

好中球とアポトーシス

本間 隆義, 浜崎多美子

細胞死の2つの形態がアポトーシスと壊死であることは、広く受け入れられている。アポトーシスの特徴は、ヌクレオソーム単位のDNA断片化、クロマチン濃縮、細胞質の分断が見られることであり、この過程の初期の段階では、ミトコンドリアやその他の細胞質内小器官に構造的な変化は起こらない。一方、壊死は、アポトーシスとは形態学的にも生化学的にも異なった発現の仕方をする。壊死の開始から、細胞質内の構築は、完全に崩壊するが、核は、損なわれないで残る。アポトーシスによる細胞死は、生理的な過程のもとでも病理学的な状況のもとでも出現する基本的な死の様式である。

アポトーシスは、老化好中球が死ぬ機序として認められている。多くの組織でアポトチック好中球は、細胞が溶解する前にマクロファージによって貪食される。そうすると、好中球の細胞質内の毒性の構成成分によって引き起こされる組織の損傷が妨げられることになる。アポトチック細胞が“老化自己”としてマクロファージの認識を受けるのは、ピトロネクチン受容体を仲介することが明らかになっている。しかし、アポトチック細胞のマクロファージ認識にかかわる機序は、それほど単純ではなさそうである。

(平成6年4月18日採用)

The Neutrophil and Apoptosis

Takayoshi Honma and Tamiko Hamasaki

Two types of cell death, referred to as apoptosis and necrosis, have usually been described. Apoptosis is characterized by internucleosomal DNA fragmentation, chromatin condensation, and cytoplasmic blebbing. At the early stages of this process, there are no noticeable structural changes occurring within mitochondria or other cytoplasmic organelles. In contrast, necrosis differs both morphologically and biochemically from apoptosis. From the onset of necrosis, there is a marked dissolution of organized cytoplasmic structures, which the nucleus remains intact. Cell death by apoptosis is an essential feature of many normal processes and pathological conditions.

Apoptosis has also been acknowledged as the mechanism by which senescent neutrophils die. In many tissues, apoptotic neutrophils are phagocytosed by macrophages before their lysis, presumably thereby preventing damage to tissues caused by the inappropriate release of toxic intracellular constituents. It was made clear that macrophage recognition of apoptotic cells as “senescent-self” was mediated by the

vitronectin receptor. However, multiple mechanisms seem likely to be involved in the recognition of apoptotic cells by macrophages. (Accepted on April 18, 1994) *Kawasaki Igakkaishi 20 Suppl : 49-57, 1994*

Key Words ① **Macrophages** ② **Phagocytosis** ③ **Senescence**
④ **Electron microscopy**

はじめに

Kerr, Wyllie と Currie の連名による論文¹⁾の中で、組織が増大する過程での調節機構として、細胞が増殖する細胞分裂に対して反対の役割をはたす細胞死の特質を包括する概念としてアポトーシスが提唱されたのは、1972年のことである。ちなみにアポトーシスという言葉の語源的な意味とその表記については、同論文の中で次のような脚注が付けられているので、その部分を引用する。「The word “apoptosis” is used in Greek to describe the “dropping off” or “falling off” of petals from flowers, or leaves from trees. To show the derivation clearly, we propose that the stress should be on the penultimate syllable, the second half of the word being pronounced like “ptosis” (with the “p” silent), which comes from the same root “to fall”。」すなわち、彼らは、このようなギリシャ語から由来したアポトーシスの本来の意味から連想されるような細胞死をまさにアポトーシスと名付けたのであった。

アポトーシスは壊死とは異なり病理学的な状況のもとだけではなく、むしろ生理的な過程のもとで発現し²⁾、概念的に言えば、生体が恒常性を維持するうえでその細胞が生き延びることによって不利益になるような場合に、そのような細胞が選択的な排除をうけるための自己破壊の活性化機構と言えよう。したがって、アポトーシスによる細胞の排除は急速に行われ、この過程において炎症が伴われることはないのである³⁾。

多くの組織において、アポトチック細胞は細胞が崩壊する前にマクロファージによって貪食される¹⁾⁻⁴⁾。そうすると、細胞質内に含まれる傷

害性物質の不適切な放出によって引き起こされる組織の障害が妨げられることになる。それゆえに、アポトチック細胞の認識と排除は正常組織の構築および機能の維持、免疫システムの発達、炎症の消退などと深くかかわっている⁴⁾。

炎症において、好中球は各種の chemical mediator を産生することによって炎症反応を増幅させ、また、引き続き単核細胞の浸潤を招来させる⁵⁾。炎症の場から好中球を排除することは (Fig. 1)、炎症の消退の必須条件である。組織に浸潤した好中球は老化して、あるいは加齢によってアポトーシスにおちいり、マクロファージはこの無傷のアポトチック好中球を認識し貪食することができる⁶⁾。

本稿では、最初に、細胞死の形態について概説し、そして、細胞死とかかわる好中球のマクロファージによる認識と貪食に関する研究の展望を試みる。

細胞死の形態

1. 壊死

壊死として観察される最初の変化は、粗面小胞体やミトコンドリアの腫脹を伴う細胞容積の増大である²⁾。これは、多分エネルギー依存性の恒常性維持の欠落の結果であろう。この時期では、まだ細胞の回復は可能である。ミトコンドリアがもっと確実に腫脹すると、もはや回復は、不可能な段階に達することになる。細胞膜、核膜、ミトコンドリア膜、ライゾーム膜の破綻がおこる。そうすると、細胞膜の膜透過性の上昇によってトリパン・ブルーのような色素による生体染色が起こる。また、⁵¹Cr を標識することによって細胞質から⁵¹Cr の解離が確認できる。この時期において、壊死細胞は、これらの目安を

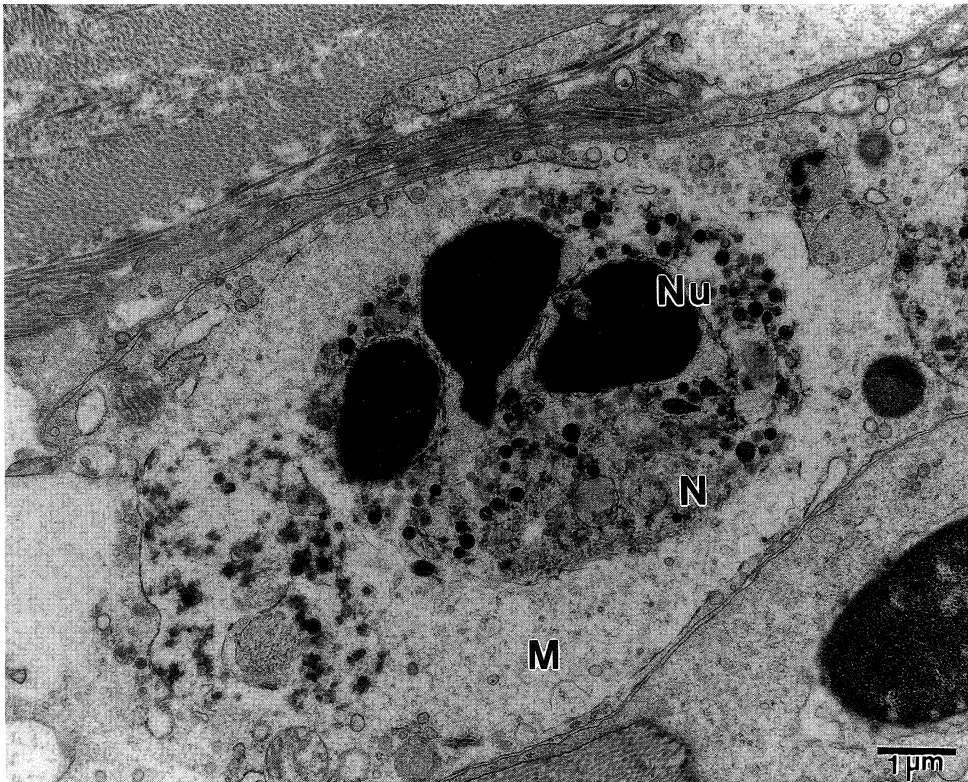


Fig. 1. Electron micrograph of an apoptotic neutrophil (N) phagocytosed by a macrophage (M) in a collagen sponge-induced foreign body granuloma in a rat. Nuclear (Nu) changes showing condensation of chromatin are typical of apoptosis. Neutrophils contain a large number of agents with the capacity to injury tissue. Neutrophil apoptosis and uptake by macrophages may therefore represent a neutrophil removal mechanism which has the potential to limit neutrophil-mediated tissue injury in inflamed sites³⁵⁾.

もとの「死んだ」ということになる。壊死の初期においては、クロマチンは、濃縮化し、核の腫脹に伴って部分的に分離するようになるが、もっと進行すると好塩基性となり、さらに染色性が低下し、核の溶解がおこる。結果的に、細胞の溶解と内容物の放出が起こり、破砕片がマクロファージによって除去される前に、この周囲の組織に炎症を引き起こす。

2. アポトーシス

壊死とは反対に、アポトーシスにおいて最初に起こることは、核の凝縮、濃縮したクロマチンの辺縁化、細胞外形の球状化そしてマイクロビリの消失である。引き続き細胞質の濃縮、核と細胞質の分断がおこる¹⁾。細胞質の濃縮は、細胞密度の増加の結果であり、このため、密度勾

配遠沈操作によって浮遊細胞からアポトチック細胞を分離することができる⁷⁾。アポトーシスにおける核と細胞質の分断は、細胞の崩壊の結果であり、これは、細胞内容の損失をともなわずに膜に包まれたままの分断化であり、この中によく保存されたミトコンドリアや核の残遺を含んでいる。これらの断片は、細胞の種類あるいは存在する組織の違いによって、数と大きさに開きがある⁸⁾。これらは、一般にアポトチック小体と名付けられており、このような現象が認識される以前の世代においては、種々の名前で呼ばれている。

アポトーシスの最初の段階は、急速に進みわずか数分で終了する。まず、激しい拍動的なうねりが細胞膜に発生する。これと同じような変

化は、サイトカラシンDによる細胞骨格の形成阻害のさいに実験的に観察されている⁹⁾。機能的な細胞透過性バリアーは、維持されており、細胞は、この段階ではまだ「生きた」状態を保っている。これは、生体染色法によって評価されている。アポトチック小体は、上皮組織内では隣接の細胞かまたは特殊なマクロファージによって通常迅速に貪食されてしまう⁸⁾。これは、電子顕微鏡によって貪食体のなかにその痕跡をみつけることができる。ある例では、アポトチック小体は、腺管のなかに落ち込んでしまう。アポトーシスの第2段階である貪食過程は、急速に経過する²⁾。アポトーシスが隣接する細胞を巻き込むということはない。胸腺では、アポトーシスによる細胞死が大量におこるため、アポトチック小体を貪食するマクロファージが組織中に認められる¹⁰⁾。

アポトチック細胞における核クロマチンの辺縁化は電子顕微鏡によって明瞭に判別できる。濃縮したクロマチンは、核内で電子密な物質として半月状に鋭く境されて、しばしば出現する。このような濃縮して辺縁化したクロマチンの形態は、好塩基性色素による染色によって光学顕微鏡的に観察することができる。しかし、胸腺細胞は、核全体が凝縮して暗調に染色される。クロマチンの濃縮と辺縁化は、エンドヌクレアーゼの活性化によって、ヌクレオソーム間で二本鎖の切断によるオリゴヌクレオソーム断片への部分的変換が起こり、結果的にクロマチンDNAが約180—200塩基対の整数倍に分断するためである¹¹⁾。この分断は、アガロースゲル電気泳動法によってラダー状のDNA断片を観察することが出来る¹¹⁾。

マクロファージの好中球貪食

貪食細胞が他の貪食細胞によって貪食、消化される現象は、メチニコフの記載をもって嚙矢とする。彼は、オタマジャクシの尾を使って炎症性浸潤の詳細を経時的に観察し、傷害部位に集まった貪食細胞が死んだ貪食細胞を貪食すること

を報告している¹²⁾。また、彼は、連鎖球菌に対する急性の炎症反応のなかでマクロファージが細菌との戦いで死んだ好中球を貪食し、マクロファージが清掃者として働くことを記載している¹³⁾。メチニコフにおいては、遊走性のマクロファージによる精力の尽きた好中球の貪食について、その意義を炎症反応の最終段階に導くことが可能な幾つかの機序のなかの一つとして位置付けられるものと考えた。しかしながら、メチニコフの時代以後になると、マクロファージによる好中球の捕捉が病態形成のなかで果たす役割に関心が寄せられるようになる。たとえば、小児の慢性良性好中球減少症における骨髓マクロファージ¹⁴⁾、菌状息肉症のリンパ節における組織球¹⁵⁾、組織球性骨髓細網症におけるマクロファージ^{16),17)}、自己免疫性好中球減少症¹⁸⁾や血栓性血小板減少性紫斑病¹⁹⁾における脾マクロファージ、ホジキン氏病における脾臓のReed-Sternberg細胞²⁰⁾などにおいて好中球を貪食する現象の見られることが報告された。また、ライター症候群患者の滑液中において、好中球を貪食したマクロファージが発見され^{21)~23)}、このような貪食細胞はライター細胞と名付けられた。ライター細胞は、疾患における病因的な役割が示唆されたが、その特異性については、疑問視された²⁴⁾。さらに、ライター細胞酷似の好中球貪食マクロファージが関節炎を併発したベーチェット病患者の滑液中²⁵⁾や口腔粘膜のアフタ性潰瘍部²⁶⁾においても検出され、病因との関連性が詳細に検討された。さらに、正常な人の骨髓においてもマクロファージによる好中球の貪食が報告された²⁷⁾。

一方、実験的な好中球貪食マクロファージの作製では、Taichmanら²⁸⁾は、家兎とハムスターに *Escherichia coli* 由来の lipopolysaccharide (endotoxin) を注射し、準備注射の18~24時間後に惹起注射を行って局所 shwartzman 反応を惹起させ、その局所に好中球を貪食するマクロファージが出現する所見を電子顕微鏡的に観察した。そして、マクロファージは、好中球を貪食することによって好中球のライソソーム顆粒を貯え、結果的に組織障害に働くと考えた。そ

の後、マクロファージが好中球顆粒を貪食することによってマクロファージの活性化が起こるという報告は、Heifetsら²⁹⁾によって、マウスの腹腔固定性マクロファージが人の好中球や好中球顆粒を貪食消化し、マクロファージがオプソニン化したザイモサンを貪食する際に好中球顆粒由来の myeloperoxidase を利用する可能性が示唆された。また、Chapes と Haskill³⁰⁾ は、*Corynebacterium parvum* で免疫したマウスの腹腔浸出性マクロファージが *C. parvum* を貪食した好中球を貪食することによって、マクロファージが活性化することを報告した。一方、モルモットの腹腔内に起炎物質を投与し急性炎症を惹起したとき、好中球貪食マクロファージの経時的な出現率は、惹起後48時間にピークを示し³¹⁾、これは、腹腔浸潤好中球の増減とも関連することがフェリチン感作モルモットにおいて確認された³²⁾。また、電子顕微鏡の研究では、Brewer³³⁾ がモルモットの腹腔を刺激して得た腹腔浮遊細胞を黄色ブドウ球菌とモルモット血清の存在下で24時間培養し、僅かのマクロファージが好中球を貪食するのを観察した。このように、組織における好中球を貪食するマクロファージの出現は多様な局面で明らかにされた。

マクロファージと好中球の相互関係

マクロファージによる好中球の貪食は、マクロファージにとって必然的に貪食された好中球顆粒を保有する結果となり、好中球由来のライソゾーム酵素によって、実際にマクロファージの殺菌性能力が増大するのかどうか興味がある。そこで、Newmanら³⁴⁾ は、巧妙な実験によって、貪食された無傷の好中球由来の myeloperoxidase の活性がマクロファージの細胞質内で、ある一定の時間後には消失してしまうことを明らかにした。従って、マクロファージによる好中球の貪食は、好中球を消化することによって好中球由来のライソゾーム酵素を封じ込めることができると言える^{35),36)}。

一般的な炎症反応において、微生物の侵入部

位に好中球の急速な動員がおこる。浸潤好中球は、最初の数時間は優勢を維持するが、24—48時間までに大多数が消失し、単核細胞によって取って代わられる⁵⁾。この単核細胞は、局所において炎症性マクロファージに成熟し、残存する微生物、細胞残骸、疲弊した好中球などを除去する。そこで、炎症反応におけるマクロファージ好中球相互関係を明らかにするために、*in vitro* において加齢の進んだあるいは老化した好中球をマクロファージが認識し、そして貪食する能力が調査された³⁴⁾。その結果によると、単球から成熟したマクロファージまたは実際の炎症の場から由来した炎症性マクロファージのみが、新鮮な好中球ではなく培養液中で一定期間経過した、つまり、老化した好中球を認識しそして貪食する能力をもつことが判明した。このマクロファージ好中球相互関係の特性は、両者が自家または異種を問わず、また、血清の関与によるいかなる影響も受けず、加齢の進行という時間依存性の様式に依存していることである。

実際、これまでマクロファージによる好中球捕捉現象は、詳細に解析されてきたが、成熟したマクロファージが認識と貪食の標的とする加齢の進行した—老化した—好中球は、マクロファージによる消化の前にすでに殺傷を受けているのか、あるいは、貪食された後で殺傷されるのか明らかにされることはなかった。しかしながら、Kerr, Wyllie と Currie によってアポトーシスの様式による細胞死の概念が確立され、老化好中球とアポトーシスとの関係が明らかになり、ここにマクロファージと好中球の相互関係は、まったく新しい展開を見ることになる。

老化好中球のアポトーシス

ここで老化という言葉を定義しておくこと、それは、時間の経過（加齢）によって起こり、結果的に個々の細胞の生存能力を減じせしめる一連の変化を包含するということになるだろうか。確かにこれまで、老化した好中球のマクロファージによる認識と取り込みに関しては、これ

らについての多くの組織学的な観察にかかわらず、好中球の認識と取り込みを導く機序については、不明のままであったし、マクロファージによる認識に応答する好中球の時間の経過によって起こり得る変化の正体が形態学的に明らかにされることもなかった。しかしながら、最近、Savill は^{6),37),38)}は、*in vitro*において加齢が進行した老化好中球がアポトーシスにおちいること、そして、この過程によってマクロファージによる認識と貪食が導かれることをはじめて明らかにした。アポトーシスの過程にある好中球は、種々の形態学的な特徴を示す。アポトチック好中球は、光学顕微鏡の観察によって核クロマチンの濃縮や核凝縮が、また、電子顕微鏡の観察によって顕著な核小体、クロマチンの濃縮や細胞質の空胞化などが認められている⁶⁾。このような核クロマチンの構造的変化とともに内因性エンドヌクレアーゼ活性によってクロマチンDNAのヌクレオソーム単位での断片化が起こり、そのアガロース電気泳動像は、梯子状の特徴的な型を示す⁶⁾。しかしながら、細胞膜は、構造的にも機能にも損なわれない状態を維持するのである。したがって、アポトチック好中球は、多数の顆粒の酵素が細胞外に放出される段階のもとではなく、言わば無傷の細胞としてマクロファージによる認識と取り込みを受けるのであるから、アポトーシスによる形態学的変化と非自己的細胞としての認識を誘導するような細胞表面変化との間には、密接な関連性のあることが窺われる³⁷⁾。

マクロファージ認識の分子機構

人好中球が培養液中に24時間加齢のために置いておかれると、持続的にアポトーシスにおちいり、無傷のアポトチック好中球は、人単球由来のマクロファージによって老化した自己として認識され貪食を導くのであるが、この相互関係は、細胞接着性糖蛋白質や塩基性アミノ酸によって特異的に阻害を受ける³⁸⁾。

ここで、細胞接着性糖蛋白質は、細胞接着因

子として総称されおり、細胞接着因子の細胞接着部位における最小活性ペプチドは、最初フィブロネクチンにおいて、テトラペプチド・Arg-Gly-Asp (アミノ酸1文字表記法では、RGD)配列をとることが明らかになった。その後、他の細胞接着因子でも接着部位の同定がなされ、多くの接着因子中に RGD 配列が確認された。すなわち、人単球由来のマクロファージによる加齢の進行した好中球の貪食は、 Mg^{2+} と Ca^{2+} に依存性で Arg-Gly-Asp-Ser によって阻害を受けるが、Arg-Gly-Glu-Ser ではその効果のないこと、そして、マクロファージによる加齢好中球の貪食は、RGD 配列蛋白ビトロネクチンとフィブロネクチンによって特異的に阻害され、さらに、ビトロネクチン受容体に対するモノクローナル抗体によってその特異的な阻害が明らかにされた³⁸⁾。

ここにおいて、アポトチック好中球のマクロファージによる認識は、細胞膜蛋白質インテグリンファミリー (つまり、細胞接着因子に対する受容体の総称) に属するビトロネクチン受容体によって仲介されることが証明された。以前に、ビトロネクチン受容体の機能は、細胞を係留することに限定されると信じられていた。しかしながら、マクロファージの細胞膜表面に CD36 とともに出現するビトロネクチン受容体は、加齢の進んだ好中球の表面構造の 2 価のカチオンとともに RGD 配列を特異的に認識することで、自己-老化自己 (非自己ではなく) の細胞間認識における直接的な役割をはたしていることが判明した³⁹⁾。さらに、ビトロネクチン受容体が RGD 含有蛋白 thrombospondin と結合する可能性が示唆されており、この thrombospondin は、アポトチック好中球の細胞膜表面陰イオンへの分子的な架橋として働くという^{37),39)}。

一方、マウス腹腔浸出細胞由来のマクロファージがアポトチックリンパ球の細胞膜表面に表現された phosphatidylserine を立体特異的に認識し貪食することができるという報告がある^{40)~42)}。この場合、phosphatidylserine に対する特異的受容体をもつ腹腔浸出細胞は、人単球由来のマクロファージとは異なって、ビトロネ

クチン受容体によってアポトチックリンパ球を認識しないという⁴⁰⁾。このことは、アポトチック細胞を認識するマクロファージの亜群の存在を窺わせる。

おわりに

メチニコフによって発見された好中球のマクロファージによる貪食現象は、細胞死のアポトーシス理論を仲介することによって、いまその本質的な意義が明らかにされつつある。しか

しながら、本質的な意義が明らかになればなるほど、このような現象に対するメチニコフの洞察が正鵠を射ていることへの再認識をさせられる結果になるような気がしてならない。すなわち、炎症がいかにして効果的に終結するかという命題を解く鍵がこのような現象の解明のなかに用意されているはずである。しかしながら、好中球の老化あるいは加齢によるアポトチック機序の引き金機構についても現時点ではまったく不明である。今後、この分野におけるいっそうの進展を期待したい。

文 献

- 1) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-257, 1972
- 2) Wyllie AH, Kerr, JFR, Currie AR: Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68: 251-306, 1980
- 3) Searle J, Kerr JFR, Bishop CJ: Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 17: 229-259, 1982
- 4) Walker NI, Harmon BV, Gobé GC, Kerr JFR: Patterns of cell death. *Meth Achiev Exp Pathol* 13: 18-54, 1988
- 5) Benestad HB, Laerum OD: The neutrophilic granulocyte. *In Cell kinetics of the inflammatory reaction*, ed. by Iversen OH, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. 1989, pp. 7-36
- 6) Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C: Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest* 83: 865-875, 1989
- 7) Wyllie AH, Morris RG: Hormone-induced cell death: purification and properties of thymocytes undergoing apoptosis after glucocorticoid treatment. *Am J Pathol* 109: 78-87, 1982
- 8) Weedon D, Searle J, Kerr JFR: Apoptosis. Its nature and implications for dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 1: 133-144, 1979
- 9) Goodman GC, Miranda AG, Deitch AD, Tanenbaum SW: Action of cytochalasin D on cells of established lines. III. Zeiosis and movements at the cell surface. *J Cell Biol* 64: 644-667, 1975
- 10) Duvall E, Wyllie AH, Morris RG: Macrophage recognition of cells undergoing programmed cell death (apoptosis). *Immunology* 56: 351-358, 1985
- 11) Wyllie AH: Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 284: 555-556, 1980
- 12) Metchnikoff E: Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Delivered at the Pasteur Institute in 1891. Translated from the french by Iijima S and Tsunoda R. *メチニコフ炎症論 (第VII講)*, 東京, 文光堂. 1976, pp. 73-85
- 13) Metchnikoff E: Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Delivered at the Pasteur Institute in 1891. Translated from the french by Iijima S and Tsunoda R. *メチニコフ炎症論 (第XII講)*, 東京, 文光堂. 1976, pp. 135-147
- 14) Parmley RT, Crist WM, Regab AH, Boxer LA, Malluh A, Findley H: Phagocytosis of neutrophils

- by marrow macrophages in childhood chronic benign neutropenia. *J Pediatr* 98 : 207—212, 1981
- 15) Vesper LJ, Winkelmann RK, Hargraves MM : The mycosis fungoides cell : the skin window in mycosis fungoides. *Brit J Dermatol* 84 : 54—65, 1971
 - 16) Natelson EA, Lynch EC, Hetting RA, Alfrey CP : Histiocytic medullary reticulosis : the role of phagocytosis in pancytopenia. *Arch Intern Med* 122 : 223—229, 1968
 - 17) Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M : Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med* 135 : 989—991, 1975
 - 18) Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP : Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med* 293 : 748—753, 1975
 - 19) Kadri A, Moinuddin M, de Leeuw NKM : Phagocytosis of blood cells by splenic macrophages in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 82 : 799—802, 1975
 - 20) Brooks JSJ : Leukophagocytosis by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 300 : 1115—1116, 1979
 - 21) Amor B, Coste F, Delbarre F : Sur l'origine virale possible du syndrome oculo-urétrho-synovial. *Presse Med* 23 : 1825—1830, 1965
 - 22) Norton WL, Lewis D, Ziff M : Light and electron microscopic observations on the synovitis of Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 9 : 747—757, 1966
 - 23) Pekin TJ, Malinin TI, Zvaifler NJ : Unusual synovial fluid findings in Reiter's syndrome. *Ann Intern Med* 66 : 677—684, 1967
 - 24) Spriggs AI, Boddington MM, Mowat AG : Joint fluid cytology in Reiter's disease. *Ann Rheum Dis* 37 : 557—560, 1978
 - 25) Abdou NI, Schumacher HR, Colman RW, Sagawa A, Hebert J, Pascual E, Carroll ET, Miller M, South MA, Abdou NL : Behçet's disease : possible role of secretory component deficiency, synovial inclusions, and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease. *J Lab Clin Med* 91 : 409—422, 1978
 - 26) Honma T : Electron microscopic observation of infiltrating neutrophils in aphthous ulceration in Behçet's disease. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 60 : 521—524, 1980
 - 27) Dresch C, Flandrin G, Breton-Gorius J : Phagocytosis of neutrophil polymorphonuclears by macrophages in human bone marrow : importance in granulopoiesis. *J Clin Pathol* 33 : 1110—1113, 1980
 - 28) Taichman NS, Uriuhara T, Movat HZ : Ultrastructural alterations in the local Shwartzman reaction. *Lab Invest* 14 : 2160—2176, 1966
 - 29) Heifets L, Imai K, Goren MB : Expression of peroxidase-dependent iodination by macrophages ingesting neutrophil debris. *J Reticuloendothel Soc* 28 : 391—404, 1980
 - 30) Chapes SK, Haskill S : Evidence for granulocyte-mediated macrophage activation after *C. parvum* immunization. *Cell Immunol* 75 : 367—377, 1983
 - 31) Sanui H, Yoshida S-i, Nomoto K, Ohhara R, Adachi Y : Peritoneal macrophages which phagocytose autologous polymorphonuclear leucocytes in guinea-pigs. 1. Induction by irritants and microorganisms and inhibition by colchicine. *Br J Exp Pathol* 63 : 278—284, 1982
 - 32) Honma T : Assessment of macrophage-neutrophil interaction in the delayed type hypersensitivity reaction of guinea pigs. *Kawasaki Med J* 9 : 81—90, 1983
 - 33) Brewer DB : Electron-microscopic observations on the phagocytosis of neutrophil polymorphonuclear leukocytes by macrophages. *J Path Bact* 88 : 307—309, 1964
 - 34) Newman SL, Henson JE, Henson PM : Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte-derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med* 156 : 430—442, 1982
 - 35) Meagher LC, Savill JS, Baker A, Fuller RW, Haslett C : Phagocytosis of apoptotic neutrophils does

- not induce macrophage release of thromboxane B₂. *J Leukoc Biol* 52 : 269—273, 1992
- 36) Lee A, Whyte MKB, Haslett C : Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *J Leukoc Biol* 54 : 283—288, 1993
 - 37) Savill JS, Henson PM, Haslett C : Phagocytosis of aged human neutrophils by macrophages is mediated by a novel “charge-sensitive” recognition mechanism. *J Clin Invest* 84 : 1518—1527, 1989
 - 38) Savill J, Dransfield I, Hogg N, Haslett C : Vitronectin receptor-mediated phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Nature* 343 : 170—173, 1990
 - 39) Savill J, Hogg N, Ren Y, Haslett C : Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis. *J Clin Invest* 90 : 1513—1522, 1992
 - 40) Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM : Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol* 148 : 2207—2216, 1992
 - 41) Fadok VA, Savill JS, Haslett C, Bratton DL, Doherty DE, Campbell PA, Henson PM : Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol* 149 : 4029—4035, 1992
 - 42) Fadok VA, Laszlo DJ, Noble PW, Weinstein L, Riches DWH, Henson PM : Particle digestibility is required for induction of the phosphatidylserine recognition mechanism used by murine macrophages to phagocytose apoptotic cells. *J Immunol* 151 : 4274—4285, 1993