

講演番号：2B05a07

講演日時：3月16日 10:16～ 共通講義棟南 B05 会場

吉草酸-GPR109a 経路はエイコサノイドの産生を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する  
Valerate-Gpr109a axis suppresses mast cell-mediated allergic responses by upregulating  
eicosanoid production.

○藤垣 泉<sup>1</sup>、笠倉 和巳<sup>1</sup>、久保 允人<sup>2</sup>、八代 拓也<sup>1</sup>、西山 千春<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東理大基工、<sup>2</sup>東理大生命研)

○Izumi FUJIGAKI<sup>1</sup>, Kazumi KASAKURA<sup>1</sup>, Masato KUBO<sup>2</sup>, Takuya YASHIRO<sup>1</sup>, Chiharu NISHIYAMA<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Dept. of Biol. Sci. Technol., Tokyo Univ. of Sci., <sup>2</sup>Research Institute for Biomedical Science, Tokyo Univ. of Sci.)

[目的] 腸内細菌は食物繊維を代謝し、分解する際に短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acid; SCFA) を産生する。この SCFAs は、モノカルボン酸トランスポーターや G タンパク共役型受容体 (GPCR) を介して免疫担当細胞に作用し、免疫寛容に働く制御性 T 細胞の分化を誘導するなど、腸管免疫系の恒常性維持に寄与することが報告されている。一方、腸管をはじめ全身の粘膜や結合組織に分布し食物アレルギーなど I 型アレルギー炎症誘導の責任細胞であるマスト細胞について、SCFAs の作用は未だ不明である。本研究では、マスト細胞活性化反応を抑制する SCFAs を特定し、その作用機序の解明を目指した。[方法・結果] マウス骨髄由来培養マスト細胞 (BMMC) に各種 SCFAs を添加し IgE 受容体を介した活性化反応を誘導したところ、特に吉草酸と酪酸に顕著な抑制効果が認められ、これら SCFAs の受容体が GPCR である可能性を昨年度の本大会で報告した。今回、受容体を特定するためマスト細胞で発現レベルの高い GPR109a に対し siRNA を導入したところ、酪酸による抑制が低減し吉草酸による抑制効果は完全に消失した。H10<sup>-/-</sup>マウス由来の BMMC では、酪酸、吉草酸処理による脱顆粒応答の抑制レベルが減弱し、COX 阻害効果をもつアスピリンを BMMC 培養液に添加すると吉草酸による抑制効果が消失したことから、マスト細胞の産生する抗炎症性サイトカイン IL-10 やエイコサノイド類が本抑制効果に関与すると考えられた。GPR109a はナイアシンの受容体でもあることからナイアシンについても検討した結果、脱顆粒反応が抑制され、この作用は SCFAs と同様にアスピリン処理により減弱した。マスト細胞が吉草酸添加時に PGE2 を産生すること、PGE2 存在下で脱顆粒反応が抑制されたことから、吉草酸によるマスト細胞活性化反応の抑制機構に PGE2 の関与が示唆された。吉草酸をマウスに経口投与したのち、IgE 誘導性全身性アナフィラキシーを観察したところ、抗原投与後に引き起こされる急激な体温低下が、吉草酸投与により緩和されることが判明した。この吉草酸による抑制効果は、アスピリンを飲水投与したマウスでは減弱していた。さらに、IgE 誘導性受動皮膚アナフィラキシーでは、抗原投与後に引き起こされる浮腫の肥大が、吉草酸投与により抑制されることを見出した。[まとめ] GPR109a を介した刺激がマスト細胞活性化抑制に効果的であり、吉草酸がそのリガンドとして生理的に意義のある効果を発揮することが明らかとなった。吉草酸による抑制機構には、マスト細胞自身が産生する PGE2 や IL-10 の関与が示唆された。本研究の結果から、食物繊維や短鎖脂肪酸、ビタミンといった食品成分がアレルギーの病態に関わる分子機構の一端が明らかになると共に、I 型アレルギー反応の予防・治療に GPR109a が有効な標的であることが示された。

Allergy, short-chain fatty acid, mast cell

発表責任者：西山千春 (chinishi@rs.tus.ac.jp)