

審査論文要旨 (日本文)

論文提出者氏名： 沼田 貴史

審査論文

題名： IL-33 promotes ICAM-1 expression via NF- κ B in murine mast cells
(肥満細胞は IL-33 刺激によって NF- κ B を介して ICAM-1 を発現する)

著者： Takafumi Numata, Tomonobu Ito, Tatsuo Maeda, Chizu Egusa, Ryoji Tsuboi

掲載誌： Allergology International (2015, in press)

(審査論文要旨：日本語論文の場合 1,000 字以内・英語論文の場合 500 words)

【背景】 IL-33 は IL-1 ファミリーのサイトカインの 1 つであり、2005 年に ST2 のリガンドとして同定された。IL-33 投与により肥満細胞の脱顆粒は亢進する。一方、ICAM-1 は肥満細胞と T リンパ球や樹状細胞との接着に機能し、アレルギー疾患の病因に深く関与する。

【目的】今回、我々は、CL57BL/6 マウスを用いて骨髄由来培養肥満細胞(BMNCs)への IL-33 刺激後の ICAM-1 発現および、その影響を検討した。

【方法】 IL-3 で 4 週間培養した BMNCs を IL-33 で刺激し、ICAM-1 mRNA 発現および、表面蛋白の発現を検討した。また、BMNCs に siICAM-1 または、control vector をエレクトロポレーション法で導入し、抗原-IgE 応答を検討した。IL-33 は ST2 受容体を介する 2 つのシグナル経路を持つ。転写因子である NF- κ B および、AP-1 をそれぞれ阻害し、IL-33 を刺激後の BMNCs での ICAM-1 発現に対する影響を検討した。IL-33 で BMNCs を刺激し、LFA-1 でコーティングしたプレートとの接着を検討した。*In vivo* では、CL57BL/6 マウスの耳介に IL-33 を局注し、H-E 染色、トルイジンブルー染色、共焦点レーザー顕微鏡での肥満細胞における ICAM-1 発現を検討した。

【結果】 IL-33 刺激後 1 時間で ICAM-1 mRNA の発現は上昇した。しかし、ICAM-1 のリガンドである LFA-1 mRNA の変化は認められなかった。FACS 解析では ICAM-1 表面蛋白は濃度非依存的(IL-33: 10-50ng/ml)に 24 時間で強く発現し、その後 72 時間まで維持されていた。IL-33 刺激後の BMNCs の抗原-IgE 応答では、既知の通り IL-33 刺激による脱顆粒亢進はみられたものの、ICAM-1 発現の有無に係らず脱顆粒能に変化はなかった。AP-1 を阻害した BMNCs に比べて、NF- κ B を阻害した BMNCs で強く ICAM-1 の表面蛋白発現が抑制された。IL-33 で刺激した BMNCs では未刺激の BMNCs に比べて LFA-1 でコーティングしたプレートに有意に接着した。*In vivo* では、IL-33 局注 6 時間後で、皮膚組織中の肥満細胞表面の ICAM-1 発現量は増加した。皮膚組織中の肥満細胞の数に変化はみられなかった。

【結論】 IL-33 刺激は、NF- κ B を介して BMNCs での ICAM-1 の表面発現を強く誘導することが明らかとなった。また、IL-33 で刺激した BMNCs では、LFA-1 でコーティングしたプレートとの接着が増強したことから、IL-33 刺激により発現した ICAM-1 は接着因子としての機能をもつ。生体内でも IL-33 刺激後、肥満細胞表面での ICAM-1 の発現は増強していた。これらのことから、肥満細胞がアレルギー性皮膚疾患で LFA-1 陽性細胞の活性化に強く関与することが示唆された。