

I型アレルギーと小胞体ストレス応答経路との関連性の解析

○轟 研一¹, 細井 徹¹, 三野 恵実¹, 吉井 美智子¹, 小澤 光一郎¹(¹広島大院医歯薬)

【目的】「小胞体ストレス」とは細胞内外からのストレスにより小胞体内腔に折りたたみ不良のタンパク質が蓄積、凝集する状態をいう。この状態を細胞が感知すると、小胞体ストレス応答 (Unfolded protein response ; UPR) を作動させ、ストレスから回避しようとする。一方、免疫グロブリンを産生する形質細胞は、UPR を積極的に活用して多量の抗体分子を分泌するとの報告もなされている。そこで今回は I 型アレルギーと UPR の関連性を解析し、新規治療標的の可能性を検討した。

【方法】マスト細胞のモデルである RBL-2H3 細胞に IgE 刺激を行い、UPR のセンサータンパク質の発現の変化、mRNA 発現の変化を解析した。また、UPR を活性化する salubrinal を用いて抗原-抗体刺激による脱顆粒に対する影響を解析した。

【結果および考察】RBL-2H3 細胞では、UPR のうち分子シャペロン誘導経路は IgE 刺激による影響を受けなかった。そこで次に、UPR のもう一つの主要な経路である PERK-eIF2 α -CHOP 経路の検討を行った。その結果、RBL-2H3 細胞では定常状態において CHOP が恒常的に発現していることが明らかとなり、さらに、それは IgE 刺激で抑制されることが明らかとなった。IgE 刺激によるこの抑制がアレルギー反応に重要であるのではないかと考え、CHOP の上流のセンサータンパク質である eIF2 α のリン酸化を増加させ、活性化する薬物である salubrinal を用いて抗原-抗体刺激による脱顆粒反応への影響を検討した。その結果、salubrinal が低濃度で脱顆粒を抑制することが明らかとなった。また、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用やメディエーター遊離抑制作用を併せ持つ既存の抗アレルギー薬の epinastine との併用により、相加的抑制効果が得られたことから、salubrinal が UPR という新しい作用点を持つ抗アレルギー薬としての可能性が示唆された。