

論 文 要 旨

Interleukin-33 induces interleukin-8 expression via JNK/c-Jun/AP-1 pathway in human umbilical vein endothelial cells

Interleukin-33 はヒト臍帯静脈内皮細胞において

JNK/c-Jun/AP-1 pathway を介して Interleukin -8 の発現を誘導する

梅橋 功征

【序論及び目的】

インターロイキン(IL)-33 は IL-1 ファミリーに属する炎症サイトカインの一つである。近年、動脈硬化への関与が報告されつつあるが、その作用メカニズムについては不明な点も多い。IL-8 は C-X-C ケモカインの一つであり、白血球遊走や血管新生を惹起し、動脈硬化の進展に関与すると報告されている。IL-33 が血管内皮細胞に作用し IL-8 の発現を誘導するとの報告はあるが、詳細な経路については確認されていない。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) における IL-33 の IL-8 の発現制御メカニズムについて解析を行った。

【材料及び方法】

細胞培養実験には HUVECs を用いた。IL-8 の発現解析は、免疫細胞染色、リアルタイム RT-PCR 法、ELISA 法を用いた。また、細胞内シグナル解析には Western Blotting 法、免疫蛍光染色、ゲルシフトアッセイを用いた。さらに、選択的シグナル阻害薬および siRNA による抑制実験を行った。

【結 果】

免疫細胞化学染色において、IL-33 刺激は HUVECs の IL-8 免疫活性を増加させた。さらに IL-33 は、濃度、時間依存的に IL-8 の遺伝子発現およびタンパク質分泌を増加させた。IL-33 は、細胞内シグナルとして JNK、c-Jun のリン酸化を誘導し、AP-1 を増加させた。選択的シグナル阻害剤 SP600125 および c-Jun siRNA により IL-8 の発現および分泌は抑制された。

【結論及び考察】

HUVECs において、IL-33 は IL-8 の遺伝子発現およびタンパク質分泌を有意に増加させ、そのメカニズムとして JNK/c-Jun/AP-1 の細胞内シグナルが重要な役割を果たしていることが示された。IL-8 がケモカインの一つであることから、IL-33 は、IL-8 を誘導することにより動脈硬化や血管炎症の病態に関与している可能性が示唆された。