

[総説]

リンパ球における CaMKII の機能と役割

田 邊 香 野

The function and role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in lymphocytes

Kano TANABE

要旨

Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) はセリン・スレオニンキナーゼの一種でユビキタスに発現している。その機能は脳や心臓でよく知られている一方でそれ以外の細胞における CaMKII の機能や役割は発現の広さに反して明らかになっていないことが多い。本稿では免疫細胞のうち、獲得免疫に重要なリンパ球における CaMKII の機能を NK 細胞, T 細胞, B 細胞の順にその基本的性質と共に概説する。さらに筆者らが発見した B 細胞の IgE クラススイッチにおける CaMKII の制御機構も紹介する。

キーワード : CaMKII, リン酸化, リンパ球

1. はじめに

我々の細胞にはシグナル伝達に関与する様々なタンパクが存在しており、それらは翻訳後修飾を受けることで挙動を変化させ、特異的な反応を細胞内にもたらす。翻訳後修飾のうち、リン酸化もしくは脱リン酸化は重要な翻訳後修飾の一つであり、リン酸化の有無はそのタンパクの作用や局在などに変化を与え、あたかも機械のスイッチのオン・オフのような役割を果たす¹⁾。リン酸基を付加する酵素はキナーゼと呼ばれ、Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) はユビキタスに発現するキナーゼの一種である。CaMKII は特に脳における機能がよく分かっており、記憶に重要であることが知られている²⁾。一方で CaMKII の機能や役割は発現の広さに反して明らかになっていないことが多い。脳における機能のほかに心臓における役割は多くの知見が認められてきているがそれ以外の報告は決して多いとは言えない。本稿ではリンパ球に注目

し、これまでに報告されているリンパ球における CaMKII の機能を説明するとともに、筆者らが明らかにした B 細胞における CaMKII の機能の一部を紹介する。

2. タンパクのリン酸化

真核生物におけるタンパクのリン酸化は重要な翻訳後修飾の一つである。タンパクのアミノ酸残基のうち、セリン残基、スレオニン残基、チロシン残基のヒドロキシル基に ATP のリン酸基を移動させ、付加させることで生じる。タンパクのリン酸化もしくは脱リン酸化はタンパクの合成や多くの酵素や受容体の活性制御をはじめ、異なるタンパク同士の相互作用や細胞分裂、細胞の分化、アポトーシスなど実に多岐に影響を与える^{1), 3)}。細胞内のタンパクのうち1/3以上は何らかのリン酸化を受けるといわれており、リン酸化を受ける各残基の内訳はセリンが 86.4%, スレオニンが 11.8%, チロシンが 1.8% とほとんどがセリン / スレオニン系のリン酸化となって

所属

熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科
責任著者 : tanabe-ka@kumamoto-hsu.ac.jp

いる⁴⁾。

タンパクのリン酸化もしくは脱リン酸化は可逆的な反応で、リン酸基を付加する酵素をキナーゼ（プロテインキナーゼ）、リン酸基を取り除く酵素をホスファターゼ（プロテインホスファターゼ）と呼ぶ。ヒトゲノムには500以上のキナーゼがコードされていることが分かっており、ヒトゲノムの2%程度を占めるともいわれ、我々の身体におけるキナーゼの重要性がうかがえる⁵⁾。キナーゼは基質となるアミノ酸残基からチロシンキナーゼとセリン・スレオニンキナーゼに分類され、いずれも細胞質や核内に分布し機能している。また一部のチロシンキナーゼによるリン酸化はセリン・スレオニンキナーゼによるリン酸化と比較し、その割合は少ないが細胞分裂や遊走、生存など重要な機能を担っているものが多い⁶⁾。代表的なチロシンキナーゼに Janus kinase (JAK), ABL などがあり、それぞれ細胞質と核で機能する。また受容体型チロシンキナーゼ (RTKs) の代表的な分子としてインスリン受容体がある。一方、セリン・スレオニンキナーゼは種類が多く、代表的なものに Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases (CaMKII) や mitogen-activated protein kinase (MAPK), Protein kinase A (PKA), Protein kinase C (PKC) などが含まれており、転写因子や細胞周期制御因子、その他様々な細胞質や核に影響を与える分子を基質とする。これらキナーゼの異常は白血病を始めとし、疾患と深いかわりがあることが知られている⁷⁾。また、近年ではキナーゼ阻害薬が抗がん剤としても使用されており、その作用メカニズムの解明は疾患治療にも応用されている⁸⁾。

一方、これらキナーゼが付加したリン酸基を外すホスファターゼはキナーゼよりも種類が少なく、ヒトゲノムに約200程度しか含まれていない⁹⁾。ホスファターゼもキナーゼ同様にその基質の種類からセリン・スレオニンホスファターゼとチロシンホスファターゼに分けられる。セリン・スレオニンホスファターゼはさらに phosphoprotein phosphatase (PPP) ファミリーと metallo-dependent protein phosphatase (PPM) ファミリーに分けられ、前者には PP1 や PP2A, PP2B, PP4, PP5, PP6, PP7 が、後者には PP2C が含まれる^{10), 11)}。ホスファターゼはキナーゼと比較するとその知見は多くない。しかし、

細胞周期や転写、翻訳、細胞接着など基本的な細胞機能の制御や免疫系における重要な作用も明らかとなっている。

3. CaMKII とは

Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) はセリン・スレオニンキナーゼの一種で、CaMKII α , CaMKII β , CaMKII γ , CaMKII δ のアイソフォームが存在する¹²⁾。いずれのアイソフォームも細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇に伴い、 Ca^{2+} とカルモジュリン (CaM) が結合した複合体 (Ca^{2+} /CaM) が CaMKII と結合することで活性化される^{12) -15)}。CaMKII は多量体で存在する分子で、キナーゼ活性を有する触媒ドメインと CaMKII の活性化を調節する調節部位、多量体を形成するために必要な会合ドメインで構成された分子がロゼット状の6量体を取り、それらが上下2つ重なったような12量体構造をとっている (図1)。不活性化状態では触媒ドメインは折りたたまれたような形を取り、この状

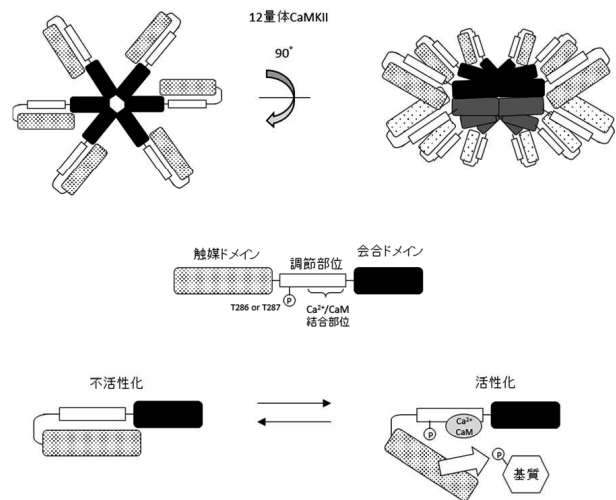


図1. CaMKII の活性化と構造

CaMKII は触媒ドメイン、調節部位、会合ドメインから構成された分子がロゼット状の6量体を取り、それらが上下2つ重なったような12量体構造をとっている。調節部位には Ca^{2+} /CaM 結合部位と自己リン酸化サイト (T286もしくは T287) が存在する。不活性化の状態では分子が折りたたまれたような構造を取り、基質をリン酸化することができない。 Ca^{2+} /CaM が結合すると構造が変化し、自己リン酸化が起きるとともに基質をリン酸化できるようになる。

態では基質をリン酸化できない。Ca²⁺/CaM が調節部位に結合すると立体構造が変化し、活性部位が露出する。これにより ATP 存在下で CaMKII α の調節ドメインにある286番目のスレオニン残基 (CaMKII $\beta/\gamma/\delta$ は287番目のスレオニン残基) を自己リン酸化するとともに、基質タンパクをリン酸化することが可能となる。この自己リン酸化は CaMKII の活性化を維持するのに重要で、Ca²⁺/CaM が遊離した後も一定時間その活性が維持される。この自己リン酸化は PP1 や PP2A などのホスファターゼにより除去されることが知られている¹⁶⁾。

CaMKII はアイソフォームにより発現細胞種に差があり、CaMKII α 、CaMKII β は特に脳に多く発現しているが CaMKII γ 、CaMKII δ はよりユビキタスに発現している¹⁷⁾。発現する細胞の種類により様々な機能を発揮し、細胞の分裂や分化、心臓の収縮や神経の可塑性など多岐にわたっているがすべての細胞での機能が分かっているわけではない。

最も研究が進んでいる CaMKII の機能は中枢神経系における役割である。CaMKII は脳に多く発現し、特に海馬などでの発現量が多い。脳の総タンパクの約2%を占めているとも言われており、最も多く発現しているキナーゼである^{14)、18)}。脳におけるシナプスの可塑性は記憶に重要な反応で、このうちシグナルの刺激によりシナプスが持続的に増大する反応を長期増強 (LTP) とよぶ。CaMKII の活性はこの LTP 形成に重要で CaMKII α の T286A ミュータントでは LTP や空間的な学習が阻害されることが広く知られている^{19)、20)}。その他、神経伝達物質の合成や分泌、イオンチャネルの制御など、様々な作用を担い、CaMKII は脳において非常に重要なキナーゼであることが分かる^{15)、21)}。

また CaMKII は心臓において、過剰な活性を示すと不整脈や心不全に重要な作用を示すことが知られている²²⁾⁻²⁴⁾。CaMKII の恒常的な活性化は心筋細胞のリモデリングを誘導し、最終的に不整脈を誘導するような変化をもたらす。心臓における CaMKII の活性化は特にアドレナリン β 受容体の刺激によるもので²⁵⁾、心臓肥大や心筋症の進展に影響を与える²⁶⁾。その他、様々な細胞種で CaMKII の発現は確認されているが上記のような脳や心臓以外ではまだ十分な知見は揃っていない。リンパ球においても CaMKII の発現は確認されているがやはりまだ全貌が明らかになるのには程遠い。リンパ球

とは白血球の一種で自然免疫を担う NK 細胞と獲得免疫を担う T 細胞と B 細胞が含まれる。それぞれいくつか報告のある CaMKII の機能と役割を概説する。

4. NK 細胞と CaMKII

NK 細胞は1970年代に発見された自然免疫を担うリンパ球の一つで^{27)、28)}、ウイルス感染細胞や細胞内寄生性細菌感染細胞、腫瘍細胞の排除に関与している。末梢血のリンパ球のうち、5~15%を占め、T 細胞や B 細胞のような抗原特異的攻撃は行わない。そのため NK 細胞がどのようにして正常細胞とそうではない細胞を区別し、攻撃するかは長い間謎であった。それから NK 細胞は活性化受容体と抑制性受容体と呼ばれる受容体群により、総合的に制御されていることが明らかとなった²⁹⁾。活性化受容体はストレス誘導性タンパクやウイルス、腫瘍細胞に関連する分子を認識し、標的細胞のアポトーシスを誘導する。一方、抑制性受容体は MHC クラス I を認識する受容体で、MHC クラス I を発現している細胞はこの受容体に結合することができるため、NK 細胞からの攻撃を回避することが出来る。

NK 細胞では CaMKII の機能報告は多くないが、自己樹状細胞を攻撃する場合に CaMKII 活性が重要となることが報告されている³⁰⁾。NK 細胞はこれまでにウイルス感染細胞のアポトーシス誘導の他に未熟な樹状細胞の排除に関係していることが報告されているがそのメカニズムは良く分かっていなかった³¹⁾。しかし CaMKII を阻害すると NK 細胞のパフォーマンスが抑制されること、樹状細胞の細胞溶解が阻止されることから CaMKII がこの制御機構に重要な分子であることが明らかとなった。この制御機構において NK 細胞に発現する接着分子 LFA-1 は CaMKII の活性化に重要で、樹状細胞との結合により上昇する CaMKII 活性化は抗 LFA-1 抗体によって阻害されることが示されている。

5. T 細胞と CaMKII

T 細胞は末梢血中に存在するリンパ球のうち70%以上を占め、獲得免疫の中心的役割を担う。NK 細胞や B 細胞と比べて非常に種類が多く、その機能も多岐にわたる³²⁾。T 細胞はまず大きく CD4⁺T 細

胞と CD8⁺T 細胞に分けられ、それぞれ CD4⁺T 細胞は MHC クラス II に結合したペプチドを、CD8⁺T 細胞は MHC クラス I に結合したペプチドを認識するなど、異なった由来の抗原を認識することができる。CD8⁺T 細胞は活性化すると細胞傷害性 T 細胞へと分化するが CD4⁺T 細胞はその機能からヘルパー T 細胞と制御性 T 細胞に分けられる。さらにヘルパー T 細胞は分泌するサイトカインにより細分化される。しかしいずれの T 細胞も T 細胞受容体 (TCR) を介して抗原を認識する点は共通している。T 細胞受容体自体は細胞質尾部が非常に短く、それ自身だけでは細胞内にシグナルは伝わらない。T 細胞受容体は CD3 複合体と共に T 細胞受容体複合体を形成している。CD3 の細胞質尾部には Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs (ITAM) が存在し、抗原の認識によりチロシン残基のリン酸化が起こり、T 細胞の活性化を誘導する。T 細胞受容体の下流では様々な共刺激シグナルに応じた分子が活性化し、細胞増殖や分化をはじめ、種々のサイトカイン産生などが誘導される。

T 細胞のシグナル伝達において CaMKII は CARMA1 が制御する Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) の活性化経路において重要な働きをしている³³⁾。まず NF- κ B について概説するが NF- κ B は転写因子の一種で、様々な細胞で広く発現している³⁴⁾。NF- κ B ファミリーには NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、Rel-A、Rel-B、c-Rel が存在し、これらがヘテロダイマーもしくはホモダイマーを形成し、転写因子として機能している。NF- κ B は B 細胞が活性化した際に免疫グロブリンの軽鎖エンハンサー領域に結合する転写因子として発見された³⁵⁾。NF- κ B はその発現する細胞種により様々な機能を発揮するが免疫系において非常に重要な転写因子である。

NF- κ B の活性化経路は大きく2つに分けられ、Rel-A、c-Rel、NF- κ B1 (p105/p50) から構成されるダイマーが核へ移行する Classical 経路と Rel-B、NF- κ B2 (p100/p52) から構成されるダイマーが核へ移行する Alternative 経路がある。

Classical 経路は主に Tumor Necrosis Factor (TNF) 受容体や IL-1 受容体の下流で活性化する。未活性化の状態では Classical 経路を担う p50/Rel-A は Inhibitor κ B (I κ B) により補足され、核移行を阻止されている。リガンドの結合により活

性化すると、I κ B kinase (IKK) 複合体 (IKK α : IKK β : NEMO) が活性化し、I κ B をリン酸化する。これにより I κ B の K48 ユビキチン化が誘導され、プロテアソーム系で分解される。さらに I κ B の捕捉から遊離した p50/Rel-A が核へと移行し、転写因子として作用する。Classical 経路はその活性化のきっかけとなる刺激により IKK 複合体の活性化を誘導する分子は異なるが、いずれも IKK 複合体の活性化を誘導する点で共通する。例えば TNF 受容体の下流では TRAF2 と receptor interacting protein kinase 1 (RIP1) が IL-1 受容体の下流では MyD88 と TNF receptor associated factor (TRAF) 6 が重要な役割を果たす³⁶⁾。

一方、Alternative 経路は主に CD40 や LT β 受容体の下流で活性化する。未活性化の状態では TRAF 3 が NF- κ B-inducing kinase (NIK) を捕捉し、TRAF2 と結合した cIAP1/2 に近接させることで NIK を K48 ユビキチン化させ、プロテアソーム系で分解することにより NIK を低濃度に維持している。リガンドの結合により活性化すると、受容体に TRAF2 : cIAP1/2 : TRAF3 複合体がリクルートされ、TRAF2 が cIAP1/2 を K63 ユビキチン化する。すると cIAP1/2 は標的を NIK から TRAF3 に変え、TRAF3 を K48 ユビキチン化することで分解する。これにより NIK の分解が阻止され、さらに新たに合成される NIK と相まって、細胞質内の NIK 濃度が上昇する。これにより NIK は IKK α をリン酸化し、活性化させる。活性化した IKK α は NF- κ B2 である p100 をリン酸化し、部分分解を誘導することで p52 へと変化させる。これにより、p52/RelB は核へと移行し、転写因子として機能する³⁷⁾。

T 細胞受容体の下流では NF- κ B の Classical 経路が活性化するが、ここでは IKK 複合体の活性化に CARMA1:Bcl10:MALT1 (CBM) 複合体を介した活性化経路をが関与する³⁸⁾⁻⁴⁰⁾。CaMKII はこの CARMA1 の 109 番目のセリン残基 (S109) をリン酸化することで CARMA1 と Bcl10 の結合を促進し、NF- κ B 活性化を亢進していることが示された⁴¹⁾。実際に、CaMKII 阻害剤で処理すると抗 CD3 抗体で刺激した際の T 細胞では NF- κ B の活性化が抑制される。また S109A ミュータントを作成すると CaMKII によるリン酸化が抑制され、NF- κ B の活性化が抑制される。また S109 のリン酸化を模した S109D ミュータント CARMA1 では Bcl10 との結合

が増強することが示されている。またその後、CaMKIIがBcl10の138番目セリン残基(S138)のリン酸化を担っていることも報告された^{42), 43)}。

その他、恒常的に活性化したCaMKII γ BはJerkat T細胞におけるIL-2とIL-4プロモーター活性を阻止すること^{44), 45)}、CaMKII γ Bの活性化フォームを導入したマウスではメモリーT細胞の分化を促進すること⁴⁶⁾、CD8⁺T細胞の生存や細胞傷害作用、再刺激に対する反応にCaMKIIが重要な役割を担っているということが報告がされている⁴⁷⁾。

6. B細胞とCaMKII

B細胞は我々の身体で唯一抗体を産生できる細胞で、末梢血のリンパ球のうち約20%程度を占める。B細胞はB細胞受容体(BCR)で直接抗原を認識することができ、その抗原はタンパク抗原のみならず糖鎖や脂質、核酸などT細胞とは異なり様々な分子が抗原となりうる⁴⁸⁾。B細胞受容体は膜型免疫グロブリンであり、T細胞受容体と同様に細胞質尾部が非常に短いため、それ自身では細胞内にはシグナルは伝えることができない。B細胞受容体の場合、Ig α と Ig β が会合し、B細胞受容体複合体を形成している。Ig α と Ig β の細胞質尾部にはITAMが存在し、下流へシグナルを伝えるのに寄与している。B細胞受容体の下流ではやはり様々な共刺激シグナルにより制御された多くの転写因子の活性を認める。NF- κ Bの活性化も認められ、T細胞同様にCBM複合体を介した活性化を認めるが⁴⁹⁾、CaMKIIによるCARMA1のリン酸化がB細胞でも同様に行われているかどうかの報告はまだない。

B細胞ではこれまで、抗IgM刺激による転写因子Ets-1のリン酸化をCaMKIIが行っていること⁵⁰⁾、未熟なB細胞であるpro/pre B細胞のアポトーシスにCaMKIIが関与していることが報告されている⁵¹⁾。さらにBAFF受容体下流で誘導されるB細胞の生存にもCaMKIIが関与しているという報告⁵²⁾もあるが、やはり他のリンパ球同様にCaMKIIの機能や役割に対する知見は多くない。

筆者らはこれまでにB細胞のIgEクラススイッチにCaMKIIが関与することを報告してきた⁵³⁾。B細胞が産生する抗体にはIgM、IgD、IgG、IgE、IgAの5種類のクラスがあり、さらにIgGには4つのサブクラス(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)がIgAには2つのサブクラス(IgA1、IgA2)が存在

する⁵⁴⁾。これらのクラスやサブクラスは抗体分子のH鎖により規定される。抗体のH鎖は抗原を認識する可変領域と抗体の機能を規定する定常領域(CH)に分けられる。これは第14染色体長腕(14q32)にコードされており、可変領域を構成するVariableセグメント(V)とDiversityセグメント(D)、Joiningセグメント(J)からなるVDJ領域の下流には定常領域を指定する配列がコードされている。定常領域には各クラスをコードする配列がすべて存在しており、すべてのクラスごとに上流からI領域、Switch(S)領域、Constant(C)領域がセットとなり配置されている(ただしIgDをコードするC δ だけは特異的なI領域とS領域が存在しない)。B細胞はこれらのクラスやサブクラスの抗体をなんの制約もなしに産生することはできない。B細胞が産生する抗体のクラスはVDJ領域の直下に位置するCHにコードされる分子が転写・翻訳されるため、ナイーブB細胞ではVDJ直下にC μ 、C δ 、C γ 3、C γ 1、C α 1、C γ 2、C γ 4、C ϵ 、C α 2の順に並ぶことから、IgMとIgD以外を産生することはできない(IgMとIgDは他のクラスと異なり、一気に転写されたのち、alternative splicingによりいずれの分子を産生するか決まるため、ナイーブB細胞は膜型のIgMとIgDのいずれも合成することができる⁵⁵⁾)。そこでB細胞は異なるクラスの抗体を産生する必要がある場合、クラススイッチと呼ばれる不可逆的な遺伝子再編成を行う必要がある。クラススイッチはCD40Lと特定のサイトカインによる共刺激によって誘導され、サイトカインの種類によりどのクラスにクラススイッチするかが決定する。クラススイッチが誘導されるとC μ と目的のクラスのC領域上流の特異的S領域の二本鎖DNAにそれぞれ相補的な1本鎖RNAであるgermline transcription(GLT)が合成される。これにより一時的にS領域ではDNA:RNAハイブリットの配列が生じるとともに1本鎖DNAが現れる。この1本鎖DNAを認識したactivation-induced cytidine deaminase(AID)によりCがUへと変換されると、それをきっかけにDNA配列にニックが生じ、最終的に両GLTに挟まれた領域が除去される。この一連の反応をクラススイッチと呼ぶ。これにより、VDJ領域直下に目的のクラスのC領域が配置されることで、そのB細胞では異なるクラスの抗体が産生可能となる。ただしクラススイッチはDNA配

列を一部除去することで完了する反応であるため、クラススイッチ後はIgMを始め、除去された配列内にコードされたクラスの抗体を作ることは不可能である。

筆者らはこのクラススイッチの反応のうち、I型アレルギー反応に重要なIgEへのクラススイッチにCaMKIIが関与することを明らかにしてきた(図2)。

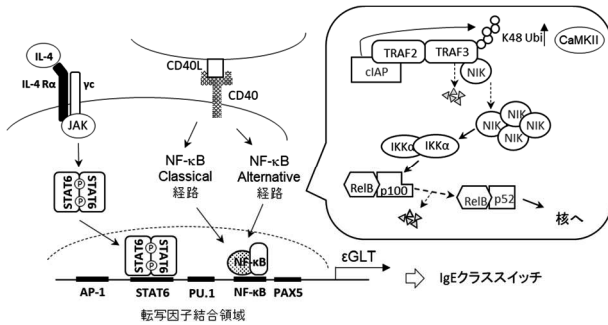


図2. IgE クラススイッチにおけるCaMKIIの関与

IgE クラススイッチでは転写因子STAT6とNF- κ Bの活性化が起き、IgEをコードするS領域に特異的な ϵ GLT合成を誘導する。この時、NF- κ Bの活性化はClassical経路、Alternative経路ともに活性化するがCaMKIIはTRAF3のK48ユビキチン化(K48 Ubi)亢進に関与することでNF- κ B Alternative経路の活性化を誘導し、IgEクラススイッチに関与する。

IgEクラススイッチはIL-4とCD40Lの刺激で誘導されることが知られており、転写因子STAT6とNF- κ Bの活性化が重要である。しかしNF- κ Bに関してはその役割や制御機構などよく分かっていなかった。筆者らはまずマウスB細胞株M12をIL-4と抗CD40抗体で刺激し、IgEクラススイッチを誘導した状態でCaMKII阻害剤であるKN-93処理を行ったときのIgEクラススイッチへの影響を調べた。するとIgEクラススイッチの指標である ϵ GLTが抑制されることを見出した。この反応はマウス脾臓B細胞でも同様の反応を示した。さらにKN-93はIL-4と抗CD40抗体で刺激したB細胞のNF- κ B alternative経路のみを抑制することが分かった。これはNF- κ B alternative経路の抑制分子であるTRAF3分子のユビキチン化をCaMKIIが促進することで活性化を促進しているためだと考えられる。これらの結果からCaMKIIはNF- κ B alternative経路を活性化し、IgEクラススイッチを亢進してい

ることが示唆された。

7. おわりに

CaMKIIは約50年前に発見されてから『記憶分子』と呼ばれるほど、脳における機能が詳細に研究されてきた。近年は不整脈や心不全などにおける知見も多く蓄積されてきているがそれ以外の細胞における機能は未だ不明な点が多い。今回、リンパ球に焦点を当ててCaMKIIの機能や役割について概説した。いずれも知見はまだ多くないが生体防御において重要な役割を担っていることが伺える。CaMKIIの活性化促進や抑制はアルツハイマー治療や不整脈の治療に応用できる可能性を示唆する研究結果は多く出ているが、まだ分子治療薬としては実現可能とはなっていない。今後、リンパ球におけるCaMKIIのさらなる知見を明らかにすることは新たな免疫疾患の治療薬や疾患メカニズムの解明、またCaMKIIが関連する他の疾患に対する分子標的薬が承認された場合の副作用の予測を含め、非常に重要になってくると考えられ、さらなる発展が望まれる。

Reference

- 1) Ardito F, Giuliani M, Perrone D, et al. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). *Int J Mol Med* 40: 271-280, 2017.
- 2) Griffith LC. Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II: An Unforgettable Kinase. *J Neurosci* 24: 8391-8393, 2004.
- 3) Hubbard MJ, Cohen P. On target with a new mechanism for the regulation of protein phosphorylation. *Trends Biochem Sci* 18: 172-177, 1993.
- 4) Olsen JV, Blagoev B, Gnani F, et al. Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. *Cell* 127: 635-648, 2006.
- 5) Manning G, Whyte DB, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 298: 1912-1934, 2002.
- 6) Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 411: 355-365, 2001.

- 7) Lahiry P, Torkamani A, Schork NJ, et al. Kinase mutations in human disease: interpreting genotype – phenotype relationships. *Nat Rev Genet* 11: 60-74, 2010.
- 8) Fabian MA, Biggs III WH, Lockhart DJ. A small molecule – kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 23: 329-336, 2005.
- 9) Sacco F, Perfetto L, Castagnoli L, et al. The human phosphatase interactome: An intricate family portrait. *FEBS Lett* 586: 2732-2739, 2012.
- 10) Johnson LN. The regulation of protein phosphorylation. *Biochem Soc Trans* 37: 627-641, 2009.
- 11) Shi Y. Serine/threonine phosphatases: Mechanism through structure. *Cell* 139: 468-484, 2009.
- 12) Zalcman G, Federman N, Romano A. CaMKII Isoforms in Learning and Memory: Localization and Function. *Front Mol Neurosci* 11: 455, 2018.
- 13) Hanson PI, Kapiloff MS, Lou LL, et al. Expression of a multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase and mutational analysis of its autoregulation. *Neuron* 3: 59-70, 1989.
- 14) Hanson PI, Meyer T, Stryer L, et al. Dual role of calmodulin in autophosphorylation of multifunctional CaM kinase may underlie decoding of calcium signals. *Neuron* 12: 943-956, 1994.
- 15) Hudmon A, Schulman H. Neuronal CA²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem* 71: 473-510, 2002.
- 16) Stack S, Barban MA, Wadzinski BE, et al. Differential inactivation of postsynaptic density-associated and soluble Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II by protein phosphatases 1 and 2A. *J Neurochem* 68: 2119-2128, 1997.
- 17) Braun AP, Schulman H. The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. *Annu Rev Physiol* 57: 417-445, 1995.
- 18) Erondy NE, Kennedy MB. Regional distribution of type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in rat brain. *J Neurosci* 5: 3270-3277, 1985.
- 19) Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, et al. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257: 206-211, 1992.
- 20) Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, et al. Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science* 279: 870-873, 1998.
- 21) Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 3: 175-190, 2002.
- 22) Swaminathan PD, Purohit A, Hund TJ, et al. Calmodulin-dependent protein kinase II: linking heart failure and arrhythmias. *Circ Res* 110: 1661-1677, 2012.
- 23) Rokita AG, Anderson ME. New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) . *Circulation* 126: 2125-2139, 2012.
- 24) Beckendorf J, van den Hoogenhof MMG, Baks J. Physiological and unappreciated roles of CaMKII in the heart. *Basic Res Cardiol* 113: 29, 2018.
- 25) Erickson JR, Patel R, Ferguson A, et al. Fluorescence resonance energy transfer-based sensor Camui provides new insight into mechanisms of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activation in intact cardiomyocytes. *Circ Res* 109: 729-738, 2011.
- 26) Zhang T, Maier LS, Dalton ND, et al. The deltaC isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ Res* 92: 912-919, 2003.
- 27) Kiessling R, Petronyi G, Kärre K, et al. Killer cells: a functional comparison between natural, immune T-cell and antibody-dependent in vitro systems. *J Exp Med* 143:

- 772-780, 1976.
- 28) Herberman RB, Bartram S, Haskill JS, et al. Fc receptors on mouse effector cells mediating natural cytotoxicity against tumor cells. *J Immunol* 119: 322-326, 1977.
 - 29) Sivori S, Vacca P, Del Zotto G, et al. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell Mol Immunol* 16: 430-441, 2019.
 - 30) Poggi A, Carosio R, Spaggiari GM, et al. NK cell activation by dendritic cells is dependent on LFA-1-mediated induction of calcium-calmodulin kinase II: inhibition by HIV-1 Tat C-terminal domain. *J Immunol* 168: 95-101, 2002.
 - 31) Wilson JL, Heffler LC, Charo J, et al. Targeting of human dendritic cells by autologous NK cells. *J Immunol* 163: 6365-6370, 1999.
 - 32) Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity* 48: 202-213, 2018.
 - 33) Thome M, Charton JE, Pelzer C, et al. Antigen receptor signaling to NF-kappaB via CARMA1, BCL10, and MALT1. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a003004, 2010.
 - 34) Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell* 168: 37-57, 2017.
 - 35) Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 46: 705-716, 1986.
 - 36) Shi JH, Sun SC. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor Regulation of Nuclear Factor κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Front Immunol* 9: 1849, 2018.
 - 37) Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 17: 545-558, 2017.
 - 38) Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell* 132: 344-362, 2008.
 - 39) Blonska M, Lin X. NF- κ B signaling pathways regulated by CARMA family of scaffold proteins. *Cell Res* 21: 55-70, 2011.
 - 40) Hayden MS, Ghosh S. NF-kB, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 26: 203-234, 2012.
 - 41) Ishiguro K, Green T, Rapley J, et al. Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Is a Modulator of CARMA1-Mediated NF- κ B Activation. *Mol Cell Biol* 26: 5497-5508, 2006.
 - 42) Ishiguro K, Ando T, Goto H, et al. Bcl10 is phosphorylated on Ser138 by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Mol Immunol* 44: 2095-2100, 2007.
 - 43) Oruganti SR, Edin S, Grundström C, et al. CaMKII targets Bcl10 in T-cell receptor induced activation of NF- κ B. *Mol Immunol* 48: 1448-1460, 2011.
 - 44) Nghiem P, Ollick T, Gardner P, et al. Interleukin-2 transcriptional block by multifunctional Ca²⁺/calmodulin kinase. *Nature* 371: 347-350, 1994.
 - 45) Hama N, Paliogianni F, Fessler BJ, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II downregulates both calcineurin and protein kinase C-mediated pathways for cytokine gene transcription in human T cells. *J Exp Med* 181: 1217-1222, 1995.
 - 46) Bui JD, Calbo K, Hayden-Martinez LP, et al. A role for CaMKII in T cell memory. *Cell* 100: 457-467, 2000.
 - 47) Lin MY, Zal T, Ch'en IL, et al. A pivotal role for the multifunctional calcium/ calmodulin-dependent protein kinase II in T cells: from activation to unresponsiveness. *J Immunol* 174: 5583-5592, 2005.
 - 48) Yam-Puc JC, Zhang L, Zhang Y, et al. Role of B-cell receptors for B-cell development and antigen-induced differentiation. *F1000Res* 7: 429, 2018.
 - 49) Thys A, Douanne T, Bidère N. Post-translational Modifications of the CARMA1-BCL10-MALT1 Complex in Lymphocytes and Activated B-Cell Like Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* 8: 498,

- 2018.
- 50) Valentine MA, Czernik AJ, Rachie N, et al. Anti-immunoglobulin M activates nuclear calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in human B lymphocytes. *J Exp Med* 182: 1943-1949, 1995.
- 51) Bissonnette SL, Haas A, Mann KK, et al. The role of CaMKII in calcium-activated death pathways in bone marrow B cells. *Toxicol Sci* 118: 108-118, 2010.
- 52) Liang D, Zeng Q, Xu Z, et al. BAFF activates Erk1/2 promoting cell proliferation and survival by Ca²⁺-CaMKII-dependent inhibition of PP2A in normal and neoplastic B-lymphoid cells. *Biochem Pharmacol* 87: 332-343, 2014.
- 53) Tanabe K, Goto A, Maeda A, et al. IgE class switch recombination is regulated by CaMKII via NF- κ B alternative pathway. *Integr Mol Med* 3: 1-8, 2016.
- 54) Xu Z, Zan H, Pone EJ, et al. Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond. *Nat Rev Immunol* 12: 517-531, 2012.
- 55) Geisberger R, Lamers M, Achatz G. The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology* 118: 429-437, 2006.

(令和2年11月26日受理)

The function and role of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II in lymphocytes

Kano TANABE

Abstract

Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) is a serine/threonine-specific phosphokinase and is expressed as a ubiquitous protein. CaMKII is known as an important kinase in brain and heart. However, functions of CaMKII in other cell types are not well-understood. Here, we review the known mechanisms and functions of CaMKII in lymphocytes and state the role of CaMKII in the regulation of IgE class switch recombination.