

肥満細胞において PYPAF-1 は遅発的 PGD₂ 産生を抑制する

○上野 紀子¹, 村上 誠¹, 矢ノ下 玲¹, 渥美 洋平¹, 武富 芳隆¹, 永井 博弐², 工藤 一郎¹ (¹昭和大薬,²岐阜薬大)

【目的】 複数の遺伝性炎症疾患の原因遺伝子である PYPAF-1 は、PYRIN、NBS、LRR 各ドメインを有する NOD ファミリーに属し、血球系細胞に発現が認められている。我々は最近、未熟なマウス骨髄由来培養細胞 (BMMC) を SCF 存在下 Swiss 3T3 線維芽細胞と共培養することにより結合組織型肥満細胞 (CTMC) 様細胞へと分化成熟させると、PYPAF-1 の発現が誘導されることを見出した。本研究では、アレルギー応答のエフェクター細胞である肥満細胞における PYPAF-1 の発現と機能的役割について解析を行った。 **【方法と結果】** (1) PYPAF-1 の発現解析：マウス BMMC を IgE/抗原、あるいは遅発応答を誘導する刺激である IL-1 β +IL-10+SCF で処理すると、PYPAF-1 の一過的な発現誘導が見られた。また、実験アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて PYPAF-1 の発現上昇が認められた。(2) PYPAF-1 の機能解析：アデノウイルス発現系を用いて BMMC に PYPAF-1 を過剰発現させ、その機能を解析した結果、IL-1 β +IL-10+SCF 刺激に伴う COX-2 の発現誘導及び、それに伴う遅発的 PGD₂ 産生が有意に抑制された。一方、即時的 PGD₂ 産生や脱顆粒応答は PYPAF-1 過剰発現の影響を受けなかった。更に PYPAF-1 の発現に伴い、I κ B の分解とその上流の I κ B キナーゼのリン酸化が共に抑制されたことから、NF κ B の活性化が PYPAF-1 により抑制されることが示唆された。

【考察】 最近 PYPAF-1 類縁タンパクが炎症応答を制御する機能を示唆する知見が蓄積してきている。本研究の結果は、肥満細胞の関わる炎症性アレルギー疾患において、PYPAF-1 が NF κ B の活性化抑制を介して COX-2 の発現誘導を負に制御することにより、肥満細胞の持続的活性化を沈静化に向かわせる役割を担うことを示唆している。