

# おもしろ病理学 —細胞も自殺する—

福島 祥 紘

明倫短期大学 歯科衛生士学科

## Pathology for the Public —Apoptosis. A Cell also kills Itself.—

Masahiro Fukushima

Department of Dental Hygiene and Welfare, Meirin College

### 要旨

ヒトの個体に、病死・他殺の他に自殺があるように、細胞死にも病死の他に、細胞の自殺とも言えるアポトーシスがある。おもしろ病理学 (2) のテーマとして、「死」を選び、個体死と細胞死、自殺とアポトーシスを比較しながら、死のメカニズムを考えることにした。

キーワード：個体死，細胞死，自殺，アポトーシス  
Key words : Somatic death, Cell death, Suicide, Apoptosis

### 1. はじめに

ヒトの個体の死に、病死や他殺の他に、自分の意志で死に至る自殺があるように、実はヒトの構成成分である細胞にも、細胞外からの要因で死滅する「壊死」の他に、細胞自身の遺伝子の命ずるままに自死する現象があることが、最近わかってきた。これを「アポトーシス」と呼んでいる。

この現象は、分子生物学的にも病理学的にも最も新しいホットな研究分野の一つでもあるが、同時に、「死とは何か」という哲学的な命題にとっても刺激的な発見であるように思われる。DNA の発見とその後の研究の展開が、「ヒトが生きる」ことの哲学的な意味づけに極めて深刻な影響を与えたように、細胞自身の中に自死するメカニズムが遺伝子レベルで組みこまれているという事実は、ヒトの個体の自殺の意味について、「ヒトが死ぬ」ということの意味について、哲

学的にも倫理的にも、あるいは宗教的にも、これから大きな影響を与えずにはいられないと思われる。

この公開講座の中では、ヒトの個体死と細胞死を比較しながら、この新しい概念について、やさしく解説すると共に、参加者の中からも、ヒトが自ら死ぬということと、細胞自身が自ら死ぬ現象とを、関連づけながら考えていただけるように、講演をすすめることにしたい。

### 2. ヒトの個体死について

ヒトは生れると必ず死ぬ。喜びの中に成熟していくこと、それ自身が実は死への道と同じであることは実に皮肉な真実である。病気や事故で亡くなることもあれば、はっきりとした病因のないままに老衰死することもあり、自らの意志で生を断つ自殺死もある。

〈ヒトの死はどの位あるのか?〉

1988 年の統計では、日本人の 1 年の死亡者は、約 80 万人。そのうち、癌が 20 万人、心疾患が 16 万人、脳血管障害が 13 万人と、トップスリーは、この数年

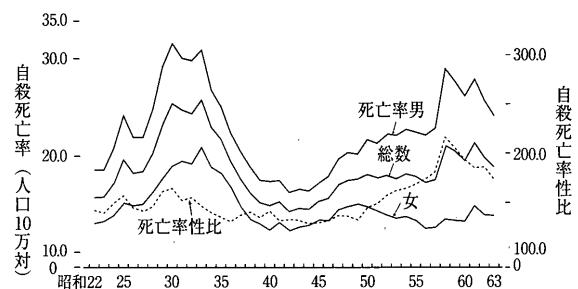


図 1. 自殺死亡率の年次推移 (文献 4 による)

変動がない。

自殺は約2万3千人で、老衰死について第7位となっている。日本では、昭和30年代前半にピークがあり、人口10万人に対する自殺死亡率は26(男性で30を超え、女性で20)と極めて高かったが、一度昭和40年代には15と、しばらく低値を示していた後、昭和56年以降、再び増加をはじめている。第1のピークと第2のピークとでは、明らかな差がある。前者では20代の青年が多かったのに比較して、後者では中高年の自殺が目立っている。心中も少なくない前者に対して、後者では孤独のうちに自己喪失する中高年の寂しい死が痛ましい。

自殺の原因は、病気の苦しみが50%と第1位で、第2位が精神障害の18%となつてはいるが、実際のところは、死の直前は精神的に病的であると考えられ、本当の意味で自分の意志で死を選択するのは極めて少数と思われる。1987年の世界の統計では、この年の自殺死亡率のトップは男女ともに、ハンガリーであり、例えばカトリックの国のイタリアの6倍の数値をしめしている。ちなみに、日本は男で12位(ハンガリーの約 $\frac{1}{3}$ )、女は7位(ハンガリーの $\frac{1}{2}$ )となっている。

興味があるのは、旧東ドイツが男女ともに旧西ドイツの2倍の自殺死亡率があり、社会的要因が(宗教的要因も加えて)極めて大きな要素となっていることだ。ヒトの個体を自殺に追いこむ精神的・心理的要素が、ヒトの個体の集団である社会そのものの動きや軋轢と密接に連らなっているのは、おそらく、細胞とその集団であるヒトの個体との関係と似ている筈であるが、実は、この点については未だよくわかってはいない。(ヒトの個体の死とは、何なのか?)

ヒトが死亡したと判定されている時が、実はヒトの全ての細胞の死の時ではないという事実は、一般の人には比較的知られていないことである。生から死、死から死後というのは連続した事象の積み重ねであって、どこで死と判定するかという問題は、実は医学的な約束事にすぎないのである。

現行の死亡の判定は、(1)呼吸の停止、(2)心拍動の停止、(3)中枢神経系の機能停止(脳波の平坦化)で

あって、死の3徴候(心臓死)と呼ばれているが、実はこの死の時にあっても、例えば皮膚の細胞は確実に生きているし、多くの臓器も適当な環境に移せば生きつづけることができるのである。つまり、ヒトの個体死は、ヒトの全細胞死ではないのである。勿論、死と判定された時点からの細胞の変化は、確実に死への道にあり、そのまゝの状態では元に戻ることはない不可逆的な変化であることは実証されているが。

しかし、この死の判定と全細胞死とのタイムラグの存在が、臓器移植などにおける極めて人間的な懊悩を生みだすことになる。

ここに、脳死の問題が社会問題となる鍵があるのである。

〈脳死とは何なのか? 植物状態と同じなのか? 心臓死とは、どこが違うのか?〉

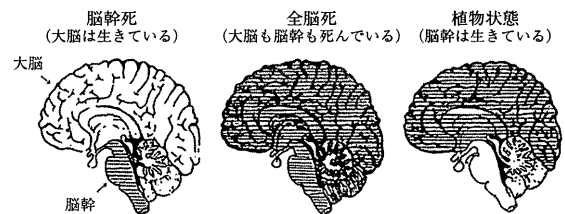


図3. 脳死と植物状態(文献4による)  
(横線部が死亡)

脳死というのは、一見植物状態に似ているが、医学的には全く異なっている。この差は、脳幹という言葉をもっと知らないことには理解できないので、まず脳幹について説明を加えよう。

脳幹というのは、脳の大部分をしめる大脳と脊髄の間にあって、運動を司る小脳の前であり、身体の中の反射などの中枢の存在する最も大切な部分なのである。専門的には、中枢と橋、それに延髄から成り立っており、その機能は、聴覚・視覚反射中枢、呼吸中枢、意識や睡眠の調節、心臓・血管中枢、嚥下や咳の中枢、血液中の $\text{pH} \cdot \text{O}_2 \cdot \text{CO}_2$ の調節センターなどがあって、ヒトが生きてゆく為の基本的条件はすべて、脳幹に存在していると言えるのである。実は脳幹が死ぬと、すべての構成細胞は時間の差はあるものの、例外なく、必ず死に至る不可逆性を持っているのである。

実は、脳死というのは、この脳幹の死を指しているのであって、植物状態というのは、この部分が生きている。従って、植物状態の時には、意識もなく、手足を動かすこともできなくとも、脳幹反射は残っているのだ。しかし、脳死状態になると、たとえ、心臓が動き、顔色もよく、死んでいるようには見えなくとも、脳幹反射はすべて消失しており、人工呼吸器をはずせば、不可逆的に心臓死(死の三徴候)をみたとす方向へ動き出してしまふ。

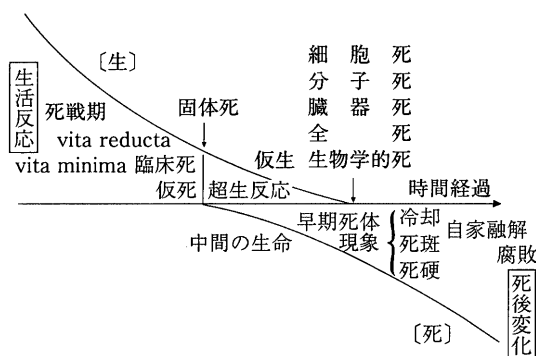


図2. 生から死後への経過(文献4による)

表 1. 厚生省基準による脳死判定 (文献4による)

<p>(1) 深昏迷 Ⅲ-3方式では300, グラスゴー・コーマ・スケールで3でなければならない。顔面の疼痛刺激に対する反応があてはならない</p> <p>(2) 自発呼吸の消失 人工呼吸器をはずして自発呼吸の有無をみる検査 (無呼吸テスト) は必須である</p> <p>(3) 瞳孔 瞳孔固定し、瞳孔径は左右とも4mm以上</p> <p>(4) 脳幹反射の消失 (a) 対光反射の消失 (b) 角膜反射の消失 (c) 毛様体反射の消失 (d) 眼球頭反射の消失 (人形の目現象) (e) 前庭反射の消失 (温度試験) (f) 咽頭反射の消失 (g) 咳反射の消失 自発運動・除脳硬直・去皮質硬直, けいれんがみられれば脳死ではない</p> <p>(5) 平坦脳波</p> <p>(6) 時間的経過 上記(1)~(5)の条件が満たされた後6時間経過をみて変化がないことを確認する 二次性脳障害, 6歳以上の小児では, それ以上の観察期間をおく</p>	<p>① Ⅲ-3方式では300, 刺激に対して覚せいしない状態, 痛み刺激に反応しない</p> <p>② グラスゴー・コーマ・スケールで3, 開眼・発語・運動機能なし</p> <p>無呼吸テスト ① 検査前に100%酸素で10分間人工呼吸をする ② 動脈血炭素ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) が少なくとも40mmHgであることを確かめる (一般に人工呼吸中のPaCO<sub>2</sub>は30mmHg以下のことが多いので, PaCO<sub>2</sub>を上昇させるには呼吸回数を減らすか, 人工呼吸中止5分前に5%炭酸ガスを吸気中に加える) ③ 次の10分間人工呼吸を中止する。この間6ℓ/minの100%酸素を気管内チューブを介して流す</p> <p>脳波検査法 上記の(1)~(4)の項目がすべて揃った場合に, 正しい技術基準を守り, 脳波が平坦であることを確認する。最低4導出で, 30分間にわたり記録する</p>
---	--

日本では、臓器移植法によって、臓器移植を前提とした場合に限って、脳死をヒトの死と認めることになった。移植を前提にしている為に、その脳死判定の時間が極めて微妙な問題となり、その判定の手順について、昨年来の報道でも問題になっている。つまり、脳死は不可逆的なヒトの死であることは医学的に承認されているが、その手順と死の判定時間は、医学的基礎の上にあることではあっても、実は法律の問題となっていることが、事を微妙にしているのである。

### 3. 細胞の死

以上のように、ヒトの個体死には、社会的要因を含めて極めて多彩な要因があるが、それでは、ヒトの個体死の基本である細胞死はどうしておこるのか、その話題に進もう。

実は、つい最近まで、細胞の死は「壊死」(ネクローシス) という概念しか存在しなかった。「壊死」(ネ

クローシス) は、生体の中におこる細胞死と病理学的に定義されていたのだが、現在は、細胞の内外からの原因による細胞の病死 (いわば、細胞の「他殺」) と考えられるように狭く定義づけられるようになった。例えば、酸素不足が組織におこると (これも動脈の閉塞などによって、血液ことに赤血球が細胞の近くに集まらなると、細胞は呼吸することができなくなる) 細胞質に膨化がおこり、ミトコンドリア (酸素を材料にしてエネルギーを産生する) などの細胞内小器官の膨化などの変化がおこり、最終的には細胞膜が破壊されるのである。

ところが、アポトーシスと呼ばれる細胞の自殺は形態学的に全く異なった変化を示す。つまり、ネクローシスでは細胞質に変化がおきるのに対して、アポトーシスでは核に明らかな変化がおこり、核の主成分であるDNAが断片化して、最終的には、断片化されたDNAを含む多数の細胞の断片 (アポトーシス小体という) にと分断されるのである。

ネクローシスの時には、死んだ細胞の周囲には炎症が起って、白血球や大食細胞 (マクロファージ) により処理され、炎症がひどい時には、線維化が起こることもある。しかしアポトーシスでは、炎症反応はおこらない。周囲に迷惑をかけない「綺麗な死に際」なのである。自殺した細胞の断片は、直ちに、周囲の細胞にとりこまれる (貪食される) だけなのである。

このような細胞の自殺は、1972年にスコットランドの病理学者 F. R. Kerr 博士によって提唱されたのだが、その後10年以上、殆んどその研究は無視されてきたというのが本当のところなのである。

それが何故、ここ数年の急速な研究の増加に結びついたかという、この細胞の自殺が遺伝子にプログラ

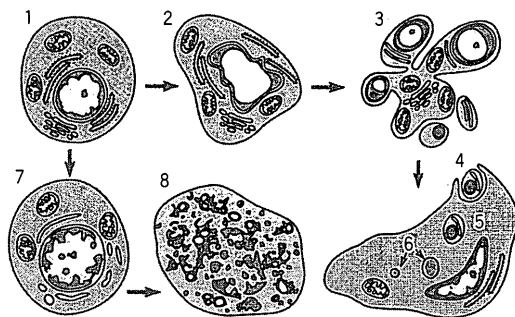


図 4. アポトーシスとネクローシス

- 1) 正常細胞
- 2) ~ 3) アポトーシスとアポトーシス小体の形成
- 4) ~ 6) 小体の貪食
- 7) ~ 8) ネクローシス (細胞融解) (文献2による)

ムされていること、そしてアポトーシスをおこす遺伝子そのものがわかりかけてきたことと無関係ではない。

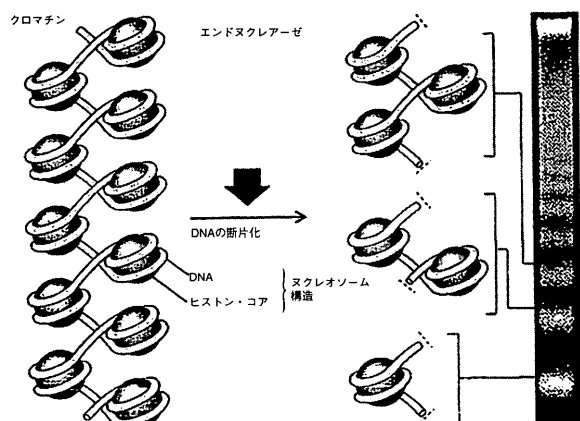


図5. DNA切断とはしご構造（右端）  
アポトーシスをおこすと、DNAがスクレオソーム単位で切断される。この電気泳動像では（右端）、はしご構造がみられる。（文献1による）

Kerr 博士達の形態学的研究の後に、生化学的機構の研究がはじまった。殊に、アポトーシスにおける核の断片化やDNAの断片化が実は、約180塩基対の整数倍の長さのバンドが「はしご構造(ladder structure)」を示してきれいに配列される現象であることが判明するに及んで、しかも、この切断がスクレオソーム（ヒストン蛋白をコアとしてDNAの糸が2回巻きついている分子形態をとる）単位で、同じ接合部分（リンカーという）でおこなっていることがわかった、これは同じ酵素（エンドヌクレアーゼ）の働きによることから、何らかの遺伝子の発現によって起きていることが示唆されたのである。

事実、実験的に誘発されたアポトーシスはRNA合成阻害剤やタンパク質合成阻害剤で完全に抑制されることがわかっている。

遺伝子レベルの研究は、線虫（*C. elegans*）ではじまった。線虫は体が透明で、すべての細胞の発生過程で解明されているすぐれた実験動物であるが、その発生過程で1090個の細胞のうち、特定の131個の細胞がどの個体でもスケジュール通りに死滅することで知られている。

1986年になって、はじめて実際にアポトーシスを線虫におこす遺伝子が判明し（H. R. ホルヴィツ等）、ced 3とced 4と命名された（cedはcell deathの頭文字である）。さらに、これらの遺伝子を抑制する遺伝子（ced 9）が発見され、これが哺乳類のガン原遺伝子bcl-2と同類であることがわかった、研究者の興味はさらに増加し、多くの研究者をひきよせることになったのである。

その結果、アポトーシスを誘発する遺伝子も報告が相次ぎ、c-myc, p-53もアポトーシスを誘導することがわかった。どちらも、有名なガン遺伝子とガン抑制遺伝子であり、細胞を自殺にみちびく遺伝子やその抑制の遺伝子が一方では、がんを形成する事にかかわっていることが、重要な点である。

さらにヒトの細胞にアポトーシスを誘導するFas遺伝子が見つかった。これは、腫瘍壊死因子（TNF）レセプター・ファミリーに属していて、これらがHIV（エイズウイルス）やヘルペス・ウイルス、アデノ・ウイルスなどに感染した細胞の死をひきおこす因子であることがわかったのだ。

つまり、エイズの細胞死はアポトーシスだったのである。

こうして、細胞の自殺をひきおこす遺伝子レベルのメカニズムは、その経路の中に入ってくるウイルスや遺伝子異常によって、単なる自殺ではなく、病死の過程の中に利用される等、複雑な生体系に関係してくることとなったのである。一方、細胞の自殺を抑制することが、逆に細胞の不死化やがん化の方向にむかうことが推測され、今や、アポトーシスの研究が医学的には最大のホットなテーマとなってきたわけである。実はこのアポトーシスは色々な分野でも見られることがわかってきた。（表2）

表2. アポトーシスとされている細胞の死（文献1による）

正常の細胞交代	胸腺皮質・小腸・肝臓・表皮の細胞交代
発生過程での細胞死	形態形成・変態・神経系成立の時の細胞死
ホルモン関与の細胞死	副腎ホルモンによる胸腺細胞の死、 副腎皮質刺激ホルモンの除去による副腎細胞の死
細胞性免疫	キラーT細胞・ナチュラルキラー細胞の攻撃による細胞死
生理活性物質が関与するもの	神経成長因子の除去による神経細胞の死、 腫瘍壊死因子による細胞死など
放射線の照射	胸腺細胞など感受性の高い細胞死
疫病	エイズなどウイルス感染を受けた細胞の死、ガン組織内の細胞の消失
薬物・毒物	抗ガン剤・エンドトキシン（細菌毒）などにさらされた細胞
熱	穏和な温熱治療を受けたガン細胞

ヒトが受精卵から60兆個の細胞からなる成人になるまでの発生過程の中で、その途中で実は大量の細胞が死んでいるのである。この細胞死があってはじめて正常な発生が継続するのだが、これは従来programmed cell death（プログラム細胞死）とも呼ばれていたが、これもアポトーシスである。たとえば、歯が形成される過程にも、色々の段階でアポトーシスをおこして消えてゆく細胞は無数にあるのだ。成人となった後にも病気がアポトーシスにからんでくる。アポトーシスが抑制されると、癌や自己免疫疾患、ウ

イルス感染が出現することになる。アポトーシスが増加すると、例えばエイズ、アルツハイマー病などの脳神経変性性疾患、再生不良性貧血の出現が関係してくるのだ。

#### 4. おわりに

さて、ヒト個体死と細胞死、ヒトの自殺と細胞の自殺とを比較しながら、アポトーシスという新しい概念を紹介してきた。

ヒトの個体死やヒトの自殺が、寿命や病気の果てにあるものの他に、ヒトの集合体である社会の中の様々な人間関係と無関係でないように、単純に自殺とみえた細胞のアポトーシスにも遺伝子情報をめぐる細胞の環境との関係が複雑にからんでいることがわかりいただけただろうか。

ヒトの細胞には、生殖細胞と体細胞の2種類がある。後者の細胞は分化したときから、死が運命づけられて

おり、細胞分裂を続けながらも、どこかで死へのスイッチがONになるものと考ええると、細胞内の自死へのメカニズムは細胞の生と密接に関連していることになる。生殖細胞は体細胞とは異なる分裂様式（減数分裂）を持っていて、その遺伝情報を異なる性の生殖細胞と合体することで、次の世代へとある意味では永遠に伝えてゆくことができる。1つの生殖細胞の死は、死なのだろうか、永遠の生なのだろうか？

#### 参考文献

- 1) 山田武,他:アポトーシスの科学,日経サイエンス 6:18-50,1993.
- 2) 三浦正幸,山田武編:アポトーシス (Bio Science),羊土社,1996.
- 3) 山田武,他:アポトーシス—細胞死の機能と機構—日経サイエンス社,1997.
- 4) 吉岡守正,鈴木忠:死の医学・臨床必携,日本プランニングセンター,1993.