

解禁日時：2007年9月3日午前2時（日本時間）



九州大学

九州大学広報室

〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1

TEL:092-642-2106 FAX:092-642-2113

MAIL:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

URL:<http://www.kyushu-u.ac.jp/>

PRESS RELEASE (2007/08/29)

アレルギー反応を制御する新しい分子メカニズムを世界で初めて解明

T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor- α subunit controlled by the Rac activator Dock2

概要

アレルギー反応と密接に関連したインターロイキン4の受容体が、抗原刺激に伴い一過性にその発現を低下させ、過剰なシグナルがT細胞に伝わるのを未然に防ぐメカニズムを世界で初めて明らかにしました。このダウンレギュレーションは、DOCK2という分子がRacという分子を活性化し、インターロイキン4受容体をリソソームと呼ばれるタンパク質処理場に輸送することに起因しており、DOCK2を欠損するマウスではアレルギー疾患を自然発症します。本研究成果は9月2日13時（米国東部時間）にNature Immunologyの電子版で公開されます。

背景

抗原の刺激に伴い、ヘルパーT細胞はTh1、Th2、Th17といった異なるサイトカインを分泌するT細胞サブセットに分化します。Th2細胞は移植片の拒絶や自己免疫疾患の発症を抑制しますが、Th2への過度な偏りはアレルギー疾患の発症につながります。Th2細胞への分化にはインターロイキン4が重要な役割を演じますが、一方、弱い抗原刺激が選択的にTh2細胞への分化を誘導することも知られています。このため、抗原を認識するT細胞受容体を介したシグナルとインターロイキン4受容体のシグナルとの間に何らかのクロストークが存在すると考えられてきましたが、その実体は謎でした。

DOCK2は免疫細胞に特異的に発現するRacの活性化分子です。私たちはこれまでにDOCK2がリンパ球の運動や活性化に重要な役割を演じており(Nature 2001; Immunity 2003)、その欠損により移植心臓の長期生着が可能になることを明らかにしてきましたが(J. Exp. Med. 2005)、DOCK2のヘルパーT細胞分化における役割は不明でした。

内容

DOCK2の発現を欠くヘルパーT細胞を抗原で刺激すると大量のインターロイキン4が分泌され、ある系統のマウスにおいてアレルギー疾患を自然発症することを見いだしました。DOCK2を欠損したヘルパーT細胞では、抗原刺激に伴って起こるインターロイキン4受容体のダウンレギュレーションが障害されており、その結果、受容体を介したシグナルが亢進していました。このメカニズムを解明すべく詳細な解析を行い、DOCK2がRacの活性化を介して、インターロイキン4受容体のリソソームへの輸送を制御していることを突き止めました。この輸送には、微小管とよばれる細胞骨格成分が関与しています。すなわち、DOCK2-Racシグナルは微小管を制御し、インターロイキン4受容体の細胞内輸送をコントロールすることで、過剰なシグナルがT細胞に伝わるのを未然に防いでいるのです。

効果

健全な免疫応答には、ヘルパーT細胞が機能的にバランスを保っていることが重要です。インターロイキン4受容体は活性化前のヘルパーT細胞においても発現しており、Th2への過度な偏りを防ぐため何らかのメカニズムが作動していると考えられていましたが、その実体は不明でした。今回の研究は、DOCK2がT細胞受容体とインターロイキン4受容体という2つの受容体のシグナル伝達系を統合するこ

解禁日時：2007年9月3日午前2時（日本時間）

とで、免疫システムのバランスの維持に重要な役割を演じていることを世界で初めて明らかにしたものです。この成果は、アレルギー疾患の病態の解明に貢献できるものと期待されます。

■今後の展開

アレルギー疾患と異なり、移植時の拒絶反応や自己免疫疾患ではTh1、Th17への過度な偏りが認められます。今回の知見に加え、DOCK2はリンパ球が動くために必須の分子であることから、DOCK2を標的とした医薬品は、これら免疫難病の治療や予防に役立つと考えられます。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所教授 福井 宣規

電話：092-642-6828 / 6827

FAX：092-632-0150

Mail：fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp