

概日時計によるIL-33/ST2を介したマスト細胞応答の時間的制御

免疫学講座では、アレルギー疾患の新規予防・治療法の開発に向けての基礎研究を行い、特に体内時計とアレルギーの関係についてを主たる研究テーマとしています。その中で、マスト細胞の脱顆粒反応や花粉症、蕁麻疹において概日時計が果たす役割について研究を行いました。

哺乳類の概日時計は脳の視交叉上核(SCN)にある中枢時計が光刺激によってリセットされ、神経や内分泌経路によって、全身に存在する末梢時計を同調させることで成り立っている。細胞内では、*Clock*、*Bmal1*、*Period2*、*Cryptochrome*の4つの時計遺伝子によって形成される転写翻訳レベルでのネガティブフィードバックループ(コアグループ)が約24時間で1周することによって概日性を示す(Fig1)。概日時計は、睡眠・覚醒、体温、血圧、ホルモン分泌などを制御していることが知られているが、我々は、アレルギー反応においても概日時計によって制御されていることを明らかにしてきた。^{1,2,3,4}

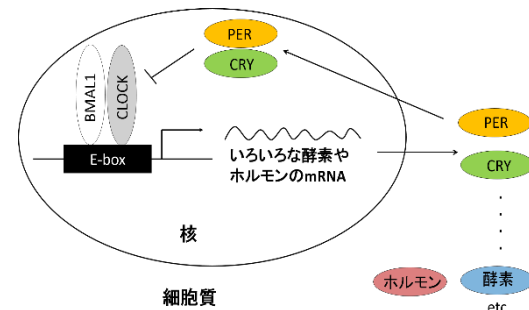


Fig.1: 時計遺伝子のコアグループ

アレルギー関連分子IL-33はその受容体であるST2を介し、マスト細胞や好塩基球などに作用し、喘息のようなアレルギー反応を誘導する。また、喘息などの病態は時間で変化することが知られている。そこで我々は、概日時計がIL-33/ST2によるマスト細胞応答を制御するかどうかを検討した。

まず、骨髄由来マスト細胞(BMCMs)をWTとClock変異マウスから作成し、IL-33刺激による炎症性サイトカインの産生を測定した。その結果、WTのBMCMsでは日内変動を示し、Clock変異BMCMsでは日内変動が消失した。次に、BMCMsのST2発現を見ると、mRNAおよびタンパク質レベルともにWTでは日内変動を示し、Clock変異BMCMsでは消失した。また、ST2のプロモーター領域には、CLOCKが結合するE-Box配列があり、ChIP assayを行った結果、E-Box配列へのCLOCKの結合が日内変動を示した。

以上の結果から、IL-33/ST2を介したマスト細胞の免疫応答は日内変動を示し、この日内変動は概日時計により制御されることが示唆された。⁵

この研究は、Allergology InternationalのEditor's Choicesにて紹介されました(Fig2)。

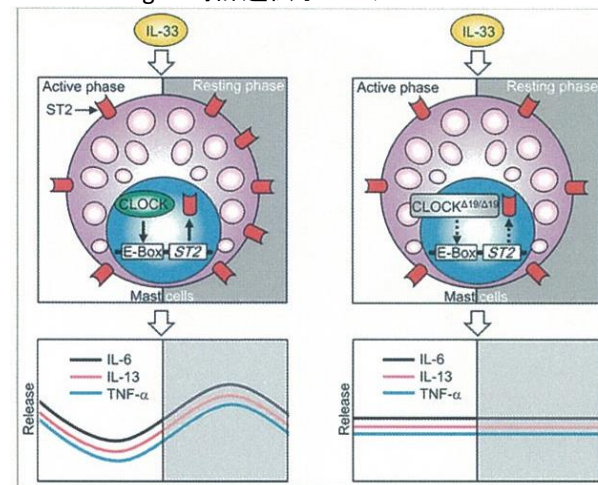


Fig.2: Allergology International 「Editor's Choices」

<http://www.allergologyinternational.com/>

- (1) Period2遺伝子による即時型皮膚過敏反応の日内変動の調節。
(*J Allergy Clin Immunol* 127(4)1038-1045, 2011)
- (2) SCNの破壊はマウスにおける全身性アナフィラキシーの日内変化を鈍らせる
(*Journal of Immunology Research* vol.2014 Article ID474217, 2014)
- (3) マスト細胞の内在時計によるアレルギー反応の日内変動の調節。
(*J Allergy Clin Immunol* 133(2)568-575.e12, 2014)
- (4) 薬理的概日時計制御によるIgE依存性アレルギー反応の制御。
(*J Allergy Clin Immunol* 137(4)1226-1235, 2016)
- (5) 時計遺伝子ClockによるIL-33/ST2を介したマスト細胞応答の時間的制御
(*Allergology International* 66(3)472-478, 2017)

石丸かよ子

山梨大学大学院総合研究部医学域免疫学講座／特任助教

<専門分野>アレルギー、概日時計

<免疫学講座ウェブサイト>

http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/para0imm/home.php

<免疫学講座公式Facebook>

@immunology.yamanashi



<免疫学講座公式Twitter>

@ImmuYamanashi

