

テトラヒメナの核退化からみたアポトーシスの捉え方

明松 隆彦^{1,2}, 遠藤 浩¹ (¹金沢大学・院自然・生命科学, ²日本学術振興会特別研究員DC2)New insight into “apoptosis” from the perspective of programmed nuclear death in *Tetrahymena thermophila*Takahiko AKEMATSU^{1,2} and Hiroshi ENDOH¹(¹Div. Life Sci., Grad. Sch. of Natural Sci. and Technol., Kanazawa Univ., ²JSPS Research Fellow)

SUMMARY

Cell death regulated by the suicide program is generally designated as apoptosis. It is known to play a crucial role in development, stress response, and elimination of deficient mutant individuals from the community in both multicellular and unicellular organisms. However, the narrow sense of the definition of apoptosis used in studies of animals has confused many researchers because the respective means of cell death differ greatly from one death type to another. We reconsider apoptosis because eukaryotic apoptosis would have evolved in the era of ancestral protists when endosymbiotic alliance with mitochondria was formed. The subsequent development of apoptosis from a primitive mechanism would have occurred in highly diversified and specialized ways among different phyla in the course of eukaryotic evolution. Mitochondria play a key role in almost all eukaryotic apoptosis because degradation of genomic DNA begins following the release of mitochondrial apoptotic molecules such as cytochrome C, AIF, and endonuclease. In *Tetrahymena*, AIF-mediated DNA degradation is involved in the macronuclear degradation during conjugation, to ensure the exclusion of the parental genomic information from progeny. Considering the discussion presented above, we assume for this discussion that degradation of a predator's genomic DNA (nucleus) by the prey (mitochondria) is an essential quality of apoptosis, leading to the death of the predator and escape from it.

【目的】細胞は自らを死に至らしめるための遺伝子プログラムを内蔵しており、そのようなプログラムの活性化により誘導される能動的な細胞死は、一般的にアポトーシスと呼ばれる。近年、アポトーシスの概括は研究が進むにつれて難しくなっている。その理由として、1) 遺伝子にプログラムされた細胞死現象が「多細胞生物と単細胞生物」あるいは「真核生物と原核生物」を問わず存在すること、2) ボディプランや細胞の種類によって細胞死の生理的役割が異なること、3) 細胞死のメカニズムが極めて多様化していることなどが挙げられる。そのため、1972年にKerrらが提起した古典的なアポトーシス形態¹⁾に従わない細胞死は、non-apoptoticプログラム細胞死、アポビオーシス(寿死)、オートファジー様細胞死などといった様々な用語で区別されている。演者は、テトラヒメナの核退化をモデルにアポトーシスの根幹をなす死の本質に着目し、細胞死の多様性を進化的な側面から解釈することを試みる。

【考察】細胞は自己を維持するために細胞分裂やエネルギー生産などの生命活動を営んでおり、その連続性が不可逆的に停止すると死と見なされる。故に、細胞の自己連続性を能動的に停止する過程を広義のアポトーシスと捉えることができよう。

その全体像を眺めると、真核生物と原核生物の間には大きなギャップが存在している。すなわち、ミ

トコンドリアの関与である。ミトコンドリアはシトクロムCやAIF(Apoptosis Inducing Factor)に代表される様々なアポトーシス関連因子を貯蔵するオルガネラで、これらの放出によってアポトーシスが誘導される。ミトコンドリア経路は最終的にエンドヌクレアーゼを活性化し、ゲノムDNAの分解を引き起こす。古典的なアポトーシスでは、ゲノムDNAの分解に関わる経路と細胞質を分解する経路は独立して存在することが明らかになっている²⁾。一方で、原核生物のアポトーシスはイオンチャネルの開閉やタンパク合成経路を阻害して細胞を死に至らしめることが知られており³⁾、真核生物のそれとは明らかに性質が異なっている。このことは、真核生物のアポトーシスにおけるゲノムDNA分解の重要性を示唆する。

面白いことに、ミトコンドリア経路は繊毛虫類の核退化にも使われている。繊毛虫は、二型性という特殊な進化の過程で自己同一性の水準を細胞から核へ転換したユニークな細胞形態をもっている。有性生殖である接合はその性質上、単一の細胞内に2つの世代の大核を共存させてしまい、親世代の旧大核を選択的に崩壊させる必要が生じる。この過程では、クロマチン凝縮・核凝縮・DNAラダー状分解などの古典的なアポトーシスに似た特徴が見られることから、プログラム核死あるいは核アポトーシスと呼ばれている⁴⁾。最近の研究から、これらはミトコンド

リアから放出される AIF の経路によって実行されることが明らかになっている (Akematsu and Endoh, 投稿中)。AIF は進化的に保存性の高いアポトーシス因子の一つで、祖先的なアポトーシス形態に関わっていたと考えられている⁵⁾。核退化は単なる不要物の分解過程ではなく、親世代の大核が自身の死を保証するための利他的現象である。このことは、ゲノム DNA の分解が「死」の誘導にいかにか大きな意義をもったかを伺わせると同時に、真核生物にとってのアポトーシスの本質がゲノム (核) の崩壊にあることを示唆している。

ミトコンドリアはかつて自由生活性の細菌で、祖先真核生物に取り込まれてからもしばらくは独立した細胞として活動する力を保持していたと考えられている。細菌は利己的な振る舞いとして宿主細胞を内部から殺す仕組みを発達させ、これが後に真核生物の自殺装置として取り込まれたというのが通説である。ゲノム (核) は遺伝情報であると同時に、細胞の生命活動を支える司令塔でもある。おそらく真核生物に取り込まれた細菌は、対立の歴史の中で核を攻撃する仕組みを発達させ、真核生物の支配を試みたのだろう。共生関係が成立した現在もなお両者の利害関係は完全に一致していないと考えられており⁶⁾、利己的遺伝子の観点からすると、原核生物のアポトーシスが完全な利己的行動であるのに対して、真核生物のそれは利他的行動と利己的行動の両要素

を含んでいるように思える。

自殺の生理的役割は真核生物の多様化に伴って特殊化し、それに伴って分子機構の多様性がもたらされたと考えられる。現在区別されている細胞死形態においても、Kerr らの古典的アポトーシスと共通した遺伝子が使われることが知られており、それぞれに独立した細胞死形態と考えるよりも、祖先的なアポトーシス形態を起源にもつ進化形と捉える方が建設的である。また、アポトーシスの本質は寿命や有性生殖のシステムと密接に関係することによって、真核生物の多様性に多大な貢献をした可能性がある。今後、アポトーシス研究を進化の観点から展開するためには、各生物群の祖先種におけるアポトーシスの仕組みが解明される必要がある。

[文献]

- 1) Kerr, J.F. et al. (1972) *Br J Cancer*, 26, 239-257.
- 2) 中西義信 (2005) 第2章 細胞死の種類, 細胞の生死, サイエンス社.
- 3) Gordeeva, A.V. et al. (2004) *Biochemistry*, 69, 1055-1066.
- 4) Davis, M.C. et al. (1992) *Dev Biol.*, 154, 419-432.
- 5) Lorenzo, H.K. et al. (1999) *Cell Death Differ.*, 6, 516-524.
- 6) Lane, N. (2007) 第5部 殺人か自殺か, ミトコンドリアが進化を決めた. みすず書房.