

食細胞によるインフルエンザウイルス感染細胞の貪食除去

白土明子,* 中西義信

Elimination of Influenza Virus-infected Cells by Phagocytosis

Akiko SHIRATSUCHI,* and Yoshinobu NAKANISHI

Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Shizenken, Kakuma-machi,
Kanazawa City 920-1192, Japan

(Received July 27, 2006)

Infection with a variety of viruses induces apoptosis in host cells. This phenomenon may be considered to be a self-defense mechanism to avoid viral propagation. However, the growth of influenza virus is completed before host cells become dysfunctional due to apoptosis. To clarify the physiologic consequences of influenza virus-induced apoptosis, the fate of influenza virus-infected cells was examined *in vitro* as well as *in vivo*. Influenza virus-infected cells were engulfed by macrophages *in vitro*, and virus propagation was almost completely inhibited. This phagocytosis was dependent on the specific recognition of the membrane phospholipid phosphatidylserine exposed on the surface of virus-infected apoptotic cells by macrophages. In addition, the activity of viral neuraminidase expressed at the surface of virus-infected cells was necessary for the maximal level of phagocytosis. When mice infected with influenza virus were administered phagocytosis inhibitors, the level of lethality and inflammation in the lung were augmented. These results show that apoptosis makes influenza virus-infected cells susceptible to phagocytosis by macrophages, and that this leads to a reduction in the extent of influenza pathology.

Key words—phagocytosis; influenza virus; apoptosis; cellular innate immunity

1. はじめに

ウイルスは、生きて細胞内に侵入してその代謝機構を利用しなければ増殖できない細胞内寄生体である。ウイルスが生体内に入ってくると、免疫の仕組みがこれを異物として認識して排除しようとする。生体は、液性応答と細胞性応答との両方の免疫機構により、ウイルスの増殖に対抗する。^{1,2)} これらの機構は、遺伝子再編の必要性を基準に自然免疫と獲得免疫とに分類できる。われわれの日常生活で免疫と呼ばれるときには、遺伝子再編を伴って生じる獲得免疫を指す場合が多い。すなわち、異物と出会った経験を免疫細胞が覚えて二度目の侵入時に強く排除する仕組みの構築である。ウイルスに対する抗体産生や細胞傷害性 T 細胞の活性化はその代表であり、またウイルスワクチンの接種はこの機構を人工

的に誘導する目的で行われる。遺伝子再編を伴わずに発揮されるものは自然免疫と呼ばれ、これは昆虫からヒトに至るまで幅広い生物種に元々備わっている防衛機構であるが、哺乳類細胞での理解は遅れていた。³⁾

獲得免疫応答は、その特異性と反応の強さから、少なくともわれわれ人間の生体防御に不可欠であることは確かである。しかしながら、獲得免疫の誘導には自然免疫応答が必要であること、獲得免疫機構を持たない昆虫でも自然免疫応答だけでウイルスや細菌を排除できることから、ウイルスに対する防御機構を知るためには、自然免疫応答の理解が欠かせない。

ウイルスに対する自然免疫応答については、感染細胞への細胞傷害活性発揮による細胞性応答がよく知られているが、それ以外はまだ十分には解析されてこなかった。しかし、近年の哺乳類細胞におけるパターン認識受容体の研究により、ウイルスに対する液性応答の理解が急速に進んできた。⁴⁾ さらに最近、細胞性自然免疫応答の別の機構として、食細胞

金沢大学大学院医学系研究科・生体防御応答学分野
(〒920-1192 金沢市角間町金沢大学自然科学研究科棟)

*e-mail: shira@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S5 で発表したものを中心に記述したものである。

による貪食反応が提唱されている。すなわち、ウイルス感染細胞の食細胞による選択的貪食は、感染細胞内のウイルス増殖を抑制する自然免疫応答であるばかりでなく、ウイルス分子の抗原提示による獲得免疫応答を誘導する、積極的な生体防御機構であると分かってきた (Fig. 1)。この反応は、アポトーシス依存に宿主細胞表面に生じる分子パターンの変化を、食細胞受容体が認識することで規定される。一方、ウイルスには、宿主のアポトーシスを制御する分子を産生するものがあり、これはウイルスが宿主の防御機構を回避していると考えられる。この項では、まず、ウイルスに対する免疫応答に関する知識を整理し、ウイルス感染細胞のアポトーシス依存性貪食機構とその生理学的意義に焦点を当てて解説する。

2. ウイルスに対する宿主の免疫応答の概要

ウイルスは宿主細胞の各種合成装置を利用して、自身のゲノムとその他の高分子を作り増殖を行う (Fig. 2)。ウイルス増殖に対抗する免疫応答は Table 1 にまとめられる。獲得免疫応答は、ウイルス感染細胞自身あるいは感染細胞を貪食した食細胞が抗原提示を行って誘導される。そして、抗体によるウイルスの不活性化やウイルス粒子の抗体依存の貪食排除、そして細胞傷害性 T 細胞による感染細胞の破壊など、液性及び細胞性の反応を引き起こす。

自然免疫応答の仕組みは、最近になって理解されてきた。ウイルス由来分子を認識した免疫細胞が、生理活性物質を産生してウイルス粒子合成を抑制する液性免疫応答が挙げられる。この反応を仲介する

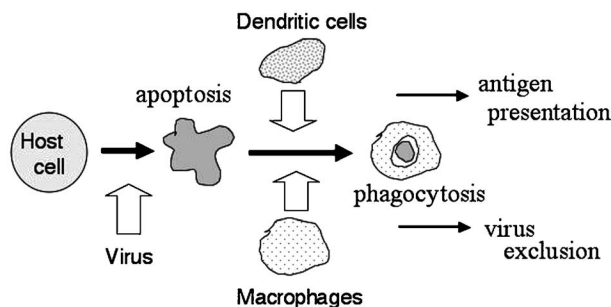


Fig. 1. Consequences of Apoptosis-dependent Phagocytosis of Influenza Virus-infected Cells by Phagocytes

ウイルス感染細胞では、アポトーシス依存に細胞表面の分子パターンが変化し、これが貪食目印となる。マクロファージや樹状細胞などの食細胞は、貪食目印に特異的なパターン認識受容体を使って感染細胞を認識し、選択的な貪食を行う。マクロファージや好中球は、各種分解酵素やラジカルによりウイルスを感染細胞もろとも破壊する。樹状細胞は、分解したウイルス分子を抗原提示して獲得免疫応答を誘導する。

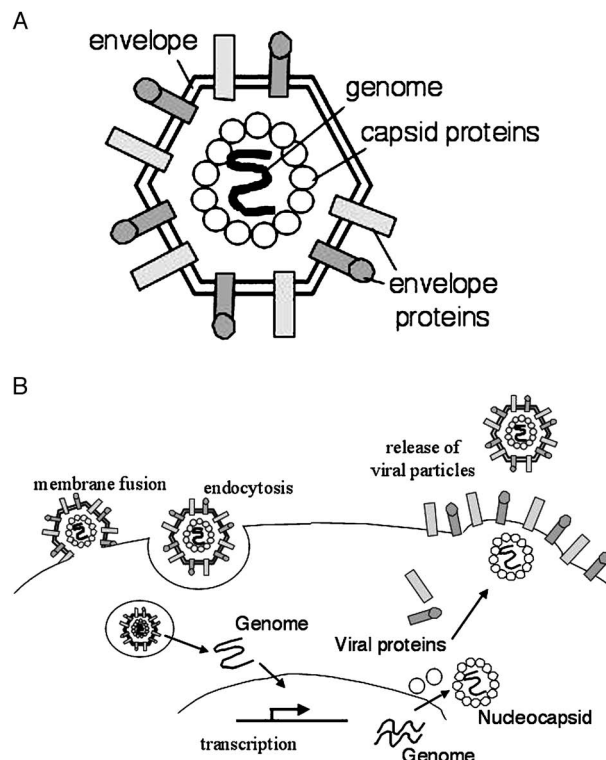


Fig. 2. Structure and Life Cycle of Envelope Viruses

A) エンベロープウイルスの構造：最も単純なウイルスの構造は、ゲノムとして DNA 又は RNA を持ち、これをキャプシドタンパク質が包み込んだ、ヌクレオキャプシドと呼ばれる複合体である。多くのウイルスは、エンベロープと呼ばれる脂質二重膜で覆われている。ウイルス粒子は、宿主細胞の細胞膜を被って出芽することで、エンベロープを獲得する。B) エンベロープウイルスの生活環：エンベロープウイルスは、ウイルスエンベロープと宿主細胞膜の膜融合、又は宿主のエンドサイトーシス経路により細胞内に侵入し、細胞質にゲノムを放出する。宿主の各種合成装置により、ウイルスゲノムとウイルスタンパク質が作られ、新たに作られたヌクレオキャプシドが宿主細胞膜を被って出芽し、ウイルス粒子が細胞外に放出される。宿主細胞膜には、ウイルス由来の糖タンパク質群が存在しており、これらはウイルス粒子の宿主細胞からの放出を制御したり、放出されたウイルス粒子が次の細胞に吸着して侵入を繰り返す際の特異性や効率を上げている。

Table 1. Immune Response to Virus Infection in Mammalian Cells

自然免疫応答	
液性免疫	パターン認識受容体を介する抗ウイルス性生理活性物質の産生
細胞性免疫	ナチュラルキラー細胞による感染細胞へのアポトーシス誘導と破壊 食細胞によるウイルス感染細胞のアポトーシス依存性貪食と破壊
獲得免疫応答	
液性免疫	抗体結合によるウイルス感染の阻害 イムノグロブリン Fc 受容体を介する補体経路活性化による感染細胞破壊
細胞性免疫	細胞傷害性 T 細胞による感染細胞へのアポトーシス誘導と破壊 食細胞によるイムノグロブリン Fc 受容体を介するウイルス粒子の貪食

のは、宿主細胞の膜結合型及び細胞質に存在する非膜結合型のパターン認識受容体である。^{5,6)} 哺乳類細胞での前者の代表は、Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) と呼ばれる一回膜貫通型タンパク質のファミリーであり、微生物表面の分子パターンを主に認識する。このうち、TLR3 はウイルス複製時に産生される二本鎖 RNA を、TLR7 は一本鎖 RNA をそれぞれ認識し、抗ウイルス性の生理活性物質インターフェロンやその他の炎症調節因子の産生を転写レベルで誘導する。ウイルスゲノムは、キャプシドタンパク質やエンベロープに包まれた、ウイルス粒子の内部に存在しており、Toll 様受容体ファミリーがこれを認識できるのは、エンドソームなど細胞内の小胞でウイルスゲノムが露出したときのみである。最近、主に細胞膜表層で微生物を認識する TLR4 が、抗ウイルス作用を示すことも報告されており、例えば、respiratory syncytial virus のエンベロープタンパク質は TLR4 に認識される。⁷⁾ これより、ウイルス粒子表面の分子も Toll 様受容体で認識される可能性が高まっている。

細胞質で微生物を認識するパターン受容体については、細菌のペプチドグリカンを取りグランドとする NOD ファミリーが以前から知られているが、⁸⁾ ウイルスに対しては他の分子群が働くと分かってきた。RNA ヘリカーゼの retinoic-acid-inducible gene I (RIG-I) や melanoma-differentiation-associated gene 5 (MDA5) は細胞質でウイルス由来の二本鎖 RNA を認識する。⁹⁾ これらの RNA ヘリカーゼや TLR3 は、ともに細胞質での情報伝達経路を介して転写因子の NF- κ B 及び interferon responsive factor (IRF) を活性化し、インターフェロンやその他の生理活性物質の産生を誘導する (Fig. 3)。

細胞性の自然免疫応答として早くから知られていたのは、ナチュラルキラー細胞がウイルス感染細胞に細胞死を誘導する機構である。この仕組みは、2通りの経路で発揮される点で、獲得免疫における細胞傷害性 T 細胞の持つウイルス感染細胞傷害活性と類似している。すなわち、どちらの場合も、膜受容体を介してアポトーシスを誘導する経路と、パーフォリンやグランザイムなどの液性因子による膜の物理的傷害を導く経路とで発揮される。その後の解析から、感染細胞が自ら細胞死を起こしてウイルス増殖拡大を防ぐこと、あるいは、感染細胞が食細胞

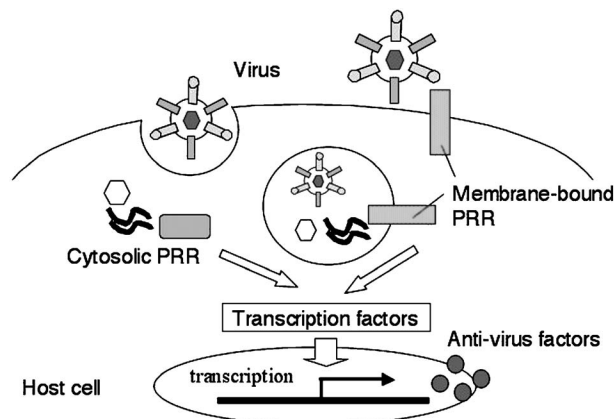


Fig. 3. Recognition of Viral Molecules by Pattern-recognition Receptors

ウイルスゲノム核酸は、膜結合型及び細胞質の非膜結合型のパターン認識受容体 (PRR) に捉えられ、細胞内経路を介して抗ウイルス性物質の産生が誘導される。この反応は、液性の自然免疫応答である。

に貪食されて排除されることが明らかになり、細胞性応答の仕組みは多様であると分かってきた。

3. ウイルス感染による宿主細胞のアポトーシス

ウイルス感染細胞では、細胞変成効果 (cytopathic effect; CPE) と呼ばれる形態変化とそれに続く細胞死がしばしば観察される。かつては、この現象は、宿主細胞内で増殖したウイルスが細胞外に放出される際に細胞を殺すために起こる変化と理解されてきた。しかし、その後、様々な種類のウイルスで感染細胞がアポトーシスを起こすことが報告され、ウイルス感染細胞がみずから積極的に死んでいくことが明らかとなった。^{10,11)} これより、感染細胞の死は、ウイルス増殖の拡大を抑制して個体の生を守る防御反応であると考えられる。筆者らも、インフルエンザウイルスが感染細胞にアポトーシスを誘導することを見出している。¹²⁾ インフルエンザウイルス感染細胞では、アポトーシスシグナル分子の Fas リガンドの細胞表層での発現が転写レベルで誘導され、宿主細胞が元々発現しているアポトーシス誘導性受容体の Fas を介して、感染細胞同士が殺し合う機構でアポトーシスが誘導される。^{13,14)}

一方、ウイルスは増殖拡大のために、宿主細胞のアポトーシスを抑制する分子を産生していることが分かってきた。^{15,16)} ウイルス感染によるアポトーシス誘導の多くの場合、カスパーゼと呼ばれるタンパク質分解酵素ファミリーが連続して活性化され、細胞内の様々な装置を破壊して死が進行する。ウイル

スの中には、カスパーゼ活性を阻害する一群のタンパク質 IAP (inhibitor of apoptosis protein) の遺伝子を有する種類がある。また、ミトコンドリア膜の機能低下もアポトーシスの主要な経路であり、ミトコンドリア依存アポトーシスの抑制分子の遺伝子を持つウイルスも存在する。

ウイルス感染細胞のアポトーシスはウイルス増殖に抑制的に働くはずだが、この反応が生体に不利に働く場面もある。特定の働きを持つ細胞が急激に失われることに起因する疾患があり、その例が AIDS の発症である。AIDS の原因ウイルスである HIV は、表層の糖タンパク質を使って細胞膜に CD4 を有する T 細胞に感染し、ゲノム RNA を DNA に作り代えて宿主細胞の染色体に組み込ませ、細胞内に潜伏している。何らかの刺激により、ウイルス由来 DNA の遺伝子発現が誘導されると、多数のウイルス粒子が作り出されて細胞外に放出され、一度に多数の T 細胞にウイルスが感染してアポトーシスが誘導される。こうして、特定の免疫細胞が激減することで AIDS が発症すると考えられる。ウイルスは細胞外で増える細菌とは異なり、宿主細胞の代謝系を使って寄生しているため、ウイルスを根こそぎ破壊しようとするればわれわれの体を傷つけてしまう。ウイルスと宿主細胞とはアポトーシス制御の主導権争いにより感染と排除のせめぎ合いを行っているが、個体レベルではアポトーシスがどちらに有利とは単純には判断できないのである。

4. 食細胞によるウイルス感染細胞の食食

4-1. ウイルス感染アポトーシス細胞の食食

ウイルス感染細胞のアポトーシスが、ウイルス感染の拡大を防ぐ反応とは言えない例が見つかったことが、筆者らが細胞食食のウイルス排除への役割を考えるきっかけとなった。インフルエンザウイルス感染細胞では、アポトーシスが遂行されて細胞が死ぬよりも先に、ウイルス粒子の放出が起こってしまうことが判明した。¹⁷⁾ アポトーシスが個体の生を守る防御機構であるなら、この死の意味を知るヒントは、ウイルス増殖が起こるよりも前に見出されるはずである。一般に、生体内で生じたアポトーシス細胞は食細胞により迅速にかつ選択的に食食され、取り込まれた標的は食細胞のリソソームに輸送されて分解排除される。この反応は死細胞内容物による汚染から生体を守る役目を持つと考えられる。アポ

トーシス細胞表面には食食目印として様々な分子が出現し、食細胞はこれを特異的受容体で認識して、選択的な食食が規定されている。¹⁸⁻²¹⁾ この反応は抗体や T 細胞受容体を必要とせず、免疫細胞による微生物表面のパターン認識と同様に、自然免疫応答の考え方で理解できる。実際に調べてみると、インフルエンザウイルスに感染したアポトーシス細胞が、感染後の早い段階で、食細胞に食食されることが明らかとなった。^{17,22)}

4-2. インフルエンザウイルス感染細胞のアポトーシス依存性食食機構 インフルエンザウイルス感染細胞では、膜リン脂質の 1 つであるホスファチジルセリンが、細胞膜脂質二重層の内側層から外側層へと移行する。ホスファチジルセリンは正常細胞では細胞膜の細胞質側の単分子膜に限定して存在しており、アポトーシス依存性に細胞表面に露出するのである。マクロファージは特異的受容体を使ってホスファチジルセリンを認識し、ウイルス感染細胞を選択的に食食する。¹⁷⁾ 多くのウイルス感染細胞で、細胞表層へのホスファチジルセリン露出を伴ったアポトーシスが観察されており、これらの取り込みはウイルスの種類に依らずに起こる反応と考えられる。しかし、HIV 感染細胞食食の例はあるものの、報告例はまだ少ない。

一方、インフルエンザウイルス感染細胞に特有の細胞間認識も存在する。エンベロープウイルスに感染した細胞の細胞膜には、ウイルスのエンベロープタンパク質が発現する (Fig. 4)。インフルエンザウイルス感染では、ヘマグルチニンとノイラミニターゼの 2 種類の膜タンパク質が細胞膜上に出現する。インフルエンザ感染細胞がマクロファージに接触すると、ノイラミニターゼの糖鎖切断活性により、マクロファージ表層分子糖鎖のシアル酸が切断される。脱シアル酸化された糖鎖構造が細胞表面にむき出しになり、これが両細胞の結合親和性を上げて食食を促進すると分かった。ホスファチジルセリンの細胞表層への出現と脱シアル酸化糖鎖の産生のどちらも、ウイルス感染後速やかに起こり、感染細胞はウイルス粒子が放出される前に食細胞による食食を受ける (Fig. 5)。^{23,24)}

ウイルスエンベロープタンパク質による食食促進効果は、食細胞と標的細胞の細胞間相互作用が、第三者であるウイルス由来分子により調節を受けるこ

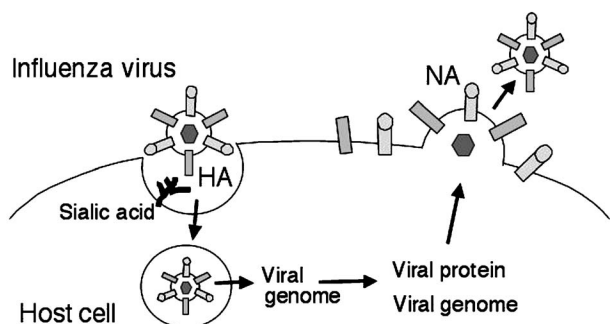


Fig. 4. Infection and Propagation of Influenza Virus

インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科に属し、マイナス鎖 RNA をゲノムとするエンベロープウイルスである。ウイルス表面タンパク質のヘマグルチニン (HA) が宿主細胞表面の糖鎖のシアル酸と結合して吸着し、ウイルス粒子はエンドサイトーシス経路で宿主の細胞膜に包まれて取り込まれる。ウイルスを包む食胞がエンドソームに輸送され小胞内が酸性になると、HA の構造変化が起こり、ウイルスエンベロープとエンドソーム膜とが融合して、ウイルスゲノムが宿主細胞質に放出される。宿主の合成装置を使ってウイルスゲノムが複製されるとともにウイルスタンパク質が合成されると、細胞内でヌクレオキャプシドが組み立てられ、ウイルスエンベロープタンパク質は宿主細胞膜に輸送される。宿主細胞膜を被って子ウイルス粒子が出芽する際には、エンベロープタンパク質のノイラミニターゼ (NA) の糖鎖切断活性により、粒子と宿主細胞膜とが切り離される。

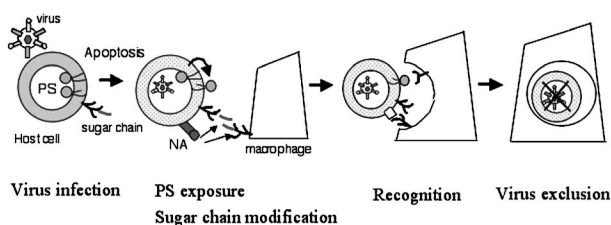


Fig. 5. Mechanism of Phagocytic Clearance of Influenza Virus-infected Cells by Phagocytes

インフルエンザウイルス感染細胞では、アポトーシス依存的にホスファチジルセリン (PS) が細胞表面に露出するとともに、ウイルスエンベロープタンパク質のノイラミニターゼ (NA) がマクロファージ表面の糖鎖を脱シアル酸化する。マクロファージは、ホスファチジルセリンを認識して感染細胞を選択的に食食し、脱シアル酸化糖鎖は感染細胞とマクロファージとの結合親和性を高める。食食によりウイルス増殖が抑制される。

とを意味する。インフルエンザウイルス感染細胞でのノイラミニターゼの働きは、宿主のウイルス排除を助けることになるが、他のウイルスでもウイルス由来分子が食食を調節するかどうかは不明である。

4.3. インフルエンザウイルス感染細胞食食のウイルス排除における役割 インフルエンザウイルス感染細胞の食食は、インフルエンザの病状の軽減に働いている (Fig. 5)。インフルエンザウイルスを感染させたマウスの肺組織では、感染後速やかに、多数の好中球及びマクロファージの集積と両食細胞による感染細胞の食食とが観察された。肺組織のウイルス量は、感染後速やかに高い値を示し、食

食程度が最大に達したあとでは大きく減少した (筆者ら未発表データ)。培養条件下にウイルス感染細胞とマクロファージとを共培養するとウイルス増殖が完全に抑制される。²²⁾ また、食食阻害剤の存在下にマウスにウイルスを感染させると、生存率が大きく減少するとともに肺組織での炎症が亢進する。²⁵⁾ これらの結果は、食食によりウイルスが排除されるという示唆を与える。また、インフルエンザウイルス感染細胞の食食が、マクロファージや好中球ではなく、樹状細胞により行われた場合には、獲得免疫応答の誘導につながる。²⁶⁾ したがって、インフルエンザウイルス感染細胞の食食は、自然免疫と獲得免疫の両者に渡る、ウイルスに対する生体防御反応である。他のウイルスについては、ウイルス感染症への細胞食食の寄与を直接示す報告はまだないが、同様の機構が存在する可能性が高い。例えば、脳心筋炎ウイルスについて、樹状細胞が食食した感染細胞内のウイルス由来 2 本鎖 RNA を TLR3 で認識し、細胞傷害性 T 細胞を誘導することが報告されており、²⁷⁾ 感染細胞食食によるウイルスの直接排除と獲得免疫誘導の両面での役割が予想される。

5. おわりに

動物細胞のパターン認識受容体の発見は、自然免疫応答の理解に大きく貢献し、ウイルスに対する重要な防御機構も見出された。しかし、自然免疫で働く新たなタンパク質ファミリーが次々発見されるにつれ、認識機構は多様化し、細胞内経路は複雑化して、総説が新しくなるたびにモデル図では役者が増え矢印が交錯している。一方で、まだ知られていない自然免疫反応が存在する可能性が大いにあり、今後の課題として残されている。1990 年代末から、インフルエンザウイルス²⁸⁾を含む様々なウイルスについて、感染時の宿主細胞での遺伝子発現状態の網羅的解析が行われており、ここで紹介した以外の機構が見出される可能性がある。

例えば、RNA 干渉 (RNA interference; RNAi) によるウイルス増殖抑制効果は、細胞性自然免疫に分類できる植物ではウイルスゲノムあるいはその複製中間体の 2 本鎖 RNA が、宿主細胞の RNA 分解酵素 Dicer により切断される。そして、切断後の短い RNA 断片による RNAi がウイルスの遺伝子発現を抑制する。²⁹⁾ 一方で、多くの植物ウイルスは RNAi 経路を抑制するタンパク質を持つことが知ら

れる。これらの事実は、宿主は RNAi によりウイルスゲノムを破壊してウイルスの増殖を抑制し、ウイルスはこれを回避しようとすると考えられる。RNAi が哺乳動物や昆虫でのウイルス排除に働いているか否かはまだ不明であるが、哺乳動物細胞ではマイクロ RNA と呼ばれる翻訳されない短い RNA 断片が多数存在することが知られている。これらは翻訳制御による遺伝子発現抑制を行うことから、ウイルスタンパク質の発現抑制を通じたウイルス増殖抑制機構が存在する可能性がある。

一方、自然免疫応答しか持たない無脊椎動物のウイルス防御に関する研究はまだ十分に着手されていない。その中で、モデル生物の線虫やショウジョウバエは、自然免疫応答だけで生体防御を行うことや、遺伝学を駆使した解析が可能であることをはじめ、特徴を活かした魅力的な研究がなされつつある。例えば、これらの生物を用いて細菌に対する感染免疫の知見が得られており、ウイルス感染時の応答の解析も始まっている。これまでの哺乳類細胞研究では得られなかった知見や、新たな概念が生まれると期待される。

REFERENCES

- Gordon S., *Cell*, **111**, 927–930 (2002).
- Stuart L. M., Ezekowitz A. B., *Immunity*, **22**, 539–550 (2005).
- Janeway Jr. C. A., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **98**, 7461–7468 (2001).
- Akir S., Uematsu S., Takeuchi O., *Cell*, **124**, 783–801 (2006).
- Meylan E., Tschopp J., Karin A., *Nature*, **442**, 39–44 (2006).
- Kato H., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Uematsu S., Matsui K., Tsujimura T., Takeda K., Fujita T., Takeuchi O., Akira S., *Immunity*, **23**, 19–28 (2005).
- Kurt-Jones E. A., Popova L., Kwinn L., Haynes L. M., Jones L. P., Tripp R. A., Walsh E. E., Freeman M. W., Golenbock D. T., Anderson L. J., Finberg R. W., *Nat. Immunol.*, **1**, 398–401 (2000).
- Inohara N., Chamillard M., McDonald C., Nunez G., *Annu. Rev. Biochem.*, **74**, 355–383 (2005).
- Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K. J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.-S., Reise Sousa C., Matsuura Y., Fujita T., Akira S., *Nature*, **441**, 101–105 (2006).
- Teodoro J. F., Branton P. E., *J. Virol.*, **71**, 1739–1746 (1997).
- Barber G. N., *Cell Death Differ.*, **8**, 113–126 (2001).
- Takizawa Y., Matsukawa S., Higuchi Y., Nakanuma S., Nakanishi Y., Fukuda R., *J. Gen. Virol.*, **74**, 2347–2355 (1993).
- Wada N., Matsumura M., Ohba Y., Kobayashi N., Takizawa T., Nakanishi Y., *J. Biol. Chem.*, **270**, 18007–18012 (1995).
- Fujimoto I., Takizawa T., Ohba Y., Nakanishi Y., *Cell Death Differ.*, **5**, 426–431 (1998).
- Irusta P. M., Chen Y., Hardwick J. M., *Curr. Opin. Cell Biol.*, **15**, 700–705 (2003).
- Boya P., Pauleau A. L., Poncet D., Gonzalez-Polo R. A., Zamzami N., Kroemer G., *Biochem. Biophys. Acta*, **1654**, 178–189 (2004).
- Shiratsuchi A., Kaido M., Takizawa T., Nakanishi Y., *J. Virol.*, **74**, 9240–9244 (2000).
- Wyllie A. H., Kerr J. F. R., Currie A. R., *Int. Rev. Cytol.*, **68**, 251–306 (1980).
- Ellis R. E., Yuan J., Horvitz H. R., *Annu. Rev. Cell Biol.*, **7**, 663–698 (1991).
- Ren Y., Savil J., *Cell Death Differ.*, **5**, 563–568 (1998).
- Savill J., Fadok V., *Nature*, **407**, 784–788 (2000).
- Fujimoto I., Pan J., Takizawa T., Nakanishi Y., *J. Virol.*, **74**, 3399–3403 (2000).
- Watanabe Y., Shiratsuchi A., Shimizu K., Takizawa T., Nakanishi Y., *J. Biol. Chem.*, **277**, 18222–18228 (2002).
- Watanabe Y., Shiratsuchi A., Shimizu K., Takizawa T., Nakanishi Y., *Microbiol. Immunol.*, **48**, 875–881 (2004).
- Watanabe Y., Hashimoto Y., Shiratsuchi A., Takizawa T., Nakanishi Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **337**, 881–886 (2005).
- Larsson M., Fonteneau J. F., Bhardwaj N., *Trends Immunol.*, **22**, 141–148 (2001).
- Schulz O., Diebold S. S., Chen M., Näslund

-
- T. I., Nolte M. A., Alexopoulou L., Azuma Y., Flavell R. A., Jiljestoröm P., Reis e Sousa C., *Nature*, **433**, 887–892 (2005).
- 28) Geiss G. K., An M. C., Bumgarner R. E., Hammersmark E., Cunningham D., Katze M. G., *J. Virol.*, **45**, 4321–4331 (2001).
- 29) Waterhouse P. M., Wang M. B., Lought T., *Nature*, **411**, 834–842 (2001).