

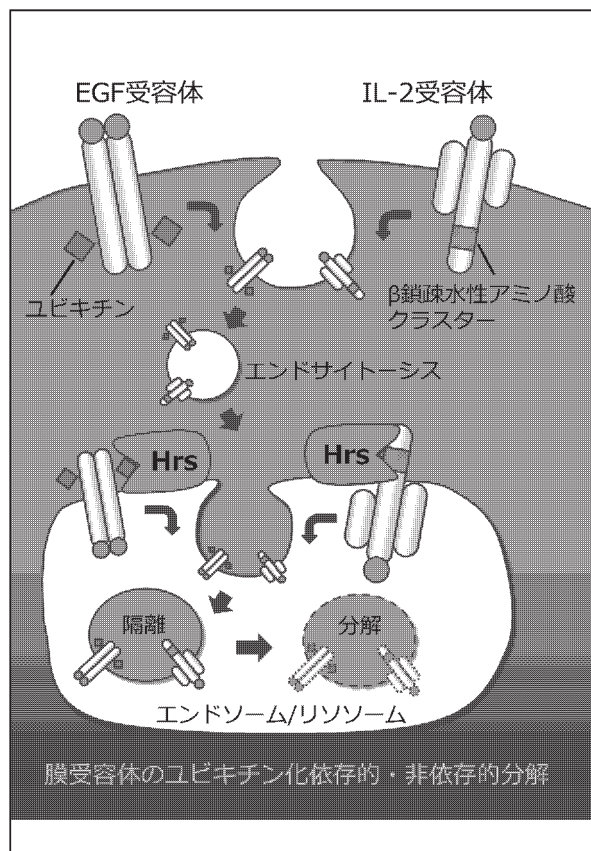
What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部免疫・微生物学教室

小嶋 克彦

生体内における細胞の増殖，機能は主に細胞外リガンドとの結合により活性化する細胞膜受容体下流の細胞内シグナル伝達によって制御されている。この時，シグナル伝達オンのみならず，そのオフも厳密に制御されていなければならない。このシグナルオフの過程で受容体自体の分解が重要な位置を占める。受容体型チロシンキナーゼのひとつであるEGF受容体(EGFR)は，そのリガンド結合による活性化直後にユビキチン分子の付加を受けることが知られている。ユビキチン化されたEGFRは細胞内に移入後，エンドソームにおいて選別，隔離され，最終的にはリソソームで分解される。つまり，EGFRによる細胞内シグナル伝達では，そのシグナルオンとほぼ同時にオフのための目印が付加されていると言える。

細胞の増殖，活性化が厳密に制御される必要があるのは免疫細胞においても無論である。我々は，サイトカイン受容体のひとつであるインターロイキン2受容体(IL-2R)の分解機構について調べることにした。ここで特に，エンドソーム上でユビキチン化EGFRのユビキチンを認識し，その選別に中心的な役割を果たすことが知られているESCRT複合体の分子Hrsとの相互作用に着目し解析したところ，IL-2Rを構成する3種のサブユニットのうちβ鎖と特異的に会合することを見出した。興味深いことに，β鎖細胞内ドメイン内のユビキチンが付加されるリジン残基を全て欠く変異体もまたHrsと会合した。また，細胞内での受容体分解の解析から，この変異受容体が野生型同様にリソソーム分解されることを見出した。一方，相互作用解析から同定されたHrs結合領域を欠く変異受容体はリソソームに到達することができず，その分解が阻害されることが判明した。これらの結果は，IL-2Rβ鎖の細胞内での選別，分解が“ユビキチン化非依存的”に行われることを示している。これは膜受容体の分解機構において初めて明らかとなったケースであった。さらに研究を進めた結果，β鎖細胞内ドメイン内の5残基から成る疎水性アミノ酸クラスターがHrsによる認識シグナルとして機能していることを明らかにした。同時に，Hrsが認識するこのようなアミノ酸クラスターがIL-4受容体(IL-4R)α鎖にも存在することがわかった。



IL-2R $\gamma$ 鎖はIL-2RとIL-4Rに共通して構成サブユニットとして使用されている(その他いくつかの受容体の共通サブユニットであることから $\gamma$ 鎖はcommon- $\gamma$ とも呼ばれる)。このことは，サイトカイン受容体が，共通サブユニットではなく受容体独自のサブユニットがHrsといった選別分子に認識されることにより，細胞機能の場面々々に応じてシグナルオフされる可能性を示唆している。

我々は，広く知られた膜受容体のユビキチン化依存的な分解と異なる機構によって，サイトカイン受容体が分解制御されていることを明らかにしてきた。初めに挙げたEGFRといった，いわゆる受容体型チロシンキナーゼではその分解異常と発がんの関連が多数報告されている。一方，サイトカイン受容体の分解異常が免疫細胞の異常活性化等を導くことは容易に想像できるが，その報告はほとんどみられない。現在，我々はサイトカイン受容体の遺伝的変異による受容体分解異常と免疫疾患との関連に着目し研究を進めている。