

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 465 号	学位申請者	梅橋 功征
審査委員	主査	大石 充	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	西尾 善彦	副査 橋口 照人
	副査	谷本 昭英	副査 吉満 誠

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)

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り、近年、動脈硬化への関与が報告されつつある。しかし、その作用メカニズムについては不明な点も多い。一方、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、詳細なシグナル伝達経路については確認されていない。そこで今回、学位申請者は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) において IL-33 による IL-8 の発現制御メカニズムについて解析を行った。実験には培養細胞として HUVECs を用いた。方法として IL-8 の発現解析は、免疫細胞化学染色、リアルタイム RT-PCR 法、ELISA 法を用いた。また、細胞内シグナル伝達解析には Western Blotting 法、免疫蛍光染色、ゲルシフトアッセイ法を用いた。さらに、選択的シグナル伝達阻害薬および siRNA による抑制実験を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 免疫細胞化学染色において、IL-33 刺激は HUVECs の IL-8 分泌を増加させた。
- 2) 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。
- 3) IL-33 は、細胞内シグナル伝達として JNK、c-Jun のリン酸化を誘導し、AP-1 を増加させた。
- 4) 選択的シグナル伝達阻害剤 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。

今回の知見から、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 の細胞内シグナル伝達が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。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。血管内皮細胞における IL-33 による IL-8 誘導のメカニズムの解明は非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。