



Title	マスト細胞活性化及びアレルギー応答における亜鉛トランスポーター、ZnT5/Slc30a5の役割解明
Author(s)	長谷川, 藍子
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58507
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【2】	
氏 名	は せ がわ あい こ 長 谷 川 藍 子
博士の専攻分野の名称	博 士（生命機能学）
学 位 記 番 号	第 2 4 6 7 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	The role of zinc transporter ZnT5/Slc30a5 in mast cell activation and allergic response （マスト細胞活性化及びアレルギー応答における亜鉛トランスポーター、ZnT5/Slc30a5の役割解明）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 平野 俊夫 （副査） 教 授 菊谷 仁 教 授 米田 悦啓 准教授 村上 正晃

論文内容の要旨

亜鉛は生体内における必須微量元素であり、欠乏することにより成長遅延、免疫不全などが引き起こされることが知られている。細胞内亜鉛は細胞質の亜鉛の濃度を増加させる方向性を持つ **Zip/Slc39a** ファミリーと、細胞質内亜鉛濃度を低下させる方向性を持つ **ZnT/Slc30a** ファミリーによって厳密に制御されていると考えられている。一方で免疫担当細胞のひとつであるマスト細胞は、高親和性 **IgE** 受容体である **FcεRI** を発現しており抗原刺激 (アレルゲン) による受容体の架橋により活性化され、脱顆粒反応やサイトカイン産生を誘導するアレルギーのエフェクター細胞である。マスト細胞において **ZnT5** が高発現していたことから、今回 **ZnT5** 遺伝子欠損マウスを用いてマスト細胞が関与するアレルギー応答を検討した。そして **ZnT5** はヒスタミン遊離を伴う早期型アレルギー反応 **PCA** (**Passive cutaneous anaphylaxis** : 受動皮膚アナフィラキシー) には関与しなかったが、遅延型アレルギー反応 **CHS** (**Contact hyper sensitivity** : 接触性皮膚炎) において重要な役割を担っていることを発見した。またマスト細胞における **ZnT5** と **IL-6**, **TNF-α** などの炎症性サイトカイン産生制御の分子機序を解析し、**ZnT5** は **PKC** (**Protein kinase C**) の刺激依存的な膜移行・活性化に関与していることを明らかにした。さらに、**ZnT5** が **PKC** と **DAG** (**Diasylglycerol**) との結合に重要な役割を担っており、**PKC/IKK/ικB/NF-κB** シグナル伝達経路を制御している新規の分子であることを示した。

論文審査の結果の要旨

亜鉛は生体内における必須微量元素であり、欠乏することにより成長遅延、免疫不全などが引き起こされることが知られている。細胞内亜鉛は細胞質の亜鉛の濃度を増加させる方向性を持つ **Zip/Slc39a** ファミリーと、細胞質内亜鉛濃度を低下させる方向性を持つ **ZnT/Slc30a** ファミリーによって厳密に制御されていると考えられている。一方で免疫担当細胞のひとつであるマスト細胞は、高親和性 **IgE** 受容体である **FcεRI** を発現しており抗原刺激 (アレルゲン) による受容体の架橋により活性化され、脱顆粒反応やサイトカイン産生を誘導するアレルギーのエフェクター細胞である。マスト細胞において **ZnT5** が高発現していたことから、今回 **ZnT5** 遺伝子欠損マウスを用いてマスト細胞が関与するアレルギー応答を検討した。そして **ZnT5** はヒスタミン遊離を伴う早期型アレルギー反応 **PCA** (**Passive cutaneous anaphylaxis** : 受動皮膚アナフィラキシー) には関与しなかったが、遅延型アレルギー反応 **CHS** (**Contact hyper sensitivity** : 接触性皮膚炎) において重要な役割を担っていることを発見した。またマスト細胞における **ZnT5** と **IL-6**, **TNF-α** などの炎症性サイトカイン産生制御の分子機序を解析し、**ZnT5** は **PKC** (**Protein kinase C**) の刺激依存的な膜移行・活性化に関与していることを明らかにした。さらに、**ZnT5** が **PKC** と **DAG** (**Diasylglycerol**) との結合に重要な役割を担っており、**PKC/IKK/ικB/NF-κB** シグナル伝達経路を制御している新規の分子であることを示した。以上のことから申請者は学位の授与に値すると認める。