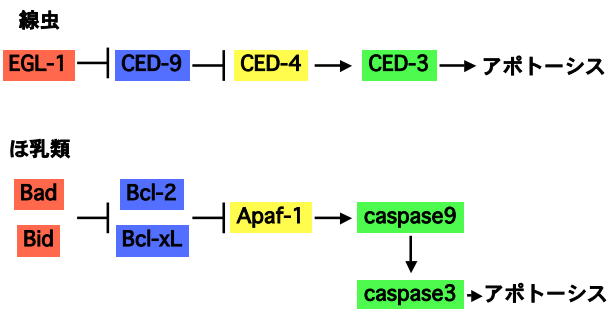


アポトーシス (apoptosis)

- ・アポトーシスの分子機構
- ・アポトーシスの阻害機構
- ・細胞傷害性T細胞とアポトーシス

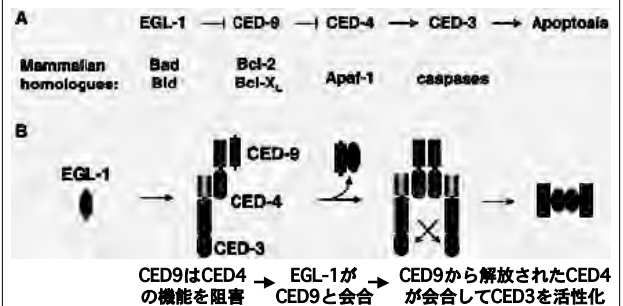
6

アポトーシス実行のカスケード



7

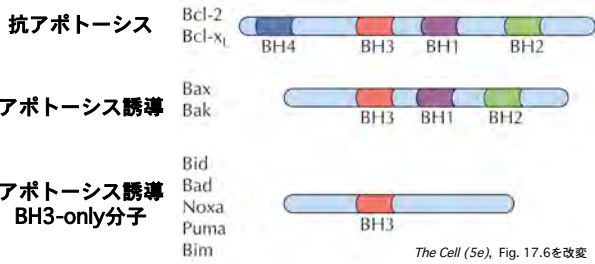
線虫におけるアポトーシス



8

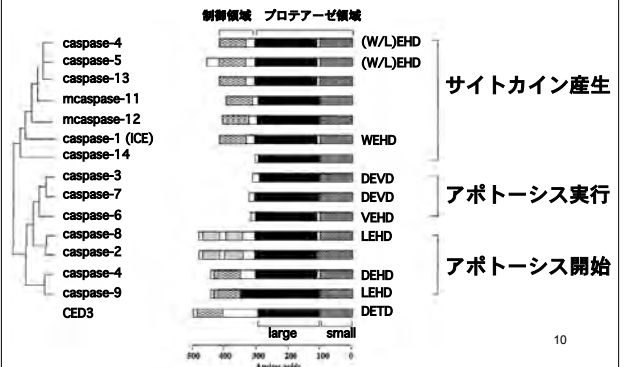
Bcl-2ファミリー分子

* Bcl-2はB cell lymphomaの原因遺伝子として同定された分子であり、CED9との相同性から機能解析が進んだ

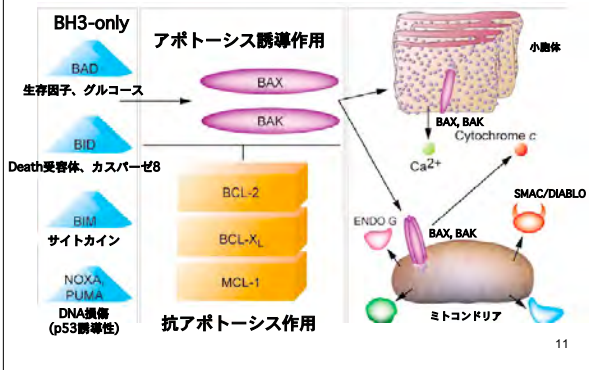


カスパーゼ (caspase)

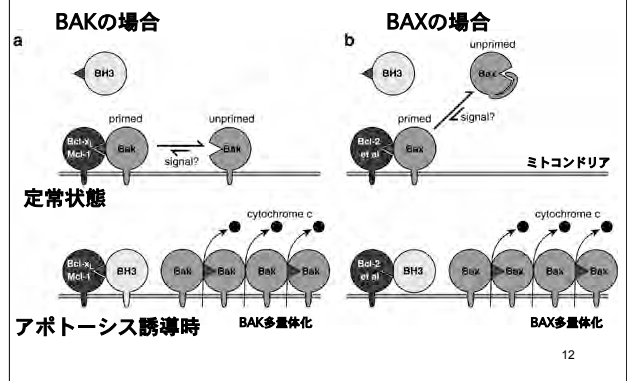
=cysteine aspartate-specific protease



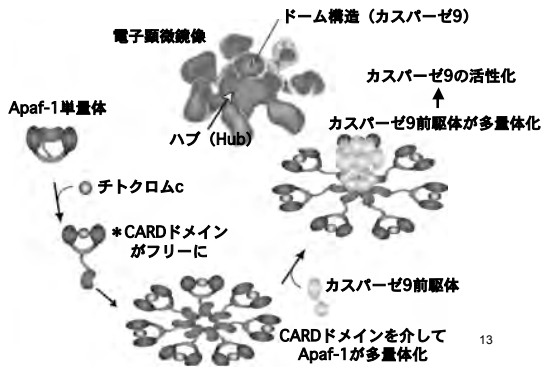
Bcl-2ファミリーによるアポトーシスの制御



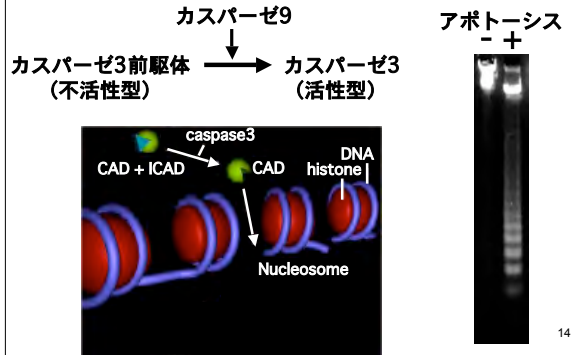
Bcl-2ファミリー間の相互作用



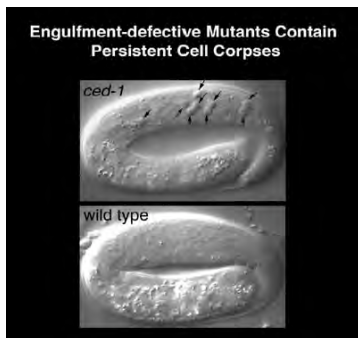
チトクロム cはApaf-1の活性化を引き起こす



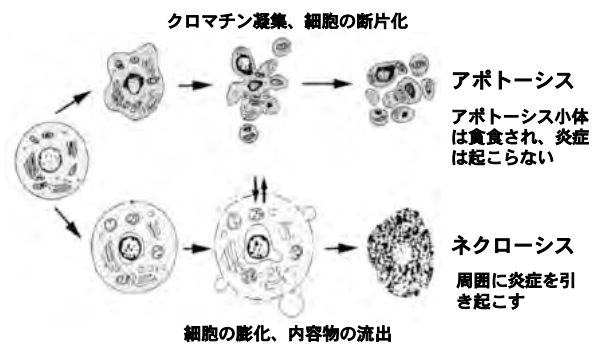
カスパーゼ3の活性化はDNAの切断 (DNA fragmentation) を引き起こす



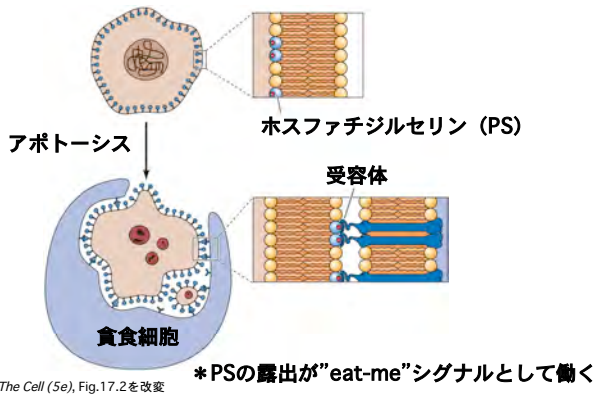
アポトーシスを起こした細胞は速やかに除去される



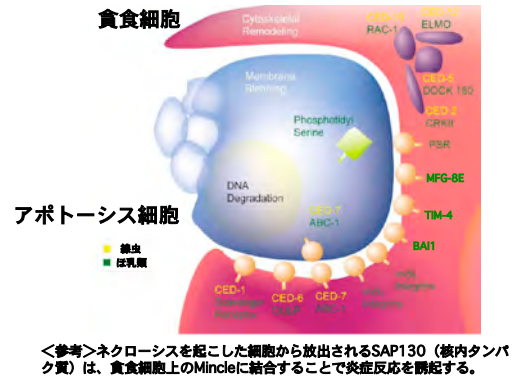
アポトーシスとネクローシスの違い



アポトーシスと”eat-me”シグナル



アポトーシス細胞除去の分子機構

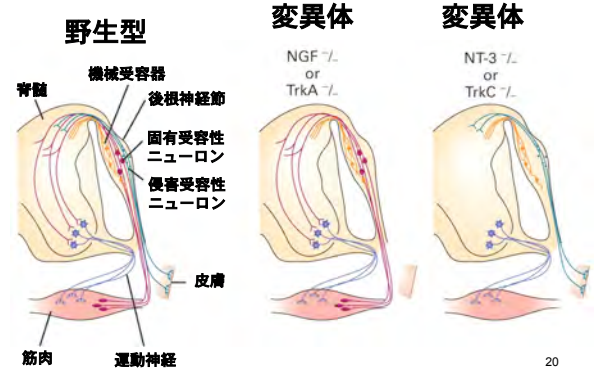


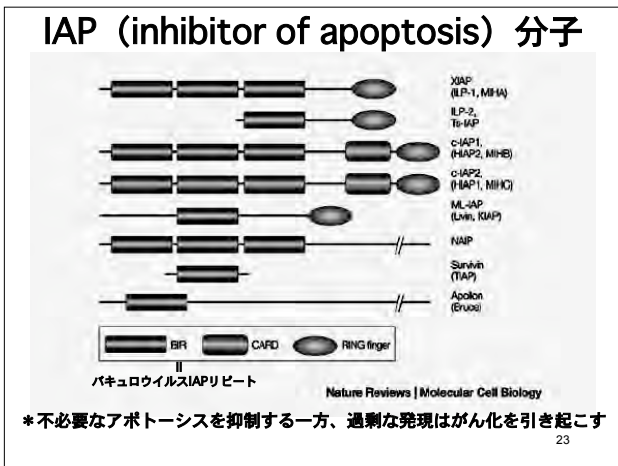
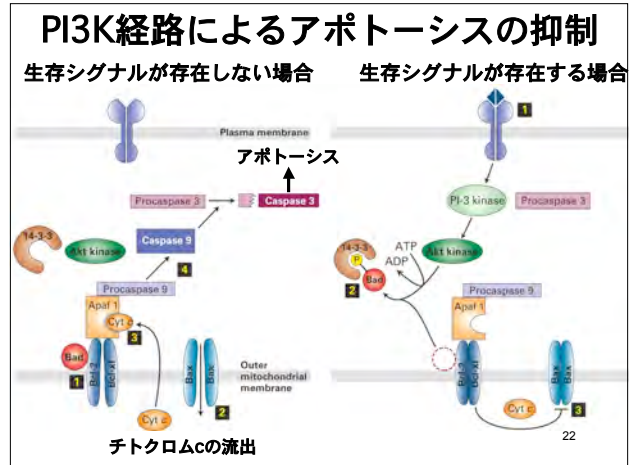
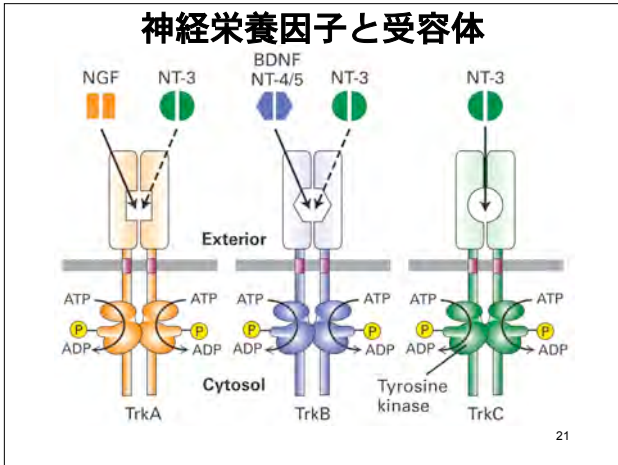
アポトーシス (apoptosis)

- ・アポトーシスの分子機構
- ・アポトーシスの阻害機構
- ・細胞傷害性T細胞とアポトーシス

19

神経回路形成とアポトーシス



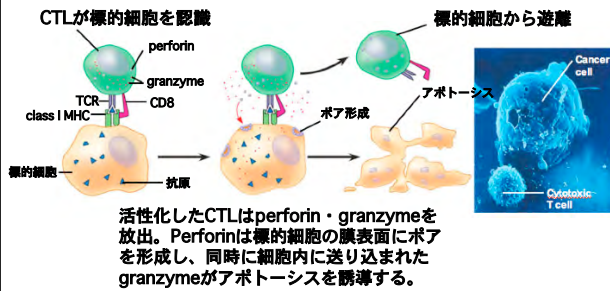


アポトーシス (apoptosis)

- ・アポトーシスの分子機構
- ・アポトーシスの阻害機構
- ・細胞傷害性T細胞とアポトーシス

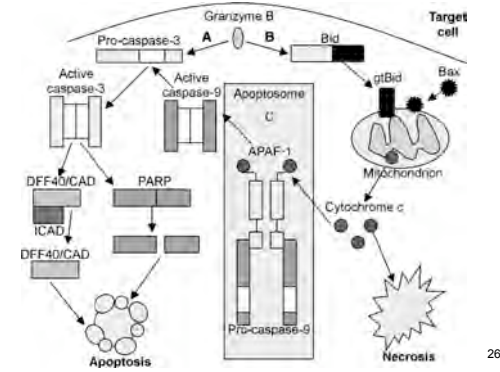
24

細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL)



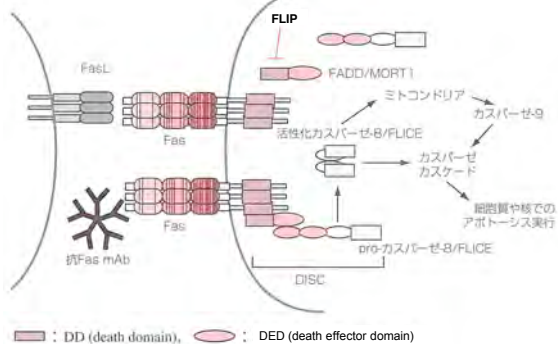
25

Granzymeによる細胞死誘導機構

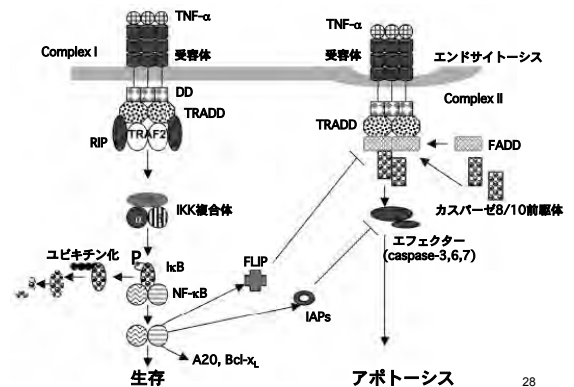


26

Fas/FasLシステムを介した 細胞死のメカニズム



TNF α (腫瘍壊死因子)のシグナル



28

確認問題

細胞の死は、形態学的には、クロマチンの凝集と核の断片化をともなう（ ）オートファゴソームが観察される（ ）、ならびに細胞の膨化と内容物の流出をともなう（ ）の3つに大別される。プログラム細胞死と呼ばれる発生過程で能動的に引き起こされる細胞死の多くは（ ）であり、特に（ ）の発生過程の解析から、分子機構の解析が進んだ。

高等動物においては、アポトーシスの実行過程でミトコンドリアが主要な役割を果たす。すなわち、Bak や（ ）はミトコンドリアにポアを形成することで、ミトコンドリア内部からの（ ）の流出を引き起こす。その結果、（ ）の多量体化と、それに引き続くカスパーゼ9前駆体の多量体化が誘導される。カスパーゼ9前駆体は、それ自身で弱いプロテアーゼ活性を持っており、多量体化が引き金となって活性型のカスパーゼ9が産生される。活性型となったカスパーゼ9は、（ ）を切断して活性型の（ ）に変え、（ ）が分解されてフリーになったCADにより（ ）が切断されて、細胞が死に至る。

（ ）や Bcl-xL の機能を阻害してアポトーシスのプログラムをスタートさせる Bax や Puma などの因子は、その構造上の特徴から（ ）分子と呼ばれる。 29