

The Interleukin-8 AP-1 and kB-like Sites Are Genetic End Targets of FK506-sensitive Pathway Accompanied by Calcium Mobilization

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡本, 秀一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15119

学位授与番号	医博甲第1108号
学位授与年月日	平成6年3月16日
氏名	岡本秀一
学位論文題目	The Interleukin-8 AP-1 and κ B-like Sites are Genetic End Targets of FK506-sensitive Pathway Accompanied by Calcium Mobilization (インターロイキン8のAP-1 κ B様部位はカルシウム動員を伴うFK506感受性経路の遺伝上の最終標的である。)
論文審査委員	主査 教授 高橋 守信 副査 教授 吉本 谷博 教授 山本 健一

内容の要旨および審査の結果の要旨

炎症部位への白血球浸潤には炎症部位で産生される白血球走化性因子が重要な役割を担っている。その一つがインターロイキン8 (IL-8) である。IL-8 は、炎症起因为物質などにより、幅広い種類の細胞で産生される。また、IL-8 の異常産生は、関節リウマチ、再発性炎症候群等の疾患の病因の一つであると考えられている。したがって、産生抑制機構を含めたIL-8 産生制御機構の解明は、臨床的にも意義のあることである。

そこで、IL-8 産生抑制機構の解明の一つとして、T細胞活性化の初期においてサイトカインの産生を抑制することが知られているFK506のIL-8 産生に対する影響をヒトT細胞株Jurkat細胞を用いて検討した。

FK506は、フォルボルエステル (PMA) とカルシウムイオノフォア (ionomycin) により誘導されるIL-8 遺伝子発現を抑制した。そこで、IL-8 プロモーター上のIL-8 遺伝子発現に関与するエレメントを同定したところ、AP-1 結合部位と κ B様部位であった。またFK506は、カルシウム動員を伴う刺激によるAP-1、 κ B様部位を介する転写活性を抑制したが、カルシウム非依存性刺激によるそれには影響を与えなかった。次に、それらのエレメントに結合する核内因子に与えるFK506の影響をゲルシフト法により検討した。AP-1 部位には、PMA/ionomycinにより誘導され、抗JunD、c-Fos抗体により認識される複合体が結合し、FK506はその複合体形成に影響を与えなかった。一方、 κ B部位に結合する複合体形成には、FK506とカルシウムキレート剤 (EGTA) が同様の影響を与えた。 κ B部位には、Relファミリー蛋白が結合することが知られているが、IL-8 κ B様部位の形成する複合体は、Relファミリー蛋白に対するどの抗体に対しても反応しなかった。

本研究は、新たにIL-8 遺伝子のAP-1、 κ B様部位もカルシウム動員を伴うFK506感受性シグナル伝達経路の終末であることを明らかとし、FK506による免疫抑制機構の解明に新たな展開をもたらす労作と評価された。