

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58507">https://hdl.handle.net/11094/58507</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

[2]

氏 名	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 24674 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とした。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/κB/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とした。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/κB/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。