



アレルギー応答を調節する新規分子を同定

研究成果のポイント

- ・ STAP-2 は高親和性 IgE 受容体を介したマスト細胞によるヒスタミンやサイトカイン産生などアレルギー応答の調節に関与している。
- ・ STAP-2 欠損マスト細胞において高親和性 IgE 受容体を介した細胞内信号の増強が観察される。
- ・ STAP-2 欠損マウスではアレルギー投与による血管透過性亢進, 体温低下などアナフィラキシーショックが増強される。
- ・ STAP-2 は新たなアレルギー疾患の新規創薬標的として期待できる。

研究成果の概要

アレルギーはアレルギーと呼ばれる異物に対する生体の過剰免疫応答のひとつであり、花粉症、喘息、蕁麻疹などに代表されます。また、ハチ毒や食物、薬剤に対して全身性に起こる即時型アレルギー応答はアナフィラキシーショックと呼ばれ、ときに生命を脅かします。国民の 3 人に 1 人が何らかのアレルギーに対してアレルギーを持っている今日、その分子メカニズムを解明することは医学的にも社会的にも極めて重要です。アレルギーは、その中心的役割を担うマスト細胞の細胞表面の高親和性 IgE 受容体が IgE (免疫グロブリン E) を介して異物である抗原 (アレルギー) と結合すると活性化し、ヒスタミンなどの炎症性物質を放出することにより起こります。

今回、私たちはアレルギー応答を調節するマスト細胞内蛋白「STAP-2」を同定しました。STAP-2 は IgE 受容体に結合し、信号を弱めることでアレルギー応答を減弱させます。STAP-2 蛋白量や機能を人為的に操作できれば、アレルギー疾患の新しい薬の開発に繋がります。本研究は免疫分野で権威ある雑誌 *The Journal of Immunology* の *Next in The JI* で 3 月 10 日に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名: STAP-2 controls the IgE-mediated, mast cell-mediated anaphylactic responses (STAP-2 は IgE 受容体を介したマスト細胞依存性アナフィラキシーショックを制御する)

著者: 氏名 (所属) 関根勇一*¹, 西田圭吾*², 山崎 哲*², 室本竜太*¹, 今 重之*¹, 柏倉淳一*², 齋藤浩大, 礪 澄仁*¹, 吉村昭彦*³, 織谷健司*⁴, 松田 正*¹

* 1 北海道大学大学院薬学研究院 * 2 独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター

* 3 慶應義塾大学医学部 * 4 大阪大学大学院医学系研究科

公表雑誌: *The Journal of Immunology* (<http://www.jimmunol.org/>)

公表日: 米国東部時間 2014 年 3 月 10 日 (*Next in The JI*にて公表)

研究成果の概要

(背景)

わが国においてはすでに全人口の約3人に1人が何らかのアレルギー疾患に罹患していると推定されており(花粉症を含むアレルギー性鼻炎は40%以上, アトピー性皮膚炎は約1割が罹患), アレルギー疾患とその対策に対する私たちの関心は非常に高いです。また, アレルギー疾患に関する研究については, 徐々に発症メカニズムや悪化因子等の解明が進みつつありますが, その詳細はいまだ十分に解明されていないため, 治療の中心は抗原(アレルゲン)からの隔離をはじめとした生活環境の確保と抗アレルギー剤、抗炎症剤等の薬物療法による長期的な対症療法となっているのが現状です。また, ハチ毒や食物, 薬剤に対して全身性に起こる即時型アレルギー応答はアナフィラキシーショックと呼ばれ, これら抗原(アレルゲン)の体内への侵入によりIgE抗体を介してヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され, 多くの臓器(皮膚, 呼吸器など)が急速に障害される状態となり, ときに血圧の急速な低下をきたし急性呼吸不全に陥り, 生命を脅かします。

アレルギー疾患の発症には免疫グロブリンの一つであるIgE抗体と, その高親和性受容体を細胞表面に有するマスト細胞が介在する一連のアレルギー反応が, 重要な役割を果たしています。マスト細胞はアレルギーの中心的役割を担う細胞で, 幹細胞より生まれた後に組織微小環境由来の可溶性の生理活性蛋白質であるインターロイキン3(IL-3)や幹細胞因子(Stem cell factor, SCF)に反応して増殖分化します。その細胞表面の高親和性IgE抗体受容体がIgE抗体を介して抗原(アレルゲン)と結合すると高親和性IgE抗体受容体の下流に局在する種々のリン酸化酵素群が活性化され, 細胞内のカルシウム濃度が上昇し, ヒスタミンなどの化学伝達物質を放出する脱顆粒反応が惹起されるとともに, 炎症反応の進展に関わる様々な脂質メディエーターの産生や種々のサイトカインの産生も誘導されます。(図1)

私たちは細胞内シグナル伝達において, リン酸化酵素を始めとする酵素群や転写因子の活性化を制御するアダプター分子のひとつである Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) の働きについて研究してきましたが, 本研究では, STAP-2 蛋白が IgE 受容体を介したマスト細胞によるアレルギー一応答においてどのように働くかを検討しました。

(研究成果)

STAP-2 蛋白のマスト細胞での働きを解析するために, 骨髄由来培養マスト細胞 (Bone marrow-derived cultured mast cell; BMMC) を用いて検討しました。マウス骨髄細胞をマスト細胞の細胞増殖を誘導するサイトカインである IL-3 存在下で長期培養することによりほぼ純粋なマスト細胞集団を得ることができ, BMMC は生体内のマスト細胞の性質をより反映したモデルとしてよく用いられています。野生型マウス BMMC には STAP-2 mRNA が発現しており, マウス BMMC 細胞内で STAP-2 が働くことが考えられたため, STAP-2 欠損マウスと野生型マウスから BMMC を作成し, その性状を解析しました。マスト細胞の特徴である高親和性 IgE 抗体受容体の発現やマスト細胞の増殖分化に関与する IL-3 の受容体や幹細胞因子 (Stem cell factor, SCF) の受容体である c-Kit の細胞表面への発現量は STAP-2 欠損マスト細胞と正常マスト細胞間での相違は認められませんでした。

次いで高親和性 IgE 抗体受容体依存的なアレルギー応答への STAP-2 への関与をアレルゲンで刺激することで検討しました。マスト細胞をアレルゲン刺激することにより, マスト細胞内のカルシウム濃度が高くなり, ヒスタミンが分泌されますが, STAP-2 欠損マスト細胞では正常マスト細胞に比べて細胞内カルシウム濃度の上昇やヒスタミン放出量の亢進が観察されました。また, アレルゲン刺激によるサイトカイン産生量も STAP-2 欠損マスト細胞での亢進が観察されました。これらの結果から, マ

スト細胞内の STAP-2 が高親和性 IgE 抗体受容体依存的なアレルギー応答を抑制していることがわかります。

さらに STAP-2 による負の制御メカニズムを明らかにするために、高親和性 IgE 抗体受容体依存的な信号への STAP-2 の関与を解析しました。アレルゲン刺激によりマスト細胞内では親和性 IgE 抗体受容体下流の種々のリン酸化酵素群の活性化が誘導されますが、STAP-2 欠損マスト細胞では正常マスト細胞に比べて、それらリン酸化酵素群の活性化誘導の亢進が観察されました。これらの結果は、STAP-2 は高親和性 IgE 抗体受容体近傍で受容体依存的な信号も負に調節していることを示しています。(図 2) 実際には、STAP-2 がマスト細胞内で高親和性 IgE 抗体受容体と物理的に相互作用することもわかりました。

さらに、STAP-2 と親和性 IgE 抗体受容体との相互作用が生体におけるアレルギー反応にどのような生理的意義があるかをマウス個体でのアレルゲン投与による血管透過性亢進や体温低下への影響を検討しました。結果、STAP-2 欠損マウスでは野生型マウスに比べてアレルゲン投与による血管透過性亢進や体温低下がより強力に認められました。すなわち、STAP-2 は生体においてアナフィラキシーショック（アレルギー応答）を抑制する分子であることがわかりました。

(今後への期待)

国民病とも言える花粉症、喘息、蕁麻疹、食物アレルギーなど疾患の患者さんのための新しい薬の開発を行う際に、STAP-2 蛋白は重要な標的分子となり得ると考えられます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正 (まつだ ただし)

TEL: 011-706-3243 FAX: 011-706-4990 E-mail: tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/index.html>

【参考図】

図1 マスト細胞とIgE抗体によるアレルギー反応

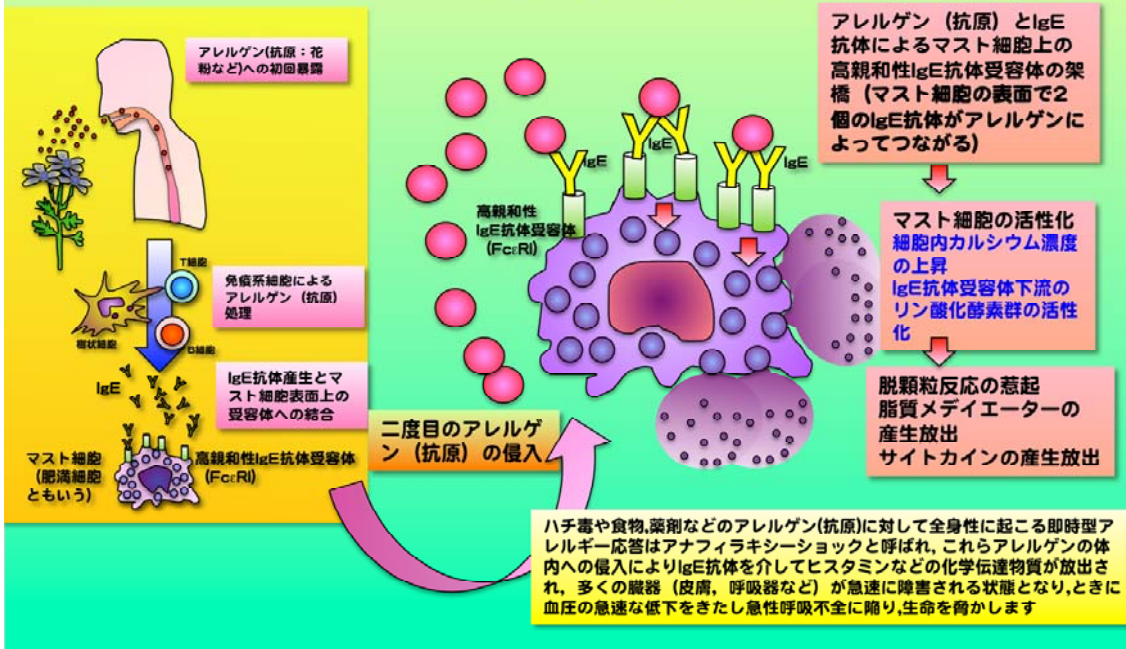


図2 IgE抗体受容体信号におけるSTAP-2の働き

