# 26PA-pm383

芳香族炭化水素受容体によるインターロイキン 33 の発現誘導

○石原 康宏[1,2], Christoph FA VOGEL[1]（[1]Ctr Health Environ, UC Davis, [2]広大院総科）

大気中の微粒子に含まれる多種の化学物質は、易感染性や肺機能低下、喘息の原因となる。芳香族炭化水素受容体（AhR）は、化学物質のセンサーとしてはたらく核内受容体であり、代謝酵素 CYP1A1 など多岐にわたるタンパク質の発現を制御する。そこで、本研究では、気管支喘息との関連が強く示唆されている炎症性サイトカイン、インターロイキン 33（IL-33）発現における AhR の役割を調べた。

THP-1 細胞から分化させたマクロファージをベンゾピレンで刺激すると、IL-33 の発現が上昇した。リポポリサッカリド（LPS）により炎症反応を惹起させたマクロファージでは、ベンゾピレンによる IL-33 誘導能が大きく上昇していた。AhR KO マウスから単離したマウス骨髄マクロファージ（BMM）は IL-33 誘導能が低下していたことから、ベンゾピレンによる IL-33 誘導には AhR が関与することが分かる。LPS により NF-kB サブユニットである RelB の発現が大きく上昇し、RelB KO マウスから単離した BMM ではベンゾピレンと LPS 処置による IL-33 誘導能が失われた。従って、炎症条件下の化学物質による IL-33 発現には AhR に加えて RelB が関与することが示唆された。免疫沈降実験より、AhR と RelB は複合体を形成していることが明らかとなった。ヒト IL-33 のプロモーター領域に 2 つの AhR 結合領域と 2 つの NF-kB 結合領域を同定した。クロマチン免疫沈降の結果、これら結合領域に AhR-RelB 複合体がリクルートされることが明らかになった。

以上より、炎症反応を起こしているマクロファージでは化学物質による IL-33 発現誘導が亢進すること、この亢進には AhR-RelB 複合体による IL-33 転写活性化が関わることが明らかとなった。化学物質による気管支喘息悪化・遷延化には AhR-RelB 複合体による IL-33 発現亢進が関わると考えられる。