

SL04 (MS04-3) 亜鉛と免疫・炎症・アレルギー：亜鉛はシグナル伝達因子である Zinc Signaling in Immunity, Inflammation and Allergy

平野 俊夫 (Toshio HIRANO)

大阪大学生命機能研究科・医学系研究科・免疫フロンティア研究センター免疫発生学教室／理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御グループ (Lab. Dev. Immunol. and JST CREST program, Grad. Sch. Frontier Biosci., Grad. Sch. Med., and WPI Immunol. Front. Research Cent., Osaka Univ./Lab. Cytokine Signaling, RIKEN RCAI)

亜鉛は必須得微量元素であり、生体の営みには欠かせない。事実亜鉛欠乏は、成長障害や免疫不全、あるいは味覚障害をきたすし、その過剰により神経系の異常をきたすことが明らかになっている。生体内には亜鉛要求性の酵素が300種以上存在する。また各種転写因子やシグナル伝達分子の高次構造を維持するために必要であることが明らかにされている。したがって亜鉛の恒常性を保つことが重要であり、Slc39/Zip ファミリーやSlc30/Znt ファミリーなどの亜鉛トランスポーターやメタロチオネインなどの亜鉛リザーバーなどによりその恒常性が維持されている。免疫システムにおいても、亜鉛欠乏により、T細胞、B細胞、NK細胞等の機能低下をきたすことが報告されているが、その機構の詳細は不明である。我々は、インターロイキン6のシグナル伝達機構の研究過程で、サイトカインシグナルと亜鉛シグナルがリンクしていることを発見した。また免疫応答において中心的な過程である樹状細胞の成熟活性化において細胞内遊離亜鉛が低下すること、この遊離亜鉛の低下がTLRを介する亜鉛トランスポーターの発現制御によっていること、この低下が樹状細胞の成熟活性化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これら一連の研究結果より、亜鉛が単なる構造維持に寄与しているだけでなくダイナミックにシグナル伝達金属イオンとして、細胞の分化、増殖、生存、運動に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。さらに花粉症やアトピーなどのアレルギー応答に密接に関与している肥満細胞における脱顆粒機構に亜鉛依存性の機序が存在することを示すとともに、肥満細胞の亜鉛濃度を制御することで、脱顆粒反応を制御しうる可能性を見いだした。また最近亜鉛トランスポーターZIP13が骨や皮膚の発生・恒常性維持に重要な役割を果たしているとともに、エーラスダンロス症候群の原因遺伝子である事を見いだした。さらに、ZIP13はゴルジに存在し、細胞内亜鉛の分布を調節している事や、TGF βーター/BMPシグナルに重要な役割を果たしている事を見いだした。このように、亜鉛は単なる必須栄養素ではなく、ダイナミックに外界からのシグナルに反応して細胞内シグナル伝達分子として重要な役割を演じていることが明らかになってきた。亜鉛や亜鉛トランスポーターに関する研究は、免疫、発生、炎症、アレルギー研究に新しい展開をもたらすことが期待される。