

Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner

黒瀬, 俊

<https://hdl.handle.net/2324/6796064>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International

氏名： 黒瀬 俊

論文名： Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner

(IL1RL2-p38経路依存性のマクロファージ制御によるインターロイキン38のマウス腹部大動脈瘤形成の抑制)

区分： 甲

論文内容の要旨

マクロファージは炎症反応や細胞外マトリックス変性を介して腹部大動脈瘤(AAA)形成に重要な役割を果たしている。そのため、マクロファージを制御することによりAAA形成が抑制される可能性がある。インターロイキン38(IL-38)はIL-1ファミリーの1つであり、IL-36受容体(IL1RL2)に結合し、抗炎症作用をもつサイトカインである。マクロファージがIL1RL2を発現しているため、我々はIL-38がマクロファージを制御することによりAAA形成を抑制するという仮説を立てた。C57BL6/JマウスのアンジオテンシンII誘導性AAAモデルをIL-38投与の有無で評価した。RAW264.7細胞株をtumor necrosis factor- α 存在下に培養し、IL-38投与の有無で評価した。p38は炎症反応において重要な役割を持つため、p38リン酸化を細胞実験および動物実験で評価した。IL-38の効果がp38経路に依存しているかどうかを明らかにするために、SB203580を使用しp38リン酸化を阻害した。マウスAAAにおいて、IL1RL2陽性マクロファージの集積とマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9およびMMP-2の発現を確認した。IL-38投与によりAAA発生率が減少し、大動脈壁におけるM1マクロファージの集積、MMP-9およびMMP-2発現が減少した。Inducible nitric oxideやMMP-9、MMP-2の産生、紡錘形変化といったマクロファージの活性化はIL-38投与により有意に抑制された。さらに、p38リン酸化の阻害がIL-38のマクロファージ制御によるAAA形成率減少効果を打ち消したことから、IL-38の抑制効果はp38経路に依存することが示された。IL-38は、マクロファージの大動脈壁への集積を制御し炎症性形質を調整することで、AAA形成に対して保護的な役割を担っている。IL-38はAAA患者の新しい治療法となる可能性がある。