

29T-am08S

LPS 刺激による IL-6 産生に対する NiCl₂ の選択的抑制作用機序の解析

○浅川 三喜¹, 高野 貴幸¹, 岸本 祐¹, 沖田 喜幸¹, 平澤 典保¹ (¹東北大院薬)

【目的】ニッケルは生体用金属材料や装飾品に広く含有されているが、ニッケルイオンはこれらから溶出しやすく、起炎性が高い。すでにニッケルイオンはヒト Toll-like receptor 4 (TLR4) を活性化して炎症性サイトカイン産生を誘導することが報告されているが、ニッケルイオンによるシグナル伝達への影響は明らかにされていない。我々はすでに、ニッケルイオンがマウスマクロファージ様細胞株 RAW264 細胞において、lipopolysaccharide (LPS) 刺激による IL-6 産生を抑制することを見出しており、今回そのメカニズムについて検討した。

【方法】RAW264 細胞を NiCl₂ あるいは各種シグナル伝達阻害薬存在下、LPS で刺激した。一定時間後の各種サイトカインおよび炎症性タンパク質のタンパクまたは mRNA の発現を、それぞれ ELISA および real time PCR により解析した。

【結果および考察】RAW264 細胞において、NiCl₂ は IL-6 および TNF- α 産生を誘導しなかった。一方、NiCl₂ を LPS と共刺激した場合、LPS 刺激による IL-6 産生は NiCl₂ の濃度に依存して抑制された。しかし、LPS 刺激による TNF- α 産生、IL-1 β 、iNOS、COX-2、IL-10 の mRNA の発現に対して NiCl₂ は抑制しなかった。また、CoCl₂ にも IL-6 産生抑制作用が見られたが、NiCl₂ と同濃度の ZnCl₂ および PdCl₂ には認められなかった。LPS 刺激による IL-6 および TNF- α 産生に対する各種シグナル伝達阻害薬の影響を検討したところ、JAK2 阻害薬 AG490 が NiCl₂ と同様に IL-6 産生を選択的に抑制した。以上の結果から、NiCl₂ は、LPS による炎症性タンパク質の発現のうち、IL-6 産生のみを選択的に抑制することが明らかになった。今後 AG490 との類似性に着目し、NiCl₂ の作用点についてさらに解析していく予定である。