



東北大学

東北大学

担当部署連絡先 研究推進課基盤研究係
E-mail : kenjyo@grp.tohoku.ac.jp

作成日 : 2022年8月9日
更新日 : —

科研費
KAKENHI

細胞内物質輸送が制御する炎症応答

分子レベルから細胞レベルの生物学
およびその関連分野

研究者所属・職名 : 生命科学研究科・教授

ふりがな たぐち とむひこ

氏名 : 田口 友彦

主な採択課題 :

- [基盤研究\(A\)「細胞内輸送が厳密に制御する自然免疫分子STINGの活性・不活性化の分子機構」\(2019-2021\)](#)
- [基盤研究\(B\)「ホスファチジルセリンが制御するリサイクリングエンドソームの機能の解明」\(2016-2018\)](#)

分野 : 細胞生物学、生化学

キーワード : ゴルジ体、小胞体、細胞内物質輸送、炎症応答、インターフェロノパチー

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

自然免疫応答は、異物を排除するための先天的に備わっているプログラムである。近年、ウイルスの感染、および老化や酸化ストレスなどによる核・ミトコンドリア膜の傷害によって細胞質に漏出するDNAが異物として認識され、自然免疫応答を誘導することが明らかになった。この応答の要になる分子が、小胞体局在膜タンパク質のSTINGである。ウイルス感染後、STINGは、小胞体からゴルジ体などの細胞小器官へ局在を変化させるが、その意義は不明であった。私は、細胞内輸送とSTINGの活性・不活性化の関連に興味を抱き、本研究課題を推進した。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

従来から行われているDNAウイルス感染の手法では、培養細胞に刺激が入るタイミングを同調させることが難しく、小胞体から速やかに局在変化するSTINGの解析に向いていなかった。そこで、DNAウイルスの代わりに、膜透過性のSTINGアゴニスト(DMXAA)を用いることにより、刺激が入るタイミングの問題を解決した。STINGの活性を損なわない蛍光タンパク質のタグ付けにも苦心した。

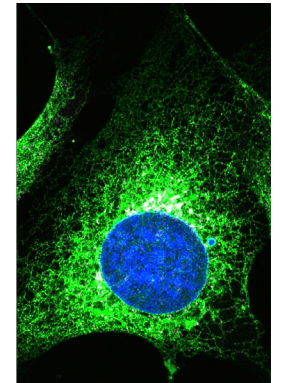


図1 定常時、STINGは小胞体に局在する(緑: STING、青: 核)

細胞内物質輸送が制御する炎症応答

分子レベルから細胞レベルの生物学
およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

(1) COPA異常症は、小胞体とゴルジ間の物質輸送を制御するalpha-COPタンパク質の1アミノ酸変異で起きる自己炎症・自己免疫疾患である。しかしながら、炎症が起きる分子機構は不明であった。病気型alpha-COPを発現させた細胞で検討を行ったところ、DNA刺激がないにも関わらず、STINGの局在が小胞体からゴルジ体を含む細胞小器官へ変化してしまうこと、STINGがゴルジ体で活性化していることが明らかになった。さらに、COPA異常症患者由来の細胞でSTINGの活性を抑制することで、細胞が示す炎症応答が激減することが明らかになった。このことから、COPA異常症の炎症の原因はSTINGの細胞内局在の変化によるSTINGの恒常的な活性化であることが示唆された。この結果は、DNA刺激がない状況でも、常にSTINGは小胞体とゴルジ体間を往來していること、alpha-COPを含むCOP-I輸送小胞が小胞体へのSTINGの輸送に必要であることを示している (Z. Deng et al., J. Exp. Med. 217, e20201045 (2020); K. Mukai et al., Nat Commun 12, 61 (2021))。

(2) ゴルジ体で活性化したSTINGの動態を生細胞で観察したところ、リソソームと呼ばれる細胞小器官が、直接STING膜を飲み込むように内包化・分解していることが明らかになった。さらにこの経路に、STINGの288番目のリジン残基に起きるユビキチン化、膜の変形に機能するESCRT複合体が関与していることも明らかになった。

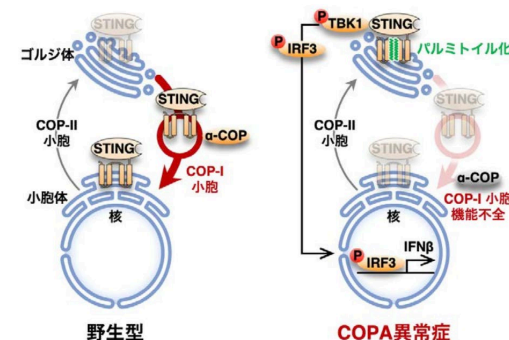


図2 COPA異常症発症のモデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究課題遂行を通じて、STINGの細胞内局在変化が自然免疫応答を引き起こすための中心的要素であることが明らかになった。特に、STINGのリソソーム分解を制御する因子の解析は緒に就いたところであり、今後の発展が期待される分野である。STINGの局在変化を選択的に抑制する化合物のスクリーニングを通じて、STING自然免疫シグナル経路の新規阻害剤の同定につながることも期待される。これらの阻害剤は、COPA異常症などSTINGが異常に活性化している難治性疾患の治療薬になる可能性がある。

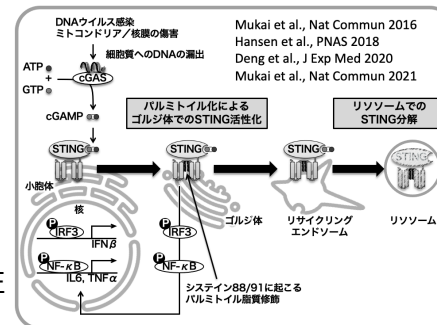


図3 細胞内物流が制御するSTING炎症応答