

平成23年5月27日現在

機関番号： 82401

研究種目： 基盤研究(C)

研究期間： 2008～2010

課題番号： 20590498

研究課題名（和文）

マスト細胞活性化における亜鉛トランスポーターの役割解明

研究課題名（英文） Role of zinc transporter in mast cell activation

研究代表者

西田 圭吾 (NISHIDA KEIGO)

独立行政法人理化学研究所・サイトカイン制御研究グループ・上級研究員

研究者番号： 80360618

研究成果の概要（和文）：

本研究では亜鉛のアレルギー応答における役割を明らかとすることを目的としている。そこで、亜鉛恒常性維持に寄与している亜鉛トランスポーターに着目し、アレルギー応答における役割について検討したところ、ZnT5/Slc30a5 がアレルギー性皮膚接触過敏症に深く関与していることを見出した。これらの結果と一致して、ZnT5 はマスト細胞におけるサイトカイン産生に必須の分子であることを示した。以上の結果は亜鉛トランスポーターとアレルギー応答の関与について初めて示したものである。

研究成果の概要（英文）：

I am investigating the role of Zn of mast cells in allergy. I am analyzing in role of zinc transporters in mast cell-mediated allergic reactions. We found that a Zn transporter, Znt5/Slc30a5 is required for Fc epsilon RI-mediated cytokine production, but not degranulation. As a result, *Znt5*^{-/-} mice had defects in mast cell-mediated delayed-type allergic reactions but not in the immediate-type reaction. Znt5 was required for Fc epsilon RI-induced translocation of PKC to the plasma membrane and the nuclear translocation of NF-kappa B. Thus, Zinc transporter Znt5 is selectively required for mast cell-mediated delayed-type allergic responses, and is a novel player in PKC signaling.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：アレルギー、マスト細胞、亜鉛、亜鉛トランスポーター、サイトカイン、シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

亜鉛は微量必須元素のひとつであり、さまざまな蛋白の構造維持に必要である。一方、マスト細胞はアレルギー応答における主要なエフェクター細胞であり、抗原受容体刺激により、ヒスタミン遊離（脱顆粒）やサイトカイン産生が引き起こす。これまで亜鉛キレーターを用いて、亜鉛が脱顆粒応答やサイトカイン産生に関与している可能性を示してきた。

2. 研究の目的

亜鉛キレーターを用いてマスト細胞活性化における亜鉛の関与を示してきたが、実際、生体において亜鉛恒常性とアレルギー応答の関係やマスト細胞活性化において、亜鉛がどのように細胞内シグナル伝達を調節しているか不明のままであった。今回、亜鉛とアレルギー応答における詳細な役割を明らかにする目的で研究を実施した。

3. 研究の方法

生体内でのアレルギー応答と亜鉛恒常性の関係を調べるために、亜鉛トランスポーターの *ZnT5* 遺伝子欠損マウスを用いて、種々のアレルギー応答モデルの感受性を評価した。また、骨髄から *ZnT5* 遺伝子欠損マスト細胞を分化誘導させ、生化学的手法を用いて、シグナル伝達の解析を行った。

4. 研究成果

亜鉛トランスポーター *ZnT5* が遅延型のアレルギー性皮膚接触炎に深く関与していることを見出した。また、*ZnT5* は抗原刺激依存的なサイトカイン産生に関与しており、サイトカインの調節機構として PKC の活性化を *ZnT5* が制御していることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

①Ushio H, Ueno T, Kojima Y, Komatsu M, Tanaka S, Yamamoto A, Ichimura Y, Ezaki J, Nishida K, Komazawa-Sakon S, Niyonsaba F, Ishii T, Yanagawa T, Kominami E, Ogawa H, Okumura K, Nakano H. Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. DOI: 10.1016, 2011. (査

読有り)

②Nakaoka Y, Shioyama W, Kunimoto S, Arita Y, Higuchi K, Yamamoto K, Fujio Y, Nishida K, Kuroda T, Hirota H, Yamauchi-Takahara K, Hirano T, Komuro I, Mochizuki N. SHP2 mediates gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy via negative regulation of skeletal alpha-actin gene. *J Mol Cell Cardiol*. 49:157-164, 2010. (査読有り)

③Nishida K., A. Hasegawa, S. Nakae, K. Oboki, H. Saito, S. Yamasaki, and T. Hirano. Zinc transporter *Znt5/Slc30a5* is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction. *J. Exp. Med.* 206:1351-1364, 2009. (査読有り)

④Yamasaki S, Takase-Utsugi M, Ishikawa E, Sakuma M, Nishida K, Saito T, Kanagawa O. Selective impairment of Fc epsilon RI-mediated allergic reaction in *Gads*-deficient mice. *Int Immunol*. 20:1289-1297, 2008. (査読有り)

⑤Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamauchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, Mochizuki N. Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK1/2 signaling pathway. *J Biol Chem*. 283:24234-2444, 2008. (査読有り)

⑥Baba Y, Nishida K, Fujii Y, Hirano T, Hikida M, Kurosaki T. Essential function for the calcium sensor STIM1 in mast cell activation and anaphylactic responses. *Nat Immunol*. 9:81-88, 2008. (査読有り)

[学会発表] (計 10 件)

①K. Nishida., The adaptor molecule Gab2, via PI-3K, regulates ARF1 in Fc epsilon RI-mediated granule translocation and mast cell degranulation (Workshop, Oral), LIAI(La Jolla Institute for Allergy and Immunology)-RCAI Joint Workshop (Yokohama), 2010. Nov. 12

②K. Nishida, Hasegawa A, Yamasaki S, and Hirano T., Role of Zinc transporter, *Znt5/Slc30a5* in mast cell mediated-allergic response (Seminar, Oral), The 60th Fujihara Seminar (Osaka), 2010. Oct. 30

③K. Nishida, Yamasaki S, Hasegawa A, and Hirano T., The adapter molecule Gab2, via PI-3K, regulates Fc epsilon RI-mediated granule translocation and mast cell degranulation by activating the ARF1 (Workshop, Oral), 14th International Congress of Immunology (Kobe), 2010. Aug. 23

④西田圭吾、アレルギー応答における亜鉛トランスポーターの役割(シンポジウム、口頭)、日本薬学会 第130年会(岡山)、2010年3月28日

⑤K. Nishida, Yamasaki S, Hasegawa A, and Hirano T., The adapter molecule Gab2, via PI-3K, regulates Fc epsilon RI-mediated granule translocation and mast cell degranulation by activating the ARF1 (Workshop, Oral and Poster), The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (Osaka), 2009. Dec. 2

⑥西田圭吾、平野俊夫、マスト細胞依存的なアレルギー応答における亜鉛／亜鉛トランスポーターの役割(ワークショップ、口頭)、第59回 日本アレルギー学会秋季学術大会(秋田)、2009年10月31日

⑦西田圭吾、長谷川藍子、山崎哲、平野俊夫、マスト細胞依存的なアレルギー応答に置ける亜鉛の役割(シンポジウム、口頭)、第82回 日本生化学会大会(神戸)、2009年10月23日

⑧K. Nishida, Hasegawa A, Nakae S, Oboki K, Saito H, Yamasaki S, and Hirano T., Zinc transporter Znt5/Slc30a5 is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction, but not the immediate-type reaction (Symposium, Poster), The First International Kishimoto Foundation Symposium (Osaka), 2009. May. 25

⑨K. Nishida and Hirano T., Role of zinc transporter in mast cell mediated-allergic reaction (Workshop, Oral), LIAI-RCAI Joint Workshop 2009 (Yokohama), 2009. Jan. 7

⑩西田圭吾、長谷川藍子、中江進、大保木啓介、齋藤博久、平野俊夫、Role of zinc transporter in mast cell mediated-allergic reaction(ワークショップ、口頭及びポスター)、第38回日本免疫学会総会(京都)、2008年12月3日

〔図書〕(計10件)

①西田圭吾、平野俊夫、アレルギー応答における亜鉛／亜鉛トランスポーターの役割、*生化学*、82:814-824、2010

②山崎哲、長谷川藍子、西田圭吾、亜鉛および亜鉛トランスポーターとマスト細胞の活性化、*臨床免疫・アレルギー科*、54:160-168、2010

③西田圭吾、平野俊夫、亜鉛による免疫制御ーアレルギー応答における亜鉛／亜鉛トランスポーターの役割、*実験医学*、28:1934-1941、2010

④西田圭吾、長谷川藍子、山崎哲、マスト細胞依存的なアレルギー応答における亜鉛トランスポーターの役割、*臨床免疫・アレルギー科*、52:535-543、2010

⑤長谷川藍子、西田圭吾、アレルギー性接触皮膚炎と亜鉛トランスポーター プロテインキナーゼCの膜移行との関係、*生物と化学*、48:78-80、2010

⑥深田俊幸、山崎哲、西田圭吾、平野俊夫、亜鉛シグナル研究の新しい展開、*治療*、91:4-16、2009

⑦Hirano, T., M. Murakami, T. Fukada, K. Nishida, S. Yamasaki, and T. Suzuki. Roles of Zinc and Zinc signaling in immunity: Zinc is an intracellular signaling molecule. *Advances in Immunology*. 97: 149-176, 2008

⑧西田圭吾、山崎哲、平野俊夫、マスト細胞脱顆粒における亜鉛の役割、*PNE 蛋白質核酸酵素*、53: 2141-2147, 2008

⑨西田圭吾、平野俊夫、マスト細胞活性化における亜鉛の役割、*アレルギーの臨床*、28: 1174-1178, 2008

⑩山崎哲、西田圭吾、平野俊夫、免疫における亜鉛シグナル:亜鉛は細胞内シグナル分子、*臨床免疫・アレルギー科*、49:683-689, 2008

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 圭吾 (NISHIDA KEIGO)
独立行政法人理化学研究所・サイトカイン制
御研究グループ・上級研究員
80360618

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者