

食物アレルギーにおける肥満細胞活性化機構の解明

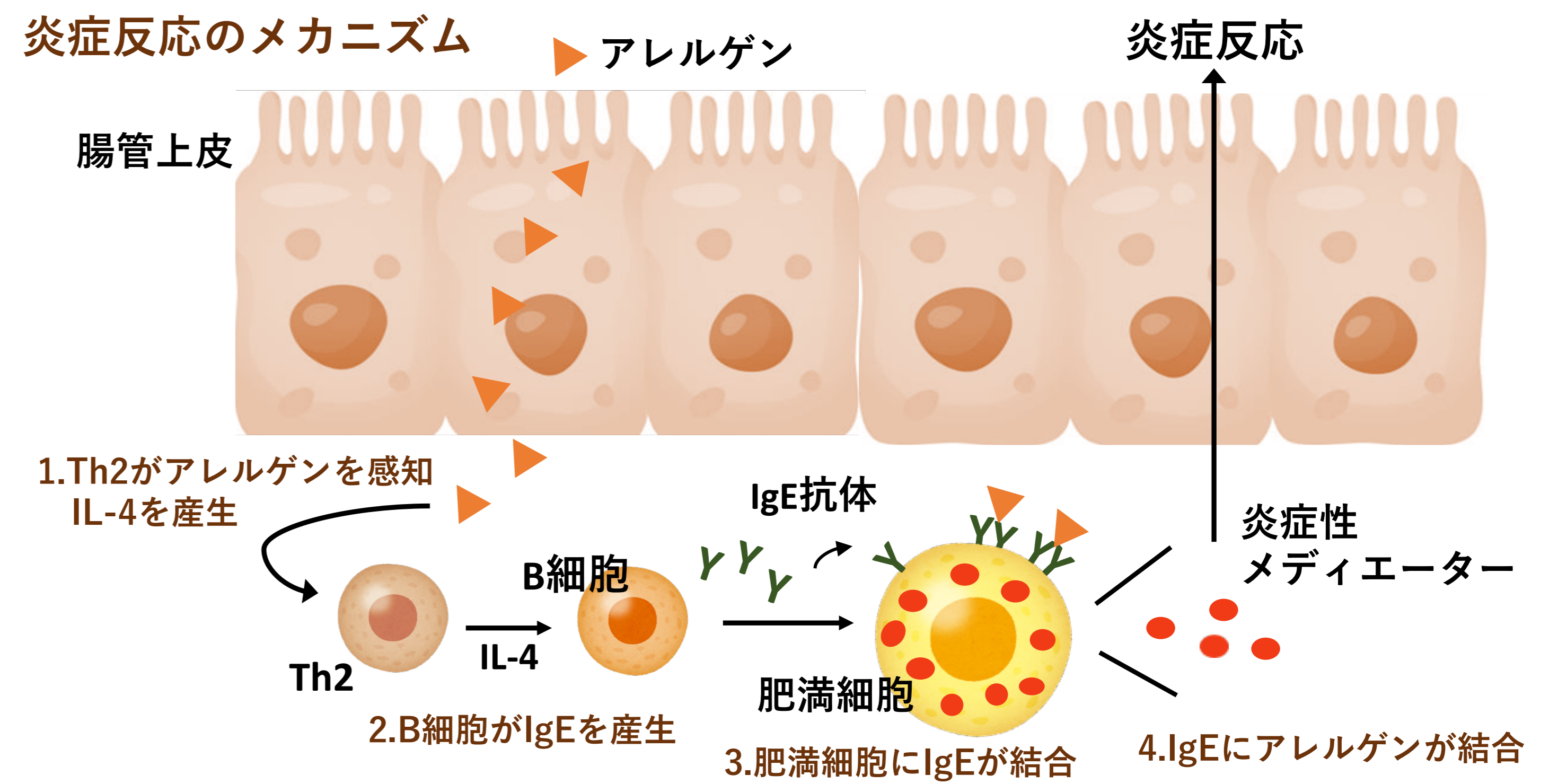
健康デザイン学科4B 氏名：岩切すみれ 指導：花香博美

Summary

本研究では、食物アレルギーを発症したマウスと健常マウスの肥満細胞のRNAシーケンスデータを用いて、トランスクリプトーム解析及びパスウェイ解析を行った。有意差の高いパスウェイのうち、「**インターロイキン9(IL-9)シグナル伝達経路**」と「**ヘルパーT2(Th2)細胞経路**」に着目し、さらにこれらのパスウェイの中で発現上昇が見られた**IL-9**、**PI3K**、**JUN**について、食物アレルギーの炎症反応との関連性を考察した。

Introduction

食物アレルギーとは、食物をアレルゲンとして、主にI型アレルギーの機序により、蕁麻疹や喘息などの症状を呈する疾患である。肥満細胞はI型アレルギー反応を媒介する細胞であり、アレルゲンが体内に侵入すると炎症性メディエーターを放出する。先進国における食物アレルギー疾患患者数は増加傾向にある一方で根治療法はないのが現状である。そこで本研究では、トランスクリプトーム解析により、肥満細胞における食物アレルギーの炎症経路に関連性がある分子を同定し、効果的な治療薬の開発に繋がるような分子について検討した。



Method

Strand NGS(NGS)を用いて、食物アレルギーに対するトランスクリプトーム解析を行った。Fold Change(6.47倍)により発現差のある分子を抽出した。次に、NGSにより抽出したデータセットをIngenuity Pathway Analysis (IPA)によりパスウェイ解析を行った。

Result

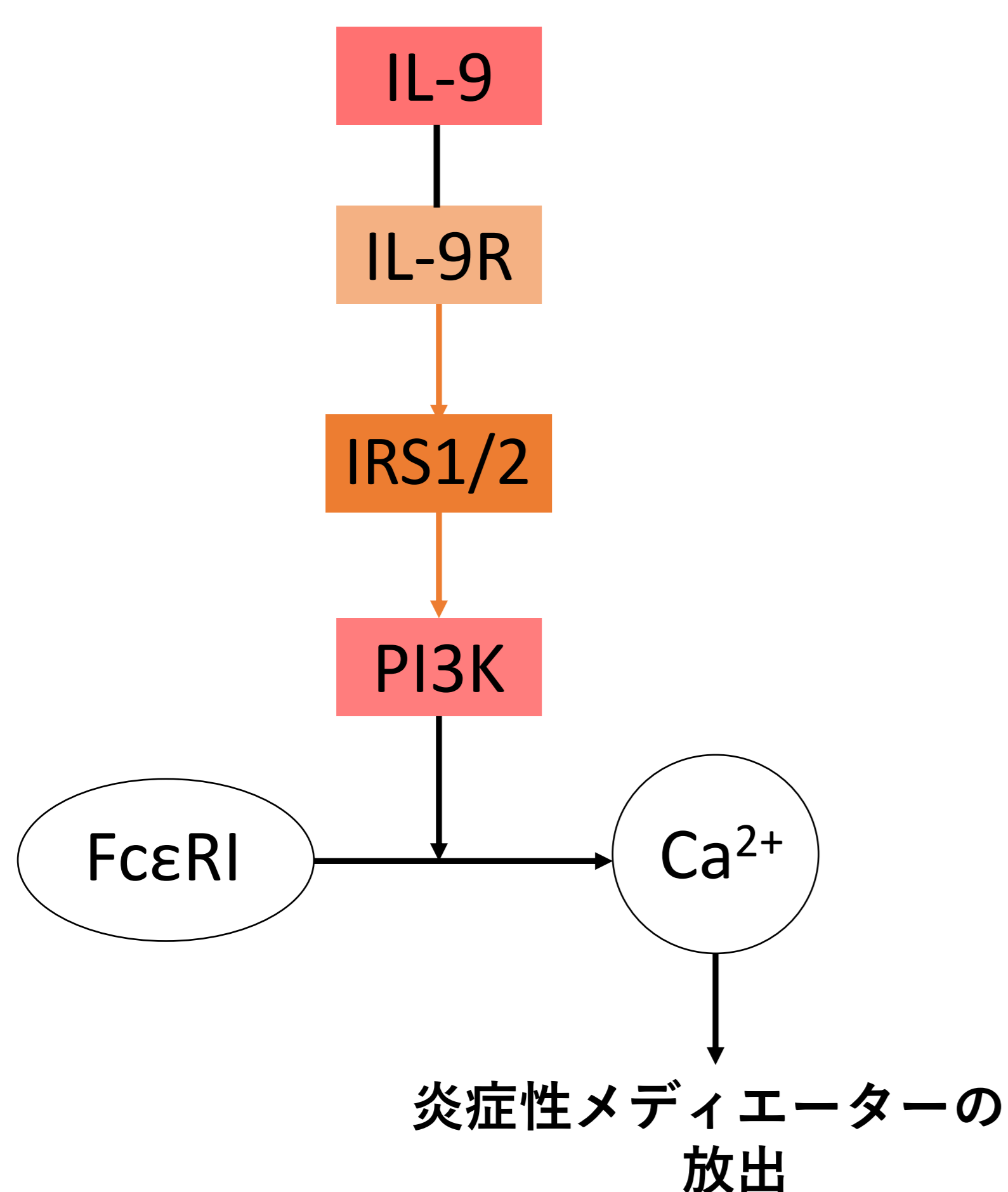
NGSによる解析の結果、**2003個**の分子に発現差が認められた。IPAによるパスウェイ解析の結果、有意差のある($p < 0.05$)**581個**のパスウェイが示された。その中から「**IL-9シグナル伝達経路**」「**Th2細胞経路**」に着目した。

Discussion

「**IL-9シグナル伝達経路**」と「**Th2細胞経路**」において**IL-9**の発現上昇が認められた。**IL-9**は食物アレルギーの炎症反応に重要な役割を果たすことが指摘されている。**IL-9**の発現上昇との関連性が強いと考えられる**PI3K**及び**JUN**について、以下の3つの経路について検討した。

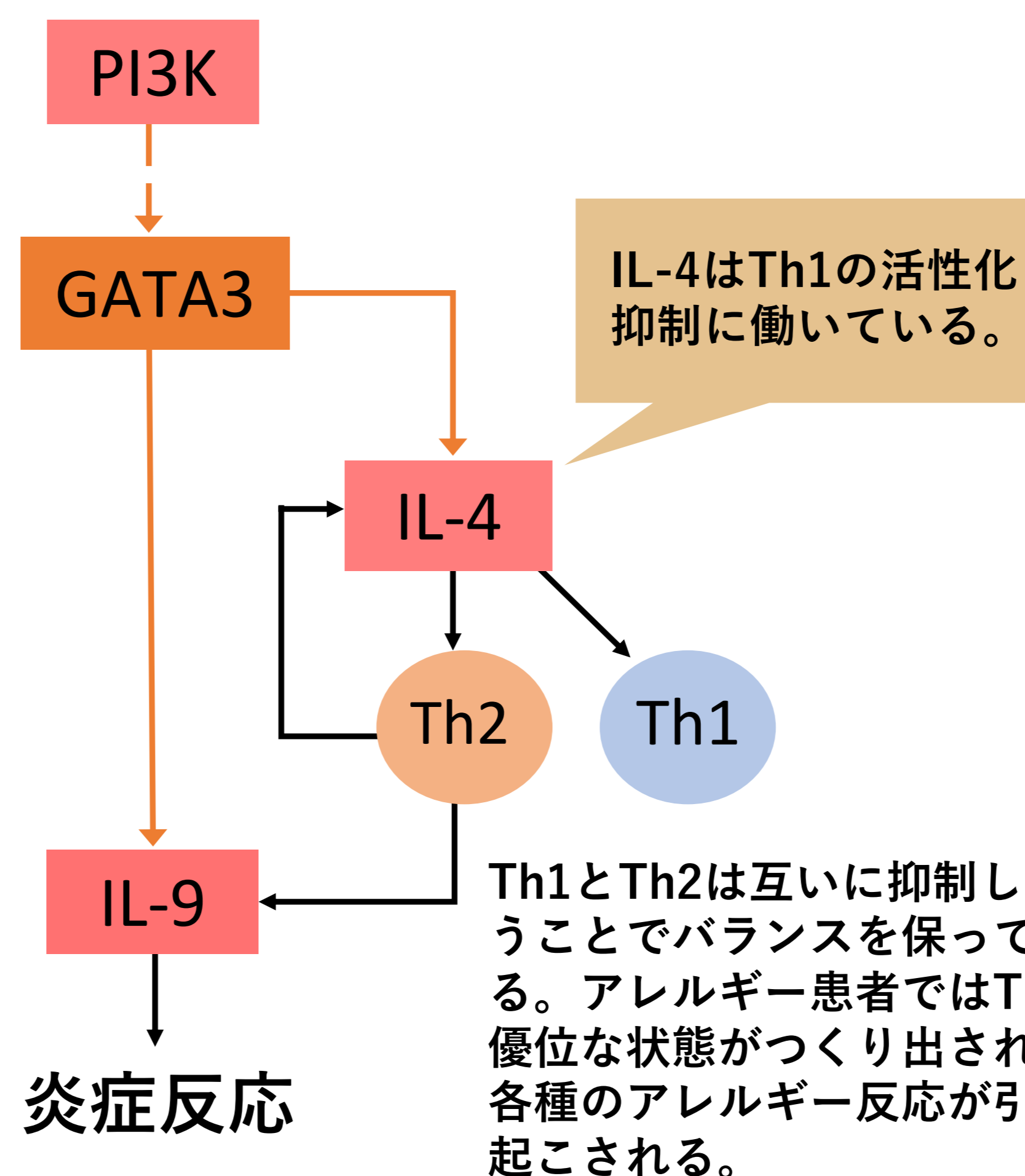
(1)IL-9によるPI3Kの活性化

肥満細胞におけるFcεRI受容体の活性化により細胞内Ca²⁺濃度が上昇すると炎症性メディエーターの放出が起こるが、この経路にはPI3Kが関与している可能性があるとの報告がある。本研究の結果、IL-9の発現上昇に伴うPI3Kの発現上昇が予測された。以上から、**IL-9の発現上昇に伴うPI3Kの活性化が、肥満細胞におけるFcεRI受容体からCa²⁺までのシグナル伝達経路を活性化し、炎症性メディエーターの放出に繋がっているのではないかと考える。**



(2)PI3KによるGATA3の活性化

PI3KはGATA3の活性化に関与していると予測された。GATA3はIL-9とIL-4の発現上昇に関与すると予測された。以上から、**PI3KによるGATA3の活性化がIL-4の産生を促進し、Th2が優位な状態を作り出すことで、IL-9を始めとするサイトカインが産生され、炎症反応を引き起こすのではないかと考える。**



(3)JUNによるSTAT6の活性化

JUNの発現上昇が、STAT6の活性化に繋がると予測された。さらにSTAT6は、前述のGATA3からのIL-9の活性化の経路を媒介するGFI1の活性化に繋がることが予測された。以上から、**JUNの発現上昇がSTAT6の活性化を引き起こし、その結果として起こる肥満細胞でのIL-9の放出が、食物アレルギーの炎症反応の原因のひとつになるのではないかと考える。**

