

論 文 要 旨

氏 名	塩次將平
タイトル (日英併記)	The biological effects of Interleukin-17A on adhesion molecules expression and foam cell formation in atherosclerotic lesions. (アテローム性動脈硬化病変の細胞間接着および泡沫細胞形成における Interleukin-17A の生物学的機能の解明.)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>目的： アテローム性動脈硬化症は動脈の血管内膜が肥厚し，血流が制限または遮断される慢性炎症性病変である．血液中の単球が，血管内膜を構成する血管内皮細胞の細胞表面に発現する細胞接着因子を介して緩徐に接着し，細胞表面を転がるような運動を示す．次に，血管内皮細胞と単球間に強固な接着が誘導される．その後，単球は血管内膜に遊走しマクロファージへと分化したのち，oxLDLなどの修飾されたLDLを無制限に取り込み泡沫細胞となり病態を形成する．一方，Interleukin-17A (IL-17A) は主に Th17 細胞より産生され，炎症性サイトカインの分泌や細胞接着因子の発現を介して様々な疾患の病態形成に関与することが知られている．そこで，本研究ではIL-17Aが血管内皮細胞や単球に及ぼす生物学的機能について分子生物学的に解明することを目的とした．</p> <p>材料及び方法： ヒト臍帯静脈内皮細胞株である HUVEC を播種し，IL-17A 存在下において細胞接着因子である ICAM-1, VCAM-1 の遺伝子発現およびタンパク質発現を real time RT-PCR 法および Western blot 法にて解析した．また，単球の細胞接着因子の同定のため，ヒト単球様細胞株である U937 を播種し，IL-17A 存在下において，VLA-4, LFA-1, MAC-1 の発現についても同様に解析した．また，HUVEC および U937 の共培養系を用いて，IL-17A 存在下における細胞間接着について評価した．次に，マクロファージの泡沫化に対する IL-17A の影響を検証するため，PMA 処理によってマクロファージへと分化誘導した U937 を用いて，IL-17A 存在下におけるスカベンジャー受容体の発現を real time RT-PCR 法と Western blot 法を用いて評価した．さらに，オイルレッド染色を用いて，マクロファージに対する oxLDL 添加後の泡沫細胞形成を解析した．</p> <p>結果： HUVEC に対する IL-17A 刺激により，ICAM-1, VCAM-1 の濃度依存的な遺伝子発現及びタンパク質発現の亢進を確認した．U937 においても，IL-17A の添加により VLA-4, LFA-1, MAC-1 の遺伝子発現及びタンパク質発現が亢進することを確認した．一方で，PMA 処理下の U937 においてスカベンジャー受容体の発現を評価した結果，IL-17A 存在下で Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の遺伝子発現及びタンパク質発現が増強された．オイルレッド染色では，IL-17A 存在下における泡沫細胞形成の増加を確認した．LOX-1 siRNA 導入群では，control siRNA 導入群と比較して IL-17A 誘導による泡沫細胞形成の増加が抑制された．</p> <p>考察： IL-17A は血管内皮細胞および単球の細胞表面の細胞接着因子の発現を増強することで，細胞間接着を誘導し初期病態の形成に寄与する．さらに，血管内膜に遊走されたマクロファージに対して，LOX-1 の発現の亢進を介して，マクロファージの oxLDL の取り込みを誘導し，泡沫細胞形成を促進する可能性が示唆された．以上の結果から，アテローム性動脈硬化症の病態形成における単球の集積および泡沫細胞形成の誘導プロセスにおいて，IL-17A が重要な役割を持つ可能性が示された．</p>	