

PRESS RELEASE (2014/06/06)

アレルギー反応を引き起こす化学物質が放出されるメカニズムを解明 (アレルギー疾患の治療応用へ期待)

■概要

九州大学生体防御医学研究所の福井宣規主幹教授らは、マスト細胞^{注1)}と呼ばれる白血球が、ヒスタミンといったアレルギー反応を引き起こす化学物質を放出する過程で、DOCK5 というタンパク質が重要な役割を果たしていることを世界に先駆けて発見し、その作用機序を解明しました。

花粉症、喘息、食物アレルギーといったアレルギー疾患の頻度は年々増加しており、生活の質を低下させるだけでなく、まれに生命を脅かすことさえあります。このアレルギー反応の誘導に深く関わっているのが、マスト細胞です。マスト細胞は、アレルギー反応を引き起こすIgE抗体^{注2)}の受容体であるFcεRIを発現しており、抗原とIgE抗体が結合すると、細胞内の分泌顆粒^{注3)}が細胞表面へ輸送され、顆粒の中に含まれるヒスタミンなどの化学物質が放出されます。これを脱顆粒反応^{注4)}と呼びます。これまでに、分泌顆粒が微小管^{注5)}と呼ばれる管状の構造物に沿って運搬されることは知られていましたが、微小管の動きがどのようにして制御されているかは不明でした。

福井主幹教授らの研究グループは、マスト細胞に発現しているDOCK5というタンパク質に注目し、そのアレルギー反応における役割を解析しました。DOCK5が発現できないように遺伝子操作したマウスでは、マスト細胞の脱顆粒反応が障害されており、その結果アレルギー反応が著しく抑制されることを見いだしました。さらにDOCK5が脱顆粒反応を制御するメカニズムを詳しく調べたところ、従来知られていた働きとは異なる機序でDOCK5が作用し、微小管の動きをコントロールすることで、脱顆粒反応を制御していることを突き止めました。現在、アレルギー疾患の治療薬としてヒスタミンの働きを抑える薬剤が使われていますが、DOCK5はヒスタミンの放出そのものに関わっているため、アレルギー反応を根元から断つための新たな創薬標的になることが期待されます。

本研究成果は、独立行政法人 科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業チーム型研究(CREST)の成果で、2014年6月9日(月)午前9時(米国東部時間)に米国科学雑誌「Journal of Experimental Medicine」オンライン版に掲載されます。

■背景

花粉症、喘息、食物アレルギーといったアレルギー疾患の頻度は年々増加しており、生活の質を低下させるのみならず、まれに生命を脅かすことさえあります。このアレルギー反応の誘導に深く関わっているのが、マスト細胞です。マスト細胞は、IgE抗体の受容体であるFcεRIを発現しており、これが抗原とIgE抗体により架橋されると、細胞内の分泌顆粒が細胞表面へ輸送され、顆粒の中に含まれるヒスタミンといった化学物質が放出されます(図1)。これを脱顆粒反応と呼びます。これまでに、分泌顆粒が微小管と呼ばれる管状の構造物に沿って運搬されることは知られていましたが、微小管の動きがどのようにして制御されているかは不明でした。

DOCKファミリーは線虫からヒトに至るまで保存された分子の総称で、共通して保存されたDHR-2と呼ばれる領域を介して、低分子量Gタンパク質^{注6)}と総称されるシグナル分子に会合し、その活性化を誘導します。DOCK5はこのファミリー分子の一員で、低分子量Gタンパク質の一種Racのスイッチを「ON」にする分子ですが、その生体機能、特に免疫システムにおける役割は不明でした。福井主幹教授の研究グループは、DOCK5がマスト細胞に発現することを見だし、アレルギー反応におけるDOCK5の役割を解析しました。

■内容

研究グループは、DOCK5タンパク質の機能を調べるために、DOCK5を発現しないように遺伝子操作したマウス(DOCK5ノックアウトマウス)を用いました。DOCK5を発現する通常のマウス(野生型マウス)をIgE抗体で感作し、抗原を投与すると、強いアレルギー反応(アナフィラキシーショック)

が引き起こされ、体温が低下しました。しかし、DOCK5 ノックアウトマウスでは、アレルギー反応が著しく抑制され、血清中のヒスタミン値も上昇しませんでした（図2）。マスト細胞がないマウスに、DOCK5 を欠損したマスト細胞を移入しても、アナフィラキシーショックを誘導することはできません。このことから、DOCK5 はマスト細胞で機能し、アレルギー反応を制御していることが明らかとなりました。

さらに詳しく解析したところ、DOCK5 を欠損したマスト細胞では、ヒスタミンといったアレルギー反応を引き起こす化学物質の放出がうまく起こらないことを見いだしました（図3）。この放出には微小管が重要な役割を演じていますが、DOCK5 を欠損したマスト細胞では、微小管の動きが著しく低下していました（図3）。そこで、そのメカニズムを探索したところ、DOCK5 は Rac の活性化というこれまで知られていた機能とは無関係に、Nck2 や Akt といった別の分子と会合し、微小管の動きを制御する GSK3β の働きをコントロールすることで、脱顆粒反応に重要な役割を果たしていることを突き止めました（図4）。

■今後の展開

現在アレルギー疾患の治療薬としてヒスタミンの働きを抑える薬剤が使われていますが、その効果は限定的です。本研究より、DOCK5 を欠損したマスト細胞では、ヒスタミンといったアレルギー反応を引き起こす化学物質の放出そのものが障害されることが明らかとなりました。このため、DOCK5 はアレルギー反応を根元から断つための新たな創薬標的になることが期待されます。

<本研究について>

本研究は、独立行政法人 科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」（研究総括：菅村和夫 宮城県立病院機構 理事長）における研究課題「細胞骨格制御シグナルを標的とした免疫難病治療の新戦略」（研究代表者：福井 宣規 九州大学生体防御医学研究所 主幹教授、研究期間：平成20年10月～平成26年3月）の研究成果です。

<参考図>

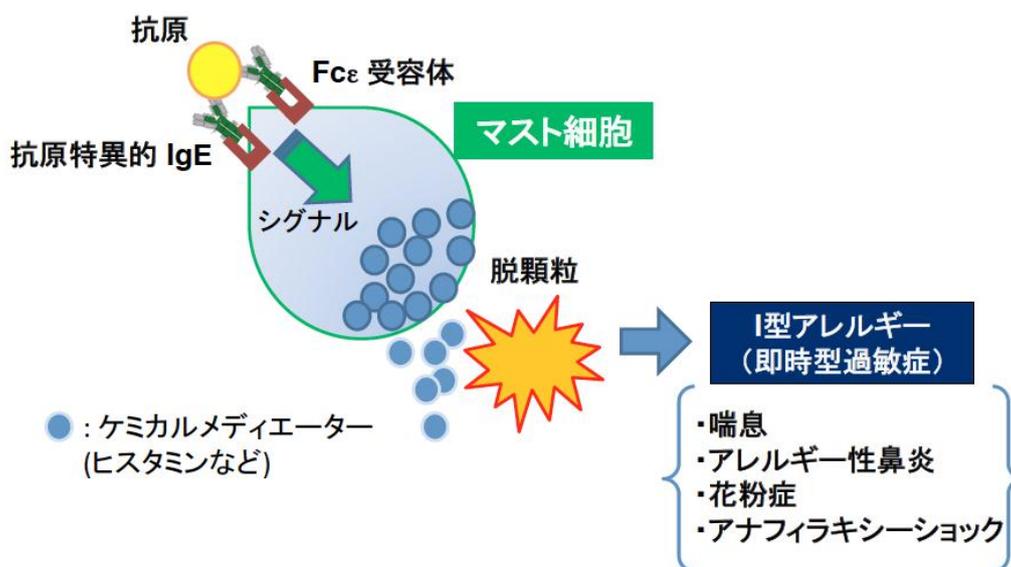


図1 アレルギー反応におけるマスト細胞の役割

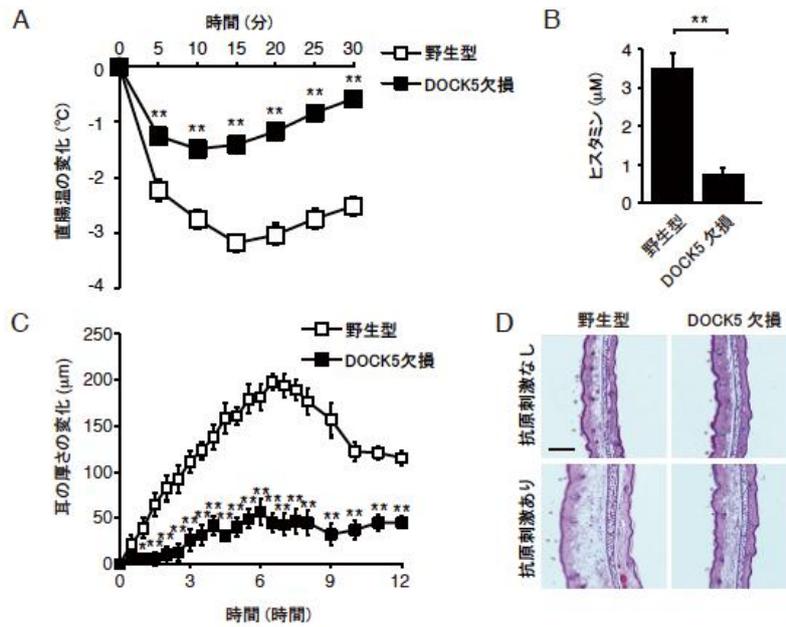


図2 DOCK5欠損マウスではアレルギー反応が軽減する

- A: DOCK5欠損マウスでは、抗原プラスIgE抗体投与による直腸温の低下が軽度であり、アナフィラキシーショックに抵抗性を示す。
- B: DOCK5欠損マウスでは、抗原プラスIgE抗体投与による血中ヒスタミン値の上昇が認められない。
- C: マウス耳介への抗原塗布によるアレルギー反応でも、DOCK5欠損マウスは抵抗性を示す。
- D: アレルギー反応誘導後の耳介組織を示す。

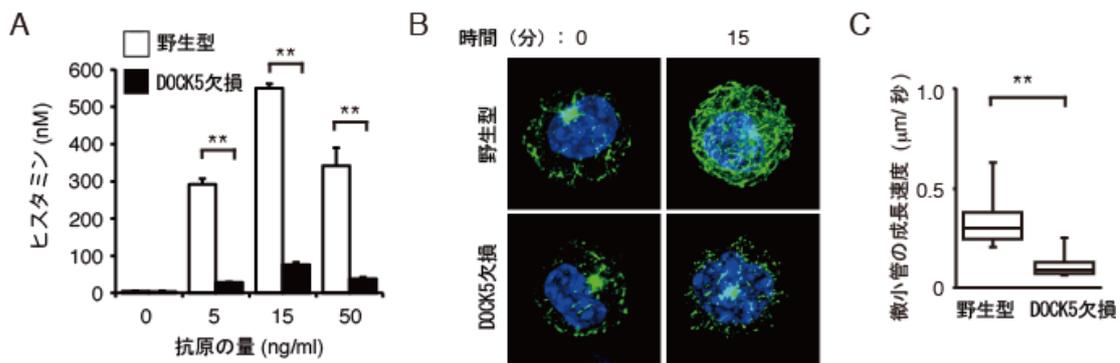


図3 DOCK5は微細管の動態をコントロールすることで脱顆粒反応を制御する

- A: DOCK5を欠損したマスト細胞では、抗原プラスIgE抗体刺激によるヒスタミンの放出が障害されている。
- B: DOCK5を欠損したマスト細胞では、抗原プラスIgE抗体刺激による微細管形成が障害されている。微細管を緑、細胞核を青で染色してある。
- C: 抗原プラスIgE抗体刺激による微細管の伸長速度を、比較した。

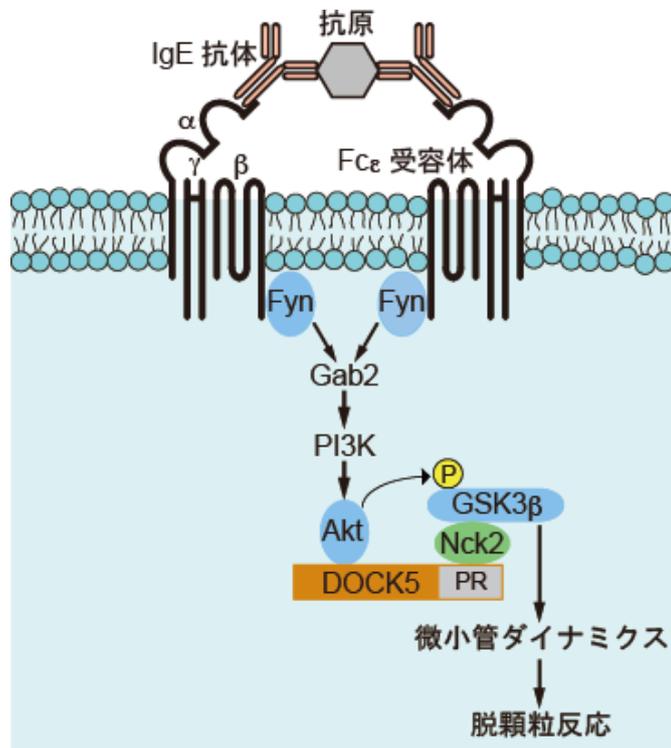


図4 DOCK5による脱顆粒反応制御の分子メカニズム

マスト細胞の脱顆粒反応における DOCK5 の機能を模式的に示す。マスト細胞の表面には IgE 抗体の受容体である Fcε受容体が発現しており、これが抗原と IgE 抗体により架橋されることで細胞内シグナル伝達が惹起される。DOCK5 は、複数のシグナル伝達分子と会合し、微小管の動きをコントロールすることで、脱顆粒反応を制御している。

<用語解説>

注 1) マスト細胞

肥満細胞とも呼ばれる。白血球の一種で、脱顆粒反応によりヒスタミンを放出することで、アレルギー反応を引き起こす。

注 2) IgE 抗体

イプシロン重鎖をもつ免疫グロブリンの一つで、アレルギー反応に関与する。

注 3) 分泌顆粒

細胞内にみられる顆粒で、マスト細胞では血管作動性タンパク質であるヒスタミンなどの化学伝達物質が蓄えられている。

注 4) 脱顆粒反応

マスト細胞の活性化に伴い、細胞内の分泌顆粒が細胞表面へ輸送され、顆粒の中に含まれる化学物質が放出される現象。

注 5) 微小管

管状の構造をした細胞骨格成分の一つで、細胞内の小胞輸送などさまざまな機能を持つ。マスト細胞では、微小管の伸長に伴い、分泌顆粒が細胞外へ放出されると考えられている。

注 6) 低分子量 G タンパク質

分子量 20-30kDa のグアノシン三リン酸 (GTP) 結合タンパク質の総称。グアノシン二リン酸 (GDP) が結合しているときは「不活性型」、GTP が結合しているときは「活性型」となる。「不活性型」から「活性型」への変換、あるいはその逆がスイッチの“on”と“off”に例えられ、細胞内シグナル伝達において「分子スイッチ」として機能する。

■論文名

“DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation”

(DOCK5 はマスト細胞の脱顆粒反応において、Fcε 受容体シグナルと微小管ダイナミクスを連結する鍵となるシグナル分子である)

doi: 10.1084/jem.20131926

【お問い合わせ】

<研究に関すること>

福井 宣規 (フクイ ヨシノリ)

九州大学 生体防御医学研究所 免疫遺伝学分野

Tel : 092-642-6827 Fax : 092-642-6829

E-mail: fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp

< J S T の事業に関すること >

川口 貴史 (カワグチ タカフミ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3524 Fax : 03-3222-2064

E-mail: crest@jst.go.jp

<報道担当>

九州大学 広報室

Tel : 092-802-2130 Fax : 092-802-2139

E-mail: koho@jimmu.kyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432