

【目的】 現在、アレルギーにおいては、まず Th2 優位な状況がアレルギー病態のおおもとであると考えられている。なぜ Th2 優位であるかについては議論があるがよくわかっていない。我々はアレルゲンが体内に侵入することがその根本原因ではないか?と考えている。つまり、アレルギーの根本治療はアレルゲンの体内侵入を減らすことであると考え。今回、我々が提案する研究は、下図に示したように、IgE を産生するための一連の免疫反応の流れをどこかで遮断するのではなく、アウトプットを横道にそらし (IgA への選択的クラススイッチ誘導)、その結果として IgE 産生を減少させるだけでなく IgA による粘膜防御を強固にすることでアレルゲンの侵入を減らし、反応のおおもとである Th2 優位な状況を是正しようという試みである。

【方法】 約 3,400 種類の化合物スクリーニングで見出した IgA への選択的クラススイッチを誘導する 3 種の候補化合物は、いずれもプロテインキナーゼ C (PKC) 活性化剤であった。文献検索により見出した発ガンではなく抗ガン作用のある PKC 活性化剤 Bryostatin 1 を用いて、マウスの花粉アレルギーモデルにおいて PKC 活性化剤が実際に粘膜で IgE 産生を抑制し、かつ IgA を誘導することでアレルギー症状を改善するか?について検討する。

【結果】 スギ花粉によるマウスアレルギーモデルにおいて、Bryostatin 1 の経鼻投与により、以下のアレルギー随伴症状の改善を確認した。1. 肺胞洗浄液中の IgE 抗体価の減少、好酸球・リンパ球の減少。2. 血清 IgE 抗体価の減少。3. 鼻掻き様行動回数、くしゃみ回数の減少。また、*in vitro* のクラススイッチ誘導実験において、Bryostatin 1 の添加により、IgA へのクラススイッチ効率の増加、および IgE へのクラススイッチ効率の減少を確認した。クラススイッチの変化の一因は Bryostatin 1 により *IgE* 遺伝子の転写活性が減少し *IgA* 遺伝子の転写活性が増加すること、すなわち B 細胞内の遺伝子転写制御によるものであることがわかった。

IgA 選択的クラススイッチ誘導による粘膜バリア強化

