

<特集「がん研究・診療を巡る最新トピックス」>

## 細胞死とがん

吉田 達士\*, 山崎 健太, 奥田 司\*

京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学

### Cell Death and Cancer

Tatsushi Yoshida, Kenta Yamasaki and Tsukasa Okuda

*Department of Biochemistry and Molecular Biology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

がん治療において、正常な細胞には影響を与えず、がん細胞にのみ細胞死を誘導して除去することができれば、画期的な治療戦略になると考えられる。細胞の死は、受動的なものばかりではなく、外部からの刺激に応答して能動的に生じるものが多いことが明らかになってきた。細胞死は、細胞の中に既にプログラムされたシグナル経路を用いて遂行されるものであり、近年、その分子機構が詳細に解明されつつある。アポトーシスは非常に良く解析された細胞死機構の一つであるが、がん細胞は巧みにその死から回避しており、また細胞の方もアポトーシスの代替細胞死機構を既に備えていることも明らかにされつつある。ここでは、3つのタイプの細胞死（アポトーシス、オートファジー細胞死、ネクローシス）について、その遂行のための分子機構を紹介し、また、がんとの関わりについて論じる。

キーワード：アポトーシス、オートファジー細胞死、ネクローシス、がん。

#### Abstract

Elimination of cancer cells by induction of cell death without any toxicity to normal cells would be an ideal strategy for cancer treatment. It has been elucidated that cell death occurs as the consequence active but not passive phenomena. Cell death can be performed via a signal transduction programmed in cells the molecular mechanism of which has recently been elucidated in detail. Apoptosis is well analyzed among the cell death types. Cancer cells dexterously escape from apoptosis, nevertheless, these cells retain other types of cell death than apoptosis. In this short review, we discuss three types of cell death, *i.e.*, apoptosis, autophagic cell death and necrosis, in regards to the molecular mechanisms with relation to cancer.

**Key Words:** Apoptosis, Autophagic cell death, Necrosis, Cancer.

---

平成31年2月7日受付 平成31年2月7日受理

\*連絡先 吉田達士 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
yoshida@koto.kpu-m.ac.jp

奥田 司 okuda@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.02.081

## はじめに

がんは不死化した細胞が無限増殖し、生体内の秩序を乱すことによって生じる疾患である。正常な細胞には影響を与えずに、生体内で生じたがん細胞を細胞死によって除去することが望ましい。早期がんにおいては外科的切除が行われるが、進行がんや転移がんでは外科的切除は困難となる。そのような時に、低分子化合物などの分子標的薬等によってがん細胞のみに細胞死を誘導し除去することができれば理想的である。腫瘍を摘出する外科医のメスに対して、組織・臓器の中でがん細胞だけを切り分ける「分子ナイフ」と比喩できるかもしれない。細胞の死は、物理的刺激で生じる受動的なものばかりではなく、外部からの刺激に対して能動的に起きる。この能動的細胞死が重要であることが次第に浮き彫りにされてきている。また、この能動的な細胞死は、細胞の中に既にプログラムされたシグナル経路を用いて遂行されるものであることも明らかにされてきた。このように、近年、その細胞死遂行における分子機構の全容が

詳細に解明されつつある。

細胞死は形態学的特徴から3つのタイプに分類される（タイプI: アポトーシス、タイプII: オートファジー細胞死、タイプIII: ネクローシス<sup>1)2)</sup>。アポトーシスは非常に良く解析された細胞死機構の一つである。がんではアポトーシスに関連する遺伝子に変異が生じ、巧みにその死から回避している。一方で、アポトーシスが起こらなくなった細胞では、オートファジー細胞死やネクローシスといった代替細胞死機構が働くことが明らかにされてきた。

ここでは、各細胞死の誘導のメカニズムを紹介し、その実行因子のがんにおける遺伝子変異・発現変化、およびその遺伝子欠損マウスと発がんについての関係を紹介する。また、その細胞死経路を利用した抗がん剤とその開発状況について論じる。

## 細胞死の種類

細胞死はその形態と分子メカニズムから3タイプに分けられる（タイプI: アポトーシス、タイプII: オートファジー細胞死、タイプIII: ネク

表1 細胞死のタイプ

	タイプI: アポトーシス	タイプII: オートファジー 細胞死	タイプIII: ネクローシス
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>・核凝縮</li> <li>・クロマチン断片化</li> <li>・細胞収縮</li> <li>・食細胞による貪食</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オートファゴソーム出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞小器官の膨潤</li> <li>・小胞出現</li> <li>・細胞内容物の放出</li> </ul>
制御因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Caspase</li> <li>・Bcl-2ファミリー</li> <li>・デスリガンド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Atg因子</li> <li>・ULK1複合体</li> <li>・PI3K</li> </ul>	(ネクロプトーシス) <ul style="list-style-type: none"> <li>・デスリガンド</li> <li>・Rip1,Rip3</li> <li>・MLKL</li> </ul>
阻害剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・zVADfmk</li> <li>・Q-VD-OPh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3-Methyladenine</li> <li>・クロロキン</li> </ul>	(ネクロプトーシス) <ul style="list-style-type: none"> <li>・Necrostatin-1</li> <li>・Necrosulfonamide</li> </ul>

細胞死は3つのタイプ（アポトーシス、オートファジー細胞死、ネクローシス）に分けられる。それぞれの、特徴、制御因子、よく使用される阻害剤についてまとめた。

ローシス) (表1)<sup>1)2)</sup>.

アポトーシスは1972年にKerrによって提唱された細胞死の概念であり<sup>3)</sup>, Apo (off) と ptosis (falling) を合わせた合成語であり, 「枯葉や花びらが散る」様子を表すギリシャ語が語源となっている. しかし, 1990年代後半まではアポトーシスの概念はほとんど受け入れられることはなく, 細胞の死は細胞の崩壊現象「ネクローシス; 壊死」で一括されていた. しかし, 1990年代後半になってアポトーシスの重要性が認識されるようになり, その分子機構が次々に明らかにされた. アポトーシスは表1に示したように細胞が収縮し, 核が凝縮し, クロマチンが断片化する特徴を持つ. また, マクロファージなどの食細胞によって貪食されるため生体内では死細胞がきれいに除去される.

ネクローシスは物理・化学的な損傷によって生じる細胞死とされており, 細胞小器官の膨張や小胞が出現し, 細胞が崩壊し細胞内容物を放出する特徴を有する. 近年, アポトーシスが起

こらない条件下でネクローシスの形態を持つ細胞死を誘導できることが明らかとなり, ネクロプトーシスと名付けられた (ネクロトーシスとも呼ぶ)<sup>4)</sup>. ネクロプトーシスもアポトーシス同様に, 細胞内にプログラムされた制御因子の反応によって実行されている. ネクローシスは, まだ複数種類の細胞死の総称であると考えられるが, ここでは, 解析の進んでいるネクロプトーシスについて述べる.

オートファジーは細胞内の不要物を浄化する自食作用であるが, アポトーシスが起こらない条件下でDNAダメージを与えると, オートファジーが亢進してオートファジー依存的な細胞死が起こることが明らかにされた<sup>5)</sup>.

## タイプI; アポトーシス

### 1. アポトーシスの誘導機構

アポトーシスは最も解析が進んでいる細胞死の形式であり, タンパク分解酵素Caspaseがカスケード式に活性化することによって遂行され

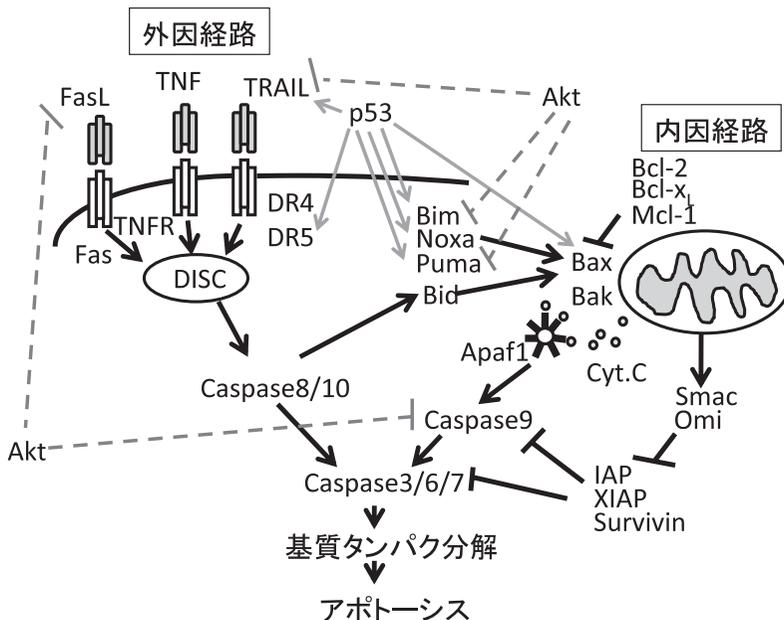


図1 アポトーシスのシグナル経路

アポトーシスは外因経路と内因経路の2つがある. 共にCaspaseを活性化させ, 基質タンパクを切断して細胞死を誘導する.

る (図1). アポトーシス経路には内因経路 (Intrinsic pathway) と外因経路 (Extrinsic pathway) の2つがある<sup>67)</sup>.

内因経路では細胞死誘導刺激がミトコンドリアを介して実行される. 細胞死刺激が伝わると, ミトコンドリア外膜の膜透過性が上昇し, ミトコンドリアから細胞質へCytochrome Cが放出される. Cytochrome CはApoptosis protease activating factor-1 (Apaf1) と会合し, Caspase-9を活性化する<sup>8)</sup>. Caspase-9は下流のCaspase-3/6/7を切断して活性化し, Caspase-3/6/7が基質タンパク質を切断することによってアポトーシスが実行される. ミトコンドリアでの膜透過性の変化はB cell Leukemia gene-2 (Bcl-2) ファミリーによって制御されており, アポトーシス促進因子としてBax, Bak, アポトーシス抑制因子としてBcl-2, Bcl-x<sub>L</sub>, Mcl-1が存在する<sup>9)</sup>. また, Bcl-2ファミリーメンバーのうち, BH3ドメインだけを持つBH3 onlyタンパク (Bim, Bid, Bad, Noxa, Puma) がある. これらのBH3 onlyタンパクはBaxと結合して構造変化を誘導したり, 抗アポトーシスメンバーのBcl-2と結合してアポトーシス抑制効果を打ち消すことでアポトーシスを誘導する. また, アポトーシス刺激がミトコンドリアに伝わると, Cytochrome cだけでなくSecond mitochondria-derived activator of caspase (Smac) (またの名をDiablo) やOmiも放出される<sup>10)</sup>. 細胞内には内在性のCaspase阻害タンパクであるInhibitor of Apoptosis (IAP) ファミリータンパク群が存在する. IAPファミリータンパクにはcIAP-1, cIAP-2, XIAP, Survivinがある<sup>11)</sup>. SmacとOmiはIAPファミリータンパクと結合して阻害することで, アポトーシスを活性化する.

外因経路では, 細胞膜に存在する膜貫通型受容体Fas, Tumor-necrosis factor receptor (TNFR), Death receptor (DR) 4とDR5が存在し, それぞれの特異的リガンドFas ligand (FasL), TNF, TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) が結合することでアポトーシスを誘導する. 受容体にリガンドが結合すると, 受容体の細胞内ドメインにPro-caspase-8とアダプター

タンパク (FAD, TRADD) が結合し, Death-inducing signaling complex (DISC) が形成される<sup>12)</sup>. そして, Caspase-8は活性型となり, 下流のCaspase-3/6/7を活性化させることでアポトーシスを誘導する. 外因経路でもミトコンドリアを介してアポトーシス誘導をすることがあり, その際にはCaspase-8がBH3 onlyタンパクのBidを切断し, 切断されたtruncated Bid (tBid) がBaxとBakを活性化させることによってアポトーシス誘導を行う<sup>13)14)</sup>.

## 2. アポトーシスとがん

アポトーシスに関連する遺伝子の変異および発現異常は, 発がんへつながる. *Bim*<sup>-/-</sup>マウスは糸球体腎炎と自己抗体産生による自己免疫疾患を呈するが<sup>15)</sup>, *Bim*<sup>-/-</sup>;*Puma*<sup>-/-</sup>ダブル欠損マウスではリンパ腫を発症する<sup>16)</sup>. *Bax*<sup>-/-</sup>または*Bak*<sup>-/-</sup>の単独の欠損マウスでは顕著な表現型異常は認められないが<sup>17)18)</sup>, *Bax*<sup>-/-</sup>;*Bak*<sup>-/-</sup>ダブル欠損マウスではリンパ節腫脹, 自己免疫疾患とともにリンパ腫を生じる<sup>19)20)</sup>. *Bad*欠損マウスは正常に発生するが, B細胞白血病を発症し<sup>21)</sup>, *Bid*欠損マウスは骨髄単球性白血病を発症する<sup>22)</sup>. 外因経路の*Trail*<sup>-/-</sup>欠損マウスもリンパ腫を発症する<sup>23)</sup>.

ヒトがんにおいては, *Bcl-2* 遺伝子異常が見られる. *Bcl-2* 遺伝子はヒト濾胞性リンパ腫のt(14;18) 転座点近傍に位置する癌遺伝子としてクローニングされた<sup>24)</sup>. 転座により, 免疫グロブリン重鎖の遺伝子座と並置し, 発現が亢進している. *Bcl-2* 遺伝子の増幅がびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫<sup>25)</sup> や小細胞肺癌<sup>26)</sup> で見られる. また, 大部分のCLLではmiRNAの脱抑制によって*Bcl-2*の発現が亢進している<sup>27)</sup>. 3,131のがんサンプルからsomatic copy-number alterations (SCANs) を解析したデータでは, *Bcl-X* と*Mcl-1* 遺伝子の領域に増幅が見られている<sup>28)</sup>. *Bcl-X<sub>L</sub>*の発現は, 神経芽腫<sup>29)</sup>, 乳がん<sup>30)</sup>, 胃がん<sup>31)</sup>, 大腸がん<sup>32)</sup>, 肝がん<sup>33)</sup>, 前立腺がん<sup>34)</sup> で上昇している.

アポトーシス促進型の*Bcl-2* ファミリーでは, *Bax* 遺伝子のフレームシフト変異が大腸がんで見られ<sup>35)</sup>, 機能喪失変異が造血器腫瘍で見られる<sup>36)</sup>. *Bim* のホモ接合欠失がマントル細胞リン

パ腫の20%以上で見られる<sup>37)</sup>。 *Bim*と*Puma*はバーキットリンパ腫でエピジェネティックな発現抑制を受けている<sup>38)39)</sup>。 The Cancer Genome Atlas (TCGA) における頭頸部がんの解析では、

Caspase-8で優位に変異が認められ、FADDとIAPに遺伝子増幅と過剰発現が見られている<sup>40)</sup>。 p53は約半数以上のがんにおいて変異失活が認められる重要ながん抑制遺伝子である。 p53は

表2 臨床試験が行われているアポトーシス制御抗がん剤

臨床試験が行われているBH-3 mimetics

化合物名	別名	標的分子	単剤/併用	がん種	Phase	
ABT-263	Navitoclax	Bcl-2, Bcl-X <sub>L</sub> , Bcl-W	単剤	慢性リンパ性白血病	I/II	
				皮膚T細胞リンパ腫	I/II	
				濾胞性リンパ腫	I/II	
				インドレント リンパ腫	I/II	
				マントル細胞リンパ腫	I/II	
				非ホジキンリンパ腫	I/II	
				末梢性T細胞リンパ腫	I/II	
				化学療法と併用	前立腺がん	II
					大腸がん	I/II
					メラノーマ	I/II
			非小細胞肺がん		I/II	
			膵がん		I/II	
			腎がん		I/II	
			皮膚がん		I/II	
			小細胞肺がん		I/II	
			慢性リンパ性白血病		I	
			びまん性大細胞型B細胞リンパ腫		I	
			濾胞性リンパ腫	I		
			肝がん	I		
			ホジキンリンパ腫	I		
非ホジキンリンパ腫	I					
リンパ芽球性リンパ腫	I					
ABT-199	Venetoclax	Bcl-2	単剤	慢性リンパ性白血病	III	
				急性骨髄性白血病	I/II	
				びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	I	
				濾胞性リンパ腫	I	
				マントル細胞リンパ腫	I	
				多発性骨髄腫	I	
			非ホジキンリンパ腫	I		
			化学療法と併用	慢性リンパ性白血病	III	
				B細胞非ホジキンリンパ腫	I/II	
				びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	I/II	
				濾胞性リンパ腫	II	
				非ホジキンリンパ腫	II	
S-055746	なし	Bcl-2	単剤	骨髄異形成を含む造血器腫瘍	I	
PNT-2258	なし	Bcl-2	単剤	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	II	
				濾胞性リンパ腫	II	
				非ホジキンリンパ腫	II	

## 臨床試験が行われているIAP阻害剤

化合物名	単剤/併用	がん種	Phase
AT-406/Debio-1143	単剤 シスプラチン 放射線	固形腫瘍 非小細胞肺癌	I I/II
GDC-0917/CUDC-427	単剤	固形腫瘍	I
GDC-0152	単剤	固形腫瘍	I/II
HGS-1029/AEG-40826	単剤	固形腫瘍	I
ASTX-660	単剤	固形腫瘍	I/II

## 臨床試験が行われているSMAC mimetics

化合物名	単剤/併用	がん種	Phase
LCL-161	単剤 パクリタキセル	固形腫瘍 固形腫瘍	I I
Birinapant	単剤 化学療法	固形腫瘍 固形腫瘍	I I/II

## 臨床試験が行われているTRAIL-R agonistic抗体

化合物名	単剤/併用	がん種	Phase
Mapatumumab (HGS-ETR1)	Sorafenib	肝がん	II
Conatumumab (AMG-655)	FOLFOX6, Ganitumab, Bevacizumab	固形腫瘍	II
Tigatuzumab (CS-1008)	Abraxane	乳がん	II
DS-8273a	Nivolumab	大腸がん メラノーマ	I I

アポトーシスを誘導することによって、がんを治療する薬剤が開発されている。BH3 mimetic, IAP阻害剤, SMAC mimetic, TRAIL受容体 (TRAIL-R) のagonistic抗体の臨床試験についてまとめた。

DNA障害が起きると細胞にアポトーシスを誘導し発がんを抑制している。p53は外因経路のTRAILおよびその受容体DR5や<sup>41)42)</sup>、内因経路のBax, Bim, Noxa, Pumaの発現を促進してアポトーシスを誘導しており<sup>43)</sup>、p53に変異を持つがんではこれらの遺伝子の発現が低下することでアポトーシス耐性になっている。また、がんでは活性化しているAktはBH3 onlyタンパクのBadとCaspase-9をリン酸化して失活させ、アポ

トーシスを阻害している<sup>44)</sup>。更に、Aktは転写因子FoxOをリン酸化して失活させ、その結果、Bim, Puma, FasL, TRAILの発現を抑制している<sup>44)45)</sup>。

## 3. アポトーシスと抗がん薬

アポトーシスを誘導する分子を標的とした抗がん剤の開発が進められている。表2に開発中の薬剤情報をまとめた。

Anti-apoptosisの働きを持つBcl-2の阻害剤が

抗腫瘍薬として開発されている。初期の頃は、Bcl-2のアンチセンスオリゴヌクレオチドG3139 (Genasense) が開発され臨床試験が行われていたが<sup>46)</sup>、その効果はBcl-2発現抑制よりインターフェロンを誘導することに依存していることが判明したため<sup>47)</sup>、承認されるまでの効果は得られなかった。次に、Bcl-2はBaxのBH3 domainと結合していることからBH3 domainを模倣したBH3 mimetic分子の開発が進められている。ABT-263 (Navitoclax) は慢性リンパ性白血病に対して優位な効果を示した<sup>48)49)</sup>。ABT-263は血小板産生に必要なBcl-Xの阻害効果もあり、血小板減少症のため使用濃度の制限がされた。そして、Bcl-2選択的な阻害剤ABT-199 (Venetoclax) 開発された<sup>50)</sup>。ABT-199は慢性リンパ性白血病に対してPhase III試験が行われ<sup>51)</sup>、FDAに承認されている。

他に、Caspaseの阻害因子IAPを阻害する薬剤や、IAP阻害因子Smacのmimeticも開発され臨床試験が行われている<sup>52)</sup>。また、デスリガンドTRAILの受容体を活性化する抗体と他剤との併用投与について、Phase IやIIスタディーが行われている<sup>53)</sup>。

以上のように、多くのがん細胞は共通してアポトーシス経路に異常を持ち、細胞死から免れている。その異常経路を制御することが、がん治療の一つの糸口になっている。また、アポトーシスが阻害されていても、次に述べる他のタイプの細胞死経路を活性化することによって、がん細胞死を誘導する戦略も考えられる。

## タイプII; オートファジー細胞死

### 1. オートファジーの制御機構

オートファジーは、タンパク等の細胞質含有物や細胞小器官を分解するためにリソソームへ運ぶシステムである<sup>54)</sup>。オートファジーの誘導は、細胞質に隔離膜 (Isolation membrane) と呼ばれるカップ型の膜が形成されるところから始まる (図2A)。この膜が拡張してオートファゴソームと呼ばれる二重膜で囲まれた構造を形成して基質をとり囲む。続いて外膜がリソソームと融合してオートリソソームを形成し、内容

物を分解する。

オートファジー誘導の分子機構はyeastからヒトにいたるまで進化的によく保存されている。最初にオートファジー欠損yeast変異体からオートファジー実行因子が同定され、次にその哺乳動物ホモログの解析によってオートファジーの分子機構が解明されてきた。オートファジーはyeastからヒトにわたるまで進化的によく保存された30種以上のタンパク群 (Atg) によって遂行される<sup>55)</sup>。Unc-51 like autophagy activating kinase (ULK) 複合体がオートファジー開始の必須の役割を担い、栄養飢餓やDNA損傷刺激を下流のAtgタンパクへ伝える。ULKはyeast Atg1の哺乳動物ホモログでセリン/スレオニンキナーゼ活性を持つ<sup>56)</sup>。Beclin1はクラスIII Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) であるvacuolar protein sorting 34 (Vps34) と共にタンパク複合体を形成し、隔離膜を新生する役割を担う<sup>57)</sup>。ユビキチン様タンパクAtg12はAtg5に共有結合し、Atg12-Atg5結合体はmicrotubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) にphosphatidylethanolamine (PE) 結合を促進して細胞質型LC3-Iから膜結合型LC3-IIへ変換させてオートファジー膜に結合する<sup>58)</sup>。p62/SQSTM1はユビキチン化されたタンパクをLC3-IIへ運び、輸送されたタンパクはオートファゴソームの中に取り込まれる。オートファゴソームはリソソームと融合してオートリソソームになり、運ばれたタンパクをリソソーム内に存在するプロテアーゼで分解する。

オートファジーは、細胞内で不要になったタンパクやミトコンドリアなどの細胞内小器官を分解し、エネルギー供給源として働く一方で、アポトーシスが働かなくなった際の代替細胞死を誘導する。内因経路のアポトーシス誘導を担う*Bax*と*Bak*両方の欠損マウス (*Bax*<sup>-/-</sup>;*Bak*<sup>-/-</sup>) 由来の線維芽細胞にエトポシドを投与するとアポトーシスが起こらない代わりに、オートファジー細胞死が誘導される<sup>5)</sup>。また、この時にJNK活性が上昇するが、この活性もオートファジー細胞死に必要である<sup>59)</sup>。また、様々ながん細胞において、抗がん剤などの低分子化合物の投与

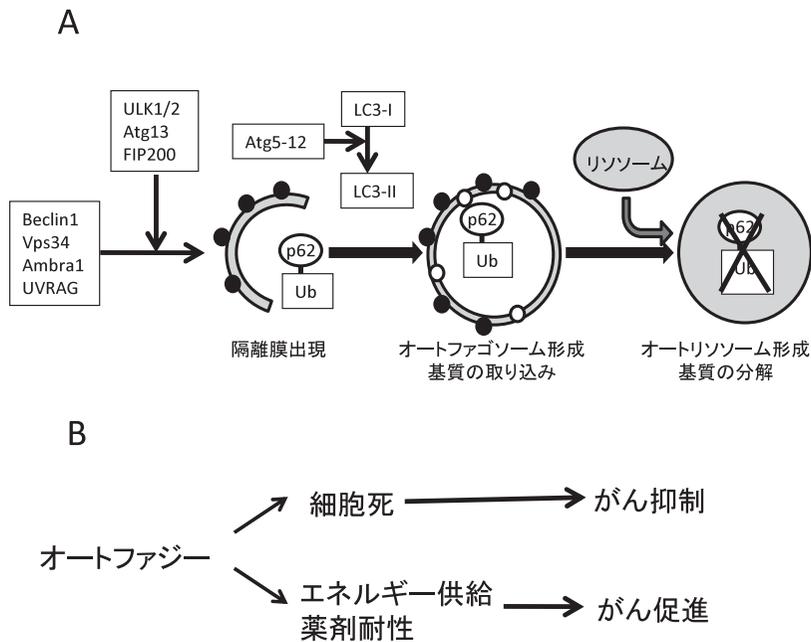


図2 オートファジー細胞死のシグナル経路

(A) オートファジーでは、細胞死に出現した隔離膜が拡張してオートファゴソームを形成して基質タンパクおよび細胞小器官を取り囲む。オートファゴソームはリソソームと融合してオートリソソームになり、リソソーム内の酵素を用いて基質を分解する。基質タンパクはユビキチン化 (Ub) されて p62 によって運ばれる。

(B) オートファジーが細胞死を誘導すれば、がん抑制に働くが、一方、がん細胞にエネルギーを供給したり、抗がん剤耐性を生み出す時はがん促進に働く。がん治療においては、諸刃の剣である。

によってオートファジー細胞死を誘導することができる<sup>60)</sup>。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) は、肝がんや子宮頸がんにおいてオートファジー細胞死を誘導する<sup>61)62)</sup>。また、BH3ドメインを持つ Bcl-2 や Bcl-X は Beclin1 に結合してオートファジーを阻害しているので、BH3 mimetic の Obatoclax や Gossypol は急性骨髄性白血病<sup>63)</sup>、大腸がん<sup>64)</sup>、膵がん<sup>65)</sup>、前立腺がん<sup>66)</sup>などの細胞にオートファジー細胞死を誘導する。ポリフェノールの Resveratrol や Betulinic acid もがん細胞にオートファジー細胞死を誘導する<sup>67)68)</sup>。

## 2. オートファジーとがん

Beclin1 はがん抑制遺伝子であることが提唱され<sup>69)</sup>、Beclin1 遺伝子のヘテロ欠損マウスは肝が

ん、肺がん、リンパ腫を発症する傾向がある<sup>70)71)</sup>。また、ヒト乳癌、卵巣がん、前立腺がんにおいて Beclin1 遺伝子の片アレル喪失が認められる<sup>69)</sup>。更に、Beclin1 の過剰発現によって、腫瘍発生を阻害することができる<sup>72)</sup>。また、Atg5 遺伝子のモザイク欠損マウスおよび肝臓特異的 Atg7 欠損マウスで肝腫瘍が形成される<sup>73)74)</sup>。

ヒト骨髄腫で Atg5 遺伝子の機能喪失変異が見られ<sup>75)</sup>、またグリオブラストーマでは Lc3 遺伝子の機能喪失変異が認められる<sup>76)</sup>。これらのことからオートファジーは発がん抑制作用を有すると考えられている。

オートファジー喪失による発がんメカニズムとしては、次のように提唱されている。オートファジーが阻害されると基質である p62 が蓄積

しNF- $\kappa$ B活性を促進する<sup>77)</sup>。または、蓄積したp62がKeap1とNrf1の結合を阻害し、転写因子であるNrf1の活性を促進することが原因とであると提唱されている。実際に、肝臓特異的*Atg7*欠損マウスと*p62*欠損マウスを掛け合わせると*Atg7*欠損による肝がん発症を抑制できることが示されている<sup>73)</sup>。また、先述したオートファジー細胞死の喪失も発がんに寄与することが提唱されている。

一方で、オートファジーが発がんとはがん増殖維持に働いているという報告もある。*Kras*<sup>G12D</sup>もしくは*Kras*<sup>G12D</sup> + *p53*欠損肺がん発症モデルに*Atg7*欠損させたマウスを掛け合わせると肺がん細胞の増殖を抑制し、がん部位でアポトーシスと免疫反応の促進が認められ、更に生存率も上昇した<sup>77)</sup>。*Atg5*欠損マウスとの掛け合わせにおいても同様の結果が見られている<sup>78)</sup>。*Kras*<sup>G12D</sup> + *p53*ヘテロ欠損膵臓がん発症モデルと*Atg5*欠損マウスとの掛け合わせでは膵上皮内腫瘍を促進する膵管腺がんへの進行を抑制し生存期間を延長する<sup>79)</sup>。*Braf*<sup>V600E</sup> + *Pten*欠損メラノーマ発がんモデルと*Atg7*欠損マウスとの掛け合わせはメラノーマ発症と増殖を減弱させ生存期間を延長する<sup>80)</sup>。*Apc1*ヘテロ欠損腸管上皮がんモデルと*Atg7*欠損マウスとの掛け合わせは発がんを抑制する<sup>81)</sup>。このように、種々の発がんマウスモデルにおいてはオートファジーはがん促進の作用を持つことが示されている。その分子メカニズムとしては、がん細胞がオートファジー依存的に産生されるアミノ酸を代謝に用いることによって、がんの増殖維持をすること<sup>82)</sup>、また、オートファジーが、がん誘導性炎症を抑制しがん細胞の生存を促進する<sup>83)</sup>、などが提唱されている。

The Cancer Genome Atlas (TCGA)におけるゲノムワイドな変異解析では、コアとなるオートファジー機構のタンパクをコードする遺伝子に高頻度に変異が入ることはなく。*FIP200*, *ULK4*, *Atg7*に少数、しかも限られたがん種にしか変異は認められなかった<sup>84)</sup>。先に述べた*Becn1*変異に関しては、*Becn1*遺伝子近傍に*Brca1*遺伝子が存在し、*Becn1*変異は*Brca1*変異

と共にしか見られないことから、ドライバー変異は*Brca1*であることが示唆されている<sup>85)</sup>。これらの大規模な解析から、ヒトがんにおいてオートファジー機構は変異から免れていることが伺える。

ヒトがんのトランスクリプトーム解析では、*Atg*遺伝子群の発現に大きな差は認められず、遺伝子変異同様に発現レベルでもオートファジー機構はがん維持されていることが示されている<sup>84)</sup>。

以上のように、オートファジー細胞死はアポトーシスの代替経路になる。しかしながら、オートファジーはがん細胞に細胞死を誘導するときには、がん抑制機能を持つが、エネルギー供給や薬剤耐性を生み出すときにはがん促進・維持の働きを持つ「両刃の剣」である(図2B)。いかに、オートファジーを細胞死の方へ誘導できるかということが、オートファジー細胞死をがん治療に結び付けるためには重要である。

## タイプIII; ネクローシス

### 1. ネクローシスの制御機構

ネクローシスは物理・化学的な損傷によって生じる細胞死形態であると考えられていたが、近年、アポトーシス同様に特異的遺伝子産物の働きによってプログラム化されたネクローシス形態を呈する細胞死が報告されている。このような細胞死にはCypD依存的ネクローシス、フェロトーシス、パイロトーシスなどがあるが<sup>86)</sup>、ここではシグナル経路がよく解明されがんと関わりについても解析されつつあるネクロプトーシスについて紹介する(図3)。

ネクロプトーシスは特にアポトーシスが阻害された条件下で、TNF, FasL, TRAILなどのデスリガンドによって誘導される。リガンドが受容体に結合すると、TNFR-associated death domain (TRADD), TNF receptor-associated factor (TRAF) 2, TRAF5, cIAPとReceptor-interacting protein (RIP) 1が集合し、タンパク複合体を形成する<sup>87)</sup>。RIP1はcIAPによってLys63結合型ユビキチン化を受けている。また、アポトーシスが起きる条件下ではCaspase-8に

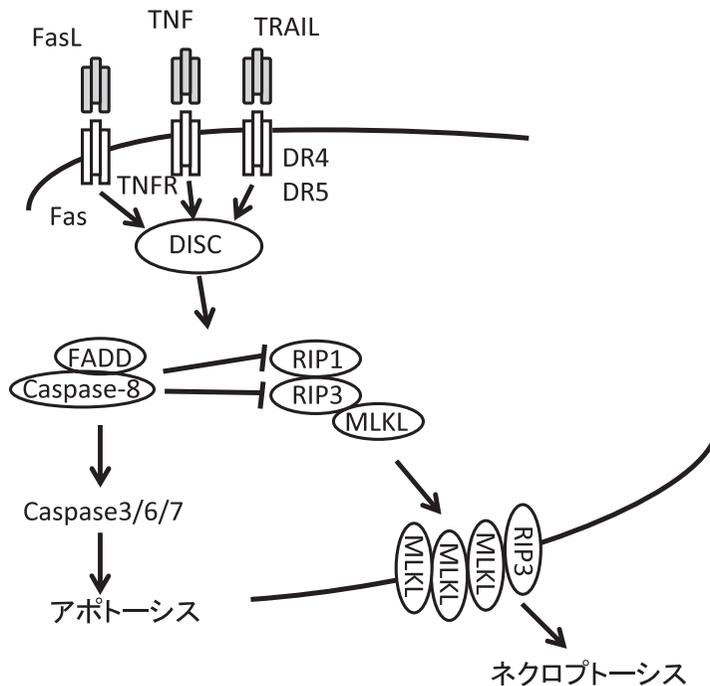


図3 ネクロプトーシスのシグナル経路

ネクロプトーシスはデスリガンドによって行われる。デスリガンドは本来アポトーシスを誘導する機能を持ち、Caspaseが活性化するとネクロプトーシス誘導に必要なRIP1とRIP3を分解してネクロプトーシスを阻害している。Caspaseが働かない条件下では、細胞死はアポトーシスからネクロプトーシスへスイッチが入り替わり、MLKLが活性化して細胞膜の透過性を上昇させることによってネクロプトーシスを引き起こす。

よってRIP1およびRIP3が分解されて、ネクロプトーシスが起きなくなっている。Caspase阻害剤などによりアポトーシスが起きない条件下では、RIP1とRIP3が活性化してお互いをリン酸化しあい<sup>88)89)</sup>、凝集してネクロプトソームと呼ばれるタンパク複合体を形成する<sup>90)</sup>。ネクロプトソーム内でRIP1はcylindromatosis (CYLD)によって脱ユビキチン化を受け、リン酸化によって活性化したRIP3はMixed-lineage kinase domain-like protein (MLKL)をリン酸化する<sup>91)</sup>。MLKLはオリゴマーを形成して細胞膜に移動し、ネクローシスの特徴である細胞膜の崩壊を引き起こす<sup>92)93)</sup>。

## 2. ネクロプトーシスとがん

ネクロプトーシスはCaspase阻害剤とデスリガンドを用いた研究によって、その分子機構が

解明されてきたが、抗がん剤をがん細胞に投与したときにも観察される現象である<sup>94)</sup>。横紋筋肉腫や急性リンパ性白血病細胞に対するObatoclox (BH-3 mimetic)<sup>95)96)</sup>、前立腺がん細胞に対するBI2536 (Plk1阻害剤)<sup>97)</sup>、ホジキンリンパ腫に対するSorafenib (Multikinase阻害剤)<sup>98)</sup>、線維肉腫、急性リンパ性白血病細胞や急性骨髄性白血病細胞に対するSMAC mimetic<sup>99-101)</sup>、甲状腺・副腎皮質がん細胞に対する放射線<sup>102)</sup>などがある。5-fluorouracil (5-FU)は大腸がんの化学療法に使用され、アポトーシスを誘導することが知られているが、5-FU耐性癌細胞に対して5-FUとCaspase阻害剤を併用させるとネクロプトーシスを誘導し、*in vivo*のがん移植実験でもがんの増殖を抑制することが報告されている<sup>103)</sup>。このように、アポトーシス耐性になっているが

ん細胞にネクロプトーシスを誘導させることは新たながん治療戦略となる。

一方で、ヒトがんにおいてネクロプトーシス実行因子の遺伝子異常や発現異常も報告されている。The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC) データベースでは *RIP1*, *RIP3*, *MLKL* のアミノ酸置換を伴う変異が報告され<sup>104)</sup>、また、非ホジキンリンパ腫では、458人の患者で *RIP3* の遺伝子多型が見られ発症との関連が示唆されている<sup>105)</sup>。発現解析では、*RIP1* の発現異常はあまり見られないが、多くのがん細胞において *RIP3* の mRNA とタンパク量減少が見られる<sup>106)</sup>。*RIP3* の発現低下は、大腸がん<sup>106)</sup>、急性骨髄性白血病<sup>107)</sup>、慢性リンパ性白血病<sup>108)</sup> で見られる。小細胞肺がんの57%に *RIP3* のプロモーター領域のメチル化が検出され、発現が低下している<sup>109)</sup>。また、*CYLD* の発現低下も慢性リンパ性白血病<sup>108)</sup> で認められる。膵臓がんでは *MLKL* の発現低下と生存率の減少の相関が示されている<sup>110)</sup>。がん細胞では、アポトーシスのみならず、ネクロプトーシス耐性も獲得しているという証拠が集まってきている。

以上のように、ネクロプトーシスはアポトーシスを阻害したときに現れる細胞死であり、アポトーシス耐性のがん細胞に効果的に細胞死を

誘導できる。がん細胞では、ネクロプトーシスの制御遺伝子にも異常が見られる時があり、各々のがん細胞においてどの細胞死経路が効果的に細胞死を誘導できるか診断することが重要となる。また、ネクロプトーシスは膜の崩壊によって Damage-associated molecular patterns (DAMPs) や cytokines/chemokines を放出し、これによって引き起こされる炎症反応が問題となる。一方で、これらの因子によって抗腫瘍免疫を惹起するという考えもあり、ネクロプトーシスをがん治療戦略に用いるためには今後の解析が期待される。

## おわりに

がん細胞に細胞死を誘導することは理想的ながん治療戦略のひとつに挙げられる。アポトーシス遂行の分子機構が詳細に解析され、アポトーシスを誘導する抗がん剤の開発が進められている。しかしながら、がん細胞ではアポトーシスの実行因子に遺伝子の変異があり、また発現レベルの異常が生じてアポトーシス耐性なものが多い。また、アポトーシスは正常な細胞でも起きるため副作用を低減する必要がある。現在までに、数多くのアポトーシス経路を調節する抗がん剤が開発され、BH3 mimetic の

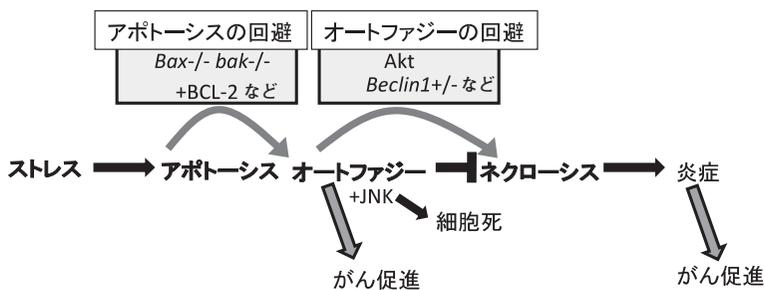


図4 アポトーシス、オートファジー細胞死、ネクロプトーシスの関係模式図

ストレスが生じるとまずアポトーシスが引き起こされる。アポトーシス誘導に関わる因子に異常があると細胞死の代替機構が働き、オートファジー細胞死とネクロプトーシスが引き起こされるがオートファジーはネクロプトーシスを抑制している。オートファジーは細胞死とがん促進両方の働きがあり、細胞死誘導にはJNKの活性化が必要とされる。オートファジーの制御因子にも異常が生じると、細胞死はネクロプトーシスになる。ネクロプトーシスは炎症を引き起こすため、炎症の惹起はがん促進へとつながる。このように、細胞はアポトーシスの代替細胞死機構を備えるがオートファジーとネクロプトーシスはがん促進の側面も持ち、この副作用を抑えることが今後の課題の一つでもある。

Venetoclax がFDAによって承認されている。

また、細胞はアポトーシスが起これないときにオートファジー細胞死やネクローシスといった代替細胞死経路を保持している (図4)。これらの細胞死を誘導してアポトーシス耐性ががん細胞を取り除く手法も考えられる。しかしながら、オートファジーはエネルギー供給の機能を有してがんの生存と維持を助長する側面がある。オートファジーの細胞死誘導型と、エネルギー供給型を区別して、細胞死のみ優先的に誘導することが期待される。オートファジー細胞死にはJNKの活性化が必要という報告があり<sup>59)</sup>。JNK活性を調節することでオートファジー細胞死を制御できるか、今後の解析が期待される。また、アポトーシスの代替細胞死としてネクローシスもある。ネクローシスはアポトーシスと異なり、細胞が死ぬ際に細胞内容をまき散らしてしまい炎症を誘発してしまう。炎症反応は近接した細胞の発がんを誘発する。

このように、多くのがん細胞はアポトーシス耐性であり、またオートファジー細胞死とネクローシスは発がん促進の側面も有する諸刃の剣

であることから、細胞死を制御した抗がん剤開発にはまだ幾多の山をこえなければならない。近年、この三つのタイプと異なる細胞死が発見されつつある。フェロトーシス<sup>111)</sup>や、パイロトーシス<sup>112)</sup>、*Bax*<sup>-/-</sup>;*Bak*<sup>-/-</sup>;*Atg5*<sup>-/-</sup>トリプル欠損マウスで見られる核膜の異形を伴う細胞死<sup>113)</sup>、カロテノイドによって誘導される新タイプのがん細胞死 (未発表データ) などがある。これら細胞死を制御することも新たな戦略となる。いつの日か細胞死制御によってがんが克服されることを期待する。

## 謝 辞

我々の研究活動は、日本学術振興会、清水免疫学・神経科学振興財団、生産開発科学研究所の研究助成支援によるものです。この場を借りて心より御礼申し上げます。また、執筆にあたり貴重な意見をいただいたプロジェクト研究員近藤則子氏と医学科学生 松本晃典君に深謝します。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 663-669.
- 2) Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3145-3153. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257.
- 3) Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257.
- 4) Degtarev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, Cuny GD, Mitchison TJ, Moskowitz MA, Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 112-119.
- 5) Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, Mizuta Y, Arakawa-Kobayashi S, Thompson CB, Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 1221-1228.
- 6) Adams JM. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes Dev* 2003; 17: 2481-2495.
- 7) Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87: 99-163.
- 8) Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479-489.
- 9) Tsujimoto Y, Shimizu S. Bcl-2 family: life-or-death switch. *FEBS Lett* 2000; 466: 6-10.
- 10) van Loo G, Saelens X, van Gurp M, MacFarlane M, Martin SJ, Vandenabeele P. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ* 2002; 9: 1031-1042.
- 11) Miller LK. An exegesis of IAPs: salvation and sur-

- prises from BIR motifs. *Trends Cell Biol* 1999; 9: 323-328.
- 12) Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-1308.
  - 13) Luo X, Budihardjo I, Zou H, Slaughter C, Wang X. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* 1998; 94: 481-490.
  - 14) Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell* 1998; 94: 491-501.
  - 15) Bouillet P, Metcalf D, Huang DC, Tarlinton DM, Kay TW, Kontgen F, Adams JM, Strasser A. Proapoptotic Bcl-2 relative Bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science* 1999; 286: 1735-1738.
  - 16) Erlacher M, Labi V, Manzl C, Bock G, Tzankov A, Hacker G, Michalak E, Strasser A, Villunger A. Puma cooperates with Bim, the rate-limiting BH3-only protein in cell death during lymphocyte development, in apoptosis induction. *J Exp Med* 2006; 203: 2939-2951.
  - 17) Lindsten T, Ross AJ, King A, Zong WX, Rathmell JC, Shiels HA, Ulrich E, Waymire KG, Mahar P, Frauwirth K, Chen Y, Wei M, Eng VM, Adelman DM, Simon MC, Ma A, Golden JA, Evan G, Korsmeyer SJ, MacGregor GR, Thompson CB. The combined functions of proapoptotic Bcl-2 family members bak and bax are essential for normal development of multiple tissues. *Mol Cell* 2000; 6: 1389-1399.
  - 18) Knudson CM, Tung KS, Tourtellotte WG, Brown GA, Korsmeyer SJ. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science* 1995; 270: 96-99.
  - 19) Rathmell JC, Lindsten T, Zong WX, Cinalli RM, Thompson CB. Deficiency in Bak and Bax perturbs thymic selection and lymphoid homeostasis. *Nat Immunol* 2002; 3: 932-939.
  - 20) Mason KD, Lin A, Robb L, Josefsson EC, Henley KJ, Gray DH, Kile BT, Roberts AW, Strasser A, Huang DC, Waring P, O'Reilly LA. Proapoptotic Bak and Bax guard against fatal systemic and organ-specific autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 2599-2604.
  - 21) Ranger AM, Zha J, Harada H, Datta SR, Danial NN, Gilmore AP, Kutok JL, Le Beau MM, Greenberg ME, Korsmeyer SJ. Bad-deficient mice develop diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9324-9329.
  - 22) Zinkel SS, Hurov KE, Ong C, Abtahi FM, Gross A, Korsmeyer SJ. A role for proapoptotic BID in the DNA-damage response. *Cell* 2005; 122: 579-591.
  - 23) Cretney E, Takeda K, Yagita H, Glaccum M, Peschon JJ, Smyth MJ. Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice. *J Immunol* 2002; 168: 1356-1361.
  - 24) Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; 226: 1097-1099.
  - 25) Monni O, Joensuu H, Franssila K, Klefstrom J, Alitalo K, Knuutila S. BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1997; 90: 1168-1174.
  - 26) Olejniczak ET, Van Sant C, Anderson MG, Wang G, Tahir SK, Sauter G, Lesniewski R, Semizarov D. Integrative genomic analysis of small-cell lung carcinoma reveals correlates of sensitivity to bcl-2 antagonists and uncovers novel chromosomal gains. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 331-339.
  - 27) Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13944-13949.
  - 28) Beroukhim R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, Barretina J, Boehm JS, Dobson J, Urashima M, McHenry KT, Pinchback RM, Ligon AH, Cho YJ, Haery L, Greulich H, Reich M, Winckler W, Lawrence MS, Weir BA, Tanaka KE, Chiang DY, Bass AJ, Loo A, Hoffman C, Prensner J, Liefeld T, Gao Q, Yecies D, Signoretti S, Maher E, Kaye FJ, Sasaki H, Tepper JE, Fletcher JA, Taberero J, Baselga J, Tsao MS, Demichelis F, Rubin MA, Janne PA, Daly MJ, Nucera C, Levine RL, Ebert BL, Gabriel S, Rustgi AK, Antonescu CR, Ladanyi M, Letai A, Garraway LA, Loda M, Beer DG, True LD, Okamoto A, Pomeroy SL, Singer S, Golub TR, Lander ES, Getz G, Sellers WR, Meyerson M. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature* 2010; 463: 899-905.
  - 29) Dole MG, Jasty R, Cooper MJ, Thompson CB, Nunez G, Castle VP. Bcl-xL is expressed in neuroblastoma cells and modulates chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 1995; 55: 2576-2582.

- 30) Schott AF, Apel IJ, Nunez G, Clarke MF. Bcl-XL protects cancer cells from p53-mediated apoptosis. *Oncogene* 1995; 11: 1389-1394.
- 31) Kondo S, Shinomura Y, Kanayama S, Higashimoto Y, Miyagawa JI, Minami T, Kiyohara T, Zushi S, Kitamura S, Isozaki K, Matsuzawa Y. Over-expression of bcl-xL gene in human gastric adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 68: 727-730.
- 32) Jin-Song Y, Zhao-Xia W, Cheng-Yu L, Xiao-Di L, Ming S, Yuan-Yuan G, Wei D. Prognostic significance of Bcl-xL gene expression in human colorectal cancer. *Acta Histochem* 2011; 113: 810-814.
- 33) Watanabe J, Kushihata F, Honda K, Mominoki K, Matsuda S, Kobayashi N. Bcl-xL overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 21: 515-519.
- 34) Castilla C, Congregado B, Chinchon D, Torrubia FJ, Japon MA, Saez C. Bcl-xL is overexpressed in hormone-resistant prostate cancer and promotes survival of LNCaP cells via interaction with proapoptotic Bak. *Endocrinology* 2006; 147: 4960-4967.
- 35) Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, Perucho M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275: 967-969.
- 36) Meijerink JP, Mensink EJ, Wang K, Sedlak TW, Sloetjes AW, de Witte T, Waksman G, Korsmeyer SJ. Hematopoietic malignancies demonstrate loss-of-function mutations of BAX. *Blood* 1998; 91: 2991-2997.
- 37) Tagawa H, Karnan S, Suzuki R, Matsuo K, Zhang X, Ota A, Morishima Y, Nakamura S, Seto M. Genome-wide array-based CGH for mantle cell lymphoma: identification of homozygous deletions of the proapoptotic gene BIM. *Oncogene* 2005; 24: 1348-1358.
- 38) Richter-Larrea JA, Robles EF, Fresquet V, Beltran E, Rullan AJ, Agirre X, Calasanz MJ, Panizo C, Richter JA, Hernandez JM, Roman-Gomez J, Prosper F, Martinez-Climont JA. Reversion of epigenetically mediated BIM silencing overcomes chemoresistance in Burkitt lymphoma. *Blood* 2010; 116: 2531-2542.
- 39) Garrison SP, Jeffers JR, Yang C, Nilsson JA, Hall MA, Rehg JE, Yue W, Yu J, Zhang L, Onciu M, Sample JT, Cleveland JL, Zambetti GP. Selection against PUMA gene expression in Myc-driven B-cell lymphomagenesis. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5391-5402.
- 40) Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517: 576-582.
- 41) Kuribayashi K, Krigsfeld G, Wang W, Xu J, Mayes PA, Dicker DT, Wu GS, El-Deiry WS. TNFSF10 (TRAIL), a p53 target gene that mediates p53-dependent cell death. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 2034-2038.
- 42) Wu GS, Burns TF, McDonald ER 3rd, Jiang W, Meng R, Krantz ID, Kao G, Gan DD, Zhou JY, Muschel R, Hamilton SR, Spinner NB, Markowitz S, Wu G, el-Deiry WS. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene. *Nat Genet* 1997; 17: 141-143.
- 43) Schuler M, Green DR. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 684-688.
- 44) Downward J. PI 3-kinase, Akt and cell survival. *Semin Cell Dev Biol* 2004; 15: 177-182.
- 45) Zhang X, Tang N, Hadden TJ, Rishi AK. Akt, FoxO and regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 1978-1986.
- 46) Jansen B, Wacheck V, Heere-Ress E, Schlagbauer-Wadl H, Hoeller C, Lucas T, Hoermann M, Hollenstein U, Wolff K, Pehamberger H. Chemosensitisation of malignant melanoma by BCL2 antisense therapy. *Lancet* 2000; 356: 1728-1733.
- 47) Lai JC, Benimetskaya L, Santella RM, Wang Q, Miller PS, Stein CA. G3139 (oblimersen) may inhibit prostate cancer cell growth in a partially bis-CpG-dependent non-antisense manner. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 1031-1043.
- 48) Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, LaCasce AS, Gerecitano JF, Leonard JP, Tulpule A, Dunleavy K, Xiong H, Chiu YL, Cui Y, Busman T, Elmore SW, Rosenberg SH, Krivoshik AP, Enschede SH, Humerickhouse RA. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase I dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1149-1159.
- 49) Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, Wierda WG, Kipps TJ, Khaw SL, Carney DA, He SZ, Huang DC, Xiong H, Cui Y, Busman TA, McKeegan EM, Krivoshik AP, Enschede SH, Humerickhouse R. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012; 30: 488-496.
- 50) Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, Ding H, Enschede SH, Fairbrother WJ, Huang DC, Hymowitz SG, Jin S, Khaw SL, Kovar PJ, Lam LT, Lee J, Maecker HL, Marsh KC,

- Mason KD, Mitten MJ, Nimmer PM, Oleksijew A, Park CH, Park CM, Phillips DC, Roberts AW, Sampath D, Seymour JF, Smith ML, Sullivan GM, Tahir SK, Tse C, Wendt MD, Xiao Y, Xue JC, Zhang H, Humerickhouse RA, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013; 19: 202-208.
- 51) Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016; (5): 270-287.
- 52) Derakhshan A, Chen Z, Van Waes C. Therapeutic Small Molecules Target Inhibitor of Apoptosis Proteins in Cancers with Deregulation of Extrinsic and Intrinsic Cell Death Pathways. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1379-1387.
- 53) von Karstedt S, Montinaro A, Walczak H. Exploring the TRAILs less travelled: TRAIL in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 352-366.
- 54) Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 458-467.
- 55) Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 823-830.
- 56) Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 132-139.
- 57) Axe EL, Walker SA, Manifava M, Chandra P, Roderick HL, Habermann A, Griffiths G, Ktistakis NT. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 2008; Aug 182: 685-701.
- 58) Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, Kominami E, Ohsumi Y, Yoshimori T. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 2000; 19: 5720-5728.
- 59) Shimizu S, Konishi A, Nishida Y, Mizuta T, Nishina H, Yamamoto A, Tsujimoto Y. Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. *Oncogene* 2010; 29: 2070-2082.
- 60) Fulda S, Kogel D. Cell death by autophagy: emerging molecular mechanisms and implications for cancer therapy. *Oncogene* 2015; 34: 5105-5113.
- 61) Liu YL, Yang PM, Shun CT, Wu MS, Weng JR, Chen CC. Autophagy potentiates the anti-cancer effects of the histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2010; 6: 1057-1065.
- 62) Cao Q, Yu C, Xue R, Hsueh W, Pan P, Chen Z, Wang S, McNutt M, Gu J. Autophagy induced by suberoylanilide hydroxamic acid in HeLa S3 cells involves inhibition of protein kinase B and up-regulation of Beclin 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 272-283.
- 63) Wei Y, Kadia T, Tong W, Zhang M, Jia Y, Yang H, Hu Y, Tambaro FP, Viallet J, O'Brien S, Garcia-Manero G. The combination of a histone deacetylase inhibitor with the Bcl-2 homology domain-3 mimetic GX15-070 has synergistic antileukemia activity by activating both apoptosis and autophagy. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3923-3932.
- 64) Martin AP, Mitchell C, Rahmani M, Nephew KP, Grant S, Dent P. Inhibition of MCL-1 enhances lapatinib toxicity and overcomes lapatinib resistance via BAK-dependent autophagy. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 2084-2096.
- 65) Martin AP, Park MA, Mitchell C, Walker T, Rahmani M, Thorburn A, Haussinger D, Reinehr R, Grant S, Dent P. BCL-2 family inhibitors enhance histone deacetylase inhibitor and sorafenib lethality via autophagy and overcome blockade of the extrinsic pathway to facilitate killing. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 327-341.
- 66) Lian J, Wu X, He F, Karnak D, Tang W, Meng Y, Xiang D, Ji M, Lawrence TS, Xu L. A natural BH3 mimetic induces autophagy in apoptosis-resistant prostate cancer via modulating Bcl-2-Beclin1 interaction at endoplasmic reticulum. *Cell Death Differ* 2011; 18: 60-71.
- 67) Puissant A, Robert G, Fenouille N, Luciano F, Cassuto JP, Raynaud S, Auburger P. Resveratrol promotes autophagic cell death in chronic myelogenous leukemia cells via JNK-mediated p62/SQSTM1 expression and AMPK activation. *Cancer Res* 2010; 70: 1042-1052.
- 68) Gonzalez P, Mader I, Tchoghandjian A, Enzenmuller S, Cristofanon S, Basit F, Debatin KM, Fulda S. Impairment of lysosomal integrity by B10, a glycosylated derivative of betulinic acid, leads to lysosomal cell death and converts autophagy into a detrimental process. *Cell Death Differ* 2012; 19: 1337-1346.
- 69) Aita VM, Liang XH, Murty VV, Pincus DL, Yu W, Cayanis E, Kalachikov S, Gilliam TC, Levine B. Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics* 1999; 59: 59-65.

- 70) Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, Rosen J, Eskelinen EL, Mizushima N, Ohsumi Y, Cattoretti G, Levine B. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003; 112: 1809-1820.
- 71) Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15077-15082.
- 72) Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676.
- 73) Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 2011; 25: 795-800.
- 74) Inami Y, Waguri S, Sakamoto A, Kouno T, Nakada K, Hino O, Watanabe S, Ando J, Iwadate M, Yamamoto M, Lee MS, Tanaka K, Komatsu M. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol* 2011; 193: 275-284.
- 75) Iqbal J, Kucuk C, Deleeuw RJ, Srivastava G, Tam W, Geng H, Klinkebiel D, Christman JK, Patel K, Cao K, Shen L, Dybkaer K, Tsui IF, Ali H, Shimizu N, Au WY, Lam WL, Chan WC. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies. *Leukemia* 2009; 23: 1139-1151.
- 76) Huang X, Bai HM, Chen L, Li B, Lu YC. Reduced expression of LC3B-II and Beclin 1 in glioblastoma multiforme indicates a down-regulated autophagic capacity that relates to the progression of astrocytic tumors. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1515-1519.
- 77) Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, Vuong N, Chen G, Chen HY, Bray K, Reddy A, Bhanot G, Gelinac C, Dipaola RS, Karantza-Wadsworth V, White E. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009; 137: 1062-1075.
- 78) Rao S, Tortola L, Perlot T, Wirnsberger G, Novatchkova M, Nitsch R, Sykacek P, Frank L, Schramek D, Komnenovic V, Sigl V, Aumayr K, Schmauss G, Fellner N, Handschuh S, Glosmann M, Pasierbek P, Schleder M, Resch GP, Ma Y, Yang H, Popper H, Kenner L, Kroemer G, Penninger JM. A dual role for autophagy in a murine model of lung cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 3056.
- 79) Yang A, Rajeshkumar NV, Wang X, Yabuuchi S, Alexander BM, Chu GC, Von Hoff DD, Maitra A, Kimmelman AC. Autophagy is critical for pancreatic tumor growth and progression in tumors with p53 alterations. *Cancer Discov* 2014; 4: 905-913.
- 80) Xie X, White EP, Mehnert JM. Coordinate autophagy and mTOR pathway inhibition enhances cell death in melanoma. *PLoS One* 2013; 8: e55096.
- 81) Levy J, Cacheux W, Bara MA, L'Hermitte A, Lepage P, Fraudeau M, Trentesaux C, Lemarchand J, Durand A, Crain AM, Marchiol C, Renault G, Dumont F, Letourneur F, Delacore M, Schmitt A, Terris B, Perret C, Chamailard M, Couty JP, Romagnolo B. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 1062-1073.
- 82) Poillet-Perez L, Xie X, Zhan L, Yang Y, Sharp DW, Hu ZS, Su X, Maganti A, Jiang C, Lu W, Zheng H, Bosenberg MW, Mehnert JM, Guo JY, Lattime E, Rabinowitz JD, White E. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature* 2018; 563: 569-573.
- 83) Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gelinac C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64.
- 84) Lebovitz CB, Robertson AG, Goya R, Jones SJ, Morin RD, Marra MA, Gorski SM. Cross-cancer profiling of molecular alterations within the human autophagy interaction network. *Autophagy* 2015; 11: 1668-1687.
- 85) Laddha SV, Ganesan S, Chan CS, White E. Mutational landscape of the essential autophagy gene BECN1 in human cancers. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 485-490.
- 86) Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, Candi E, Carmona-Gutierrez D, Cecconi F, Chan FK, Chandel NS, Cheng EH, Chipuk JE, Cidlowski JA, Ciechanover A, Cohen GM, Conrad M, Cubillos-Ruiz JR, Czabotar PE, D'Angiolella V, Dawson TM, Dawson VL, De Laurenzi V, De Maria R, Debatin KM, DeBerardinis RJ, Deshmukh

- M, Di Daniele N, Di Virgilio F, Dixit VM, Dixon SJ, Duckett CS, Dynlacht BD, El-Deiry WS, Elrod JW, Fimia GM, Fulda S, Garcia-Saez AJ, Garg AD, Garrido C, Gavathiotis E, Golstein P, Gottlieb E, Green DR, Greene LA, Gronemeyer H, Gross A, Hajnoczky G, Hardwick JM, Harris IS, Hengartner MO, Hetz C, Ichijo H, Jaattela M, Joseph B, Jost PJ, Juin PP, Kaiser WJ, Karin M, Kaufmann T, Kepp O, Kimchi A, Kitsis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, Lopez-Otin C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malorni W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema JP, Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkentin JD, Moll UM, Munoz-Pinedo C, Nagata S, Nunez G, Oberst A, Oren M, Overholtzer M, Pagano M, Panaretakis T, Pasparakis M, Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S, Peter ME, Piacentini M, Pinton P, Prehn JHM, Puthalakath H, Rabinovich GA, Rehm M, Rizzuto R, Rodrigues CMP, Rubinsztein DC, Rudel T, Ryan KM, Sayan E, Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell BR, Strasser A, Szabadkai G, Tait SWG, Tang D, Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden MG, Villunger A, Virgin HW, Vousden KH, Vucic D, Wagner EF, Walczak H, Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z, Zhivotovskiy B, Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018; 25: 486-541.
- 87) Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 135-147.
- 88) Cho YS, Challa S, Moquin D, Genga R, Ray TD, Guildford M, Chan FK. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell* 2009; 137: 1112-1123.
- 89) He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- $\alpha$ . *Cell* 2009; 137: 1100-1111.
- 90) Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 700-714.
- 91) Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D, Wang L, Yan J, Liu W, Lei X, Wang X. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. *Cell* 2012; 148: 213-227.
- 92) Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, Chiang HC, Choksi S, Liu J, Ward Y, Wu LG, Liu ZG. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 55-65.
- 93) Chen X, Li W, Ren J, Huang D, He WT, Song Y, Yang C, Li W, Zheng X, Chen P, Han J. Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death. *Cell Res* 2014; 24: 105-121.
- 94) Fulda S. Therapeutic exploitation of necroptosis for cancer therapy. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 35: 51-56.
- 95) Basit F, Cristofanon S, Fulda S. Obatoclox (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes. *Cell Death Differ* 2013; 20: 1161-1173.
- 96) Bonapace L, Bornhauser BC, Schmitz M, Cario G, Ziegler U, Niggli FK, Schafer BW, Schrappe M, Stanulla M, Bourquin JP. Induction of autophagy-dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 2010; 120: 1310-1323.
- 97) Deeraksa A, Pan J, Sha Y, Liu XD, Eissa NT, Lin SH, Yu-Lee LY. Plk1 is upregulated in androgen-insensitive prostate cancer cells and its inhibition leads to necroptosis. *Oncogene*. 2013; 32: 2973-2983.
- 98) Locatelli SL, Cleris L, Stirparo GG, Tartari S, Saba E, Pierdominici M, Malorni W, Carbone A, Anichini A, Carlo-Stella C. BIM upregulation and ROS-dependent necroptosis mediate the antitumor effects of the HDACi Givinostat and Sorafenib in Hodgkin lymphoma cell line xenografts. *Leukemia* 2014; 28: 1861-1871.
- 99) Vanlangenakker N, Vanden Berghe T, Bogaert P, Laukens B, Zobel K, Deshayes K, Vucic D, Fulda S, Vandenabeele P, Bertrand MJ. cIAP1 and TAK1 protect cells from TNF-induced necrosis by preventing RIP1/RIP3-dependent reactive oxygen species production. *Cell Death Differ* 2011; 18: 656-665.
- 100) Laukens B, Jennewein C, Schenk B, Vanlangenakker N, Schier A, Cristofanon S, Zobel K, Deshayes K, Vucic D, Jeremias I, Bertrand MJ, Vandenabeele P, Fulda S. Smac mimetic bypasses apoptosis resistance in FADD- or caspase-8-deficient cells by priming for tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced

- necroptosis. *Neoplasia* 2011; 13: 971-979.
- 101) Steinhart L, Belz K, Fulda S. Smac mimetic and demethylating agents synergistically trigger cell death in acute myeloid leukemia cells and overcome apoptosis resistance by inducing necroptosis. *Cell Death Dis* 2013; 4: e802.
- 102) Nehs MA, Lin CI, Kozono DE, Whang EE, Cho NL, Zhu K, Moalem J, Moore FD Jr, Ruan DT. Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers. *Surgery* 2011; 150: 1032-1039.
- 103) Oliver Metzger M, Fuchs D, Tagscherer KE, Grone HJ, Schirmacher P, Roth W. Inhibition of caspases primes colon cancer cells for 5-fluorouracil-induced TNF- $\alpha$ -dependent necroptosis driven by RIP1kinase and NF- $\kappa$ B. *Oncogene* 2016; 35: 3399-3409.
- 104) Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, Dawson E, Kok C, Clements J, Menzies A, Teague JW, Futreal PA, Stratton MR. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet*. Chapter 10: Unit 10.11. 2008.
- 105) Cerhan JR, Ansell SM, Fredericksen ZS, Kay NE, Liebow M, Call TG, Dogan A, Cunningham JM, Wang AH, Liu-Mares W, Macon WR, Jelinek D, Witzig TE, Habermann TM, Slager SL. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110: 4455-4463.
- 106) Moriwaki K, Bertin J, Gough PJ, Orłowski GM, Chan FK. Differential roles of RIPK1 and RIPK3 in TNF-induced necroptosis and chemotherapeutic agent-induced cell death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1636.
- 107) Nuges AL, El Bouazzati H, Hetuin D, Berthon C, Loyens A, Bertrand E, Jouy N, Idziorek T, Quesnel B. RIP3 is downregulated in human myeloid leukemia cells and modulates apoptosis and caspase-mediated p65/RelA cleavage. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1384.
- 108) Liu P, Xu B, Shen W, Zhu H, Wu W, Fu Y, Chen H, Dong H, Zhu Y, Miao K, Xu W, Li J. Dysregulation of TNF- $\alpha$ -induced necroptotic signaling in chronic lymphocytic leukemia: suppression of CYLD gene by LEF1. *Leukemia* 2012; 26: 1293-1300.
- 109) Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Matsubara K, Yamanaka S, Endo C, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Horii A, Sasaki H, Hatada I. Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers. *J Hum Genet* 2006; 51: 368-374.
- 110) Colbert LE, Fisher SB, Hardy CW, Hall WA, Saka B, Shelton JW, Petrova AV, Warren MD, Pantazides BG, Gandhi K, Kowalski J, Kooby DA, El-Rayes BF, Staley CA 3rd, Adsay NV, Curran WJ Jr, Landry JC, Maithel SK, Yu DS. Pronecrotic mixed lineage kinase domain-like protein expression is a prognostic biomarker in patients with early-stage resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 3148-3155.
- 111) Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072.
- 112) Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci* 2017; 42: 245-254.
- 113) Arakawa S, Tsujioka M, Yoshida T, Tajima-Sakurai H, Nishida Y, Matsuoka Y, Yoshino I, Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of Bax/Bak double-knockout mice. *Cell Death Differ* 2017; 24: 1598-1608.

## 著者プロフィール



吉田 達士 Tatsushi Yoshida

所属・職：京都府立医科大学分子生化学・講師

略 歴：1999年8月 京都府立医科大学公衆衛生学

名称変更：分子標的癌予防医学 助教・学内講師

2007年11月 Food and Drug Administration (FDA) 研究員

2009年4月 東京医科歯科大学病態細胞生物 助教・講師

2014年4月 現職

専門分野：生化学，分子生物学，腫瘍学

- 主な業績：1. Arakawa S, Tsujioka M, Yoshida T, Tajima-Sakurai H, Nishida Y, Matsuoka Y, Yoshino I, Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of Bax/Bak double-knockout mice. *Cell Death Differ*, **24**: 1598-1608, 2017.
2. Torii S\*, Yoshida T\*, Arakawa S, Honda S, Nakanishi A, Shimizu S. Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy. *EMBO Rep*, **17**: 1552-1564, 2016. \*contributed equally
3. Yoshida T\*, Tsujioka M\*, Honda S\*, Shimizu S. Autophagy suppresses cell migration by degrading GEF-H1, a RhoA GEF. *Oncotarget*, **7**: 34420-34429, 2016. \*contributed equally
4. Mizutani S, Yoshida T, Zhao X, Nimer SD, Taniwaki M, Okuda T. Loss of RUNX1/AML1 arginine-methylation impairs peripheral T cell homeostasis. *Br J Haematol*, **170**: 859-873, 2015.
5. Horinaka M\*, Yoshida T\*, Tomosugi M, Yasuda S, Sowa Y, Sakai T. Myeloid zinc finger 1 mediates sulindac sulfide-induced upregulation of death receptor 5 of human colon cancer cells. *Sci Rep*, **4**: 6000, 2014. \*contributed equally
6. Yoshida T, Zhang Y, Rivera Rosado LA, Chen J, Khan T, Moon SY, Zhang B. Blockade of Rac1 activity induces G1 cell cycle arrest or apoptosis in breast cancer cells through downregulation of cyclin D1, survivin and XIAP. *Mol Cancer Ther*, **9**: 1657-1668, 2010.
7. Yoshida T, Zhang Y, Rivera Rosado LA, Zhang B. Repeated treatment with subtoxic doses of TRAIL induces resistance to apoptosis through its death receptors in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Mol Cancer Res*, **7**: 1835-1844, 2009.
8. Taniguchi T, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Konishi M, Wakada M, Kataoka K, Yoshikawa T, Sakai T. Baicalein overcomes TRAIL resistance via two different cell specific pathways in cancer cells but not in normal cells. *Cancer Res*, **68**: 8918-8927, 2008.
9. Goda AE, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Shiraishi T, Wakada M, Sakai T. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyrindamole. *Oncogene*, **27**: 3435-3445, 2008.
10. Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Proteasome inhibitor MG132 induces death receptor 5 through CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein. *Cancer Res*, **65**: 5662-5667, 2005.
11. Shiraishi T, Yoshida T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Tunicamycin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Cancer Res*, **65**: 6364-6370, 2005.
12. Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Nakanishi R, Nishino H, Matsui H, Sakai T. Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 upregulation in human malignant tumor cells. *Oncogene*, **24**: 7180-7189, 2005.
13. Nakata S, Yoshida T, Horinaka M, Shiraishi T, Wakada M, Sakai T. Histone deacetylase inhibitors upregulate death receptor 5/TRAIL-R2 and sensitize apoptosis induced by TRAIL/APO2-L in human malignant tumor cells. *Oncogene*, **23**: 6261-6271, 2004.

