

2020
March
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

転写因子I κ B ζ は肥満細胞においてIL-33/ST2Lシグナルのサイトカイン産生を増幅させる

自治医科大学生化学講座病態生化学部門の研究グループは、マウス肥満細胞において、IL-33刺激によるサイトカイン・ケモカイン産生が、転写因子I κ B ζ の発現により増幅することを明らかにしました。本研究結果は喘息や乾癬などのIL-33を引き金としたアレルギー性疾患の病態解明につながる可能性があり、その研究成果が英文専門誌のThe Journal of Immunologyに掲載されました（筆頭著者 尾崎裕美 主任技師、責任著者 大森 司 教授）。

論文：Hiromi Ohto-Ozaki, Morisada Hayakawa, Nobuhiko Kamoshita, Takashi Maruyama, Shin-ichi Tominaga, and Tsukasa Ohmori. Induction of I κ B ζ augments cytokine and chemokine production by IL-33 in mast cells. The Journal of Immunology (DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900315>)

Q1. ST2とIL-33とは？

ST2は富永眞一先生（病態生化学部門 前教授）が、線維芽細胞において細胞増殖開始過程で誘導される分泌タンパク質として同定しました。その後、柳澤 健先生（現 構造生化学部門 教授）との共同研究で、貫通型の受容体構造をもつST2Lのクローニングに至りました。ST2とST2Lはインターロイキン（IL）-1受容体に類似の構造をもつことから、免疫反応に関与することが予想されましたが、そのリガンドは不明でした。2005年にIL-33がST2Lのリガンドであることが報告され、現在ではST2LがIL-33受容体として種々の免疫応答に関与し、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬の病態に関与することが明らかになっています。

Q2. ST2Lはどのように免疫に関与するのですか？

ST2Lは自然リンパ球（ILC）や肥満細胞などの局所での自然免疫に関与する細胞に発現しています。ST2LリガンドであるIL-33は上皮細胞や内皮細胞の核内に存在し、細胞障害にともないアラミンとして分泌されます。アラミンとして分泌されたIL-33は、ILCや肥満細胞上のST2Lを介して細胞を活性化し、様々なサイトカイン・ケモカインを大量に放出することで局所の免疫応答を修飾します。

Q3. I κ B ζ はどのような転写因子なのですか？

I κ B ζ は2000から2001年に複数のグループから、LPSやTLR刺激により誘導される新しいI κ Bファミリーとしてクローニングされた転写因子です。その後、大阪大学 審良先生らのグループにより、マクロファージのIL-1やTLR受容体シグナルにおいて、NF κ Bの作用により誘導され、二次的なサイトカイン産生を制御する転写因子であることが報告されました。

Q4. 今回のような研究成果が得られたのですか？

これまでIL-33/ST2Lシグナルに対するI κ B ζ の関与は不明でした。我々は、まずマウス肥満細胞においてIL-33刺激によって様々なサイトカインやケモカインが放出されること、その際にI κ B ζ が一過性に誘導されることを明らかにしました。また、肥満細胞におけるIL-33刺激によるサイトカイン・ケモカインの放出はI κ B ζ 欠損肥満細胞で抑制されました。また、NF κ Bの薬理的阻害でI κ B ζ の誘導は完全に抑制されるものの、NF κ Bの活性化はI κ B ζ 欠損でも影響を受けませんでした。以上より、I κ B ζ はIL-33刺激に伴うNF κ B依存性のサイトカイン・ケモカイン産生を“ターボチャージャー”のように増幅する機能があると考えられます。

Q5. 今後はどのような展開が期待されますか？

以上の結果から、喘息、アトピー性疾患、乾癬などのアレルギー・自己免疫疾患の発症にI κ B ζ が関与することが予測されます。今後はI κ B ζ の組織特異的なコンディショナルノックアウトマウスを利用した疾患モデルマウスを用いた解析や、I κ B ζ がどのようにNF κ Bの機能を増幅するかを検査することで、新たなI κ B ζ の役割が解明されるものと期待しています。現在、I κ B ζ のコンディショナルノックアウトが可能なマウス (*Nfkbiz^{fl/fl}*) を飼育中です。疾患モデルマウス等で検討したい方がいましたら、ご一報ください。

図 肥満細胞でのIL-33/ST2Lを介したシグナル伝達経路とI κ B ζ

