

## OS06-1 マスト細胞依存的なアレルギー応答におけるアダプター分子Gab2の役割

○西田 圭吾<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理研 RCAI

マスト細胞はアナフィラキシー応答において主要なエフェクター細胞であり、活性化によって、ヒスタミンなどを細胞外に放出する脱顆粒反応や、サイトカインの産生を行う。また、アダプター分子 Gab2 は Fyn によってリン酸化され、PI-3 キナーゼや SHP-2 といったシグナル分子と抗原刺激依存的に複合体を形成し、マスト細胞の活性化において重要な役割を担っている。しかしながら Gab2 分子の下流で機能する分子や、Gab2 がどのようにして脱顆粒応答を制御しているのかといった詳細は明らかとなっていない。そこで、Gab2 分子の PI-3 キナーゼや SHP-2 の結合サイトにそれぞれ変異を導入した Gab2 ノックインマウスを樹立し、アナフィラキシー応答やマスト細胞の活性化について解析を行った。Gab2 分子の PI-3 キナーゼ結合サイトはアナフィラキシー応答に必須であった。また、ノックインマウスからマスト細胞を分化誘導させて機能発現を調べたところ、*in vivo* の結果と一致して Gab2 分子の PI-3 キナーゼ結合サイトが脱顆粒応答に必須であった。さらに既に報告している脱顆粒応答において重要なプロセスの一つである顆粒移行に関して検討を行ったところ、Gab2 分子の PI-3 キナーゼ結合サイトが顆粒移行に関与していることが明らかとなった。さらに、PI-3 キナーゼの下流分子として ARF1 の同定に成功した。ARF1 活性化の抑制は顆粒移行及び脱顆粒応答が障害されることを見出した。以上の結果より Gab2/PI-3 キナーゼ/ARF1 シグナル伝達経路が顆粒移行を制御し脱顆粒応答に深く関与していることが示唆された。