

# 30E05-pm02S

マクロファージにおける IL-33 産生に対するラパマイシンの作用

○鈴木 百華<sup>1</sup>, 柳川 芳毅<sup>1</sup>, 松本 真知子<sup>1</sup>, 富樫 廣子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道医療大・薬・薬理学講座・病態生理学)

**目的:** インターロイキン(IL)-33 は, IL-1 ファミリーに属する新しい炎症性サイトカインである. IL-33 は Th2 反応を促進し, アレルギー疾患を増悪させることが報告されているが, その産生機構については不明な点が多い. 本研究では, mammalian target of rapamycin (mTOR) の特異的阻害薬であるラパマイシンを用いて, マクロファージの IL-33 産生における mTOR の役割について検討した.

**方法:** マクロファージ細胞株 (RAW264.7) を, ラパマイシン (mTOR 特異的阻害薬), LY294002 (PI3K 特異的阻害薬) または SB415286 (GSK-3 特異的阻害薬) で 1 時間処理し, LPS で 20 時間刺激した. 培養上清を半量回収した後, 残りの細胞を凍結融解し壊死を誘導した. 凍結融解後, 培養上清を回収し ELISA 法によりサイトカイン濃度を測定した. 細胞表面上の CD86 および CD40 発現量はフローサイトメトリーにより解析した.

**結果:** LPS (TLR4 リガンド) によって誘導されるマクロファージ (RAW264.7) からの IL-33 および IL-1 $\beta$  の産生はともにラパマイシンの処理によって濃度依存的に増加した. 一方, PI3K 特異的阻害薬である LY294002 は, IL-33 の産生に対して増強傾向を示したが, 有意な影響は認められなかった. これに対し, LY294002 は IL-1 $\beta$  の産生をラパマイシンよりも強く増強した. また, SB415286 の処理によってマクロファージからの IL-33 の産生は減少傾向を示した. 一方, ラパマイシンはマクロファージ活性化マーカーである CD86 および CD40 の発現量に対し有意な影響を示さなかった.

**考察:** ラパマイシンは mTOR 阻害によってマクロファージからの IL-33 産生を増強すると考えられる. したがって, mTOR はマクロファージにおいて IL-33 の産生を負に制御していると推察される. このような IL-33 産生制御機構の解析は, アレルギー疾患に対する新たな治療戦略につながると考えられる.