総　説

B 細胞における TRAF3 の機能

田邊香野*，乾誠治**

Function of TRAF3 in B cells

Kano Tanabe*, Seiji Inui**

Key words: TRAF3, B cell, NF-κB, CD40, class switch recombination

受付日　2017 年 11 月 10 日　採択日　2017 年 12 月 11 日

*熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科　**熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学
投稿責任者：乾誠治　inui@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

TRAF3 は TNF 受容体関連因子（TRAF）ファミリーに属するシグナル伝達分子の一つで、もっとも謎に包まれた TRAF 分子とも言われている。発見は今から約 20 年前に遡り、CD40 の細胞内領域に結合し、そのシグナル伝達に重要な分子として同定された。現在 CD40 の細胞内領域には TRAF3 以外にも TRAF2, 5, 6 と様々な TRAF 分子が結合することが明らかとなっている。しかし他の TRAF 分子と異なり、TRAF3 は CD40 刺激で活性化する NF-κB alternative 経路の抑制分子として機能する。これは TRAF3 を B 細胞特異的にノックアウトすると NF-κB alternative 経路の活性化が亢進することからも明らかである。

TRAF3 は K48 ユビキチン化および K63 ユビキチン化のいずれも受けることが知られているが、CD40 や BAFF 受容体のような TNF 受容体ファミリーでの下流では K48 ユビキチン化による分解がシグナル伝達に重要となる。

B 細胞では生存や抗体産生に影響を与えることが報告されており、B 細胞にとって特に重要な分子である。

本稿では TRAF 分子について概説した後、B 細胞における TRAF3 の機能と役割を中心に論じた後、疾患とのかかわりについて言及する。

II. TRAF 分子の種類と構造

腫瘍壊死因子受容体関連因子（Tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor：TRAF）とは、TNF 受容体ファミリーの細胞内領域に直接結合し、シグナル伝達に機能する必須の細胞質内分子である [1]。現在では Toll like receptor (TLR) や IL-1 受容体、RIG-1-like receptor (RLR)、T 細胞受容体など実に様々な受容体の下流でも機能していることが分かっている（表 1)。

このことからも分かるように TRAF 分子は獲得免疫や自然免疫のみならず、組織のホメオスタシスやストレス応答、胎児期の分化に至るまで幅広いシグナル伝達の制御に関わる重要な分子であることが明らかとなっている。

TRAF 分子にはスーパーファミリーが存在し、これまでに哺乳類では TRAF1 から TRAF7 が同定されている。しかし、TRAF7 に関しては、TRAF 分子に共通して有するドメインを一部欠くため TRAF ファミリーとして考えるのか議論の余地がある [2]。

TRAF 分子は非常によく保存された共通のドメイン構造を有する。これは C 末端側に位置しており、C 領域 TRAF ドメインと呼ばれる。さらにその TRAF ドメインの中でも N 末端側に存在するコイルドコイル（CC）領域（TRAF-N）と C 末端側に存在する β サンドイッチ構造の TRAF-C に分けられる（TRAF7 は TRAF-C を欠く)。(図 1)

表 1　各受容体において機能する TRAF 分子

CD40 や BAFF-R などの TNF 受容体ファミリーの細胞内領域に結合する分子として発見された TRAF 分子は 1 つの受容体に対して多くの場合、複数の TRAF 分子が関与する。現在、TLR などの自然免疫系の受容体にも TRAF 分子が重要であることが分かっている。

(BAFF-R：BAFF 受容体、TNFR2：腫瘍壊死因子受容体 2、LTβR：ロイコトリエンβ受容体、TLR4：Toll 様受容体 4、IL-1：インターロイキン 1、RLR：RIG-1 様受容体、TCR；T 細胞受容体)

受容体	TRAF分子
CD40	TRAF1, 2, 3, 5, 6
BAFF-R	TRAF3, 6
TNFR2	TRAF2
LTβR	TRAF2, 3, 4, 5
TLR4	TRAF3, 6
IL-1	TRAF6
RLR	TRAF2, 3, 6
TCR	TRAF6

これらの配列は非常によく保存されており、2 量体や 3 量体のオリゴマーを作るようなタンパク結合に重要である。特に TRAF-C は TRAF 分子が受容体の細胞内領域への結合に重要な働きを示す。また TRAF-N と TRAF-C はいずれも下流の分子との結合に関与することが分かっている。例えば TRAF2 の TRAF-N は cIAP と、TRAF3 の TRAF-C は NIK と結合することが知られている。

さらに TRAF 分子は TRAF ドメインの上流に 1 つの really interesting new gene (RING) フィンガー領域と複数の Zinc フィンガー領域を持つ (TRAF1 は RING フィンガー領域を持たない)。RING ドメインには多くの場合 E3 ユビキチンリーゼ活性を有しており、TRAF 分子も E3 活性を有する [1), 3)]。

つまり TRAF 分子はアダプター分子として他の分子をリクルートする役割とともに、E3 ユビキチンリガーゼとしての役割を持つ。ただし TRAF 分子の RING フィンガーが有する E3 活性は K63 ユビキチン化活性のみである。

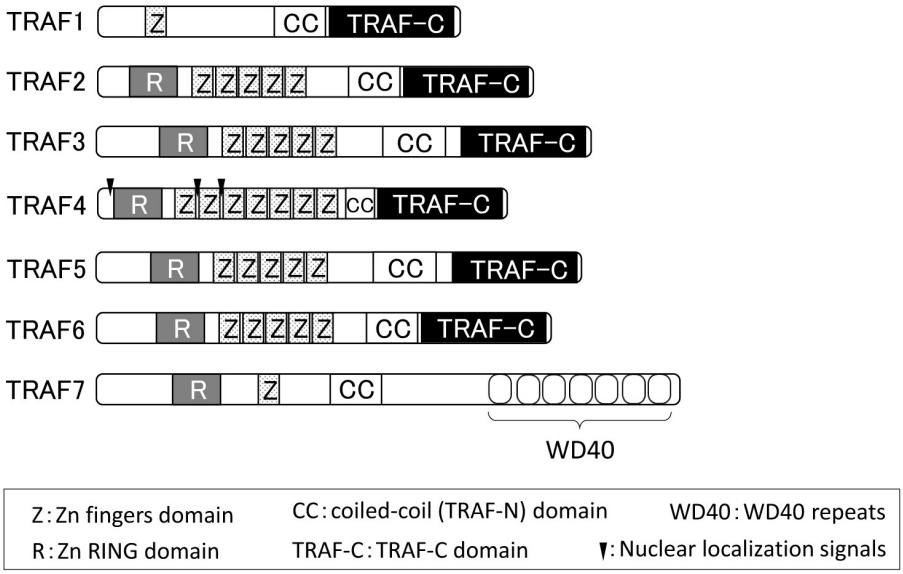

図 1　TRAF 分子と構造：TRAF 分子は現在 TRAF1 から TRAF7 までが同定されている。TRAF 分子は共通の TRAF ドメインを有し、この中でも N 末端側に存在するコイルドコイル（CC）領域（TRAF-N）と C 末端側に存在する TRAF-C に分けられる。ただし TRAF7 は TRAF-C を欠く。また TRAF ドメインの上流には通常一つの Zn-RING 領域と複数の Zinc フィンガー領域を持つ。 ただし TRAF1 は RING 領域を持たない。

一方で TRAF 分子自身は活性化に伴い K48 ユビキチン化、K63 ユビキチン化ともに受けることがあり、これらのユビキチン化は下流へのシグナル伝達において重要となる。つまり TRAF 分子は他の E3 によりユビキチン化を受ける基質としての側面も持っている。

これら TRAF 分子の多くは細胞質に局在しており、それらは刺激により膜へとリクルートされてから機能することが多い。ただし TRAF4 のみ、核へと局在することが分かっている。しかし近年、TRAF3 が核でも存在することが確認されている [4]。

多くの場合、TRAF 分子は細胞活性化の誘導に重要だが TRAF3 は抑制的に機能する。このように TRAF3 は他の TRAF 分子と異なる点が多く認められる。

ここまで一般的な TRAF 分子の構造について概説した。本稿では未だ不明な点が多く、かつ特徴的な機能を示す TRAF3 に注目し、B 細胞における機能と役割を中心に論じる。

III. B 細胞における TRAF3 が関与する活性化経路

B 細胞における TRAF3 が関与するシグナル伝達は TNF 受容体スーパーファミリーである CD40 や BAFF レセプター下流における機能がもっともよく知られている。これらは最終的に転写因子の NF-κB や AP-1 の活性化を誘導することで免疫応答の制御に関わる。

1994 年、TRAF1, 2 の発見に引き続き、TRAF3 が CD40 の細胞質内領域に結合する分子として発見された [5), 6)]。TRAF3 はユビキタスに発現するタンパクであり、マウスでは脳を始め心臓や肺、肝臓、脾臓、胸腺など多くの組織で発現が確認されている [7)]。またヒトの細胞では単球や形質細胞、骨髄系前駆細胞で発現が確認されている。

ヒトとマウスでは 96%のアミノ酸が保存されており、種にかかわらず重要な分子であることが示唆される。これは TRAF3 のノックアウトマウスでは生後 10 日程で死亡してしまうことからも伺える [7)]。

ここではまず B 細胞における TRAF3 が関与するシグナル伝達を示したのち、B 細胞以外での活性化経路についても簡潔に説明する。

1. CD40

CD40 は TNF 受容体スーパーファミリーの一つで B 細胞表面に発現している受容体である。CD40 への刺激は B 細胞に増殖や抗体産生、クラススイッチなどを誘導し、B 細胞の生存や活性化などの誘導を行う。特にクラススイッチには必須の刺激であり CD40 を欠損させるとすべてのクラススイッチが起こらず、高 IgM 血症の原因となる [8)]。

T 細胞表面に発現する CD40L（CD154）が B 細胞の CD40 に結合すると CD40 は 3 量体を形成し、下流へとシグナルが伝わるようになる。CD40 の活性化は NF-κB classical 経路や alternative 経路などの活性化を誘導する。

転写因子である NF-κB には p50、p52、p65 (RelA)、RelB、c-Rel の 5 種類があり、不活性化の状態では細胞質に局在する [9)] (図 2)。これらは単独ではなくホモダイマーまたはヘテロダイマーを形成し 2 量体となり、核へ移行することで転写因子として機能する。これらはすべての組み合わせが可能ではあるが 5 種類のうち RelA、RelB、c-Rel の C 末端にのみ転写活性化ドメイン（Transcriptional activation domain; TAD）が存在する。そのため p50 もしくは p52 では RelA、RelB、c-Rel のいずれかとヘテロダイマーを作った際にのみ、標的分子の転写を活性化できる。これら p50 および p52 は各々p105、p100 と前駆体の状態で合成される。前駆体はプロテアソームにより部分分解を受けることにより成熟型となる。一般的に NF-κB classical 経路では p50/RelA 複合体が、NF-κB alternative 経路では p52/RelB 複合体が最終的に核に移行し、転写因子として機能する。

Classical 経路の活性化は自然免疫および獲得免疫の反応に重要で、炎症や細胞の生存にも寄与する。一方で、alternative 経路は主に B 細胞の生存や獲得免疫に重要で、さらにリンパ器官の発達にも重要である。これらの活性化にはいずれもさまざまな TRAF 分子が関与する。これらのうち、TRAF3 が重要となるのは NF-κB alternative 経路である。

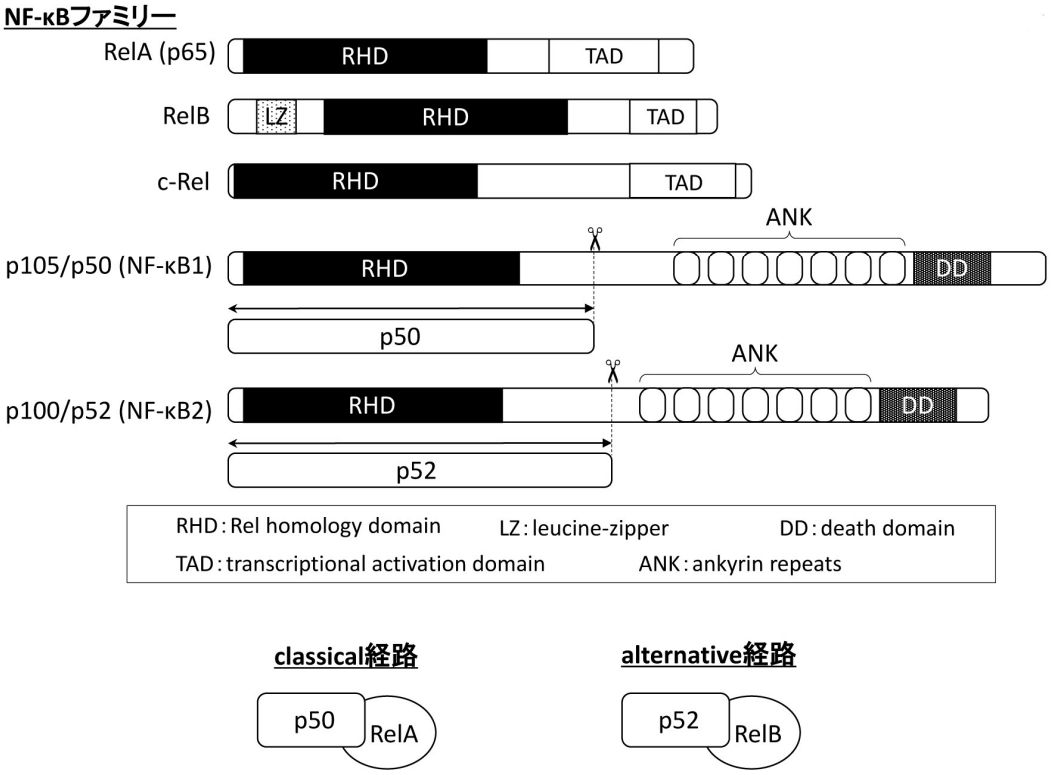

図 2　NF-κB ファミリー：NF-κB ファミリーには RelA (p65), RelB, c-Rel, p105/p50, p100/p52 の 5 種類があり、これらがホモダイマーもしくはヘテロダイマーを形成し、転写因子として機能する。特徴としてすべてに共通し Rel ホモロジードメイン（RHD）を有している。RelA、RelB、c-Rel には転写活性ドメイン（TAD）があるが p105/p50 と p100/p52 には存在しないためそれらのホモダイマーは転写活性を有さない。また p105 と p100 は前駆体で、部分分解を受けると p50 および p52 の成熟型となる。一般的に classical 経路では p50/RelA、alternative 経路では p52/RelB のヘテロダイマーが核へと移行し転写因子として機能する。

NF-κB alternative 経路では TRAF2 や 6 が活性化を誘導するのに対し、TRAF3 は負の制御分子として機能している。一方で、CD40 刺激により活性化される NF-κB classical 経路や MAPK の下流にある p38 や ERK、PI3K の活性化を TRAF3 は抑制しない [10]。

これは TRAF3 を特異的に欠損させた B 細胞を用いた実験により示されている。TRAF3 欠損 B 細胞では野生型の B 細胞と比較し、CD40 刺激による NF-κB classical 経路の活性化及びその活性化に伴い産生される TNF-α や IL-6 などの炎症性サイトカインの合成に影響がない [11]。

一方で、マウスの B 細胞特異的 TRAF3 欠損体を作成（TRAF3flox/flox, CD19-Cre）すると、B 細胞での NF-κB alternative 経路の最終転写因子として機能する p52/RelB の核移行が増加する [12), 13]。このマウスでは B 細胞は全体的に生存に傾き、リンパ節や脾臓が肥大している。また B 細胞特異的に TRAF3 を欠損させると T 細胞依存的な抗体反応や自己抗体の産生も増加しており、TRAF3 は B 細胞のホメオスタシス制御に重要であることが分かる [12]。

さらに TRAF3 の過剰発現では他の TRAF 分子と異なり NF-κB の活性化を誘導しないことからも TRAF3 が抑制因子として機能していることが伺える [14]。

NF-κB alternative 経路は未刺激の状態では TRAF2 と E3 ユビキチンリガーゼである cellular inhibitor of apoptosis 1/2 (cIAP1/2) が、TARF3 と NF-κB-inducing kinase (NIK) がそれぞれ結合し、

さらに TRAF2 と TRAF3 が結合することにより複合体を作っている（図 3）。NF-κB alternative 経路において NIK の蓄積が活性化に必須であるため、恒常的な NIK の分解が活性化の抑制になっている。NIK は新しく合成されると速やかに TRAF3 に捕捉される。すると TRAF3 が TRAF2 と結合することで cIAP と NIK が近傍まで近づけられる。これにより cIAP が NIK を K48 ユビキチン化することが可能となる。すなわち TRAF3 が存在する限り、NIK の蓄積は起こらず、結果 TRAF3 は NF-κB alternative 経路の抑制分子として働くこととなる。これは TRAF3 のノックアウトもしくはノックダウンを行うと NIK が増加し、p100 の部分分解が誘導されることからも明らかである [15), 16)]。さらに TRAF3 との結合領域を欠損した NIK でも TRAF3 欠損の場合と同様に NIK は分解から免れ、細胞内濃度は上昇し、NF-κB alternative 経路は活性化状態になる [17)]。ひとたび CD40L が B 細胞の CD40 へと結合すると、TRAF2 および TRAF3 が CD40 の細胞内結合領域の PVQET モチーフに結合し活性化する [18), 19), 20)]。これに伴い、TRAF2 は cIAP を K63 ユビキチン化する。すると cIAP の基質が NIK から TRAF3 へと変更され、K48 ユビキチン化された TRAF3 はプロテアソーム系により分解される。

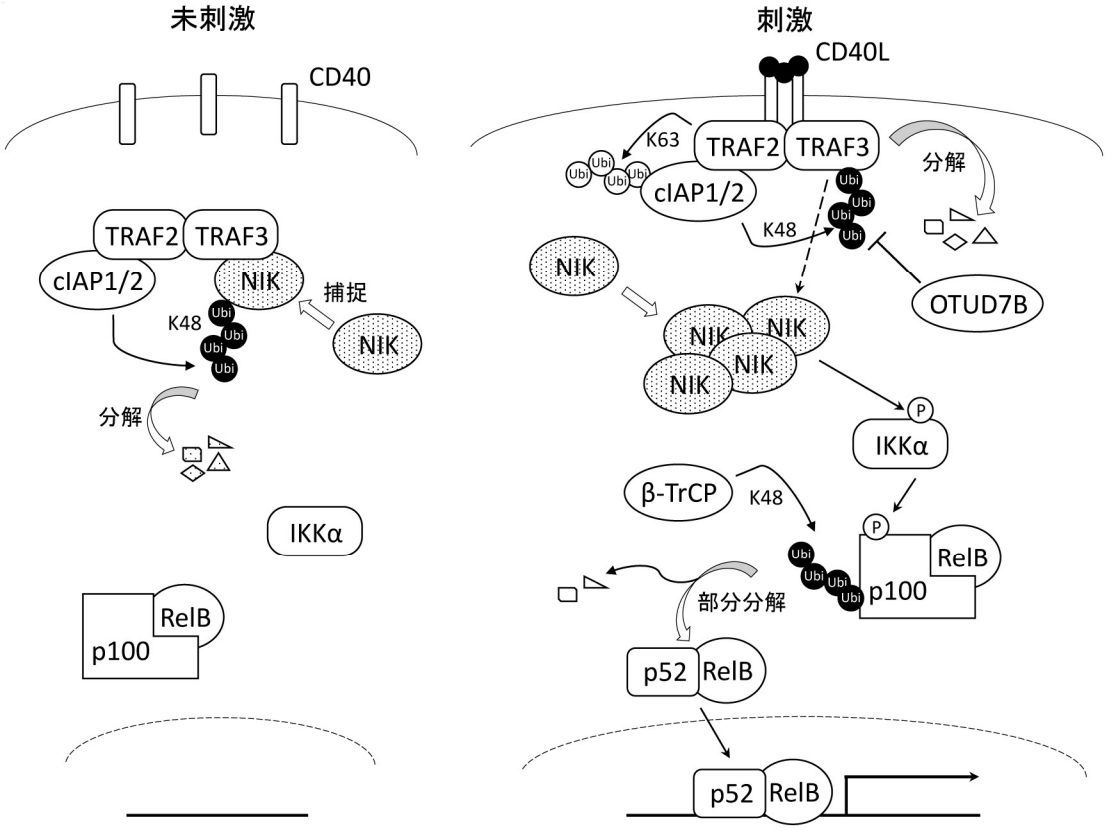

図 3　NF-κB alternative 経路の活性化とシグナル伝達：NF-κB alternative 経路は未刺激では TRAF2 に結合した cIAP1/2 が TRAF3 に結合した NIK を標的とし、K48 ユビキチン化している。これにより NIK の分解が促進され、NIK を低濃度に抑えることで活性化を抑制している。刺激が入ると CD40 は三量体を形成し、TRAF2, 3 が CD40 の細胞内領域に結合する。すると TRAF2 が cIAP1/2 を K63 ユビキチン化することで cIAP1/2 の標的が NIK から TRAF3 へと変更される。TRAF3 は cIAP1/2 に K48 ユビキチン化されるとプロテアソーム系により分解される。これに伴い NIK が蓄積してくることで NIK が活性化し、下流の IKKα をリン酸化する。活性化した IKKα は p52 の前駆体である p100 をリン酸化させることでβ-TrCP が p100 を K48 ユビキチン化するようになる。部分分解を受けた p100 は p52 となり、転写因子として p52/RelB 複合体が核へ移行し、機能する。

その結果 NIK を捕捉する TRAF3 がなくなり、遊離することになる。また遊離した NIK に加え、新しく合成された NIK も蓄積してくると NIK は活性化し、次の反応に必要な IκB kinase α（IKKα）をリン酸化する。

リン酸化された IKKα は活性化し、p100/RelB の p100 をリン酸化する。するとこのリン酸化を目印にβ-TrCP が p100 のユビキチン化をすることで、プロテアソーム系による部分分解が行われる。これにより生じた p52 は核へと移行し、転写因子として機能する。このように NF-κB の活性化にはリン酸化とユビキチン化が重要となりカスケード状に反応が進む。

NF-κB alternative 経路における TRAF3 の重要性は TRAF3 欠損マウスの実験からも示されている。TRAF3 欠損マウスは出生後、早期致死であるがこれは NF-κB alternative 経路にて活性化される p100 を欠損させることでレスキューすることが出来る [16]。

通常、刺激が入るまでは NF-κB alternative 経路の活性化は TRAF3 により抑制されている。一方で活性化された後の制御には脱ユビキチン化酵素 OTUD7B により制御される [21), 22]。OTUD7B は N 末端ユビキチン関連ドメインを有し、TRAF3 と結合する。すると TRAF3 の K48 ユビキチン化が外れ、TRAF3 を分解から保護する。

2. BAFF レセプター

B-cell activating factor（BAFF）レセプターは CD40 同様に TNFR スーパーファミリーに属する受容体である。その活性化に伴うシグナル伝達は CD40 と類似しており、TRAF3 の減少を伴う NF-κB alternative 経路の活性化が誘導される。

BAFF-R にも CD40 同様、TRAF3 結合モチーフが存在する。発見当初、CD40 とは異なり TRAF 分子の中で TRAF3 のみが結合すると考えられていたが現在は TRAF2, 6 も結合することが分かっている。

BAFF レセプター下流で活性化する NF-κB alternative 経路は未熟 B 細胞を成熟した B 細胞に分化させる [23]。

BAFF や BAFF-R を欠損させたマウスでは実際に成熟 B 細胞が減少する。一方、BAFF のトランスジェニックマウスでは成熟 B 細胞が増加する。

BAFF-R は NF-κB alternative 経路や PI3-Akt を活性化することで生存シグナルを B 細胞に伝えている。

3. B 細胞以外における活性化経路の制御

B 細胞における TRAF3 は先に示したように CD40 および BAFF-R での機能が最もよく知られている。

しかし現在、TRAF3 は獲得免疫のみならず自然免疫にも関与することが分かっている。ただしこの反応が確認されているのは B 細胞ではなくマクロファージや線維芽細胞などにおいてである。初期のころ TLR のような自然免疫系のレセプター下流には TRAF ファミリーのなかで唯一 TRAF6 のみが関与していると考えられていた [24]。しかし近年 TRAF3 の重要性が明らかとなっている [25]。

現在では TLR3, 4, 7, 9 の下流に TRAF3 が存在し、TBK1 などを介し、IFNα/β の産生に重要であることが明らかとされている。これらの TLR は dsRNA や ssRNA、LPS などを検出するレセプターであるため TRAF3 の欠損ではウイルス感染に対する防御に問題が生じる [26]。

TLR4 下流の場合、cIAP による TRAF3 の K48 ユビキチン化とそれに引き続き起きる分解はシグナル伝達に必須の MyD88 複合体が細胞膜から細胞質へ移動するのに必要な反応である。MyD88 の活性化は JNK や p38 の活性化を誘導し、最終的に炎症性サイトカインの産生へと続いていく [27]。この反応は CD40 下流での MEKK1 複合体を介した JNK と p38 の活性化に似る。

TRAF3 と TLR の関係についてほかにも興味深い知見がある。ヒト TRAF3 のリンパ球特異的トランスジェニックマウスでは形質細胞が増加し、TLR4 と TLR9 の刺激により IgG1 および IgG2b の産生が上昇することで高 IgG 血症を示した。これは TRAF3 と TRL が自己免疫疾患に関与することを示唆する結果である [28]。また最近の研究では B 細胞特異的 TRAF3 欠損マウスでは TLR3, 4, 7, 9 の刺激により NF-κB classical 経路の活性化に伴いサイトカイン

の産生とクラススイッチが亢進していることも示されている[29]。

このように TRAF3 は B 細胞における機能以外にも自然免疫をはじめとした様々なシグナル伝達経路に関与しているという報告がなされている[30]。

IV. TRAF3 と疾患

TRAF 分子が関与する疾患は特にがんと自己免疫疾患が重要である[31]。B 細胞特異的 TRAF3 欠損マウスでは B 細胞の生存が著しく伸び、やがて自己反応性 B 細胞が現れ、そして B リンパ腫が出現するようになる[12), 32]。

これは近年、ヒトの B 細胞悪性腫瘍における TRAF1, 2, 3 の関連性を示した論文が増加していることからもうかがえる。

TRAF3 においては多発性骨髄腫（MM）の報告が多く、欠損や変異によるものが認められている[33), 34), 35]。その他、IgM 型の M タンパク血症を呈するワルデンストレームマクログロブリン血症[36]、ホジキンリンパ腫、ノンホジキンリンパ腫、B 細胞性慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫など実に様々な悪性腫瘍に TRAF3 が関与することが報告されている。このことから TRAF3 は悪性腫瘍の抑制分子として重要であることが分かる。

先にも述べたが TRAF3 の欠損はウイルス感染に脆弱となる。

ヒトにおいては TRAF3 のドミナントネガティブの患者が報告されている[37]。この患者は TLR3 誘導のタイプ 1 IFN 反応が減少しており、珍しい単純ヘルペスウイルス 1（HSV-1）による脳炎を起こしていた。

TRAF3 の変異アレルは発現が欠損するか、機能を失う、もしくはドミナントネガティブとして作用したり、TNF 受容体や TLR からのシグナルを損なうことになる。

V. TRAF3 は IgE クラススイッチに関与する

近年ますます罹患率が増加している I 型アレルギーでは B 細胞が産生する抗体の一種である Immunoglobulin E（IgE）が重要である[38]。B 細胞が産生する IgE はマスト細胞などの細胞表面に発現する Fcε レセプターに結合し、アレルゲンで架橋されることでマスト細胞からの炎症性メディエータの脱顆粒を誘導する。

この IgE 産生にはまずクラススイッチと呼ばれる不可逆的な DNA 再編成反応が起きることが必須である。IgE クラススイッチにはサイトカインの IL-4 と T 細胞が発現する CD40L（CD154）による共刺激が必須となる[39]。特に CD40 の刺激はすべてのクラススイッチ反応に必須であり CD40 の欠損はクラススイッチが抑制され、高 IgM 血症の原因となる[40), 41]。

刺激を受けた B 細胞では転写因子 STAT6 および NF-κB の活性化を生じる。この転写因子のうち STAT6 のノックアウトマウスでは IgE クラススイッチが生じないことが明らかとなっている[42]。一方で NF-κB の活性化は STAT6 と協調し、IgE クラススイッチを誘導することが知られているが詳細な制御機構などはよく分かっていない。特に CD40 により活性化されることがよく知られている NF-κB alternative 経路に関してはクラススイッチへの関与の報告はこれまで明確なものはほとんどなかった。

ところが 2012 年、IgA のクラススイッチを NF-κB alternative 経路が負に制御しているという報告がなされた[43]。この報告では B 細胞特異的 TBK1 ノックアウトマウスを作製し解析を行ったところ、IgA 産生の抑制と CD40 および BAFF 刺激による NF-κB alternative 経路の活性化が亢進していた。つまり NF-κB alternative 経路が IgA クラススイッチを抑制しているということが示された。

筆者はこれまでに B 細胞受容体下流に存在するシグナル伝達分子 α4 の B 細胞特異的ノックアウトマウスにおける抗体産生の抑制、および IL-4 および CD40 刺激による反応性の低下が認められるという報告[44), 45]より、α4 と IgE クラススイッチとの関係

性に注目してきた。筆者はこのα4 と TRAF3 が結合することを明らかにしたことから、IgE クラススイッチにおいて NF-κB alternative 経路が重要であるのではないかと考え解析を行った。

すると NF-κB alternative 経路が IgE クラススイッチを正に制御することを明らかにした[46]。これは筆者が樹立した細胞株 M12-TRAF3[47]を用いた実験より示された。この細胞株は Tet-Off®システムを用いて TRAF3 を過剰発現させたもので NF-κB alternative 経路を特異的に抑制することができる。

この反応は IgA クラススイッチを NF-κB alternative 経路が抑制するというこれまでの報告とは矛盾しない。クラススイッチ反応は B 細胞がどのクラスに DNA 再編成するかはサイトカインの刺激に依存する。この刺激は時に他のクラスへのクラススイッチを抑制することもある。例えば IgG1 へのクラススイッチを誘導する IFNγは IgE クラススイッチを抑制することが知られている[48]。これまでに IgA クラススイッチを誘導する刺激は IgE クラススイッチを抑制するという報告がいくつかある[49]。

さらに筆者はこの NF-κB alternative 経路を介した IgE クラススイッチをリン酸化酵素 カルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼ II（CaMKII）が TRAF3 の K48 ユビキチン化を亢進することにより正に制御していることを明らかにした[46]。

HEK293T 細胞を用いた実験では CaMKII 遺伝子の濃度依存的に TRAF3 ユビキチン化が増加した。さらにこの反応をシグナル伝達分子 α4 が増強していることを明らかにしたがその増強はあまり強いものではなかった。これは内在性のα4 がすでに多く存在していたため、過剰発現では大きな変化が認められなかったためと考えられる。

VI.　おわりに

TRAF3 は他の TRAF 分子と異なる反応を示し、これまで謎に包まれた分子であった。しかし近年 TRAF3 が関与する活性化経路の新たな役割や重要性が次々と報告されている。

ユビキタスに発現する分子であり、まだ機能が解明されてない点も多々あるが特に B 細胞では生存や増殖の制御に重要である。筆者たちの樹立した細胞株 M12-TRAF3 でも培養液からドキシサイクリンを除去し、TRAF3 の発現を誘導すると増殖が緩やかになる。従来からよく研究されていた CD40 や BAFF 受容体の下流での役割や制御にも進展が認められる。2016 年に筆者たちが明らかにした TRAF3 の IgE クラススイッチへの制御も新しい知見である。

本稿では B 細胞における TRAF3 が関与する活性化経路を中心に論じたが、免疫系における自然免疫への制御や T 細胞受容体の下流での役割などでも注目が高まっている分子である。今後、新たな制御機構への関与と機能解明がますます進むことが期待される。

参考文献

1) Hacker, H., et al: Expanding TRAF function: TRAF3 as tri-faced immune regulator. Nature Reviews Immunology. 11: 457-468, 2011.
2) Zotti, T., et al: The seventh ring: exploring TRAF7 functions. Journal of Cellular Physiology. 227: 1280-1284, 2012.
3) Ha, H., et al: UNIT 11.9D TRAF-mediated TNFR-family signaling. Current Protocols in Immunology. 2009.
4) Mambetsariev, N., et al: Nuclear TRAF3 is a negative regulator of CREB in B cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 113: 1032-1037, 2016.
5) Hu, H. M., et al: A novel RING finger protein interacts with the cytoplasmic domain of CD40. Journal of Biological Chemistry. 269: 30069-30072, 1994.
6) Cheng, G., et al: Involvement of CRAF1, a relative of TRAF, in CD40 signaling. Science. 267: 1494-1498, 1995.
7) Xu, Y., et al: Targeted disruption of TRAF3 leads to postnatal lethality and defective T-dependent immune responses. Immunity. 5: 407-415, 1996.

8) Conley, M. E., et al: Hyper IgM syndrome associated with defective CD40-mediated B cell activation. Journal of Clinical Investigation. 94: 1404-1409, 1994.
9) Moynagh, P. N.: The NF-κB pathway. Journal of Cell Science. 118: 4389-4392, 2005.
10) Lin, W. W., et al: TRAF3, ubiquitination, and B-lymphocyte regulation. Immunological Reviews. 266: 46-55, 2015.
11) Xie, P., et al: Requirement for TRAF3 in signaling by LMP1, but not CD40, in B lymphocytes. Journal of Experimental Medicine. 199: 661-671, 2004.
12) Xie, P., et al: Tumor necrosis factor receptor associated factor 3 is a critical regulator of B cell homeostasis in secondary lymphoid organs. Immunity. 27: 253-267, 2007.
13) Gardam, S., et al: TRAF2 and TRAF3 signal adapters act cooperatively to control the maturation and survival signals delivered to B cells by the BAFF receptor. Immunity. 28: 391-401, 2008.
14) He, J. Q., et al: TRAF3 and its biological function. Advances in Experimental Medicine and Biology. 597: 48-59, 2007.
15) Liao, G., et al: Regulation of the NF-κB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. Journal of Biological Chemistry. 279: 26243-26250, 2004.
16) He, J. Q., et al: Rescue of TRAF3-null mice by p100 NF-kappa B deficiency. Journal of Experimental Medicine. 203: 2413-2418, 2006.
17) Sasaki, Y. et al: NIK overexpression amplifies, whereas ablation of its TRAF3-binding domain replaces BAFF:BAFF-R-mediated survival signals in B cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 105: 10883-10888, 2008.
18) Ni, C. Z., et al: Molecular basis for CD40 signaling mediated by TRAF3. Cell Biology. 97: 10395-10399, 2000.
19) Leo, E., et al: Differential Requirements for Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor Family Proteins in CD40-mediated Induction of NF-κB and Jun N-terminal Kinase Activation. Journal of Biological Chemistry. 274: 22414-22422, 1999.
20) Jabara, H., et al: The binding site for TRAF2 and TRAF3 but not for TRAF6 is essential for CD40-mediated immunoglobulin class switching. Immunity. 17: 265-276, 2002.
21) Hu, H., et al: OTUD7B controls non-canonical NF-κB activation through deubiquitination of TRAF3. Nature. 494: 371-374, 2013.
22) Sun, S. C.: The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. Nature reviews Immunology. 17: 545-558, 2017.
23) Mackay, F., et al: Cracking the BAFF code. Nature reviews Immunology. 9: 491-502, 2009.
24) Kirschning, C. J., et al: Human Toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. Journal of Experimental Medicine. 188: 2091-2097, 1998.
25) Oganesyan, G., et al: Critical role of TRAF3 in the TLR-dependent and independent antiviral response. Nature, 439: 208-211, 2006.
26) Hoebe, K., et al: TRAF3: a new component of the TLR-signaling apparatus. TRENDS in Molecular Medicine. 12: 187-189, 2006.
27) Tseng, P. H., et al: Different modes of ubiquitination of the adaptor TRAF3 selectively activate the expression of type I interferons and proinflammatory cytokines. Nature Immunology. 11: 70-75, 2010.
28) Zapata, J. M., et al: Lymphocyte-specific TRAF3 transgenic mice have enhanced humoral responses and develop plasmacytosis, autoimmunity, inflammation, and cancer. Blood. 113: 4595-4603, 2009.
29) Xie, P., et al: Enhanced TLR responses of TRAF3-deficient B lymphocytes. Journal of Leukocyte Biology. 90: 1149-1157, 2011.
30) Hildebrand, J. M., et al: Roles of tumor necrosis factor receptor associated factor 3 (TRAF3) and TRAF5 in immune cell functions. Immunological Reviews. 244: 55-74, 2011.

31) Xie, P.: TRAF molecules in cell signaling and in human disease. Journal of Molecular Signaling. 8: 7, 2013.
32) Moore, C. R., et al: Specific deletion of TRAF3 in B lymphocytes leads to B lymphoma development in mice. Leukemia. 26: 1122-1127, 2012.
33) Keats, J. J., et al: Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. Cancer Cell. 12: 131-144, 2007.
34) Annunziata, C. M., et al: Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. Cancer Cell. 12: 115-130, 2007.
35) Demchenko, Y. N., et al: Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma. Blood. 115: 3541-3552, 2010.
36) Braggio, E., et al: Identification of copy number abnormalities and inactivating mutations in two negative regulators of nuclear factor-kappaB signaling pathways in Waldenstrom's macroglobulinemia. Cancer Research. 69: 3579-3588, 2009.
37) Perez, D. R., et al: Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired TLR3 response and susceptibility to Herpes simplex encephalitis. Immunity. 33: 400-411, 2010.
38) Maverakis, E., et al: Glycans in the immune system and the altered glycan theory of autoimmunity: a critical review. Journal of Autoimmunity. 57: 1-13, 2015.)
39) Geha, R. S., et al: The regulation of immunoglobulin E Class-switch recombination. Nature Reviews Immunology. 3: 721-732, 2003.
40) Kawabe, T., et al: The Immune Responses in CD40-deficient mice: impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation. Immunity. 1: 167-178, 1994.
41) Jain, A., et al: Partial immune reconstitution of X-linked hyper IgM syndrome with recombinant CD40 ligand. Blood. 118: 3811-3817, 2011.
42) Goenka, S., et al: Transcriptional regulation by STAT6. Immunologic Research. 50: 87-96, 2011.
43) Jin, J., et al: The kinase TBK1 controls IgA class switching by negatively regulating noncanonical NF-κB signaling. Nature of Immunology. 13: 1101-1109, 2012.
44) Inui, S., et al: Molecular cloning of a cDNA clone encoding a phosphoprotein component related to the Ig receptor-mediated signal transduction. Journal of Immunology. 154: 2714-2723, 1995.
45) Inui, S., et al: BCR signal through alpha4 is involved in S6 kinase activation and required for B cell maturation including isotype switching and V region somatic hypermutation. International Immunology. 14: 177-187, 2002.
46) Tanabe, K., et al: IgE class switch recombination is regulated by CaMKII via NF-κB alternative pathway. Integrative Molecular Medicine. 3: 1-8, 2016.
47) 田邊 香野 et al: M12-Tet-Off pTRE2pur FLAG mTRAF3 細胞株の樹立. 熊本大学医学部保健学科 紀要. 第 9 号: 27-38, 2013.
48) Pene, J., et al: IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons γ and α and prostaglandin E2. Proceedings of the National Academy of Sciences. 85: 6880-6884, 1988.
49) Xu, Z.: Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond. Nature Reviews Immunology. 12: 512-531, 2012.