

○田中 貴志¹

¹理化学研免疫アレルギー科学総合研セ炎症制御研究ユニット

ヘルパーT細胞(Th)は生体に侵入した病原体の種類に応じてTh1、Th2、Th17と呼ばれる異なった機能を持つT細胞サブセットに分化する。転写因子STAT4、STAT6およびSTAT3は、それぞれTh1、Th2、Th17細胞の分化のマスター遺伝子として、これらのT細胞サブセットへの分化を誘導する。しかしながら、これらのSTATによるTh分化を負に制御する分子メカニズムは、未だ十分には解明されていない。

PDLIM2 (PDZ and LIM domain protein-2)は、LIM蛋白ファミリーに属する核内ユビキチンリガーゼであり、LIMドメインを介してSTAT分子のユビキチン化・分解を誘導することにより、STAT4によるTh1細胞分化、および、STAT3によるTh17分化を負に調節する。最近われわれは、同じくLIM蛋白ファミリーに属するPDLIM4がSTAT4、STAT6およびSTAT3を介するシグナル伝達を負に制御することを見出した。ところが、PDLIM4はユビキチンリガーゼ活性を有しておらず、実際PDLIM4はSTATをユビキチン化しなかった。PDLIM4は核内ではなく細胞質に存在しており、興味深いことに、蛋白脱リン酸化酵素であるPTP-BLをリクルートして、STATの活性化に必須のチロシン残基を脱リン酸化することによりSTATを不活性化した。また、PDLIM4欠損マウス由来のT細胞においては、Th1、Th2およびTh17細胞分化が亢進しており、STAT4、STAT6およびSTAT3のチロシンリン酸化も増強していた。以上より、PDLIM2やPDLIM4などのLIM蛋白が、それぞれ異なったメカニズムでTh分化を負に制御している可能性が示唆された。