

2007年12月3日
独立行政法人 理化学研究所

アレルギー反応を制御する重要分子「STIM1」を発見 - 細胞外からのカルシウム流入が、アレルギー反応を引き起こす -

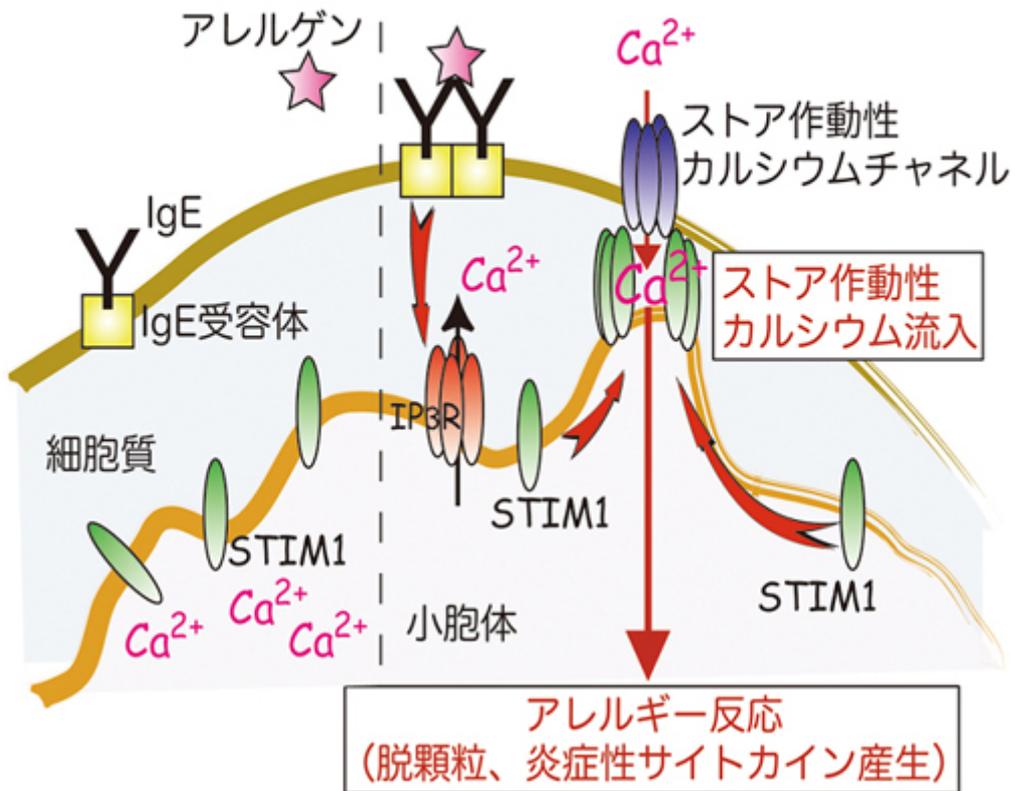
鼻がむずむずして、くしゃみが止まらない。体中がかゆくて、ついつい引っかいてしまう。花粉症やアレルギー喘息、食物アレルギーなどと、日本人の約3割もの人々が、この症状に悩まされ、イライラし続けています。アレルギーは、いまや国民的病気となっています。

このアレルギーには、のど、鼻、腸管等の粘液表面にいる肥満細胞が関わっています。アレルギーを引き起こす原因物質の抗原が最初に体内に入り込むと、この抗原に特異的に反応する抗体IgEが作られ、肥満細胞のIgE受容体と結合した状態になります(感作)。そして、再び抗原が侵入すると肥満細胞表面のIgEは抗原と結合し、肥満細胞を活性化させて化学物質を大量に含んだ顆粒を放出したり、炎症性サイトカインを生み出したりします。これらの化学物質が、発疹、かゆみなどのアレルギー反応を引き起こします。

肥満細胞からの顆粒放出には、細胞質内のカルシウム濃度が関係するとされてきましたが、そのメカニズムは不明のままでした。理研免疫・アレルギー科学総合研究センター分化制御研究グループは、この顆粒放出には、細胞外から細胞質内にカルシウムを流入させる働きをもつタンパク質「STIM1」が、必須であることを明らかにしました。実際、STIM1の発現を低下させたマウスでは、アレルギー反応が抑えられていました。STIM1が関与する新たなアレルギー発症の分子メカニズムが発見されたことで、STIM1をターゲットとするこれまでにない治療法が開発できると期待されます。

— 肥満細胞 —

感作状態 → アレルゲン刺激



(図)STIM1 のストア作動性カルシウム流入
活性化メカニズム

2007年12月3日
独立行政法人 理化学研究所

アレルギー反応を制御する重要分子「STIM1」を発見

- 細胞外からのカルシウム流入が、アレルギー反応を引き起こす -

◇ポイント◇

- STIM1 タンパク質が誘導するカルシウム流入がアレルギー反応に必須
- 肥満細胞が関与するアレルギー反応の仕組みが明らかに
- STIM1 タンパク質が抗アレルギー薬の新しいターゲットに

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、細胞外からカルシウムを流入させるタンパク質「STIM1^{*1}」がアレルギー反応を制御する分子メカニズムを発見しました。これは、理研免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長）分化制御研究グループの黒崎知博グループディレクターと馬場義裕研究者らによる研究成果です。

アレルギー疾患は、日本人の約3割が罹っている国民的な病気です。花粉症、アレルギー喘息や食物アレルギーなどと症状は様々ですが、いずれの発症にものどや鼻、腸管などの粘膜の表面にいる肥満細胞^{*2}が関わっています。アレルギーを起こす抗原（アレルゲン）が、一度体内に侵入すると、アレルゲンに反応する抗体IgEが作られます。このIgEは、普段、肥満細胞上のIgE受容体と結合しています。そして、アレルゲンが再び侵入してくると、肥満細胞表面のIgEとアレルゲンが反応し、その結果、肥満細胞が活性化して化学物質を大量に含んだ顆粒を放出したり、炎症性サイトカイン^{*3}を産生したりします。これらの化学物質によって発赤、かゆみ、平滑筋の収縮といったアレルギー炎症反応が起こります。

これまで、肥満細胞の顆粒放出には、細胞質内のカルシウム上昇が関わっていることが指摘されてきましたが、その具体的な制御メカニズムは不明のままでした。

研究チームは、肥満細胞の顆粒放出に、細胞外から細胞質内へのカルシウム流入（ストア作動性カルシウム流入^{*4}）が重要であることを発見しました。そして、そのカルシウム流入には、STIM1 というタンパク質が必須なことを明らかにしました。実際に、STIM1 の発現が低下したマウスでは、アレルギー反応が抑えられていました。

肥満細胞からの顆粒放出や炎症性サイトカインの放出は、花粉症、アレルギー喘息や食物アレルギーなど、様々なアレルギー反応を起こします。肥満細胞におけるSTIM1 の機能を人為的に制御することで、これまでとは全く違うアレルギー治療法が開発できると期待されます。

本研究の成果は、米国の科学雑誌『*Nature Immunology*』オンライン版（12月2日付け：日本時間12月3日）、プリント版（12月17日付け）に掲載されます。

1. 背景

アレルギー疾患は、日本人の約3割が罹っており、国民的な病気の一つとなっています。花粉症、アレルギー喘息や食物アレルギーは、1型（即時型）アレルギー

と呼ばれ、粘膜の表面にいる肥満細胞が関わっています。アレルギーを起こす物質（アレルゲン）が一度体内に侵入すると、このアレルゲンに特異的に反応する抗体IgEが作られます。IgEは、普段、肥満細胞上のIgE受容体と結合しており、この状態を感作とよびます。そして、同じアレルゲンが再び侵入すると、肥満細胞表面の特異的なIgEと反応し、その結果、肥満細胞が活性化して化学物質を大量に含んだ顆粒や炎症性サイトカインを放出します。顆粒放出は、既に合成していた顆粒を細胞外に放出する即時的な反応ですが、サイトカインは、刺激によって初めて新たに合成され、その後、細胞外に分泌されるので、分泌まで時間がかかります。即時型アレルギーに関与するのは主に脱顆粒となりますが、サイトカインによる免疫細胞の遊走、炎症反応も関与します。それらの化学物質によって発赤、かゆみ、平滑筋の収縮といったアレルギー炎症反応が起こります。

これまで、肥満細胞からの顆粒放出には、細胞質内のカルシウム上昇が関わっていることが指摘されてきました。細胞質内のカルシウム上昇には、大きく分けて二つの経路が考えられます。一つは、細胞内のカルシウム貯蔵庫である小胞体^{*5}から迅速かつ一時的にカルシウムを放出する経路で、もう一つは、小胞体内のカルシウムが低下したことが引き金となって、細胞膜上のカルシウムチャネルを介して細胞の外部から持続的にカルシウムが流入（ストア作動性カルシウム流入）する経路です（図1）。肥満細胞の顆粒放出には、これら二つの経路のうち、どちらが重要で、その制御はどのようになっているのか、という具体的なメカニズムはこれまで不明なままでした。

STIM1は、全身の細胞で発現している分子です。これまで、このタンパク質には、小胞体のカルシウム濃度が低下するとそれを感知し、細胞外からのカルシウム流入を開始させる、カルシウムセンサーのような役割があると考えられてきました。そこで、研究チームは、STIM1に注目し、肥満細胞での機能を解析することにしました。

2. 研究手法と成果

STIM1の生理的な機能を調べるため、まず、STIM1を遺伝的に欠損したマウスを作製しました。作製したSTIM1欠損マウスは、分娩前後に死亡してしまい、STIM1が発生段階でも重要な機能を果たしていることがうかがえました。研究チームは、死亡前のSTIM1欠損マウスの造血前駆細胞から肥満細胞を分化誘導することに成功しました。得られた肥満細胞をIgEと抗原で刺激し、細胞質内のカルシウムレベルをモニターしたところ、カルシウム流入および細胞質内カルシウム上昇が抑制されることがわかりました（図2）。さらに、このSTIM1欠損肥満細胞は、顆粒放出および炎症性サイトカインの産生も著しく障害していました。

次に、STIM1の発現レベルが半分ほどに低下したマウスを用いて、アレルギー反応を測定する実験を行いました。DNP（ジニトロフェノール）抗原特異的なIgEをマウスの耳に注射して感作の状態にした後、DNP抗原を静脈注射すると、肥満細胞の顆粒から出た化学物質によって血管の透過性が増加し、耳の皮膚に急激なアレルギー反応が起こります。これを利用して、抗原とともに青色色素を投与し、血管から滲みだした色素を定量化することにより、血管の透過性すなわちアレルギー反応の度合いを調べました。その結果、STIM1の発現が低下したマウスでは、アレ

アレルギー反応による血管透過性上昇が著しく抑制されました (図 3)。

以上のことから、肥満細胞を介したアレルギー反応には、**STIM1** タンパク質が必須であることが明らかとなりました。抗原が侵入すると、肥満細胞表面の**IgE**に結合し、**IgE**受容体を介してその信号が肥満細胞内へ伝わります。信号は小胞体の**IP₃**受容体^{*6}へ伝えられ、一時的にカルシウムが小胞体から細胞質へ放出し、小胞体のカルシウムが減少します。**STIM1** は小胞体のカルシウム濃度低下を感知し、小胞体の膜上を移動して細胞膜へ近づき、細胞膜上のカルシウムチャンネルへと信号を伝えます。今回、**STIM1** のこの性質によって、細胞外から細胞質内への持続的なカルシウム流入が引き起こされ、肥満細胞の顆粒放出を誘導するというメカニズムを、新たに見いだしました (図 1)。

3. 今後の展開

肥満細胞からの顆粒放出や炎症性サイトカインの放出は、花粉症、アレルギー喘息や食物アレルギーなど、様々なアレルギー反応を起こします。今回、**STIM1** が関与する新たなアレルギー発症の分子メカニズムが発見されたことにより、肥満細胞における **STIM1** の機能を人為的に制御することで、これまでとは全く違うアレルギー治療法が開発できると期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

免疫・アレルギー科学総合研究センター

分化制御研究グループ グループディレクター

黒崎 知博 (くろさき ともひろ)

Tel : 045-503-7019 / Fax : 045-503-7018

横浜研究推進部 企画課

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 STIM1

主に小胞体に局在する膜貫通型タンパク質。小胞体内腔のカルシウム濃度が低下するとそれを感知し、細胞外からのカルシウム流入 (ストア作動性カルシウム流入) を開始させる役割をもつ、カルシウムセンサーのような役割を持つ分子。

※2 肥満細胞

造血幹細胞由来の細胞で皮膚結合組織や粘膜下組織に分布しており、免疫や炎症反応に携わることにより生体防御機能を有する。細胞内にヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質をもち、アレルゲン刺激により細胞外へ放出する(脱顆粒)。

※3 サイトカイン

細胞同士の情報伝達に関わる様々な生理活性を持つタンパク質の総称。炎症性サイトカインとは、体内への異物の侵入を受け産生されるサイトカインで、生体防御に関与する多種類の細胞に働き、炎症反応を惹起する。

※4 ストア作動性カルシウム流入

外的刺激によって小胞体カルシウムストアからカルシウムが放出されると、その小胞体ストアの枯渇が引き金となって引き起こされる、細胞外から細胞内へのカルシウム流入。

※5 小胞体

網目状に広がる膜状の細胞内小器官であり、タンパク質や脂質の合成、修飾を行なう。また、細胞内でカルシウムを貯蔵する場所でもあり、刺激により、カルシウムを細胞質へ放出し、様々な生理的現象に関与する。

※6 IP₃受容体

細胞外刺激により産生されるイノシトール三リン酸 (IP₃) の特異的受容体。主に小胞体の膜上に存在し、IP₃の結合により小胞体からCa²⁺を放出させる。

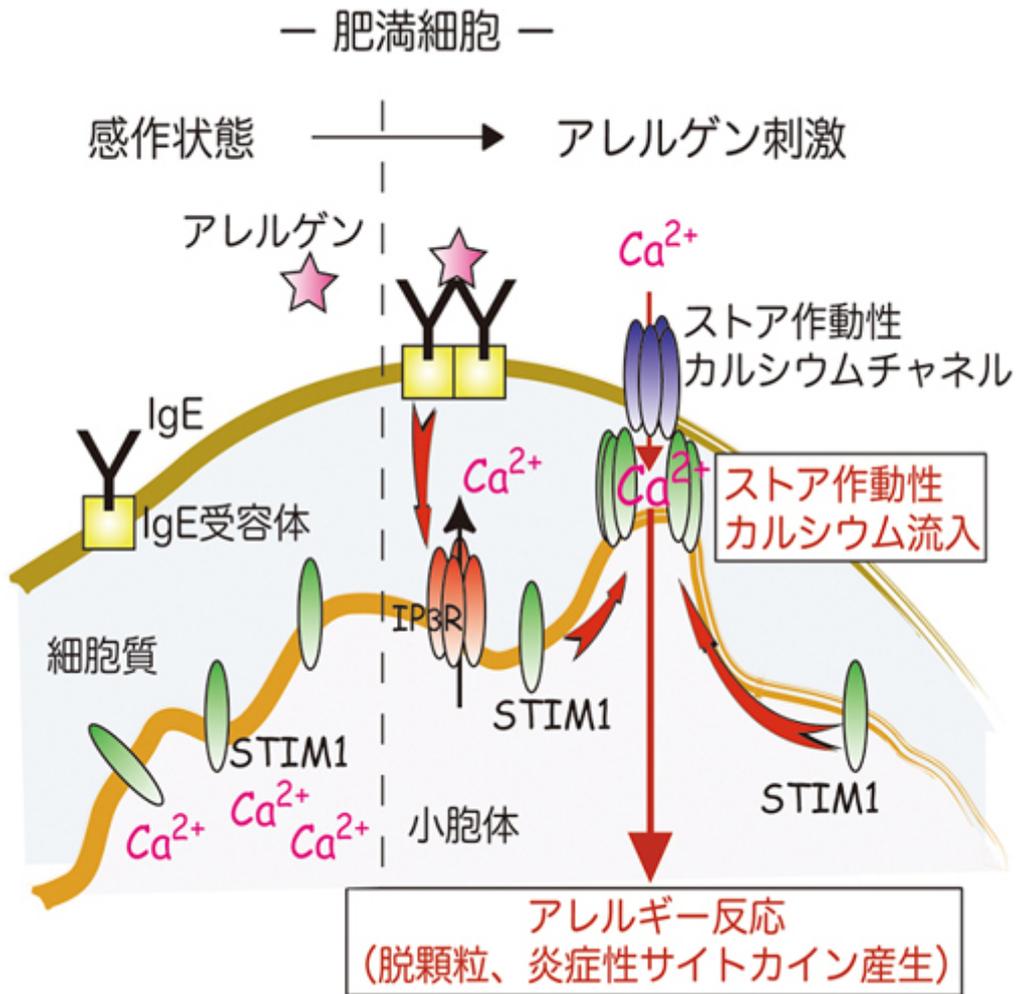


図1 肥満細胞における STIM1 のストア作動性カルシウム流入活性化メカニズム

外来抗原（アレルゲン）により産生された IgE 抗体は、肥満細胞膜表面の IgE 受容体と結合する（感作）。同一アレルゲンにさらされると、細胞内に刺激が伝わり、小胞体カルシウムストアからカルシウムが細胞質に放出される。小胞体に広く分布していた STIM1 が小胞体内腔のカルシウム枯渇を感知し、細胞膜近傍へと集積して、ストア作動性カルシウムチャネルを開口させることによって、細胞外からのカルシウム流入（ストア作動性カルシウム流入）を誘導する。

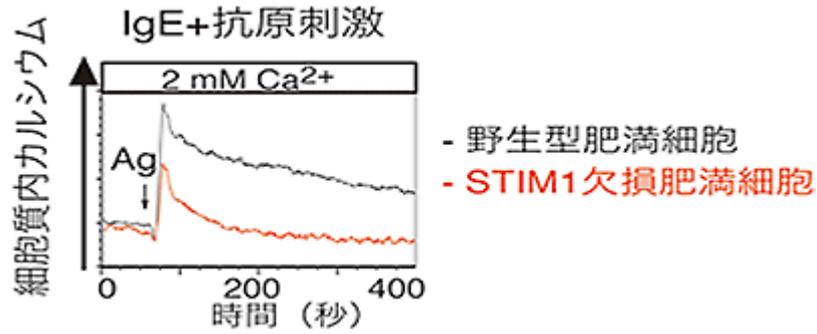


図2 STIM1欠損肥満細胞のカルシウム動員

野生型と STIM1 欠損肥満細胞を IgE で感作した後、抗原 (Ag) で刺激した際の、細胞内カルシウムの濃度をモニターした。STIM1 欠損肥満細胞では、カルシウム動員が抑制された。

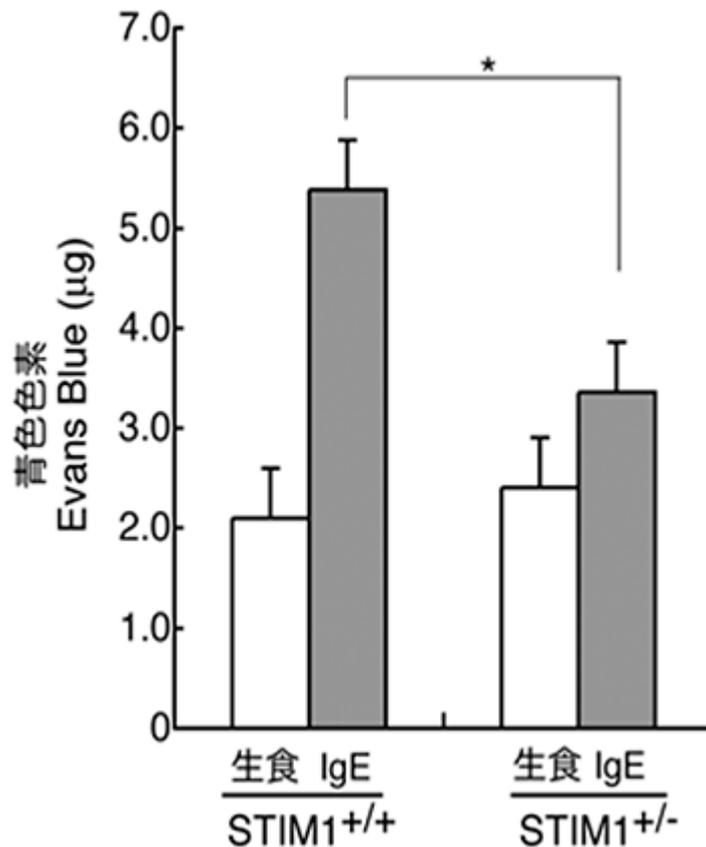


図3 個体レベルでのアレルギー反応

野生型 (STIM1^{+/+}) と、STIM1 タンパク質の発現が低下したヘテロ (STIM1^{+/-}) マウスの耳を、DNP抗原特異的IgE抗体で感作した。コントロールとして生理食塩水(生食)を投与した。感作後、DNP抗原を全身投与し、耳におけるアレルギー反応を観察した。肥満細胞が放出した顆粒から出た化学伝達物質により、血管透過性が亢進するので、抗原とともにEvans blue (青色色素) を投与して、血管からしみだした色素を定量化することにより、アレルギー反応の度合いを調べることができる。STIM1 タ

ンパク質の発現が低下したヘテロマウスでは、野生型に比べて、血管透過性が低下していた。

(★：有意差あり)