



自己免疫疾患を引き起こす T 細胞の過剰な活性化を調節する 新たなメカニズムを解明

研究成果のポイント

- ・ STAP-2 は Fas 刺激によるカスパーゼ 8 の活性化を亢進し、T 細胞のアポトーシス(細胞死)を増強する。
- ・ STAP-2 欠損 T 細胞において Fas や抗原刺激による活性化 T 細胞死が抑制されている。
- ・ STAP-2 は新たな自己免疫疾患の新規創薬標的として期待できる。

研究成果の概要

病原体が体内に侵入した場合、免疫担当細胞による複雑なネットワークが活性化されるとともに、炎症像を示す感染巣が形成されます。侵入抗原特異的に反応したリンパ球は増殖・分化し、B リンパ球は抗体産生により、T リンパ球は細胞障害作用により、病原体の除去に働きます。一方、感染が終息した時点で、活性化され増殖したリンパ球はアポトーシスと呼ばれる細胞死に陥り消去されます(activation-induced cell death)。働きの終わったリンパ球の細胞死はリンパ組織の恒常性維持に必要です。

今回、私たちは T 細胞活性化後に起こるアポトーシス(細胞死)を調節する細胞内蛋白「STAP-2」を同定しました。STAP-2 はアポトーシスを誘導する蛋白分解酵素カスパーゼ 8 と直接結合してその働きを強めることにより、アポトーシスを促進しました。STAP-2 蛋白によるカスパーゼ 8 の働きの調節メカニズムを解明することにより、自己免疫疾患の新しい薬の開発が期待できます。

本研究は免疫分野で権威ある雑誌 The Journal of Immunology の advance online publication で 5 月 18 日に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名 : Signal-transducing adaptor protein-2 modulates Fas-mediated T-cell apoptosis by interacting with caspase-8 (STAP-2 はカスパーゼ 8 と相互作用し、Fas 依存性の T 細胞死を調節する)
著者 : 氏名(所属) Yuichi Sekine, Chikako Yamamoto, Michinori Kakisaka, Ryuta Muromoto, Shigeyuki Kon, Dai Ashitomi (Hokkaido University), Natsuko Fujita (Osaka University School of Medicine), Akihiko Yoshimura (Keio University School of Medicine), Kenji Oritani (Osaka University School of Medicine), Tadashi Matsuda (Hokkaido University)
公表雑誌 : The Journal of Immunology (<http://www.jimmunol.org/>)
公表日 : 米国東部時間 2012 年 5 月 18 日 (advance online publication に公表)

研究成果の概要

(背景)

生体の恒常性を維持するためにアポトーシスと呼ばれる細胞死がしばしば引き起こされます。このアポトーシス機構の障害は免疫疾患、がん、神経変性疾患等の発症に関係しています。特に最も良く知られたアポトーシス機構の障害は、アポトーシスを担う受容体分子として同定された Fas 蛋白の異常によるものです。免疫担当細胞のなかで、活性化 T 細胞は細胞表面に三量体の Fas 蛋白を発現します。これに活性化 B 細胞、あるいは T 細胞表面の Fas リガンド (FasL) 蛋白が結合することによりアポトーシスシグナルが伝達され、細胞内の蛋白分解酵素カスパーゼ経路が活性化されて細胞死が誘導されます。これら Fas や FasL 蛋白や下流に存在するカスパーゼなどのシグナル伝達分子に異常がある場合には、アポトーシスシグナルの伝達が障害され、細胞死が誘導されません。よって、T 細胞や B 細胞の細胞死が起こらないため、自己反応性 T 細胞、あるいは自己抗体産生 B 細胞が異常に増殖し、リンパ節腫が起こり、抗 DNA 抗体やリウマチ因子などの自己抗体の産生が誘導され、多様な自己免疫疾患が発症することが示されてきました。

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 蛋白が自己免疫疾患発症を防ぐ活性化 T 細胞のアポトーシスにおいてどのように働くかを検討しました。

(研究成果)

ヒト T 細胞白血病株 Jurkat に STAP-2 蛋白を過剰発現させた場合、Fas 誘導性のアポトーシスが著明に増強されました。また、STAP-2 欠損 T 細胞では、Fas や抗原刺激による細胞死の抑制が観察されました。即ち、T 細胞活性化後に誘導される細胞死には STAP-2 の存在が必要であることがわかりました。STAP-2 欠損マウスを用いた実験により、生体内で起こる活性化 T 細胞の除去についても STAP-2 による制御が確認されました。STAP-2 がどのような形でアポトーシスに関わっているかについては、STAP-2 蛋白はアポトーシスシグナルを担う Fas やカスパーゼ 8 蛋白と相互作用することがわかりました。以上、STAP-2 蛋白は蛋白分解酵素であるカスパーゼ 8 の活性を増強することにより、アポトーシスシグナルを正に調節する蛋白であることが明らかになりました。

(今後への期待)

自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) などの自己免疫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】

STAP-2は細胞死を調節して病気の発症を防ぐ

