

総 説

放射線で誘発される細胞死：アポトーシス，オートファジー，ネクロプトーシス

桑原 義和,^{a,b,e*} 漆原 佑介,^c 齋藤 陽平,^d 山本 由美,^d 富田 和男,^e
佐藤 友昭,^e 山本 文彦,^d 栗政 明弘,^a 福本 学^f

^a 東北医科薬科大学医学部放射線基礎医学教室, ^b 東北大学加齢医学研究所病態臓器構築研究分野,
^c 量子科学研究開発機構放射線医学総合研究所福島再生支援本部環境動態研究チーム
^d 東北医科薬科大学薬学部放射線薬品学教室, ^e 鹿児島大学医歯学総合研究科歯科応用薬理学講座
^f 東京医科大学分子病理学講座

Ionizing Radiation-Induced Cell Death; Apoptosis, Autophagy and Necroptosis

Yoshikazu KUWAHARA,^{a,b,e*} Yusuke URUSHIHARA,^c Yohei SAITO,^d Yumi YAMAMOTO,^d Kazuo TOMITA,^e
Tomoaki SATO,^e Fumihiko YAMAMOTO,^d Akihiro KURIMASA,^a and Manabu FUKUMOTO^f

(Received November 20, 2016)

はじめに

電離放射線（以下，放射線）照射を受けた細胞において，軽度のDNA損傷は修復されるが，修復が不可能な場合には細胞死を誘発するか，DNAが損傷したままその細胞は生き残る．従って，細胞の放射線応答，特に放射線照射後に誘発される細胞死の分子メカニズムを解明することは，放射線生物学や放射線腫瘍学において重要な課題の一つである．放射線照射後に生じた活性酸素に起因するDNAの二本鎖切断により，細胞死が誘発されると考えられる．^{1,2)} 従って，放射線照射後の細胞の生存には，酸化ストレスへの防御機構やDNA修復能が深く関与すると考えられる．また，細胞内における活性酸素の量は，細胞の放射線感受性と密接に関連することも示唆されている．³⁾ 古典的には，放射線照射で誘発される細胞死は，間期死と増殖死に分けられる．⁴⁾ 間期死および増殖死は，細胞の放射線感受性を評価する上で広く行われているコロニー形成能アッセイ (clonogenic assay) に基づく放射線生物学の概念に由来する．放射線照射された細胞に誘発される細胞死の分子生物学的・生化学的メカニズムについて，詳細な理解はなされてこなかった．1972年，Kerrらはアポトーシス (apoptosis) およびネクローシス (necrosis) という二つの細胞死の概念を提唱した．⁵⁾ アポトーシスは遺伝子レベルで制御された能動的な細胞死 (programmed cell death) である．一方，ネ

クローシス (壊死) は一般的に偶発的な細胞死 (accidental cell death) であると考えられていた．

1990年には，発生学的に観察される細胞死の形態学的特徴から，4種類の細胞死が再評価された．⁶⁾ I型細胞死はアポトーシスに対応し，細胞の縮小，クロマチンの凝縮，DNAヌクレオソーム単位での断片化，およびアポトーシス小体の形成を特徴とし，カスパーゼカスケードの活性化により生じる．II型細胞死は，オートファジー細胞死 (autophagic cell death) に対応し，細胞小器官などを取り込んだオートファゴソーム (autophagosome) の形成およびその増加を特徴とし，オートファゴソーム内の細胞小器官などはリソソームとの融合で分解される．III型細胞死は，ネクローシスまたはネクロプトーシス (ネクロトーシス) に対応し，さらにIII A型とIII B型に分けられる．従来，放射線照射を受けて誘発される細胞死は，アポトーシスが主であると考えられ，オートファジー細胞死およびネクローシスについてはあまり注目されてこなかった．

しかしながら，近年の分子生物学の発展により多様な細胞死の存在が明らかになってきており，⁷⁾ 放射線を照射した後に誘発される細胞死として，アポトーシス，⁸⁻¹⁰⁾ オートファジー細胞死，¹¹⁻¹⁴⁾ mitotic catastrophe，¹⁵⁾ ネクローシス¹⁶⁾ および細胞老化¹⁷⁾ などの細胞死が報告されるようになった (Fig. 1)．

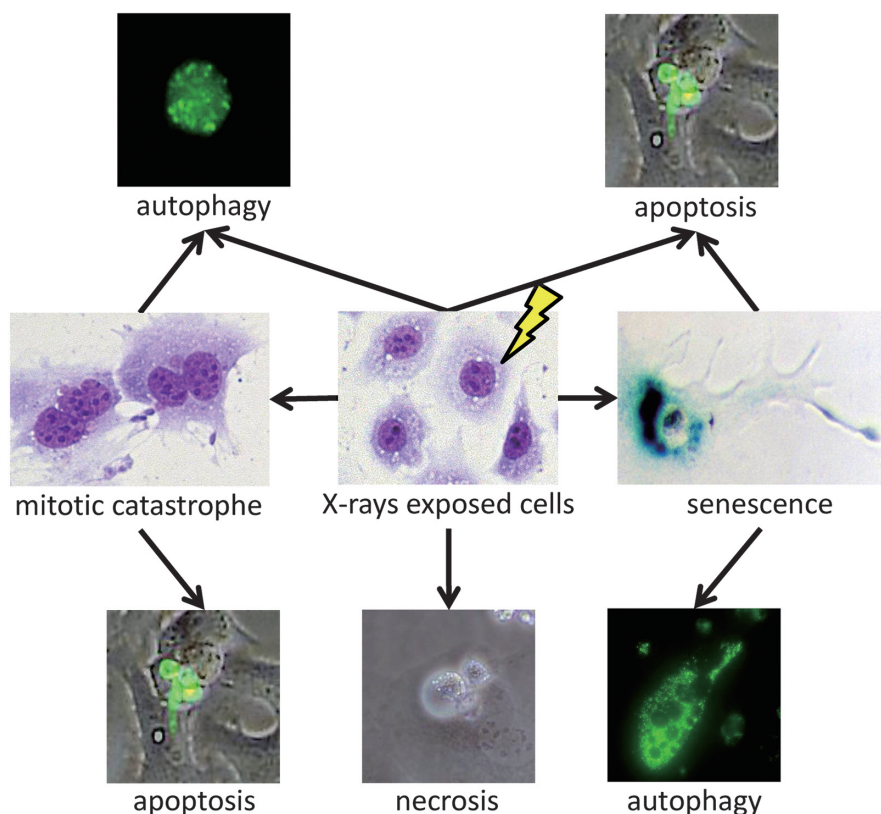


Figure 1. Ionizing radiation (IR) induced cell death. Elucidation of the molecular mechanisms of radiation-induced cell death is one of the main topics in the field of radiation biology and oncology. IR-induced cell death was formerly divided into interphase death and reproductive death. However, progress of cell biology has revealed various modes of cell death. Recently, several modes of IR-induced cell death, such as apoptosis, autophagic cell death, mitotic catastrophe, necrosis and senescence-like cell death were also reported.

X線照射を受けたがん細胞の経日的変化

がん細胞を用いた多くの研究では、放射線照射後に生じるアポトーシスは、照射48時間以内に起こることが報告されている。しかし、我々が行ったヒト肝がん由来のHepG2細胞を用いた経日的な形態学的観察から、この期間に死細胞の増加は見られず、¹⁸⁾他の複数のがん細胞株でも同様であった (Fig. 2)。

10 GyのX線を照射して1日目に細胞の形態を観察すると、細胞体積の微増が見られたものの、非照射群と比較して変化は見られず、死細胞は見られなかった。照射後2日目では、細胞周期M期の細胞の増加が見られたものの、死細胞は見られなかった。照射後3日目に死細胞の増加が見られ、その形態はネクロシス様の膨化した細胞やアポトーシス小体を伴わない死細胞が多くみられた。また、浮遊している一部の細胞にアポトーシス小体が見られた。照射後5日目では、浮遊している複数の死細胞およびmitotic catastropheと考えられる多核細胞の増加が見られた。

X線を照射したがん細胞に顕著なapoptosisは誘発されるのか

アポトーシスは、ダイナミックな形態変化と生化学的メカニズムに依存し、¹⁹⁾正常細胞の代謝回転や胚の発生、免疫系の機能など様々な生命活動に関わっている。アポトーシスは、放射線を照射した後に誘発される細胞死の中でも、主要な細胞死であると考えられ、研究が進んでいる。胸腺、小腸、および精巣などの正常組織において、放射線を照射した後に顕著なアポトーシスの誘発が報告されている。²⁰⁻²²⁾また、リンパ球系および骨髓球系細胞においても、アポトーシスは放射線照射後に誘発されることが知られている。²³⁾放射線照射後に誘発されるアポトーシスは、細胞の縮小、核の断片化、およびクロマチンの凝集などに特徴づけられる。²⁴⁾がん細胞においても、放射線照射でアポトーシスが誘導されるという報告が複数あり、野生型p53をもつ舌がん由来のSAS細胞では、X線照射で効率よくアポトーシス小体を伴った細胞が誘導されることが報告されている。²⁵⁾ま

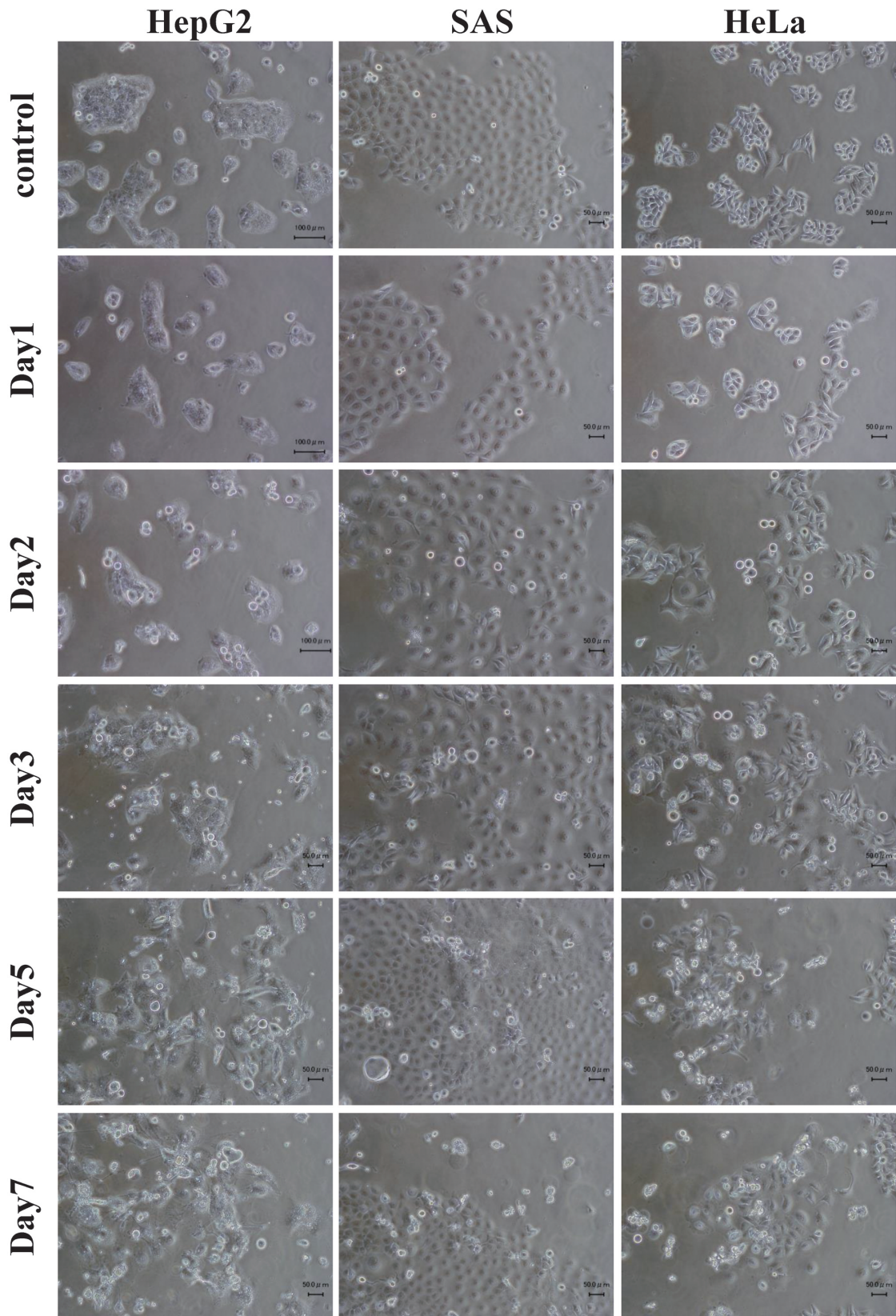


Figure 2. Microscopic appearance of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2, human oral squamous cell carcinoma cell line SAS and human cervical carcinoma cell line HeLa after exposure to a single dose of 10 Gy X-ray. Mitotic figures but a few were observed in 3 cell lines without irradiation. Dying cells were seldom encountered. No remarkable changes but the slight increase in cell size were observed 1 day after exposure. The increase in cell size was obvious 2 days after exposure. Mitotic figures were apparent 2 days after exposure. At day 5 after exposure, multinucleated cells showing mitotic catastrophe were also increased. At day 7 after exposure, a frequent number of dying cells were seen. Remarkable induction of dying cells with apoptotic bodies by 10 Gy X-ray was not detected during 7 days after irradiation in 3 cell lines.

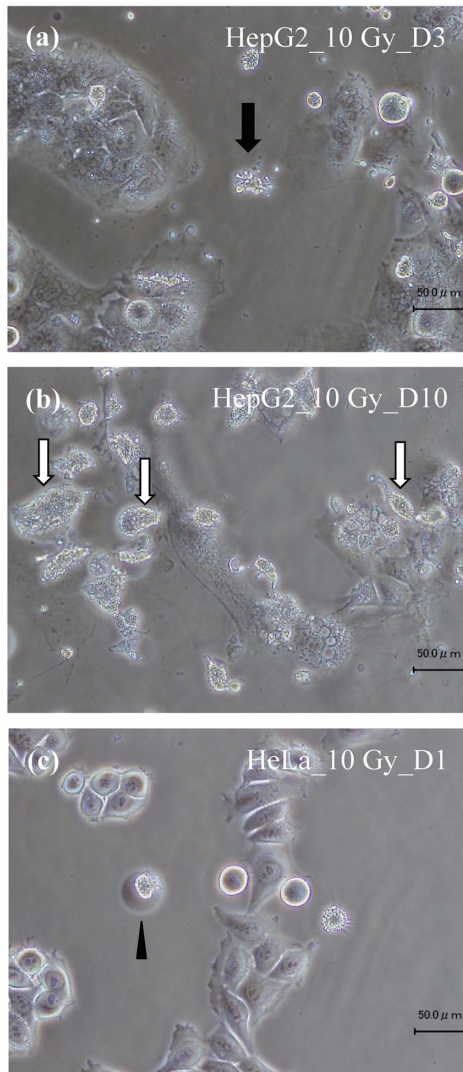


Figure 3. Radiation-induced programmed cell death (PCD) is classified into 3 types. (a) Radiation induced type I PCD; apoptosis. HepG2 cells 3 days after exposure to 10 Gy of X-rays. Dying cell with apoptotic bodies (black arrow). (b) Radiation-induced type II PCD; autophagy. HepG2 cells 10 days after exposure to 10 Gy of X-rays. Dying cells without apoptotic bodies (white arrows). (c) Radiation-induced type III PCD; necroptosis. HeLa cells 1 day after exposure to 10 Gy of X-rays. Dying cell with swelling cytoplasm (arrow head).

た, 4 Gy の X 線照射で非小細胞肺癌由来の H23 細胞におよそ 20% のアポトーシスが誘導されることが報告されている。²⁶⁾ 10 Gy の X 線照射を受けた HepG2 細胞では照射 48 時間後に, およそ 20% の細胞にアポトーシスが誘発される。²⁷⁾ Pinar 等もまた, 照射線量依存的にアポトーシスが誘発されることを報告している。²⁸⁾

そこで, X 線照射で誘発される細胞死が, 照射後のどの段階から観察できるのかを, 細胞の形態変化をもとに解析した。解析に用いた細胞は,

HepG2 細胞, SAS 細胞およびヒト子宮頸部がん由来 HeLa 細胞で, 10 Gy の X 線 (1 Gy/分) を照射して, 経日的に細胞の形態変化を観察した (Fig. 2)。精巣などの, 正常組織においては放射線を照射すると 24 時間以内に細胞死が誘発される。²⁹⁾ 一方, 今回解析に用いた 3 つのがん細胞株では, 照射後 24 時間以内に細胞の顕著な形態変化は見られなかった。照射後 2 日目に細胞の形態を観察すると, 細胞周期 M 期の細胞の増加が見られた。照射後 3 日目になると, 培養皿から遊離して浮遊している死細胞の増加が見られた。死細胞の形態を詳細に観察すると, a) アポトーシス小体を伴った死細胞, b) アポトーシス小体および細胞の膨化を伴わない死細胞, および c) 細胞質が膨化した死細胞が観察された (Fig. 3)。a は, I 型細胞死であるアポトーシス, b は II 型細胞死であるオートファジー細胞死, c は III 型細胞死であるネクロシスであると考えられる。放射線照射で誘発される細胞死はアポトーシスが中心であると考えられている。しかし, X 線照射した細胞の形態変化を観察すると, 10 Gy の X 線単回照射で生じるアポトーシスは極めて少ないようである。また, 10 Gy の X 線を照射した HepG2 細胞を Annexin-V 染色で解析しても, アポトーシスの誘発頻度は照射後一週間以内に, 最大 10% 程度であった。さらに, 培地中に浮遊している死細胞を含む全細胞からゲノム DNA を抽出して, ヌクレオソーム単位での DNA の断片化を解析しても, 電気泳動によりラダーフォーメーションは検出できなかった。このことから, 正常細胞とは異なり, がん細胞においては X 線照射で誘発されるアポトーシスは極めて少ないと考えられる。

X 線照射でオートファジー細胞死は誘発されるのか

オートファジー細胞死は, 近年注目を集めている細胞死の一形態である。オートファジー細胞死の特徴は, 完全なままの核と細胞質内におけるオートファゴソームの増加である。^{30,31)} オートファジーは, 不要な細胞内タンパク質を分解する仕組みの一つであり, 自食とも呼ばれ, 酵母からヒトにいたるまで, 様々な真核生物に見られる生命現象である。細胞内の異常なタンパク質の蓄積を防ぐ際, また, 栄養飢餓の際に見られる。³²⁾ オートファジーは, PI3K/Akt/mTOR 経路で制御されることが知られている。³³⁾ がん研究の領域で

は，様々な抗がん治療後にオートファジーが生じることから，近年注目を集めている。³⁴⁾ また，オートファジーは細胞の生と死の両方に働くことが知られている。³⁵⁾ 複数の研究で，オートファ

ジー細胞死は放射線照射後に誘発される細胞死の一つであることが報告されている。^{11,18,36,37)}

10 Gy の X 線照射後，アポトーシス小体および細胞の膨化を伴わない死細胞の発生頻度が最も高

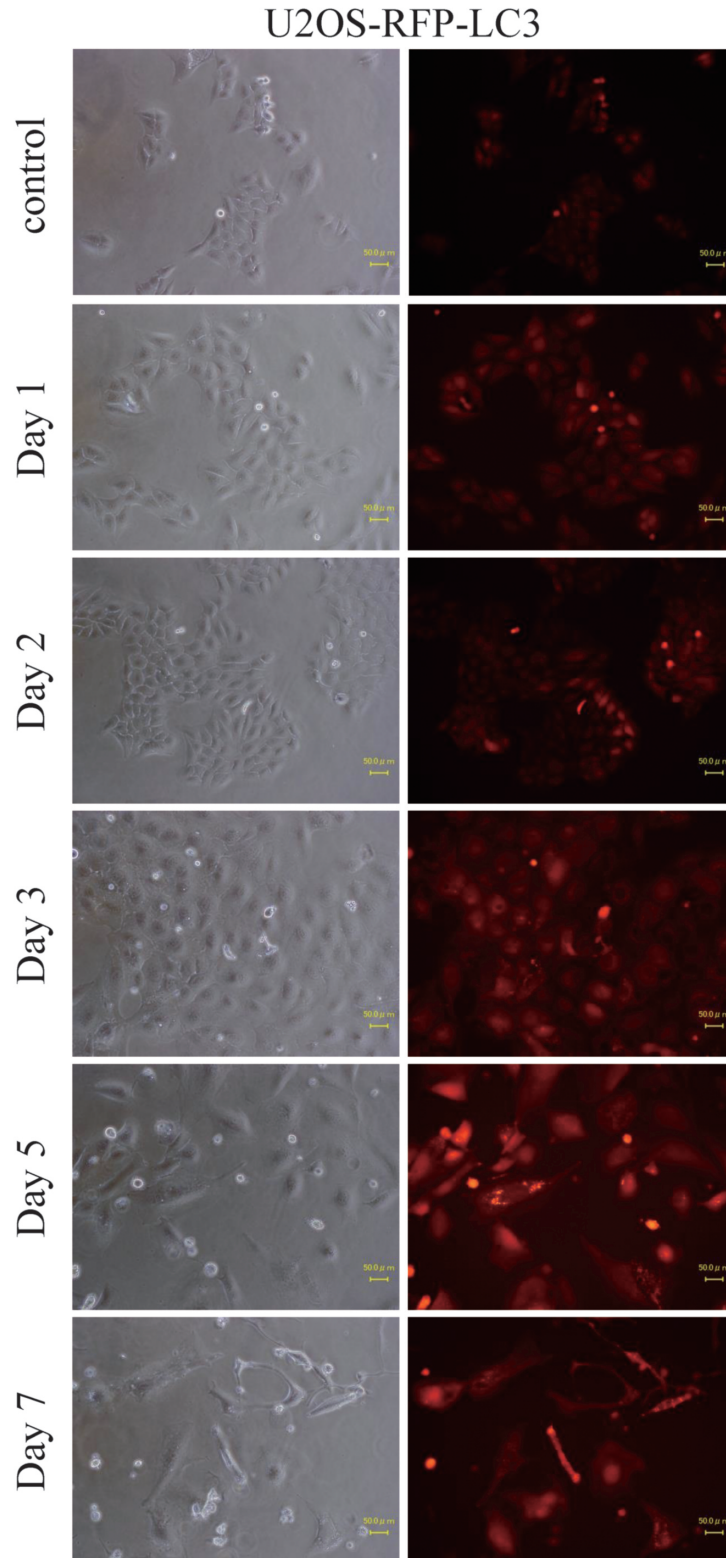


Figure 4. Microscopic appearance of human osteosarcoma cell line U2OS expressing RFP-LC3 after exposure to a single dose of 10 Gy X-ray. Remarkable induction of dying cells with apoptotic bodies by 10 Gy X-ray was not detected during 7 days after irradiation in this cell line. On the other hand, remarkable increase of autophagosomes was observed in these cells 5 days after exposure to 10 Gy X-rays.

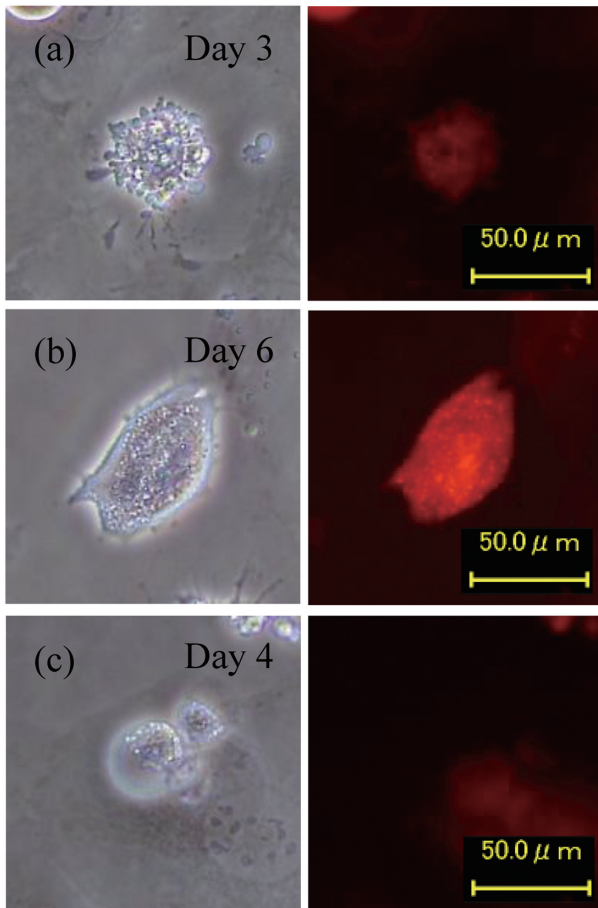


Figure 5. Radiation-induced programmed cell death (PCD) after exposure to a single dose of 10 Gy X-ray in U2OS-RFP-LC3 cells. (a) Radiation-induced type I PCD; apoptosis. Autophagosomes were seldom observed in apoptotic bodies. (b) Radiation-induced type II PCD; autophagy. Remarkable increase of autophagosomes was observed in dying cells. (c) Radiation-induced type III PCD; necroptosis. Autophagosome was not detected in swelling cytoplasm.

かった。オートファゴソームを観察するために蛍光ラベルしたEGFP-LC3を導入した細胞の解析から、このような細胞にはオートファゴソームの増加が見られた。また同様に、オートリソソームを観察するために蛍光ラベルしたRFP-LC3を導入したU2OS細胞を用いた解析でも、X線照射で、細胞質内にオートファゴソームの増加が見られた (Fig. 4)。従って、この死細胞は、オートファジー細胞死と考えられる。このような死細胞は、X線を照射した後、5日目あたりから増加してくる。一方で、アポトーシス小体を伴ったアポトーシス細胞や風船のように膨化した細胞の細胞質内にはオートファゴソームはほとんど観察されなかった (Fig. 5)。X線照射した細胞の電子顕微鏡

による超微形態学的解析では、2重膜で囲まれたオートファゴソームが細胞質内で顕著に増加している像が見られた。¹⁸⁾ オートファゴソームの内部には、ミトコンドリアなどが取り込まれていた。また、X線照射した細胞ではLC3-IからLC3-IIへの変換やp62の減少が生じていた。このことから、X線照射後にオートファジー細胞死が生じることが示唆された。RFP-LC3導入U2OS細胞を用いた解析からも、オートファゴソームの蓄積は10 GyのX線を照射後、数日間は観察されず、5日目あたりから細胞質内に増加してくることが確かめられた。X線を照射して7日目にみられる浮遊細胞内には多数のオートファゴソームの増加が認められた。このことから、X線照射でオートファジー細胞死が誘発されることが強く示唆される。しかし、オートファゴソームで満たされ、浮遊している細胞がその後、代謝を停止して“本当に”死ぬのか否かは分からない。また、培養皿に接着している細胞老化様の形態を示す細胞や外見的には正常な形態を示す細胞にも、オートファゴソームの顕著な増加が認められる場合があった。現時点ではX線で誘発されるオートファジーは細胞の生と死の両方に関与していることが示唆されるものの、オートファゴソームで満たされた細胞が死細胞なのかは、今後の研究課題であると考えられる。

標準的放射線療法である2 Gy/日のX線分割照射に抵抗性を示す臨床的放射線耐性がん細胞においては、³⁸⁾ 基底状態での細胞質内のオートファゴソームが多いものの、X線の照射によりオートファゴソームの増加はあまり生じないことも分かっている。さらに、オートファジーを誘導するラパマイシン処理により、放射線抵抗性の克服が可能であることも示唆されている。¹⁸⁾

X線照射後にネクロプトーシスは誘発されるのか

ネクローシスは、多様な生理学的・病理学的過程に関与しており、特にがんの進展への関与が報告されている。³⁹⁾ ネクローシスは遺伝的に制御されていない偶発的・受動的な細胞死であり比較的高線量の放射線照射後にみられる。しかし、能動的なネクローシスであるネクロプトーシスという新たな様式の細胞死が報告された。^{40,41)} ネクロプトーシスは、遺伝子レベルで制御されたプログラム細胞死の一つであると考えられている。^{40,42-45)} 形態学的には、ネクロプトーシスはネクローシスの

特徴を示すものの、receptor interaction protein kinase 1 and 3 (RIP1 and RIP3) 経路の制御を受けることが示唆されており、ネクロスタチンで抑制することができることが示された。⁴⁶⁻⁴⁸⁾ネクロプトーシスは、免疫系の制御、発がん、また様々なストレスに対する細胞の反応系に関与していることが知られるようになった。⁴³⁾また、ネクロプトーシスは放射線による細胞死に関与していることも報告されている。^{49,50)}古くから、放射線照射後に生じる mitotic catastrophe¹⁵⁾の後に生じるネクローシスとアポトーシスは、放射線療法後に見られる基本的な細胞死の概念であった。ネクローシスは、細胞容積の増大や細胞小器官の膨化などの形態学的変化を伴う、受動的な細胞死である。⁴⁷⁾我々の研究では、カスパーゼ阻害剤である Z-VAD-FMK 処理により、細胞の X 線感受性に変化が見られなかったことから、X 線でアポトーシスはそれほど誘発されないのではないかと考えている。¹⁸⁾また、経日的に X 線照射した細胞を顕微鏡下で観察すると、アポトーシス小体を伴わず、風船のように膨化した細胞が増えてくることが分かった。このような形態を示す細胞の増加は、照射線量依存的であり、照射 3 日目あたりから観察された。このことから、RIP-kinase で制御された細胞死であるネクロプトーシスが誘発されているのではないかと考えた。⁵¹⁾このような形態の死細胞は、HepG2, SAS, HeLa および U2OS 細胞に共通して見られ、誘発頻度に差が見られた。我々は、X 線照射で能動的な細胞死であるネクロプトーシスが生じるのではないかと考え、その阻害剤であるネクロスタチン処理して、細胞の X 線感受性を評価した。しかしながら、ネクロスタチン処理により、細胞の X 線感受性に変化は見られなかった。X 線照射後に見られる膨化した細胞は受動的な細胞死であるネクローシスであると考えられる。このような細胞は、過酸化水素処理後に多く見られるため、細胞内の活性酸素種の上昇により生じるのではないかと考えている。

終わりに

がん細胞を解析対象とした複数の研究において、X 線照射でアポトーシスの誘発が報告されている。しかし、形態学的な観察では、アポトーシスの誘発頻度はわずかであった。今後、X 線照射で生じる細胞死にアポトーシスがどれほど関与している

のかを調べることは、より有効ながんの放射線療法を考えるうえで、極めて重要な課題である。X 線照射後、多数のアポトーシス小体を伴わない浮遊した死細胞と考えられる細胞が観察されており、これらの細胞は細胞質内にオートファゴソームの増加が見られることからオートファジー細胞死ではないかと考えている。しかしながら、オートファゴソームの増加が見られないこのような細胞も観察されることから、X 線照射でオートファジー細胞死が高頻度で誘発されるのかはまだわからない。放射線照射で細胞が死んでいるのは確かだが、どのような様式の細胞死が実際に生じているのかは今のところ分らない。

謝辞 本研究は科研費 16K00538, 16K15571, 26670184, 24659174, 17651024 の助成を受けたものである。

REFERENCES

- 1) Lomax M. E., Folkes L. K., O'Neill P., *Clin Oncol.*, **25**, 578-585 (2013).
- 2) Kim B. M., Hong Y., Lee S., Liu P., Lim J. H., Lee Y. H., Lee T. H., Chang K. T., *Int J Mol Sci.*, **16**, 26880-26913 (2015).
- 3) Dayal R., Singh A., Pandey A., Mishra K. P., *J Cancer Res Ther.*, **10**, 811-818 (2014).
- 4) Kondo, T., *Nihon Rinsho.*, **70**, 389-393 (2012).
- 5) Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R., *Br J Cancer.*, **26**, 239-257 (1972).
- 6) Clarke P. G., *Anat Embryol.*, **181**, 195-213 (1990).
- 7) Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., El-Deiry W. S., Golstein P., Green D. R., Hengartner M., Knight R. A., Kumar S., Lipton S. A., Malorni W., Nunez G., Peter M. E., Tschopp J., Yuan J., Piacentini M., Zhivotovsky B., Melino G., *Cell Death Differ.*, **16**, 3-11 (2009).
- 8) Dewey W. C., Ling C. C., Meyn R. E., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **33**, 781-796 (1995).
- 9) Balcer-Kubiczek E. K., *Exp Oncol.*, **34**, 277-285 (2012).
- 10) Mirzaie-Joniani H., Eriksson D., Sheikholvaezin A., Johansson A., Lofroth P. O., Johansson L., Stigbrand T., *Cancer.*, **94**, 1210-1214 (2002).

- 11) Jo G. H., Bogler O., Chwae Y. J., Yoo H., Lee S. H., Park J. B., Kim Y. J., Kim J. H., Gwak H. S., *Cancer Res Treat.*, **47**, 221–241 (2015).
- 12) Chen Z., Wang B., Yu F., Chen Q., Tian Y., Ma S., Liu X., *Tumour Biol.*, **37**, 4083–4091 (2016).
- 13) Tsuboi Y., Kurimoto M., Nagai S., Hayakawa Y., Kamiyama H., Hayashi N., Kitajima I., Endo S., *J Neurosurg.*, **110**, 594–604 (2009).
- 14) Gozuacik D., Kimchi A., *Oncogene.*, **23**, 2891–2906 (2004).
- 15) Roninson I. B., Broude, E. V., Chang, B. D., *Drug Resist Updat.*, **4**, 303–313 (2001).
- 16) Rainaldi G., Ferrante A., Indovina P. L., Santini M. T., *Anticancer Res.*, **23**, 2505–2518 (2003).
- 17) Gewirtz D. A., *J Cell Physiol.*, **229**, 6–9 (2014).
- 18) Kuwahara Y., Oikawa T., Ochiai Y., Roudkenar M. H., Fukumoto M., Shimura T., Ohtake Y., Ohkubo Y., Mori S., Uchiyama Y., Fukumoto M., *Cell Death Dis.*, **2**, e177 (2011).
- 19) Elmore S., *Toxicol Pathol.*, **35**, 495–516 (2007).
- 20) Ohyama H., Yamada T., Ohkawa A., Watanabe I., *Radiat Res.*, **101**, 123–130 (1985).
- 21) Hasegawa M., Wilson G., Russell L. D., Meistrich M. L., *Radiat Res.*, **147**, 457–467 (1997).
- 22) Potten C. S., Grant H. K., *Br J Cancer.*, **78**, 993–1003 (1998).
- 23) Radford I. R., Murphy T. K., Radley J. M., Ellis S. L., *Int J Radiat Biol.*, **65**, 217–227 (1994).
- 24) Shinomiya N., *J Cell Mol Med.*, **5**, 240–253 (2001).
- 25) Ohnishi K., Inaba H., Yasumoto J., Yuki K., Takahashi A., Ohnishi T., *Apoptosis.*, **9**, 591–597 (2004).
- 26) Huang G., Wang H., Yang L. X., *Anticancer Res.*, **30**, 937–944 (2010).
- 27) Shimura T., Kakuda S., Ochiai Y., Nakagawa H., Kuwahara Y., Takai Y., Kobayashi J., Komatsu K., Fukumoto M., *Oncogene.*, **29**, 4826–4837 (2010).
- 28) Pinar B., Henriquez-Hernandez L. A., Lara P. C., Bordon E., Rodriguez-Gallego C., Lloret M., Nunez M. I., De Almodovar, M. R., *Radiat Oncol.*, **5**, 85 (2010).
- 29) Kuwahara Y., Shimada A., Mitani H., Shima A., *Radiat Res.*, **157**, 386–392 (2002).
- 30) Tsujimoto Y., Shimizu S., *Cell Death Differ.*, **12 Suppl 2**, 1528–1534 (2005).
- 31) Motyl T., Gajewska M., Zarzynska J., Sobolewska A., Gajkowska B., *Autophagy.*, **3**, 484–486 (2007).
- 32) Sato K., Tsuchihara K., Fujii S., Sugiyama M., Goya T., Atomi Y., Ueno T., Ochiai A., Esumi H., *Cancer Res.*, **67**, 9677–9684 (2007).
- 33) Chang L., Graham P. H., Ni J., Hao J., Bucci J., Cozzi P. J., Li Y., *Crit Rev Oncol Hematol.*, **96**, 507–517 (2015).
- 34) Janku F., McConkey D. J., Hong D. S., Kurzrock R., *Nat Rev Clin Oncol.*, **8**, 528–539 (2011).
- 35) White E., DiPaola R. S., *Clin Cancer Res.*, **15**, 5308–5316 (2009).
- 36) Moretti L., Yang E. S., Kim K. W., Lu B., *Drug Resist Updat.*, **10**, 135–143 (2007).
- 37) Cui L., Song Z., Liang B., Jia L., Ma S., Liu X., *Oncol Rep.*, **35**, 3639–3647 (2016).
- 38) Kuwahara Y., Li L., Baba T., Nakagawa H., Shimura T., Yamamoto Y., Ohkubo Y., Fukumoto M., *Cancer Sci.*, **100**, 747–752 (2009).
- 39) Vakkila J., Lotze M. T., *Nat Rev Immunol.*, **4**, 641–648 (2004).
- 40) Wu W., Liu P., Li J., *Crit Rev Oncol Hematol.*, **82**, 249–258 (2012).
- 41) Chen D., Yu J., Zhang L., *Biochim Biophys Acta.*, **1865**, 228–236 (2016).
- 42) Giampietri C., Starace D., Petrungaro S., Filippini A., Ziparo E., *Int J Cell Biol.*, **2014**, 490275 (2014).
- 43) Fulda S., *Cancer Biol Ther.*, **14**, 999–1004 (2013).
- 44) Jiang Y. G., Peng Y., Koussougbo K. S., *Med Hypotheses.*, **76**, 350–352 (2011).
- 45) Fulda S., *Semin Cell Dev Biol.*, **35**, 51–56 (2014).
- 46) Silke J., Rickard J. A., Gerlic M., *Nat Immunol.*, **16**, 689–697 (2015).
- 47) Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden B. T., Kroemer G., *Nat Rev Mol Cell Biol.*, **11**, 700–714 (2010).
- 48) Degtarev A., Hitomi J., Germscheid M., Ch'en I. L., Korkina O., Teng X., Abbott D., Cuny G. D., Yuan C., Wagner G., Hedrick S. M., Gerber S. A., Lugovskoy A., Yuan J., *Nat Chem Biol.*, **4**, 313–321 (2008).
- 49) Nehs M. A., Lin C. I., Kozono D. E., Whang E. E., Cho N. L., Zhu K., Moalem J., Moore F. D. Jr., Ruan D. T., *Surgery.*, **150**, 1032–1039 (2011).
- 50) Su Z., Yang Z., Xie L., DeWitt J. P., Chen Y., *Cell Death Differ.*, **23**, 748–756 (2016).
- 51) Walsh C. M., *Front Cell Dev Biol.*, **2**, 3 (2014).