

総 説

B細胞レセプターを介したアポトーシス誘導の分子メカニズム

梶原 隆太郎*、森 明日華*、乾 誠治*

Molecular mechanism of B cell antigen receptor-triggered apoptosis

Ryutaro Kajihara*, Asuka Mori*, Seiji Inui*

Key words : B cell receptor, apoptosis, signal transduction pathway, WEHI-231

I. はじめに

B細胞は、細胞表面の抗原レセプター (BCR) として細胞膜結合型の免疫グロブリンを発現しており、これによってそのBCRが特異的に認識できる抗原の出現を察知する。B細胞が発現するBCRに特異的な抗原と出会った場合、その細胞の成熟段階と受け取った補助シグナルによって最終的な反応が異なってくる。すなわち、一般的な成熟B細胞は抗原刺激により活性化・増殖し、病原体に対する免疫反応へとつながる。一方、未熟B細胞の分化過程および成熟B細胞の胚中心 (GC) での反応過程では、生存補助シグナル (CD40またはIL-4R) を受けない状況下でのBCRからのシグナルは、その細胞をアネルギー (以後のBCR刺激を受けても不応答になる状態) またはアポトーシスへと誘導する。このBCRを介したアネルギーおよびアポトーシスにより、体内のB細胞レパトリーの中から自己反応性のB細胞クローンを除去し、自己に対する免疫寛容機構を形成している。

BCR刺激によって誘導されるシグナル伝達経路は、未熟B細胞由来およびGC表現型成熟B細胞由来の細胞株を用いて広く研究されている。未熟

B細胞のBCRを介したアポトーシスのモデル細胞株としてマウスB細胞株WEHI-231が用いられており、この細胞のBCRを刺激すると細胞周期停止およびアポトーシスを起こすことができる。また、バーキットリンパ腫 (BL)、濾胞リンパ腫由来細胞株のようなGC表現型成熟B細胞株もBCR誘導性アポトーシスに感受性があり、胚中心でのB細胞のネガティブセレクションの研究モデルとなっている。同じBCR刺激によるシグナルがどのような機序で、細胞死、アネルギー、細胞生存という異なった結果に導くのかは、詳しくはわかっていない。この総説では、BCRを介したアポトーシス、特にBCR誘導アポトーシスシグナル伝達経路、ミトコンドリアの変化および実行プロテアーゼの活性化について説明する。

II. BCR刺激によって活性化されるシグナル伝達経路

成熟および未熟B細胞のBCR刺激によりいくつかのシグナル経路が作動する (図1)。すなわち、ホスホリパーゼC γ (PLC γ)、GTPアーゼであるRhoファミリー、Ras、およびホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3-K) などの経路

受付日 2012年11月16日 採択日 2013年1月25日

*熊本大学大学院保健学教育部・検査技術科学分野・病態情報解析学領域

投稿責任者 (Corresponding author) : 乾 誠治・inui@kumamoto-u.ac.jp

が関係していることがよく知られている。

活性化したPLC γ は、ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP₂) を切断し、イノシトール-1,4,5-三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DAG) を生成させる。DAG は膜に結合したまま留まり、IP₃は細胞質ゾルへと放出される。次に、IP₃は細胞質ゾルを介して拡散し、小胞体 (ER) にある特有のカルシウム (Ca) チャネルであるIP₃受容体に結合する。これによって、Caの細胞質ゾル濃度が上昇する。加えて、CaおよびDAGはプロテインキナーゼC (PKC) を活性化する。さらに細胞質ゾルCa濃度の上昇はプロテインホスファターゼの1つであるカルシニューリンの活性化を引き起こし、このカルシニューリ

ンはカスパーゼ2、転写因子NFATc2、MAPキナーゼであるp38およびJNKなどの標的分子を活性化する¹⁻³⁾。活性化したNFATc2は核内オーファン受容体であるTR3を誘導しバーキットリンパ腫 (BL) 細胞株のアポトーシスを引き起こす^{1,4)}。BL細胞およびヒトBリンパ腫細胞株B104におけるアポトーシスにはカルシニューリンの活性化が必須であり、カルシニューリンの阻害剤であるシクロスポリンA (CsA) はこれらの細胞のBCR誘導アポトーシスをブロックすることができる^{1,3)}。一方、WEHI-231細胞においては、CsAはカルシニューリンに加えてミトコンドリアでPTP (permeability transition pore) とよばれる穴構造を阻害し、BCRを介したミトコンドリア膜電位

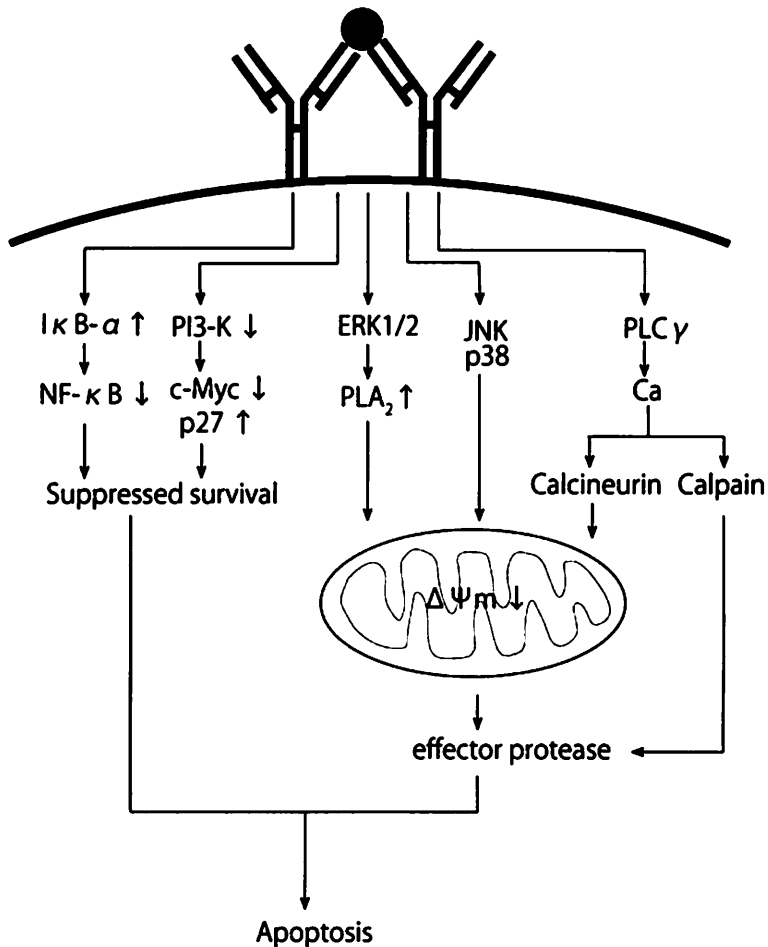


図1 BCR刺激によって活性化されるシグナル伝達経路

($\Delta\Psi_m$)低下およびアポトーシスを制御することが知られている^{5, 6)}。

RhoファミリーGTPアーゼは下流にあるJNKやp38キナーゼなどのエフェクター分子を活性化する。JNKとp38は放射線によるDNA障害などの様々なストレスシグナルによって活性化する分子として知られている。WEHI-231細胞にdominant-negative JNK (内在性JNKの機能を抑制する変異型JNK) を過剰発現し、JNKの機能を抑制させるとBCRを介したアポトーシスに対して耐性になる^{7, 8)}。またB104細胞においては、p38 MAPキナーゼ経路がアポトーシスシグナルのポジティブフィードバックループを形成しており、p38の選択的阻害剤であるSB203580によってカスパーゼ活性およびアポトーシスが抑制される⁹⁾。

活性化したRasは、一連のキナーゼカスケードを活性化し、最終的にERK (extracellular signal regulated kinase) とよばれるMAPキナーゼを活性化する。BCR刺激によって未熟および成熟B細胞株のいずれにおいてもERK1/2の活性化が見られ、このERKの活性化は細胞の増殖とアポトーシスの両方に関与している¹⁰⁻¹³⁾。一過性のERKの活性化はBCRを介したアポトーシスに重要であり、一方、持続的なERKの活性化は増殖シグナルに必要であるといわれている¹⁰⁻¹²⁾。ERK1/2はホスホリパーゼA2 (PLA2) シグナル伝達経路を活性化し、これはミトコンドリアの機能不全を起させアポトーシスを誘導する¹⁴⁾。また、ERKインヒビターやMKP-1 (MAP kinase phosphatase-1)

によってERKの活性化を阻害すると、BCRを介したアポトーシスを抑制することが知られている^{11, 13)}。これに対して、BCRとCD40を同時刺激した後にみられるような持続的なERKの活性化は、転写因子であるCREBやElk-1を活性化し細胞増殖させる¹⁰⁾。すなわちERKの活性化は、細胞の状況やカイネティクスによって細胞増殖とアポトーシスのどちらを誘導するかを決定している。

このようにアポトーシスは細胞のシグナル伝達によって引き起こされる。細胞の生存はアポトーシスシグナルのON/OFFによって制御され、デフォルト (何もしない状態) で細胞は生きていられると思われがちである。しかしながら、細胞は生存シグナルによって能動的に生存が促進されていることが知られている。細胞の生死は、「生存シグナル伝達」と「死シグナル伝達」のバランスによって巧妙に制御されている。すなわち、細胞は生存シグナルとアポトーシスシグナルの適度なバランスの上に存在し、どちらか一方にシグナルが傾くことによりその運命を決定する (図2)。WEHI-231細胞では、BCRを介したPI3-Kの活性低下により増殖停止とアポトーシスが引き起こされる¹⁵⁾。この現象はp27kipの増加とc-Myc活性の低下が原因といわれている。また、WEHI-231細胞でBCR刺激によりI κ B- α の安定化と蓄積が起き、これが転写因子NF- κ B/c-Relの転写活性を阻害する¹⁶⁾。NF- κ B/c-Relの転写活性の低下によりアポトーシス促進タンパクp53の活性が上昇し、細胞死を促進する。

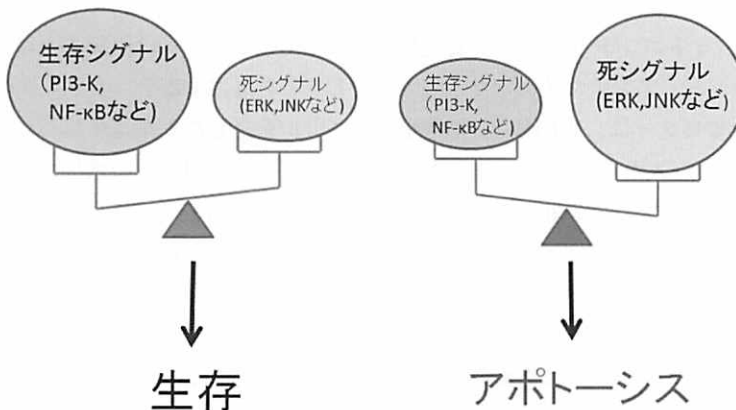


図2 生存シグナルと死シグナルのバランスによってアポトーシスのON/OFFが決定される

Ⅲ. BCRを介したアポトーシスにおけるミトコンドリアの変化

アポトーシスにおいて、ミトコンドリアがその中心的な役割を果たしていることは広く知られている。アポトーシスとミトコンドリアの統合性は深く関係しており、統合性の破綻の結果として、酸化リン酸化およびATP産生の停止、細胞内酸化還元電位の変化、ミトコンドリアからのアポトーシス促進因子の漏出がおきる。アポトーシス時にはミトコンドリア内膜の膜透過性変化 (PT) が誘導され、これはミトコンドリアマトリックス内へ急激にイオンおよび水の流入を引き起こし、ミトコンドリアの膨張およびミトコンドリア内膜電位 ($\Delta\Psi_m$) の低下を引き起こす^{6,17)}。ミトコンドリアの膜透過性は内膜に存在するPTP (permeability transition pore) とよばれる穴構造によって制御されていることが知られている⁶⁾。ミトコンドリアの膨張によりミトコンドリア外膜は破壊され、ミトコンドリア膜間腔に存在するアポトーシス促進因子がサイトゾルへ流出する。

BCRを介して誘導されたアポトーシスにおいても、ミトコンドリアの透過性変化が重要な機能をはたしていることが分かっている^{5,18-20)} (図3)。電子顕微鏡による観察からも、BCR刺激によるミトコンドリア膜の破壊、膨張などのミトコンドリアの形態学的変化が起こることが分かっている²¹⁾。いくつかの研究によって、BCR刺激により $\Delta\Psi_m$ の脱分極が起き、カスパーゼの活性化やDNAの断片化などを引き起こすことが示されている^{5,18-20)}。また、ミトコンドリア電位を安定化させるオリゴマイシン、アンチマイシンなどのミトコンドリアインヒビターは、WEHI-231細胞をBCR誘導性アポトーシスから保護することがわかっている^{20,21)}。さらに、PTPを阻害するボンゲクレキック酸 (BA) は、WEHI-231のBCRによる $\Delta\Psi_m$ の低下を抑制することがわかっており、BCRを介したアポトーシスにおいてもPTPによる $\Delta\Psi_m$ の脱分極がアポトーシスに重要であるこ

とが示されている⁵⁾。

ミトコンドリアの統合性はBcl-2ファミリーであるアポトーシス抑制およびアポトーシス促進タンパクのバランスによって制御されている。WEHI-231細胞において、アポトーシス抑制Bcl-2ファミリータンパクの役割は広く研究されている。アポトーシス抑制メンバーであるBcl-2、Bcl-xl、Mcl-1はBCR刺激により減少し¹⁴⁾、Bcl-xl、A1の過剰発現により細胞はBCRを介した $\Delta\Psi_m$ の低下に対して耐性となる^{5,14,27)}。さらに、アポトーシス促進Bcl-2ファミリーメンバーの翻訳後修飾もBCRによる $\Delta\Psi_m$ の制御に関係していることが分かっている。たとえば、アポトーシス促進分子Badはリン酸化による修飾を受けることが分かっており、WEHI-231細胞においてBadの脱リン酸化は $\Delta\Psi_m$ の低下と関係している^{14,22)}。また、アポトーシス促進分子であるBimのノックアウトマウスの実験から、BimもまたBCRを介したアポトーシスに重要であることが分かっている²³⁾。

BCR刺激によって $\Delta\Psi_m$ を低下させるその他のメカニズムとして、アラキドン酸 (AA) やセラミド (C16) などの脂質がミトコンドリアで蓄積することによって起こることが分かっている (図3)。BCRの刺激はミトコンドリアのホスホリパーゼA2 (PLA2) の活性化を誘導し、アラキドン酸などの不飽和脂肪酸をミトコンドリアに蓄積させる²⁰⁾。このアラキドン酸によってミトコンドリア内膜の透過性が変化し、 $\Delta\Psi_m$ の低下を引き起こす。Ramosバーキットリンパ腫細胞株は、BCR刺激によりセラミドのde novo合成が誘導され、このセラミドは直接または間接的にミトコンドリアを傷害する²¹⁾。セラミドの合成は、BCRシグナルを介したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) の増加により誘導される。

タンパク合成阻害剤であるシクロヘキシミド (CHX) による実験から、BCRを介したアポトーシスにはタンパクのde novo合成が必要であることが分かっている^{19,21,25)}。濾胞リンパ腫細胞株HF1A3はCHX処理によってBCR誘導性 $\Delta\Psi_m$ の低下がブ

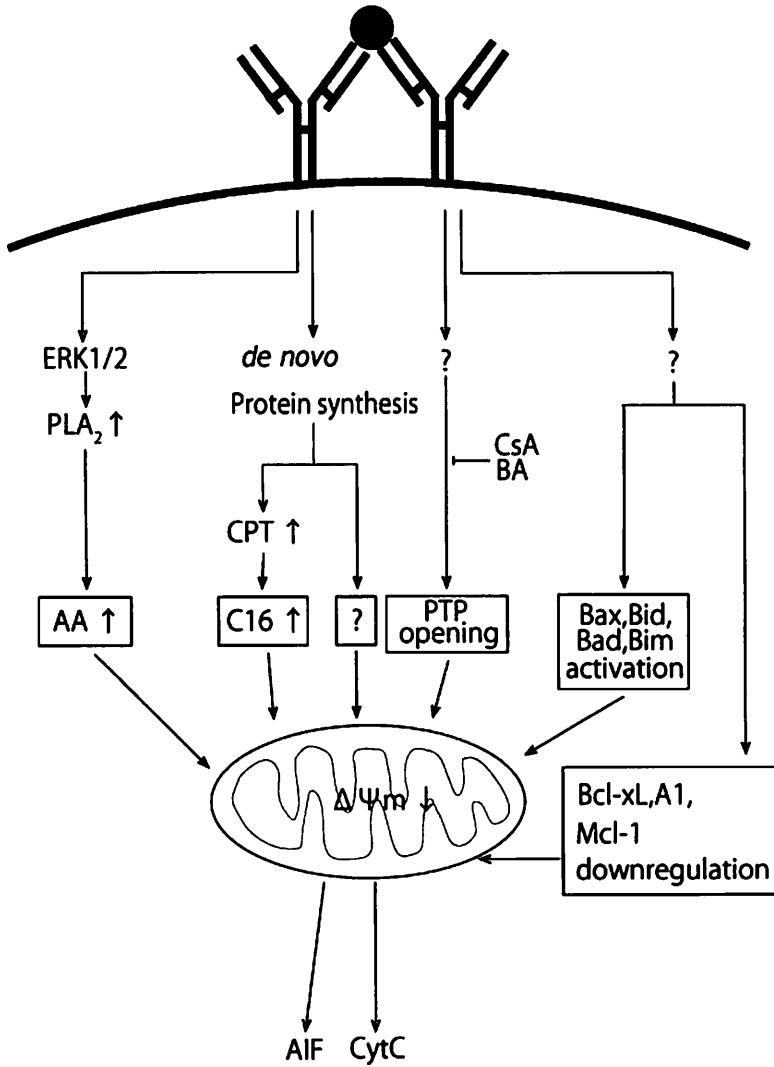


図3 ミトコンドリア膜電位低下を引き起こす分子メカニズム

ロックされることから、新規タンパクの増加がミトコンドリア膜透過性変化に関係することが示されている²⁰。それに加え、ミトコンドリアの脱分極はBCR刺激から6~12時間後(用いた細胞株によって異なる)の比較的遅いカイネティクスで観察され、これは新規タンパクの合成に時間がかかるからであると考えられている^{18,24,26}。どんなタンパクが合成され、それらがどのようにミトコンドリアの脱分極に影響を与えるのかは今後の研究の課題となっている。

IV. BCR誘導アポトーシスにおける実行プロテアーゼ

システインプロテアーゼの一種であるカスパーゼは、アポトーシスにおける中心的な実行分子であると知られている。このカスパーゼファミリーのうち、開始カスパーゼ(カスパーゼ-2、-8、-9 および-10)はアポトーシス刺激により活性化され、引き続き下流の実行カスパーゼ(カスパーゼ-3、-6、-7)を活性化する。ひとたび活性化されると、

実行カスパーゼは様々な細胞内ターゲット分子を切断し、細胞構造の破壊および形態学的変化を誘導し、最終的に細胞を死に至らしめる。

ミトコンドリア外膜の膜透過性の変化により、ミトコンドリア膜間腔から細胞質ゾルへとシトクロムcが放出される。放出されたシトクロムcはApaf-1 (Apoptosis Activating Factor-1) およびdATPと活性化複合体を形成し、カスパーゼ-9を活性化する(図4)。このカスパーゼ-9活性化モデルは、BCRを介したアポトーシスにおいてもミトコンドリア機能不全と下流の実行カスパーゼとを結びつけるメカニズムであると考えられている^{18,19,27)}。ヒト扁桃B細胞では、カスパーゼ-9/Apaf-1/シトクロムc複合体がカスパーゼ-3および下流のカスパーゼを活性化することが分かっている¹⁹⁾。一方、WEHI-231細胞株のBCRを介したアポトーシスにおいては、カスパーゼ-3の代わりに、他のDEVDペプチド特異的カスパーゼであるカスパーゼ-7が中心的な実行者であることが分かっ

ている²⁷⁾。しかしながら、BCRを介した $\Delta\Psi_m$ 低下時にシトクロムcの放出が伴っていない場合があり、必ずしも古典的なシトクロムcによるカスパーゼ-9活性化が起きるとは限らないことが知られている^{14,28)}。シトクロムcに加えて(または代わって)、その他のアポトーシス促進因子がミトコンドリア以降のアポトーシス実行者として機能している。AIF (Apoptosis-Inducing Factor) はアポトーシス促進プロテアーゼとして知られ、アポトーシス刺激によりミトコンドリア膜間腔から細胞質ゾルへと放出される²⁹⁾(図4)。放出されたAIFは核内へ移行し、カスパーゼ非依存的にクロマチンの断片化を引き起こす。

アポトーシスにおけるカスパーゼの役割を解明する目的で様々なスペクトルや選択性をもったカスパーゼ阻害剤が広く使われている。いくつかの研究によって、BCRを介したPARPの切断、DNA断片化、細胞膜ホスファチジルセリン(PS)の露出およびアポトーシスは、広域スペクトルカスパー

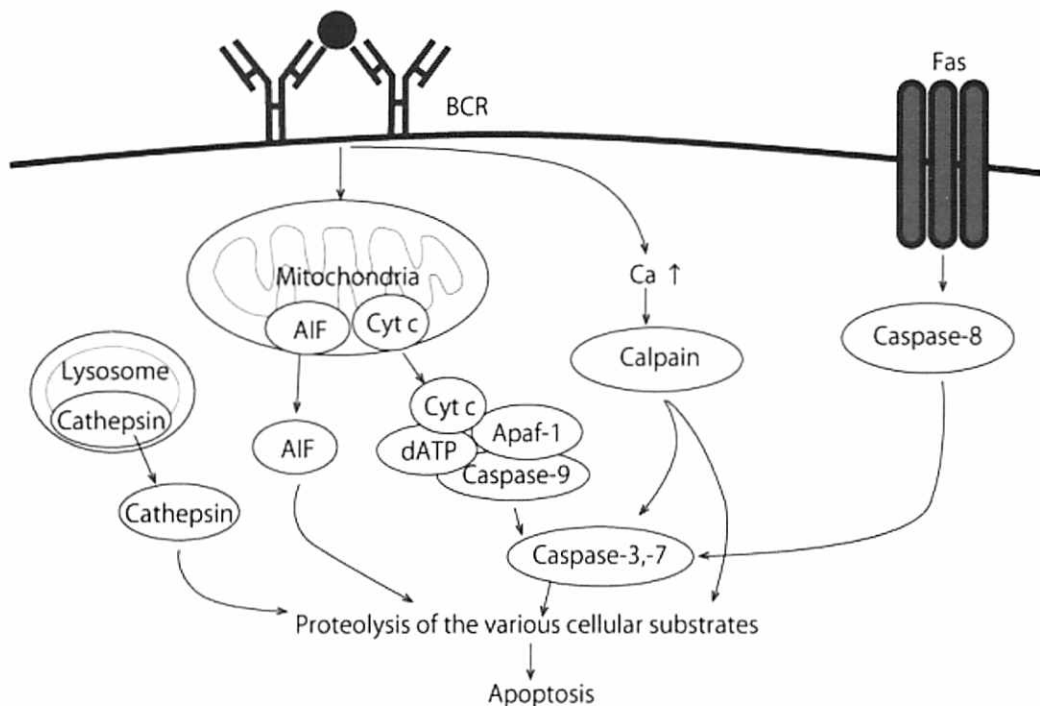


図4 BCRを介したアポトーシスにおいて活性化される様々なプロテアーゼ

ゼ阻害剤z-VAD-fmkによってブロックされることが示されている^{2, 18, 21, 25, 30, 31)}。また、成熟扁桃B細胞やパーキットリンパ腫細胞株では、カスパーゼ-9特異的阻害剤であるz-LEHD-fmkによってBCR刺激によるPSの露出およびDNA断片化が阻害されることから、成熟B細胞のBCRを介したアポトーシスではカスパーゼ-9が重要であると考えられている^{18, 19)}。カスパーゼ-3は最も主要な実行カスパーゼであると考えられており、実際に、BCR刺激後にカスパーゼ-3の活性化が見られる^{2, 9, 18, 19, 24, 32)}。しかしながら、カスパーゼ-3特異的阻害剤であるz-DEVD-fmk存在下でアポトーシスは必ずしも完全には阻害されないことが分かっている³³⁾。また、カスパーゼ-8特異的阻害剤z-IETD-fmkまたはcrmAではBCRを介したカスパーゼ活性化およびアポトーシスをブロックできないことが知られており、BCR刺激によるアポトーシスにはカスパーゼ-8は関与していないと考えられている^{2, 18, 19)}。このことは、Fas/CD95によるアポトーシスとは対照的であり、Fas/CD95を介したシグナル伝達では下流のカスパーゼの活性化およびアポトーシス誘導においてカスパーゼ-8が必要不可欠である³⁴⁾ (図4)。

カテプシンはリソソーム内にあるエンドペプチダーゼの一つであり、リソソームの破壊によって細胞質に放出される (図4)。WEHI-231細胞において、BCRを介したアポトーシスシグナルのミトコンドリア以降の相でカテプシンBが関係していることが分かっている¹⁴⁾。また、BCR刺激はカルパイン (calcium-activated neutral protease) と呼ばれるプロテアーゼを活性化する (図4)。カルパインは、システインプロテアーゼの一種であり、配列特異性なしに基質を切断する特徴を持ち、細胞骨格、転写因子およびシグナル伝達分子の分解をすることが知られている²⁸⁾。WEHI-231細胞では、カルパインはミトコンドリア電位およびシトクロムcに非依存的にカスパーゼ-7の活性化を引き起こすことが分かっている²⁸⁾。

このように、カスパーゼに加えて、カテプシン

やカルパインなどのその他のプロテアーゼがBCRを介したアポトーシスに関与していることが分かってきている³⁵⁾。細胞の起源または成熟・分化段階の違いによって、異なるプロテアーゼがアポトーシスを実行しているのかもしれない。

V. おわりに

B細胞上の抗原受容体 (BCR) は免疫グロブリン遺伝子によってコードされており、抗原非存在下でランダムに特異性が形成され、きわめて多様に富む。B細胞は活性化され、抗原受容体と同一の抗原特異性を持つ抗体を産生する細胞へと分化する。したがって、自己組織と反応する抗体を産生する可能性のあるB細胞が初期のレパトリーの中に存在する。自己反応性を回避するためにB細胞レパトリーから自己反応性のクローンを除く機構が存在する必要がある。それはクローン除去とアネルギーの誘導による免疫寛容誘導である。自己反応性受容体をもつ未熟B細胞は、抗原との強い反応性によりアポトーシスが誘導されレパトリーから除去される。

成熟B細胞の活性化における補助シグナルはB細胞上のCD40分子とT細胞上のCD40リガンド (CD154) の相互作用あるいはサイトカイン (IL-4 など) による刺激により形成される。活性化のための補助シグナルが形成されない場合、あるいはBCRの架橋 (クロスリンク) が起きないような単量体抗体による刺激では成熟B細胞でもアネルギーが誘導される。

このように、B細胞が成熟していく過程のいろいろなステップでB細胞レパトリーから自己反応性のクローンを除く機構が存在している。この機構に不具合が生じることにより、自己免疫疾患や白血病、リンパ腫、アレルギーのような病態の形成に発展していく。この様な疾患に対して、アポトーシスシグナルの分子メカニズムを解明することにより、創薬、予後のコントロール、治療へ応用する試みが世界中で行われている。

文 献

- 1) Kondo E et al. NF-ATc2 induces apoptosis in Burkitt's lymphoma cells through signaling via the B cell antigen receptor. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1-11.
- 2) Chen W, Wang et al. B cell apoptosis triggered by antigen receptor ligation proceeds via a novel caspase-dependent pathway. *J Immunol* 1999; 163: 2483-2491.
- 3) Graves JD et al. Involvement of stress-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase in mIgM-induced apoptosis of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13814-13818.
- 4) Mapara MY et al. Involvement of NAK-1, the human nur77 homologue, in surface IgM-mediated apoptosis in Burkitt lymphoma cell line BL41. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2506-2510.
- 5) Doi T et al. Death signals from the B cell antigen receptor target mitochondria, activating necrotic and apoptotic death cascades in a murine B cell line, WEHI-231. *Int Immunol* 1999; 11: 933-941.
- 6) Ly JD et al. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi(m)$) in apoptosis; an update. *Apoptosis* 2003; 8: 115-128.
- 7) Takada E et al. 2001. Prevention of anti IgM-induced apoptosis accompanying G1 arrest in B lymphoma cells overexpressing dominant-negative mutant form of c-Jun N-terminal kinase 1. *J Immunol* 166: 1641-1649.
- 8) Takada E et al. 2006. Requirement for JNK-dependent upregulation of BimL in anti-IgM-induced apoptosis in murine B lymphoma cell lines WEHI-231 and CH31. *Exp Cell Res* 312: 3728-3738.
- 9) Graves JD et al. A comparison of signaling requirements for apoptosis of human B lymphocytes induced by the B cell receptor and CD95/Fas. *J Immunol* 1998; 161: 168-174.
- 10) Koncz G, et al. BCR mediated signal transduction in immature and mature B cells. *Immunol Lett* 2002; 82: 41-49.
- 11) Gauld S et al. Differential roles for extracellularly regulated kinase-mitogen-activated protein kinase in B cell antigen receptor-induced apoptosis and CD40-mediated rescue of WEHI-231 immature B cells. *J Immunol* 2002; 168: 3855-3864.
- 12) Richards JD et al. Inhibition of the MEK/ERK signaling pathway blocks a subset of B cell responses to antigen. *J Immunol* 2001; 166: 3855-3864.
- 13) Lee JR et al. Extracellular signal-regulated kinase-2, but not c-Jun NH2-terminal kinase, activation correlates with surface IgM-mediated apoptosis in the WEHI 231 B cell line. *J Immunol* 1998; 161: 1637-1644.
- 14) Katz E et al. Bcl-(xL) antagonism of BCR-coupled mitochondrial phospholipase A(2) signaling correlates with protection from apoptosis in WEHI-231 B cells. *Blood* 2004; 103: 168-176.
- 15) Carey GB, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in anti-IgM- and anti-IgD-induced apoptosis in B cell lymphomas. *J Immunol* 2001; 166: 1618-1626.
- 16) Ku PT, et al. Role and regulation of Rel/NFkappaB activity in anti-immunoglobulin-induced apoptosis in WEHI-231 B lymphoma cells. *Cell Signal* 2000; 12: 245-253.
- 17) Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J* 1999; 341 (Pt 2): 233-249.
- 18) Bouchon A et al. Critical role for mitochondria in B cell receptor-mediated apoptosis. *Eur J Immunol* 2000; 30: 69-77.
- 19) Berard M et al. Mitochondria connects the antigen receptor to effector caspases during B cell receptor-induced apoptosis in normal human B cells. *J Immunol* 1999; 163: 4655-4662.
- 20) Katz E et al. B cell receptor-stimulated mitochondrial phospholipase A2 activation and resultant disruption of mitochondrial membrane potential correlate with the induction of apoptosis in WEHI-231 B cells. *J Immunol* 2001; 166: 137-147.
- 21) Kroesen BJ et al. Induction of apoptosis through B-cell receptor cross-linking occurs via de novo generated C16-ceramide and involves mitochondria. *J Biol Chem* 2001; 276: 13606-13614.
- 22) Malissein E et al. Changes in bad phosphorylation are correlated with BCR-induced apoptosis of WEHI-231 immature B cells. *Biochimie* 2003; 85: 733-740.
- 23) Enders A et al. Loss of the pro-apoptotic BH3-only Bcl-2 family member Bim inhibits BCR stimulation-induced apoptosis and deletion of autoreactive B cells. *J Exp Med* 2003; 198: 1119-1126.
- 24) Eeva J et al. Kinetics and signaling requirements of CD40-mediated protection from B cell receptor induced apoptosis. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2783-2791.
- 25) Graves JD et al. A comparison of signaling requirements for apoptosis of human B lymphocytes induced by the B cell receptor and CD95/Fas. *J Immunol* 1998; 161: 168-174.
- 26) Berard M et al. Mitochondria connects the antigen receptor to effector caspases during B cell receptor-induced apoptosis in normal human B cells. *J Immunol* 1999; 163: 4655-4662.
- 27) Herold MJ et al. Mitochondria dependent caspase-9

- activation is necessary for antigen receptor-mediated effector caspase activation and apoptosis in WEHI231 lymphoma cells. *J Immunol* 2002; 168: 3902-3909.
- 28) Ruiz-Vela A et al. Implication of calpain in caspase activation during B cell clonal deletion. *EMBO J* 1999; 18: 4988-4998.
- 29) Susin SA et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397: 441-446.
- 30) Hennino A et al. FLICE inhibitory protein is a key regulator of germinal center B cell apoptosis. *J Exp Med* 2001; 193: 447-458.
- 31) Andjelic S, et al. Antigen receptor-induced B lymphocyte apoptosis mediated via a protease of the caspase family. *Eur J Immunol* 1998; 28: 570-581.
- 32) Mackus WJ, et al. Prevention of B cell antigen receptor-induced apoptosis by ligation of CD40 occurs downstream of cell cycle regulation. *Int Immunol* 2002; 14: 973-982.
- 33) Katz E, et al. B cell receptor-stimulated mitochondrial phospholipase A2 activation and resultant disruption of mitochondrial membrane potential correlate with the induction of apoptosis in WEHI-231 B cells. *J Immunol* 2001; 166: 137-147.
- 34) Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 2000; 407: 789-795.
- 35) Verica Paunovic et al. Immune complex-mediated coligation of the BCR with FcγRIIB results in homeostatic apoptosis of B cells involving Fas signalling that is defective in the MRL/Lpr model of systemic lupus erythematosus. *J Autoimmunity* 2012; 39: 332-346