

질병발생과 치료에 있어서의 Apoptosis의 역할

계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소 분자의학연구부
및 의학유전연구소 유전자치료연구부

서민호 . 서성일

1. 서 론

인간의 생존은 다양한 분화세포의 기능에 의존하고 있다. 일단 발생이 되고나면 인간의 생존능은 다양한 분화세포의 유지 및 재생에 의존하게 된다. 인간에 있어서 각기 다른 세포들은 인간의 일생을 통하여 자신을 유지하지 하기 위해서 아주 다양하게 변화한다. 예를 들면 혈액세포는 조혈세포로부터 지속적인 재생이 이루어져서 공급된다. 아울러 임파구나 생식기관의 세포들은 각기 숙주의 방어

및 생식을 담당하고 있기 때문에 주기적으로 숫자가 증가 또는 감소되고 있다. 이와는 대조적으로 신경세포들은 자가재생능이 제한되어 있어서 대부분의 신경세포들은 개체의 일생동안 생존한다.

각각의 세포들에 있어서 세포수의 조절은 세포의 증식과 사멸의 조화에 의해 이루어 진다(Fig.1). 세포의 증식은 수 많은 감시와 균형에 의해 정밀하게 조절되는 일련의 과정에 의해 이루어진다 (Hunter, 1991). 예를 들면, 성장인자와 원형암유전자(protooncogenes)는 세포주기 진행의 positive regulator로 작용하고, 항암유전자(tumor

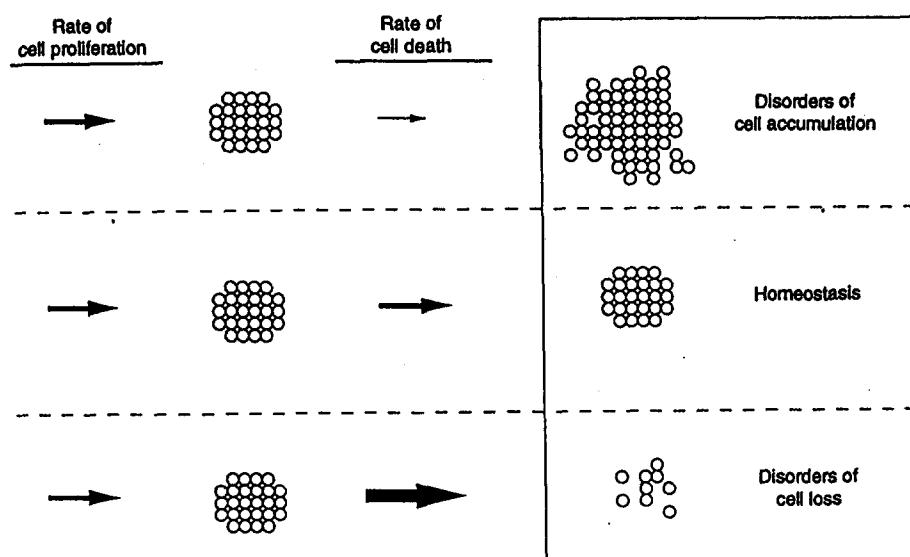


Fig 1. The effect of different rates of cell death on homeostasis. In mature organisms, cell number is controlled as a result of the net effects of cell proliferation and cell death. Here, the rates of cell proliferation and cell death are indicated by the size of the arrows, In the absence of compensatory changes in the rate of cell proliferation, changes in the rate of cell death can result in either cell accumulation or cell loss.

suppressor genes)는 과잉한 세포증식을 억제하는 역할을 한다. 즉 항암유전자산물은 원형암유전자의 활성을 억제하여 세포주기의 진행을 억제한다 (Hinds et al, 1994). 최근 15년동안 세포증식에 관여하는 기전의 많은 부분이 밝혀졌다.

현재 생명과학자들은 세포사망의 조절기전이 세포증식 만큼이나 복잡할 것으로 평가하고 있다. 인간의 모든 분화세포들은 내적으로 지령된 자살 기전(suicide program)의 활성을 통하여 자신의 사멸을 수행할 수 있는 능력을 갖추고 있다(Martin et al, 1995; Raff, 1992). 자살 기전이 활성화되면 apoptosis라고 불리우는 특징적인 세포사망이 이루어 진다(Steller, 1995; Vaux et al, 1994)). apoptosis는 여러종류의 세포외적 및 내적 요소에 의해 시작되어 진다(Fig. 2). 이러한 조절에 의한 apoptosis는 과다하게 생겨난 세포, 발생학상 문제가 생긴 세포, 또는 지속적인 유전적 문제점을 가진 세포 등을 제거하는데 이용된다(Heintz, 1993). 다양한 종류의 신호가 가지각색의 세포에 apoptosis를 야기시키며, 여러가지 유전자가 세포사조절기전에 관여하고 있다.

세포의 사망에는 두가지가 알려져 있다. 즉 necrosis와 apoptosis이다. apoptosis는 세포가 죽을 때 사전에 이미 준비된 상황에서 사망프로그램을 가동시킴으로써 능동적이면서 자발적으로 죽음을 맞이하는 것이다. apoptotic cell death는 정밀하게 조절된 세포의 auto-digestion이며, 몸 전체라고 하는 보다 큰 차원을 위한 세포들의 이타주의의 전형적인 예라고 볼 수 있다. 그 반면에 necrosis는 급성 세포손상에 의해 초래되는 병적인 세포사망으로서, 세포를 둘러싼 환경이 급격하게 변하였을 때 세포가 더 이상 적응하지 못하고 세포팽창과 이온농도 변화, 그리고 마지막으로 물의 유입으로 인한 급작스런 세포의 파괴로 죽게 되는 것이 특징이다.

세포는 내부의 protease의 활성을 통하여 그들 자신의 apoptotic cell death를 시작하는 것 같다. 이는 cytoskeletal disruption, cell shrinkage 그리고 membrane blebbing 등을 초래한다(Martin et al, 1995). 그리고 apoptosis는 핵내에 특징적인 변화가 초래되는데 핵은 endogenous nuclease의 활성화에 의해 DNA의 변성이 시작되어 응축이 일어난다.

Inhibitors of Apoptosis			
Physiologic inhibitors	Viral genes	Pharmacological agents	
1. Growth factors	1. Adenovirus <i>E1B</i>	1. Calpain inhibitors	
2. Extracellular matrix	2. Baculovirus <i>p35</i>	2. Cysteine protease inhibitors	
3. CD40 LIGAND	3. Baculovirus <i>IAP</i>	3. Tumor promoters	
4. Neutral amino acids	4. Cowpox virus <i>crmA</i>	PMA	
5. Zinc	5. Epstein-Barr virus <i>BHRF1, LMP-1</i>	Phenobarbital	
6. Estrogen	6. African swine fever virus <i>LMW5-HL</i>	α -Hexachlorocyclohexane	
7. Androgens	7. Herpesvirus <i>g1 34.5</i>		

Inducers of Apoptosis			
Physiologic activators	Damage-related inducers	Therapy-associated agents	Toxins
1. TNF family	1. Heat shock	1. Chemotherapeutic drugs	1. Ethanol
Fas ligand	2. Viral infection	Cisplatin, doxorubicin,	2. β -amyloid
TNF	3. Bacterial toxins	bleomycin, cytosine	peptide
2. Transforming growth factor β	4. Oncogenes	arabinoside, nitrogen	
	myc, rel, <i>E1A</i>	mustard, methotrexate, vincristine	
3. Neurotransmitters	5. Tumor suppressors	2. Gamma radiation	
Glutamate	p53	3. UV radiation	
Dopamine	6. Cytolytic T Cells		
<i>N-methyl-D-aspartate</i>	7. Oxidants		
4. Growth factor withdrawal	8. Free radicals		
5. Loss of matrix attachment	9. Nutrient deprivation-antimetabolites		
6. Calcium			
7. Glucocorticoids			

Fig 2. A partial list of the agents that have been reported to induce or inhibit apoptosis.

대부분의 세포에서는 DNA가 변성되어 oligonucleosome정도의 크기로 분절된 DNA를 볼 수 있으나 어떤 경우에는 다소 큰 DNA분절이 생겨나기도 한다(Martin et al, 1995). mitochondria의 기능의 소실 또한 apoptosis시 나타나는 특징적인 소견으로 보아 mitochondria가 apoptosis를 조절하는 중요한 기능을 가지고 있을 것으로 생각된다. Apoptotic process로 사멸하고 있는 세포는 자신의 세포막 모양을 유지하고 있지만, 주변의 대식세포가 apoptotic cell 자신을 삼기게 하는 신호를 세포막에 나타내어 탐식되므로써 결국 apoptosis를 마치게 된다. 즉시 대식세포에 의해 제거되지 않은 세포는 apoptotic body라고 불리우는 작은 membrane-bound fragment로 부서지게 된다. Apoptosis의 중요한 특징은 염증반응 없이 세포를 제거하는 것이다. 반대로 necrotic cell death는 초기에 세포막의 소실이 초래되어 세포질의 내용물이 유출되어 염증반응이 유도되며 흔히 조직의 손상이 초래된다.

대부분의 조직에서 세포의 생존은 주변세포 및 세포외기질로부터 지속적으로 성장신호를 공급받으므로써 이루어 진다(Raff et al, 1993). 대부분의 장기로 부터 분리한 세포를 체외에서 배양할 때 인위적으로 생존인자를 공급하지 않으면 apoptotic cell death가 초래된다(Kipreos et al, 1988; Martin et al, 1988). 이러한 경우의 세포사는 새로운 단백합성과정 없이 일어나므로 많은 종류의 세포에서 apoptosis를 매개하는 단백이 지속적으로 발현되고 있는 것 같다(Raff, 1992). 이러한 결과는 대부분

의 세포가 생존에 필요한 인자를 주변의 환경으로부터 지속적으로 공급받지 않으면 apoptosis를 유발하게 되는 것으로 볼 수 있다(Raff, 1992). 이러한 관점에서 볼 때 apoptotic cell death는 일종의 default pathway로 생각되어진다. 그러나 어떤 종류의 세포는 새로운 단백을 요구하는 과정을 통하여 apoptosis가 일어나는 것도 있다.

최근에 와서 세포의 apoptosis유도 실패가 악성 종양이나 자가면역질환, 바이러스감염병 등의 중요한 원인이 된다는 것이 밝혀졌다(Strasser et al, 1990; Vaux et al, 1994). 그 반면에 퇴행성 신경질환, AIDS, 골다공증(osteoporosis) 등과 같은 세포손실이 특징적인 여러 질환은 apoptotic cell death의 증가에 기인됨이 알려졌다(Yoshida et al, 1993). 그러므로 세포의 apoptosis 감수성을 증가 또는 감소시킬 수 있는 치료 방법은 인간의 수많은 질환 치료에 새로운 방법이 될 수 있을 것이다.

2. 세포사망 장애로 인한 질병

세포의 과다 축적으로 특징되어지는 질환으로는 암, 자가면역질환 및 어떤 바이러스 질환 등이 대표적이다(Fig. 3). 세포의 축적은 어떤 자극 또는 신호에 의한 세포증식의 증가 또는 apoptosis유발의 실패에 기인 되어 진다(Hartwell et al, 1994; Marx, 1994; McGahon et al, 1994). 세포 과다증식이 이러한 질환을 유발하는데 관여할 것이라는 많은 관심이 집중되어 왔는데 최근에는 '세포생존 조절기전'의 이상이 증식성 질환의 병인에 중요한

Diseases Associated with the inhibition of Apoptosis

1. Cancer
 - Follicular lymphomas
 - Carcinomas with p53 mutations
 - Hormone-dependent tumors
 - Breast cancer
 - Prostate cancer
 - Ovarian cancer
2. Autoimmune disorders
 - Systemic lupus erythematosus
 - Immune-mediated glomerulonephritis
3. Viral infections
 - Herpesviruses
 - Poxviruses
 - Adenoviruses

Diseases Associated with Increased Apoptosis

1. AIDS
2. Neurodegenerative disorders
 - Alzheimer's disease
 - Parkinson's disease
 - Amyotrophic lateral sclerosis
 - Retinitis pigmentosa
 - Cerebellar degeneration
3. Myelodysplastic syndromes
 - Aplastic anemia
4. Ischemic injury
 - Myocardial infarction
 - Stroke
 - Reperfusion injury
5. Toxin-induced liver disease
 - Alcohol

Fig 3. Diseases associated with the induction or inhibition of apoptotic cell death.

역할을 할 것이라는 보고가 많이 나오고 있다(Heintz, 1993; McGahon et al, 1994; Steller, 1995).

(1) 세포사망 저하와 암발생

수많은 인간 악성종양세포들은 생리적 신호에 반응하여 유도되어지는 apoptosis를 유발하는 기능의 저하가 있는 경우가 많다(Martin et al, 1995; McGahon et al, 1994). 이것은 특히 전이암(metastatic cancer)에서 특징적이다. 대부분의 정상세포들은 그들의 생존을 유지하기 위하여 주변 환경의 특이적인 요소에 의존하고 있다(Raff et al, 1993; Williams et al, 1990). 이러한 의존성은 정상세포가 비생리적 상태에서 생존하지 못하게 한다. 전이암은 이러한 항상성기전을 방해하여 그들이 처음 생겨난 조직에서 멀리 떨어진 곳에서도 생존 할 수 있게 된다. 이렇게 되기 위해서는 암세포는 그들의 정상세포의 분포를 제한하는 생존인자로부터 어느정도의 독립적인 특성을 가져야 한다.

최근에 암세포가 apoptosis에 저항하는 기전에 대한 분자생물학적 기전에 서광이 보이기 시작하였으며 또한 apoptosis를 조절하는 여러 중요 유전자가 발견되었다(Reed, 1994; Wyllie, 1995).

BCL2유전자는 대부분의 follicular lymphoma에서 염색체 14번과 18번 사이의 전좌(translocation)상태로 처음 발견되었고, 그 당시에는 암유전자로 생각하였다. 그후 BCL2는 세포주기 진행 또는 세포증식을 촉진시키는 능력은 없으며, BCL2의 과발현은 어떤 자극에 반응하여 apoptosis가 유도되는 것을 특이적으로 방해하는 기능이 있음이 알려졌다(Reed, 1994; Wyllie, 1995). 또한 BCL2를 억제하는 유전자를 세포내에 주입한 경우에는 여러종류의 암세포에서 apoptosis가 유도되는 것으로 보아, 암세포들은 지속적으로 세포사를 막기 위하여 BCL2 또는 이와 관련된 유전자산물을 발현하고 있는 것으로 여겨진다(Reed et al, 1990). 또한 BCL2의 발현도와 전립선암, 대장암 및 신경아세포종의 prognosis 사이에는 깊은 관계가 있음이 알려졌다.

BCL2는 세포의 apoptotic threshold를 조절하는 유전자 family중의 하나이며 BCL2 family에 속하는 다른 유전자들도 악성종양의 병인에 중요한 역할을 한다. BCL2 및 BCLx를 과다 발현하는 악성종양 세포주는 cytosine arabinoside, methotrexate, vincristine 및 cisplatin 등과 같은 항암화학요법제제에 의한 세포사가 억제됨이 밝혀져서, 화학요법

제제가 암세포에 비가역적인 대사손상을 유도하여 암세포를 괴사시켜 죽인다는 과거의 생각과는 다른 견해를 보이고 있다(Martin et al, 1995; Wyllie, 1995). 오늘날 대부분의 화학요법제제는 apoptosis를 유도할 수 있는 세포생리 변화를 초래하여 세포를 사멸시킨다고 생각되고 있다(Fisher et al, 1994). 이는 생체외 실험에서 BCL2 또는 이와 관련된 유전자의 과다발현이 다약제내성을 초래한다는 결과와 일치한다(Reed, 1994).

수 많은 종류의 화학요법제제는 DNA에 손상을 초래하여 효과를 나타낸다. 대부분의 경우에서 DNA손상에 따른 세포사는 apoptosis의 결과이다(Lowe et al, 1993). genotoxic damage에 의해 세포가 apoptosis를 시작하기 위해서는 먼저 p53유전자산물이 요구된다(Bates et al, 1996; Lowe et al, 1993). p53는 DNA 손상을 감지하여 apoptosis를 시작시키는 기본적 인자이다(Haffner et al, 1995; Kastan et al, 1991; Lydall et al, 1996). DNA손상을 받은 세포에서 apoptosis가 유발되지 않는 것은 p53유전자에 문제가 있는 암세포가 화학요법제제나 방사선요법에 저항을 가지는 것과 비슷한 기전이다(Lowe et al, 1994). 또한 DNA 손상에도 불구하고 세포사가 일어나지 않는 것은 p53유전자가 없는 세포에서 관찰되는 고빈도의 어떤 유전자의 증폭과 관계된다(Lu et al, 1993). DNA손상에도 불구하고 apoptosis가 일어나지 않는 세포는 정상세포에 비해 후천적으로 유전자 이상이 많이 일어나게 된다. 그리고 apoptosis를 유도할 수 있는 'DNA 손상-복구과정 오류'는 많은 악성종양에서 관찰되는 고빈도의 유전자 돌연변이에 기인한다(Steller, 1995).

수년동안 실험적으로 암을 유발시키기 위하여 여러종류의 암유발 화학제제가 사용되어 왔다. 이러한 암유발약제가 어떻게 해서 암을 유발하는지는 잘 모른다. 대부분의 암유발약제는 그들 자체가 세포증식을 유도하지는 않는다. 최근에 phorbol myristate acetate(PMA) 및 alpha-hexachlorocyclohexane과 같은 암유도약제는 세포로 하여금 암발생을 촉진하는 생존인자로 작용함이 알려졌다. 이러한 결과는 세포증식 촉진이 암발생에 중요한 역할을 할 것으로 여긴 과거의 생각과는 달리, apoptosis억제가 암발생에 더 중요한 역할을 할 것으로 간주하게 되었다.

정상세포에 있어 2가지 또는 그 이상의 transforming event가 초래되어야지만 완전히 암화세포

로 전환되는데에 대한 이유는 아직 잘 모른다. 암유전자에 의해 세포가 transformation이 되면 cyclin 및 cyclin-dependent kinase와 같은 세포분열을 조절하는 유전자의 조절기능에 이상이 초래되는데(Shi et al, 1994), 정상세포는 이러한 이상을 감지하여 apoptosis를 유도하게 된다. 즉 apoptosis는 세포의 이상증식을 초래할 수 있는 유전적 변이가 초래된 세포로부터 개체를 보호하는 기전이라고 볼 수 있다. 예를 들면 어떤 다른 transforming event가 없이 단지 myc암유전자에만 조절이 상이 있는 serum-starved fibroblast는 apoptosis를 유발하지만, 동시에 BCL2의 과발현이 이루어지면 이러한 apoptosis가 억제된다(Evan et al, 1992; Strasser et al, 1990). myc과 BCL2의 협동작용에 의한 암발생이 실험적으로 유발되었다(Strasser et al, 1990).

(2) 세포사망 저하와 자가면역질환

발생때 생겨난 자가면역반응 임파구의 제거 및 면역반응후에 과다한 세포의 제거에 apoptosis의 생리적 조절은 필수적이다. 발생기 동안 또는 면역반응 동안 somatic mutation 등에 의해 생겨난 자가면역반응세포가 제거되지 못하면 자가면역질환이 생겨나게 된다. 최근에 동물실험을 통하여 apoptosis의 이상이 자가면역질환의 원인이 됨이 밝혀졌다. 예를 들면 Tumor necrosis factor family에 속하는 임파구 세포 표면수용체의 하나인 Fas가 세포사 조절에 아주 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다(Nagata et al, 1995; Watanabe-Fukunaga et al, 1992). 활성 임파구에 Fas receptor를 자극하면 apoptosis가 유도된다(Li et al, 1996; Nagata et al, 1995). 두 종류의 유전적 자가면역질환이 Fas-mediated apoptosis의 이상에서 기인됨이 알려졌다(Suda et al, 1993). 생후 6개월 정도 후에 systemic lupus erythematosus (SLE)가 발병되는 MRL-lpr mouse는 Fas 수용체에 돌연변이를 가지며, 이와 비슷한 질병이 유발되는 GLD mouse는 Fas ligand에 돌연변이를 가진다(Nagata et al, 1995). 사람에 있어서는 문비형태의 Fas가 존재함이 밝혀졌다(Cheng et al, 1994). SLE환자의 혈청에는 수용성 Fas receptor가 증가되어 있으며 이는 Fas receptor-Fas ligand의 결합을 경쟁적으로 방해한다. 이러한 Fas-mediated apoptosis의 결함은 결국 환자에 있어서 자가면역세포의 축적을 초래하게 된다(Nagata et al, 1995). B임파구에서 BCL2

를 과다하게 발현하는 transgenic mouse에서 루푸스양(lupus-like) 자가면역질환이 보고되었다(Strasser et al, 1991). 그리고 BCL2 locus와 autoimmune diabetes mice간의 linkage analysis가 확립되었다.

지금까지 사람의 자가면역질환과 apoptosis를 조절하는 유전자와의 직접적인 관련에 대해서는 증명된 바가 없다. 그러나 현재 SLE, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, 자가면역 당뇨병 등과 같은 자가면역질환의 발생과 apoptosis와의 관계에 대한 연구가 진행되고 있으며, 이러한 질환에서 apoptosis에 대한 임파구 감수성의 변화가 실험적으로 보고되고 있다(Watanabe-Fukunaga et al, 1992).

(3) 세포사망과 바이러스 감염병

바이러스 감염에 의해 초래되는 세포생리의 이상은 감염세포로 하여금 apoptosis를 유발하게 한다. 바이러스 감염세포에 초래되는 apoptosis는 바이러스 전파를 억제하는 세포의 방어기전으로 생각된다(Levine et al, 1993). 또한 cytotoxic T cell도 Major Histocompatibility complex(MHC)와 연계된 viral peptide가 존재하는 세포를 인지하여 세포를 사멸시킴으로써 virus의 전파를 방지한다. T임파구가 표적세포내의 cell death program을 활성화하여 세포사를 유도시킨다는 것이 최근에 알려졌다. cytotoxic T cell은 표적세포표면에 존재하는 Fas 수용체를 활성화시키거나, 또는 cytoplasm에서 cell death program을 활성화시키는 granzyme B와 같은 protease를 주입시킴으로써 표적세포의 apoptosis를 유도한다(Kagi et al, 1994).

숙주의 방어기전을 방해하기 위해서 바이러스들 중에는 감염세포내에서 정상적인 apoptosis의 조절을 파괴하는 것들이 있다. 예를 들면 adenovirus의 감염은 E1B 19-Kd protein에 의해 효과적으로 확립되는데(Rao et al, 1992), E1B protein은 직접적으로 apoptosis를 방해하는 것으로 알려졌다. 그리고 E1B의 기능은 BCL2에 의하여 대치될 수 있다. 염기서열 및 돌연변이 검색을 통해 이를 두 유전자간에는 구조적인 유사성이 있는 것으로 알려졌다(Boyd et al, 1994). Epstein-Barr virus의 BHRF1유전자 그리고 African swine fever virus의 LMW5-HL유전자도 BCL2와 염기서열 및 기능적으로 유사성을 가지고 있다(Neilan et al, 1993).

Apoptosis를 억제하는 다른 virus유전자는

BCL2와 유사성이 없음이 알려졌다. 예를 들면, baculovirus에서 발견되는 p35유전자 및 inhibition of apoptosis gene(IAP)은 apoptosis를 억제한다(Clem et al, 1991). p35가 apoptosis를 억제하는 것은 다른 virus protein의 발현에 의존하지 않는다. Poxvirus는 death effector molecule로 알려진 interleukin-1-beta-converting enzyme(ICE)에 대한 억제물을 산생하여 apoptosis를 억제한다. ICE는 cystein protease로 *Caenorhabditis elegans*의 cell death gene인 Ced-3과 아주 유사하다. Ced-3 산물은 *C. elegans*의 발생과정에서 programmed cell death를 하는데 필수적이다(Miura et al, 1993). Cowpox virus유전자는 crmA는 protease작용을 억제하는 serpin family중 하나이며 특이적으로 ICE의 기능을 억제하는 작용을 가진다(Ray et al, 1992). crmA유전자는 apoptosis를 억제하며 또한 바이러스 감염세포에 염증반응의 발생을 억제하는데 관여한다(Ray et al, 1992).

Apoptosis를 억제하는 것은 또한 Viral latency(잠재감염)를 유지하는데에도 필요하다. EB virus는 B임파구에 잠재감염을 유발한다. 잠재감염시 생성된 LMP-1유전자는 특이적으로 BCL2의 발현을 증가시켜 잠재감염이 유발된 세포의 생존을 보다 용이하게 한다(Henderson et al, 1991). 그리고 만성 Shindbis virus 감염은 숙주세포의 BCL2발현에 의존한다(Levine et al, 1993).

3. 세포사망 증가로 인한 질병

과다한 세포사는 apoptosis를 초래하는 신호의 증가 또는 이러한 신호에 대한 역치의 저하에 의해 초래될 수 있다. 여러 종류의 질환에서 apoptotic cell death의 증가가 관찰되고 있지만(Fig. 3) 대부분의 퇴행성 질환의 경우 세포사의 근본적인 결함은 아직 잘 규명되어있지 않다.

(1) 바이러스에 의한 임파구 소실·AIDS

세포의 고갈을 초래하는 바이러스감염의 대표적인 예는 AIDS이다(Meyaard et al, 1992). AIDS의 발병은 human immuno-deficiency virus(HIV)의 표적세포인 CD4⁺ T cell의 고갈과 직접적인 연관이 있다. CD4는 HIV가 결합할 수 있도록 수용체 역할을 하기 때문에 주로 CD4⁺ cell이 표적세포가 된다. 그런데 신기하게도 HIV감염 동안 사멸되는 대부분의 T cell에서는 HIV감염을 볼 수 없다. 비

록 여러 가지 설명이 제기되어 왔지만 최근의 연구에 의하면 HIV의 gp120단백과 CD4수용체와의 결합이 CD4수용체를 자극하여 비감염세포의 apoptosis감수성을 증가시키는 것으로 보인다(Gougeon et al, 1993). 여러 가지 다양한 세포사 연구모델에서 신호전달이상이 세포주기조절에 이상을 초래시켜 apoptosis를 유도할 수 있음이 알려졌다. CD4⁺ T cell은 antigen presenting cell 표면의 antigen-MHC class II complex와 자신의 T cell receptor(TCR) 및 CD4와의 결합에 의해 활성화된다. 정상인 또는 HIV감염인으로 부터 분리한 CD4⁺ T cell이 TCR과 관계없이 CD4만 crosslink되어도 apoptosis가 유도됨이 알려졌다. 이와 유사하게 HIV의 gp120단백이 T cell의 CD4와 결합함으로써 apoptotic cell death를 촉진할 수 있는 것이다. 이러한 경우에 바이러스는 왜 숙주의 세포를 선택적으로 고갈시키는지에 대한 의문이 생긴다. 이것은 CD4⁺ T cell이 바이러스 감염에 대한 면역 방어기능을 수행하는 아주 중요한 세포이기 때문이다. 그러므로 HIV가 T cell의 면역방어로 부터 살아남아 만성적으로 감염을 유지하기 위해서는 gp120단백 등을 사용하여 CD4⁺ T cell을 apoptosis로 죽여 세포면역반응을 소실시켜야 한다. HIV의 Nef 단백은 감염된 세포의 CD4 수용체의 발현을 저하시키기 때문에 CD4 의존성 세포사로 인한 바이러스의 replication 그 자체는 제한을 받지 않는다. 이러한 CD4수용체의 발현 감소는 바이러스 재감염을 방지하는데 관여할 것으로 생각되며, 또한 비정상적인 CD4자극으로 인해 초래되는 apoptosis를 억제하는데 도움을 준다. 바이러스 감염에 의한 면역 고갈은 HIV뿐만 아니라 새, 고양이, 쥐 등의 전신성 바이러스 감염증에서도 관찰된다.

(2) 세포사망 증가와 신경-퇴행성 질환

Alzheimer disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis(ALS), retinitis pigmentosa, spinal muscular dystrophy 및 여러형태의 소뇌 변성질환 등에서는 특정한 신경세포의 소실이 특징적으로 관찰된다(Heintz, 1993; Steller, 1995). 이러한 질환에 있어서 세포사는 특정적인 운동장애 및 중추신경계 기능장애를 초래한다. 이러한 질환에서 세포사의 주된 기전은 염증반응에 의한 것이 아니라 apoptosis에 의한 것으로 알려지고 있다(Choi et al, 1992; Heintz, 1993).

Oxidative stress, calcium toxicity, mitochondria

defect, excitatory toxicity, 그리고 생존인자의 결핍 등이 이러한 질환의 병인에 관여하고 있으며 (Choi et al, 1992), 이러한 것들이 생체내 및 외적으로 신경세포로 하여금 apoptosis를 유발할 소지를 심어준다. BCL2의 과다발현은 세포사를 유도하는 여러 인자들에 의해 초래되는 신경독성을 감소시킨다 (Zhong et al, 1993). Neurotrophic growth factor 및 세포외 기질 또한 신경세포의 apoptotic threshold에 변화를 일으킨다 (Herrero et al, 1993). 아울러 이러한 결과는 세포사에 있어서 threshold가 아주 잘 조절됨을 암시한다. 세포의 apoptotic threshold는 외부 및 내부 생존인자의 병합효과에 의해 결정된다.

copper/zinc superoxide dismutase를 지령하는 유전자에 돌연변이가 있는 유전성 ALS는 세포가 free radical을 제거하는 능력이 감소되어 있다 (Deng et al, 1993; Rosen et al, 1993). free radical에 의한 세포손상은 세포가 apoptosis를 유도하도록 함으로써 초래된다. superoxide에 의해 유도되는 세포사는 생존성장인자 및 antioxidant에 의해 억제시킬 수 있다 (Troy et al, 1994).

망막변성을 보이는 retinitis pigmentosa는 3종류의 photoreceptor유전자인 rhodopsin, cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterase의 beta-subunit, 그리고 peripherin유전자 중 어느 하나의 유전자 돌연변이로 초래된다. 이러한 유전자 돌연변이는 photoreceptor에 apoptosis를 초래한다 (Chang et al, 1993). apoptosis는 돌연변이에 의해 생겨난 이상 단백의 축적 또는 이러한 단백의 기능적 이상의 결과로 인해 시작되는 것 같다 (Rao et al, 1994). 유전적으로 빛에 의해 망막변성이 유발되는 실험쥐에 intraocular injection으로 투여한 neurotrophic factor 및 growth factor 중 8가지는 photoreceptor의 생존을 증가시켰고 다른 7가지에서는 생존증가 효과를 볼 수 없었는데, 이러한 결과는 특정한 neurotrophic factor가 이 질환 치료에 가능성이 있음을 시사한다 (LaVail et al, 1992).

Alzheimer disease는 plaque에 beta-amyloid가 지속적으로 축적되는 것과 관련이 있다. beta-amyloid 전구 단백질의 돌연변이는 가족형 Alzheimer disease와 관련이 있다. 최근에 beta-amyloid가 신경세포의 apoptosis를 촉진한다는 것이 알려졌으며, 또한 antioxidant에 의해 억제된다 는 것이 알려졌다 (Behl et al, 1992).

spinal muscular atrophy는 유년기에 발생하는

열성(recessive) 퇴행성 신경질환이며 척수(spinal cord) 운동신경세포가 점진적으로 고갈되는 것이 특징이다. 이 질환과 관련된 유전자 중 하나인 neuronal apoptosis inhibitory protein(NAIP)는 baculovirus의 inhibitor of apoptosis protein(IAP)와 유사하다. Baculovirus의 IAP는 insect cell의 apoptosis를 억제하는 것으로 보인다. spinal muscular dystrophy를 가진 환자에 있어서의 NAIP 유전자 돌연변이는 운동신경세포로 하여금 apoptosis에 민감하게 만들어 결국 세포의 고갈이 초래될 것이다.

퇴행성 신경질환의 경우에서 apoptosis에 저항하는 능력을 세포에 증가시키게 되면 치료에 큰 도움이 될 것이다. 최근에 활발히 연구되고 있는 세포주기 조절인자들, 특히 CDK inhibitor들이 여러 가지 원인에 의한 신경세포의 apoptosis를 억제함이 보고되어 (Poluha et al, 1996; Sherr et al, 1995) 이들이 퇴행성 신경질환의 진행을 막아줄 것인지가 큰 관심의 대상이 되고 있다. 또한 deferoxamine이나 N-acetyl cysteine(NAC) 등의 화학물질이 CDK 억제기능을 갖고 있음이 보고되어 (Albers et al, 1993; Vesley et al, 1994) 이들도 역시 퇴행성 신경질환의 치료제로 사용될 수 있을 것인지 여부가 주목되고 있다.

(3) 세포사망과 혈액질환

성숙 혈액세포는 골수의 조혈간세포로부터 끊임없이 생성되고 있다. 조혈의 조절은 stem cell factor, erythropoietin, colony-stimulating factor, thrombopoietin 등과 같은 많은 성장인자의 영향을 받는다. 조혈과정에서는 조혈전구세포의 증식자극과 아울러 그들의 표적세포의 생존을 도와줄 hematopoietic growth factor를 필요로 한다 (Kelley et al, 1993). 성장인자가 고갈되면 조혈전구세포는 급격히 apoptosis를 일으킨다. hematopoietic growth factor는 neutrophil과 같은 postmitotic blood cell들의 생존조절에도 중요하다.

조혈세포의 분화는 hematopoietic growth factor에 의해 이루어지는 것이 아니라 이미 조혈전구세포 자체에 내적으로 결정되어 있다고 생각되고 있다 (Fairbairn et al, 1993). 이와 관점을 같이하는 것은 BCL2의 과다발현에 의해 apoptosis가 억제된 조혈간세포는 세포외 성장인자 또는 세포분열 없이 분화 할 수 있다는 것이다. hematopoietic growth factor들은 이미 내적으로 결정된 전구세

포가 성장 및 분화하는 동안 apoptosis를 억제시켜 혈액세포 생성을 도우게 된다.

혈액질환의 상당수가 혈액세포 생성 억제 때문에 초래된다. 즉, 만성질환에 의한 anemia, aplastic anemia, chronic neutropenia, myelodisplastic syndrome 등이 여기에 속한다. Myelodisplastic syndrome 및 aplastic anemia와 같은 혈액세포 산생에 문제가 있는 질환은 골수내의 apoptotic cell death와 관계가 있다(Yoshida, 1993). 이러한 질환은 apoptosis를 촉진하는 유전자의 활성, 후천적 stromal cell 결손, hematopoietic growth factor의 결핍, 또는 독소 및 면역반응 매개체에 의한 직접적인 영향 등에 의해 일어난다.

여러종류의 hematopoietic growth factor가 각각의 혈액세포 생성을 증가시키는 능력이 있어서 현재 임상에서 널리 이용되고 있다. 예를 들면, erythropoietin은 신부전증이나 만성질환에 의해 2차적으로 초래된 빈혈환자에 적혈구 산생을 촉진시키기 위해 사용한다. granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), macrophage CSF, granulocyte CSF 등은 전신 항암화학요법 후에 granulocyte 및 macrophage의 회복을 촉진시키기 위하여 사용되고 있다(Bhalla et al, 1992).

4. 세포사망과 기타 질환과의 관계

myocardial infarction 및 stroke는 apoptosis와 밀접한 관계가 있는 질환으로 주로 blood flow의 급작한 감소, 즉 ischemia에 의해 초래된다. 이러한 질환에 있어서 ischemia의 중심부위에 있는 세포는 necrosis에 의해 급작스럽게 사멸된다. 그러나 ischemic area의 주변에 있는 세포는 중심부위의 세포에 비해 오랜시간 후에 사멸하며, 형태학적으로 apoptosis를 보인다(Cohen, 1993). 신경세포 및 심근세포를 배양하면서 ischemia를 유발시키면 apoptosis가 유도된다(Rosenbaum et al, 1994; Tanaka et al, 1994). 실험상 apoptosis를 억제하는 물질들은 이러한 질환의 경색부위의 크기를 최소화한다고 알려져 있다(Uyama et al, 1992).

경색부위를 최소화하는 가장 좋은 방법은 blood flow를 원래대로 회복시키는 것이다. 의학의 발달로 인해 급작스럽게 막힌 혈관에 빠른 시간내에 blood flow를 회복시키는 기술이 개발되었으나 불행한 점은 이러한 reperfusion이 조직의 손상을 촉진시킨다는 점이다(Gottlieb et al, 1994). reperfusi-

sion은 apoptosis를 유도하는 free radical의 급작스런 생성 및 세포내 calcium 증가를 촉진시킨다. calcium대사를 변화시키는 물질은 현재 ischemic injury의 치료에 시도되고 있다. reperfusion동안 일어나는 세포의 사멸은 apoptosis에 기인하므로 (Gottlieb et al, 1994) apoptotic threshold를 변화시킬 수 있는 물질을 투여하면 reperfusion injury를 예방할 가능성이 있다.

주요 근골격계의 퇴행성 질환인 골다공증 및 퇴행성 관절염의 원인은 아직 까지 잘 알려져 있지 않다. 그러나 골관절염에서의 연골세포의 지속적인 사멸과, 골다공증에서의 골세포의 사멸은 형태학적으로 apoptosis를 보이므로 이를 질환과 apoptosis는 깊은 관계가 있음을 알 수 있다(Ishizaki et al, 1994).

hepatocyte도 apoptosis를 일으킨다. 사실상 apoptosis라는 단어 자체가 원래 portal vein결찰로 인해 초래된 괴사중심부의 바깥부위에 일어난 간 세포들의 특이한 세포사를 칭했던 말에서 기원한 것이다. 그 이후 급성지방간과 연관된 여러 가지 독소(알콜 등)들이 간세포에 apoptosis를 유도함이 알려졌다(Goldin et al, 1993).

5. 세포사 조절과 새로운 치료법 개발

표적세포에 apoptosis가 일어나도록 유도하는 수 많은 효과적인 방법이 있다. 화학요법제제 및 방사선은 세포에게 apoptosis를 유도하는 손상을 초래하여 암세포를 사멸시킨다(Fisher, 1994). 아울러 많은 암세포는 자신들이 생겨난 원래의 세포에서 볼수 있는 생리적 세포사 조절기능과 어느정도 유사한 조절기능을 가진다. 예를 들면, 생식기관에서 유래한 암세포는 hormonal manipulation에 반응하여 apoptosis가 초래된다(Colombel et al, 1992). 전립선암은 androgen-ablation therapy로 치료할 수 있다. 또한 유방암은 종종 estrogen receptor antagonist에 의해 regression한다. apoptosis를 적절하게 조절할 수 있는 능력을 회복하게 하는 치료법은 어떤 종류의 악성종양에서는 상당한 장점이 있다. 최근에 BCL2유전자를 표적으로 하는 antisense oligonucleotide투여가 BCL2전좌가 있는 B 세포 임파종의 성장을 억제한다는 것이 알려졌다(Reed et al, 1990).

자가면역질환은 자가항원에 반응하는 임파구의 증식 및 팽창이 특징이다. 여러 연구진에 의해 자

가항원에 반응하는 세포에 apoptosis를 유도하는 방법이 모색되고 있다. 항원의 반복적 투여가 항원에 반응하는 임파구에 선택적인 세포사를 유발할 수 있음이 최근에 보고되었다. 이러한 방법에 의해 apoptosis가 유도되는 정확한 기전은 아직 잘 모르지만 아마도 Fas-mediated death와 관계가 깊을 것으로 생각된다(Singer et al, 1994). 자가면역질환과 관련된 자가항원을 반복적으로 투여하여 특이 임파구를 고갈시킴으로써, 쥐에 유발된 자가면역 뇌염에 상당한 치료효과를 나타내었다(Critchfield et al, 1994). 만약 자가면역반응에 관여하는 특정 항원이 밝혀진다면 인간에 있어서도 이와 유사한 치료전략을 사용할 수 있다.

반대로 apoptosis과잉으로 인한 각종 퇴행성 질환의 경우에는 apoptosis억제능력을 세포에 증가시켜 주는 치료법이 유익할 것이다. 이러한 치료법은 세포사 조절에 관여하는 유전자에 특이한 변이가 없는 경우에서도 유익할 것이다.

apoptosis에 대한 세포의 감수성은 지속적으로 조절되고 있다. 예를 들면 BCL2의 발현을 증가시키면 거의 모든 apoptosis유도 자극에 대해 세포의 저항력이 증가된다. 그러므로 특정세포에 apoptotic threshold를 증강시키는 치료법은 세포소실로 인해 초래되는 각종질환의 치료에 유익할 것이다. 이러한 치료에는 항암화학요법제제 투여후 조혈 세포회복을 촉진시키기 위한 성장인자의 투여, 퇴행성 신경질환 또는 trauma시 신경세포의 성장을 촉진시키기 위한 neurotrophic survival factor의 투여, HIV감염에 의한 CD4⁺ T cell의 사멸을 억제하기 위해 n-acetyl cystein(NAC)과 같은 antioxidant 투여 등이 있다(Roederer et al, 1993). calcium대사를 변화시키는 물질은 현재 ischemic injuries의 치료에 시도되고 있다(Sharkey et al, 1994).

또한 apoptotic threshold를 변화시켜 세포표면에 있는 death effector의 작용을 억제시키는 방법도 가능하다. 예를 들면 soluble Fas receptor 또는 TNF antibody를 이용한 치료는 생체내에서 각각 Fas ligand 및 TNF에 의해 야기된 apoptosis를 억제할 수 있다(Clement et al, 1994). 이와같이 세포사를 조절하는 세포표면 수용체 및 second messenger system의 생체내 사용이 관심을 끌고 있지만 이를 자체가 다양한 효과를 나타낼 수 있기 때문에 신중한 검토가 필요하다. 예를 들면, Fas활성이 어떤 상황에서는 세포사를 유도하는게 아니라 임파구의 증식을 촉진한다(Alderson et al,

1993). 그리고 IL-2의 생체내 투여는 gamma irradiation으로부터 세포를 보호하기도 하지만, 소화기관의 경우에는 같은 종류의 자극에 의해 세포사가 촉진된다(Neta et al, 1994).

대부분의 질환에 있어서 apoptosis에 대한 감수성 또는 저항성이 전체적으로 증가되어 있는지 여부에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않지만 BCL2 및 ICE family와 같은 세포사 조절과 관련된 주요 유전자들이 치료의 주요 표적이 되고 있다. 신체의 개개의 조직은 BCL2 및 ICE gene family에 속하는 각종 유전자 발현에 상당한 차이가 있다. ICE family에 속하는 각종 유전자 산물에 대한 특이한 억제제가 알려져 있는데(Wang et al, 1994) crmA 유전자는 ICE를 억제하지만, ICE와 유사한 Ich-1 cystein protease에는 억제작용을 보이지 않는다. 이는 ICE family의 각종 산물에 대한 특이 억제제가 개발될 수 있을 가능성을 시사한다. Death effector인 BCL2 및 cysteine protease family의 alternative splice form들은 active family member의 기능을 억제하는 multimer를 형성함으로써 dominant inhibitor의 역할을 할 수 있다(Yin et al, 1994). BCL2 또는 ICE family내에서 특이한 protein-protein interaction을 방해하는 약물은 BCL2 또는 ICE family를 구성하는 유전자산물이나 그들사이에서 형성된 heterodimer에 특이성을 가질 것이다.

BCL2 및 ICE family를 구성하는 개개의 유전자들의 발현과 기능은 lineage-specific signal transduction events에 의해 자체내에서 조절된다. BCL2는 cytokine, cell-cell contact, 또는 세포외기질과 cell과의 contact 등에 반응하여 특이적으로 조절된다(Levy et al, 1994). 아울러 어떤 성장인자는 BCL2의 post-translational modification에 관여 한다(May et al, 1994). 최근에 BCL2발현이 결핍된 쥐를 대상으로 한 실험에서 BCL2의 기능은 여러종류의 정상세포수를 제한하는데 절대적으로 필요하다는 것이 밝혀졌다.

BCL2 family는 서로간에 상당한 redundancy를 가지기 때문에 BCL2의 특정한 소설이 일어나도 immune system이나 renal system이 아닌 다른 기관에서는 잘 견뎌낼 수 있게 된다(Veis et al, 1993). 그러므로 BCL2의 전신적인 억제를 통한 치료법은 예전하는 만큼의 큰 부작용을 나타내지는 않을 것으로 생각된다.

6. 결 론

세포의 apoptosis 유도 실패가 악성종양, 자가면역질환, 바이러스 감염병 등의 발병기전에 깊이 관계된다. 또한 퇴행성 신경질환, 심근경색증, 골다공증 등과 같은 여러 질환은 apoptotic cell death의 증가에 기인됨이 밝혀졌다. 그러므로 세포의 apoptosis를 조절하여 세포사에 대한 감수성을 증가 또는 감소시킬 수 있는 기술의 개발은 악성종양이나 신경성 질환 및 만성퇴행성 질환 등의 많은 난치병 치료에 새로운 희망을 가져다 줄 수 있을 것이다. 앞으로 질병의 발생기전 규명과 새로운 치료법 개발에 있어서 apoptosis에 대한 세포생물학 및 분자생물학적 연구는 미래의 의학 발전에 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Albers MW, Williams RT, Brown EJ, Tanaka A, Hall FL, Schreiber SL: FKBP-Rapamycin inhibits a cyclin-dependent kinase activity and a cyclin D1-Cdk association in early G1 of an osteosarcoma cell line. *J Biol Chem* 1993; 268:22825-22829.
- Alderson MR, Armitage RJ, Maraskovsky E et al: Fas transduces activation signals in normal human T lymphocytes. *J Exp Med* 1993; 178:2231-2235.
- Bates S, Vousden KH: p53 in signaling checkpoint arrest or apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6:12-18.
- Behl C, Davis J, Cole GM, Schubert D: Vitamin E protects nerve cells from amyloid beta protein toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186:944-950.
- Bhalla K, Rang C, Ibrado AM et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 fusion protein (pIXY 321) enhances high-dose ara-C-induced programmed cell death or apoptosis in human myeloid leukemia cells. *Blood* 1992;80:2883-2890.
- Boyd JM, Malstrom S, Subramanian T, Venkatesh LK: Adenovirus E1B 19 KDa and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins. *Cell* 1994;79:341-351.
- Chang GQ, Hao Y, Wong F: Apoptosis: final common pathway of photoreceptor death in rd, rds, and rhodopsin mutant mice. *Neuron* 1993;11:595-605.
- Cheng J, Zhou T, Liu C et al: Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994;263:1759-1762.
- Choi DW: Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992;23:1261-1276.
- Clem RJ, Fechheimer M, Miller LK: Prevention of apoptosis by a baculovirus gene during infection of insect cells. *Science* 1991;254:1388-1390.
- Clement MV, Stamenkovic I: Fas and TNF receptor-mediated cell death: Similarities and distinctions. *J Exp Med* 1994;180:557-567.
- Cohen JJ: Apoptosis: the physiologic pathway of cell death. *Hosp Pract Off Ed* 1993;28:35-43.
- Colombel M, Olsson CA, Ng PY, Buttyan R: Hormone-regulated apoptosis results from reentry of differentiated prostate cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res* 1992;52:4313-4319.
- Critchfield JM, Racke MK, Zuniga-Pflucker JC et al: T cell deletion in high antigen dose therapy of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994; 263:1139-1143.
- Deng HX, Hentati A, Tainer JA et al: Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047-1051.
- Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS et al: Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell* 1992;69:119-128.
- Fairbairn LJ, Cowling GJ, Reipert BM, Dexter TM: Suppression of apoptosis allows differentiation and development of a multipotent hemopoietic cell line in the absence of added growth factors. *Cell* 1993;74:823-832.
- Fisher DE: Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell* 1994;78:539-542.
- Goldin RD, Hunt NC, Clark J, Wickramasinghe SN: Apoptotic bodies in a murine model of alcoholic liver disease: Reversibility of ethanol-induced changes. *J Pathol* 1993;171:73-76.

- Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL: Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621-1628.
- Gougeon ML, Montagnier L: Apoptosis in AIDS. *Science* 1993;260:1269-1270.
- Haffner R, Oren M: Biochemical properties and biological effects of p53. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:84-90.
- Hartwell LH, Kastan MB: Cell Cycle Control and Cancer. *Science* 1994;266:1821-1828.
- Heintz N: Cell death and the cell cycle: a relationship between transformation and neurodegeneration? *Trends Biochem Sci* 1993;18:157-159.
- Henderson S, Rowe M, Gregory C et al: Induction of Bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991;65:1107-1115.
- Herrero MT, Perez-Otano I, Oset C et al: GM-1 ganglioside promotes the recovery of surviving midbrain dopaminergic neurons in MPTP-treated monkeys. *Neuroscience* 1993;56:965-972.
- Hinds PW, Weinberg RA: Tumor suppressor genes. *Curr Opin Gene Dev* 1994;4:135-141.
- Hunter T, Pines J: Cyclins and cancer. *Cell* 1991;66:1071-1074.
- Ishizaki Y, Burne JF, Raff MC: Autocrine signals enable chondrocytes to survive in culture. *J Cell Biol* 1994;126:1069-1077.
- Kagi D, Vignaux F, Ledermann B et al: Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* 1994;265:528-530.
- Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW: Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991;51:6304-6311.
- Kelley LL, Koury MJ, Bondurant MC, Koury ST, Sawyer ST, Wickrema A: Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: A mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood* 1993;82:2340-2352.
- Kipreos ET, Wang JYJ: Reversible dependence on growth factor interleukin-3 in myeloid cells expressing temperature sensitive v-abl oncogene. *Oncogene Res* 1988;2:277-284.
- LaVail MM, Unoki K, Yasumura D, Matthes MT, Yancopoulos GD, Steinberg RH: Multiple growth factors, cytokines, and neurotrophins rescue photoreceptors from the damaging effects of constant light. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:11249-11253.
- Levine B, Huang Q, Isaacs JT, Reed JC, Griffin DE, Hardwick JM: Conversion of lytic to persistent alphavirus infection by the bcl-2 cellular oncogene. *Nature* 1993;361:739-742.
- Levy Y, Brouet JC: Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest* 1994;93:424-428.
- Li T, Ramirez K, Palacios R: Distinct patterns of Fas cell surface expression during development of T- or B- lymphocyte lineages in normal, Scid, and mutant mice lacking or overexpressing p53, bcl-2, or rag-2 genes. *Cell Growth Differ* 1996;7:107-114.
- Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, Remington L, Ruley HE, Fisher DE, Housman DE, Jacks T: p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 1994;266:807-810.
- Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE: p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74:957-967.
- Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T: p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993;362:847-849.
- Lu X, Lane DP: Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 1993;75:765-778.
- Lydall D, Weinert T: From DNA damage to cell cycle arrest and suicide: a budding yeast perspective. *Curr Opin Genet Dev* 1996;6:4-11.
- Martin DP, Schmidt RE, Distefano PS, Lowry OH, Carter JG, Johnson EM: Inhibitors of protein synthesis and RNA synthesis prevent neuronal

- death caused by nerve growth factor deprivation. *J Cell Biol* 1988;106:829-844.
- Martin SJ, Green DR: Apoptosis and cancer: the failure of controls on cell death and cell survival. *Crit Rev Oncol* 1995;18:137-153.
- Marx J: How cells cycle toward cancer. *Science* 1994;263:319-321.
- Mazel S, Burtrum D, Petrie HT: Regulation of cell division cycle progression by bcl-2 expression: A potential mechanism for inhibition of programmed cell death. *J Exp Med* 1996; 183:2219-2226.
- May WS, Tyler PG, Ito T, Armstrong DK, Qatsha KA, Davidson NE: Interleukin-3 and bryostatin-1 mediate hyperphosphorylation of Bcl-2 alpha in association with suppression of apoptosis. *J Biol Chem* 1994;269:26865-26870.
- McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, Cotter KM, Green DR, Cotter T: BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood* 1994;83:1179-1187.
- Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, Mijnster MJ, Keet RPM, Miedema F: Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992;257:217-219.
- Miura M, Zhu H, Rotello R, Hartwig EA, Yuan J: Induction of apoptosis in fibroblasts by IL-1 beta converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene ced-3. *Cell* 1993; 75:653-660.
- Nagata S, Golstein P: The Fas Death Factor. *Science* 1995;267:1449-1456.
- Neilan JG, Lu Z, Afonso CL, Kutish GF, Sussman MD, Rock DK: An african swine fever virus gene with similarity to the proto-oncogene bcl-2 and the Epstein-Barr virus gene BHRF1. *J Virol* 1993;67:4391-4394.
- Neta R, Stiefel SM, Finkelman F, Herrmann S, Ali N: IL-12 protects bone marrow from and sensitizes intestinal tract to ionizing radiation. *J Immunol* 1994;153:4230-4237.
- Poluha W, Poluha DK, Chang B et al: The cyclin-dependent kinase inhibitor p21 is required for survival of differentiating neuroblastoma cells. *Mol Cell Biol* 1996;16:1335-1341.
- Raff MC: Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992;356:397-400.
- Raff MC, Barres BA, Burne JF, Coles HS, Ishizaki Y, Jacobson MD: Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science* 1993;262:695-700.
- Rao L, Debbas M, Sabbatini P, Hockenberry D, Korsmeyer S, White E: The adenovirus E1A proteins induce apoptosis, which is inhibited by the E1B 19-kDa and Bcl-2 proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7742-7746.
- Rao VR, Cohen GB, Oprian DD: Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature* 1994;367:639-642.
- Ray CA, Black RA, Kronheim SR et al: Viral inhibition of inflammation: Cowpox virus encodes an inhibitor of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Cell* 1992;69:597-604.
- Reed JC: Bcl2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol* 1994;124:1-6.
- Reed JC, Stein C, Subasinghe C et al: Antisense-mediated inhibition of Bcl2 protooncogene expression and leukemic cell growth and survival: Comparison of phosphodiester and phosphothioate oligodeoxynucleotides. *Cancer Res* 1990;50:6565-6570.
- Roederer M, Staal FJT, Ela SW, Herzenberg LA: N-acetyl cysteine: potential for AIDS therapy. *Pharmacology* 1993;46:121-129.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
- Rosenbaum DM, Kalberg J, Kessler JA: Superoxide dismutase ameliorates neuronal death from hypoxia in culture. *Stroke* 1994;25:857-863.
- Sharkey J, Butcher SP: Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischemia. *Nature* 1994;371:336-339.
- Sherr CJ, Roberts JM: Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. *Genes Dev* 1995; 9:1149-1163.
- Shi L, Nishioka WK, Th'ng J, Bradbury EM, Litchfield DW, Greenberg AH: Premature p34 activation required for apoptosis. *Science*

- 1994;263:1143-1145.
- Singer GG, Abbas AK: The fas antigen is involved in peripheral but not thymic deletion of T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice. *Immunity* 1994;1:365-371.
- Steller H: Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267:1445-1449.
- Strasser A, Harris AW, Bath ML, Cory S: Novel primitive lymphoid tumours induced in transgenic mice by cooperation between myc and bcl-2. *Nature* 1990;348:331-333.
- Strasser A, Whittingham S, Vaux DL et al: Enforced Bcl2 expression in B-lymphoid cells prolongs antibody responses and elicits autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:8661-8665.
- Suda T, Takahashi T, Goldstein P, Nagata S: Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the TNF family. *Cell* 1993;75:1169-1178.
- Tanaka M, Ito H, Adachi S et al: Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994;75:426-433.
- Troy CM, Shelanski ML: Down-regulation of copper/zinc superoxide dismutase causes apoptotic death in PC12 neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6384-6387.
- Uyama O, Matsuyama T, Michishita H, Nakamura H, Sugita M: Protective effects of human recombinant superoxide dismutase on transient ischemic injury of CA1 neurons in gerbils. *Stroke* 1992;23:75-81.
- Vaux DL, Haecker G, Strasser A: An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell* 1994;76:777-779.
- Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, Korsmeyer SJ: Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell* 1993;75:229-240.
- Vesely J, Havlicek L, Strnad M et al: Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues. *Eur J Biochem* 1994;224:771-786.
- Wang L, Miura M, Bergeron L, Zhu H, Yuan J: Ich-1, and Ice/ced-3-related gene, encodes both positive and negative regulators of programmed cell death. *Cell* 1994;78:739-750.
- Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S: Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992;356:314-317.
- Williams GT, Smith CA, Spooncer E, Dexter TM, Taylor DR: Haemopoietic colony stimulating factors promote cell survival by suppressing apoptosis. *Nature* 1990;343:76-79.
- Wyllie AH: The genetic regulation of apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5:97-104.
- Yin XM, Oltvai ZN, Korsmeyer SJ: BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax. *Nature* 1994;369:321-323.
- Yoshida Y: Hypothesis: apoptosis may be the mechanism responsible for the premature intramedullary cell death in the myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1993;7:144-146.
- Zhong LT, Sarafian T, Kane DJ et al: bcl-2 inhibits death of central neural cells induced by multiple agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4533-4537.