

## 論 文 要 旨

**Interleukin-33 induces growth-regulated oncogene- $\alpha$   
expression and secretion  
in human umbilical vein endothelial cells**

Interleukin-33 はヒト臍帯静脈内皮細胞において  
growth-related oncogene- $\alpha$  の発現及び分泌を誘導する

山本 将義

**【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性サイトカインの一つであり、アラームンとして免疫細胞に作用することが知られているが、血管内皮細胞に対するIL-33の生物学的な役割についてはよく分かっていない。また、CXC-ケモカインの一つであるGrowth-related oncogene (GRO)- $\alpha$ は血管新生や白血球遊走を惹起する作用があり、動脈硬化の進展に関与するとの報告がある。今回、IL-33の血管内皮細胞に対する作用を調べるために、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) におけるIL-33のGRO- $\alpha$ 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。発現解析には、抗体アレイ法、リアルタイムRT-PCR法とELISA法を使用した。細胞内シグナルの解析には、Western Blotting法、免疫蛍光染色法、選択的シグナル遮断薬による抑制実験を用いた。さらに、頸動脈内膜剥離術によって採取されたヒト動脈硬化病変組織を用いて免疫組織化学染色を行い、IL-33及びGRO- $\alpha$ のタンパク質発現を調べた。

**【結 果】**

発現解析の結果、抗体アレイ法で、IL-33はGRO- $\alpha$ の発現を著しく誘導することが確認された。IL-33は、濃度・時間依存的にGRO- $\alpha$ の遺伝子発現およびタンパク質分泌を増加させた。また細胞内シグナル解析では、IL-33はERK1/2及びJNKのリン酸化を誘導し、NF- $\kappa$ B p65の核内移行が確認された。ERK1/2、JNKそしてNF- $\kappa$ Bの選択的シグナル阻害剤を用いた抑制実験では、各阻害剤で、IL-33のGRO- $\alpha$ 発現が有意に抑制された。さらに、ヒトの動脈硬化巣の内皮においてIL-33, IL-33受容体であるST2及びGRO- $\alpha$ の発現を認めた。

**【結論及び考察】**

今回の知見から、培養されたHUVECsにおいて、IL-33はERK1/2、JNK、NF- $\kappa$ Bといった細胞内シグナル伝達経路を介して、GRO- $\alpha$ の遺伝子発現およびタンパク質分泌を有意に増加させることが明らかとなった。また、ヒト頸動脈のプラーク組織においてIL-33, IL-33受容体であるST2及びGRO- $\alpha$ が発現していたことから、IL-33及びGRO- $\alpha$ が動脈硬化の病態に関与している可能性が示唆された。

