

IL-1R2はマクロファージにおいてIL-1シグナルを阻害することで関節炎を抑制する

清水謙次

サイトカインとは細胞が感染などの刺激を受けたときに産生される情報伝達物質で、様々な細胞に作用して、免疫系を活性化したり抑制したりする事が知られています。中でもインターロイキン-1 (IL-1)は、炎症性サイトカインの一つで、線維芽細胞や白血球を活性化して炎症を誘導する事が知られています。IL-1の受容体にはシグナル伝達を担うインターロイキン受容体1型(IL-1R1)とシグナル伝達領域を欠くインターロイキン受容体2型(IL-1R2)があることが知られています。細胞を用いた実験からIL-1R2はIL-1R1とIL-1の結合を競合的に阻害することがわかっていました。しかし、その生体における役割と機能する細胞の特異性は明らかにされていませんでした。また、関節リウマチ患者では血中のIL-1R2濃度が有意に亢進していることが報告されており、IL-1R2が関節リウマチに関与することが示唆されていました。そこで、我々はIL-1R2欠損マウスを用いて、関節炎の発症におけるIL-1R2の役割を明らかにすることにしました。

IL-1R2 欠損マウスは、外見上異常はなく、健康で繁殖にも異常はありませんでした。関節炎の発症にIL-1R2がどのように関与するか調べるため、関節リウマチのマウスモデルであるコラーゲン誘導関節炎を誘導すると、IL-1R2 欠損マウスは野生型マウスに比べて高い重症度を示しました。このことからIL-1R2は関節炎発症において抑制的に機能していることが明らかになりました。しかし、抗原であるコラーゲンに対する抗体価やリンパ球の増殖応答は正常でした。そこで、関節局所における炎症反応にIL-1R2が関与すると予想し、マクロファージ・単球・好中球・線維芽細胞様滑膜細胞をIL-1で刺激したところ、野生型に比べIL-1R2 を欠損したマクロファージだけが強い反応性を示し、炎症誘導因子の発現が亢進していました。以上の結果から、IL-1R2はマクロファージにおいてIL-1シグナルを阻害することで、過剰な炎症応答を調節する重要な因子である事が明らかになりました。本研究の成果は2015年4月1日付の科学雑誌「The journal of immunology」に掲載されました。

(J Immunol. 2015 Apr 1;194(7):3156-68. IL-1 Receptor Type 2 Suppresses Collagen-Induced Arthritis by Inhibiting IL-1 Signal on Macrophages. Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Liu Y, Mizoroki A, Ikarashi T, Horai R, Kakuta S, Watanabe T, Iwakura Y.)

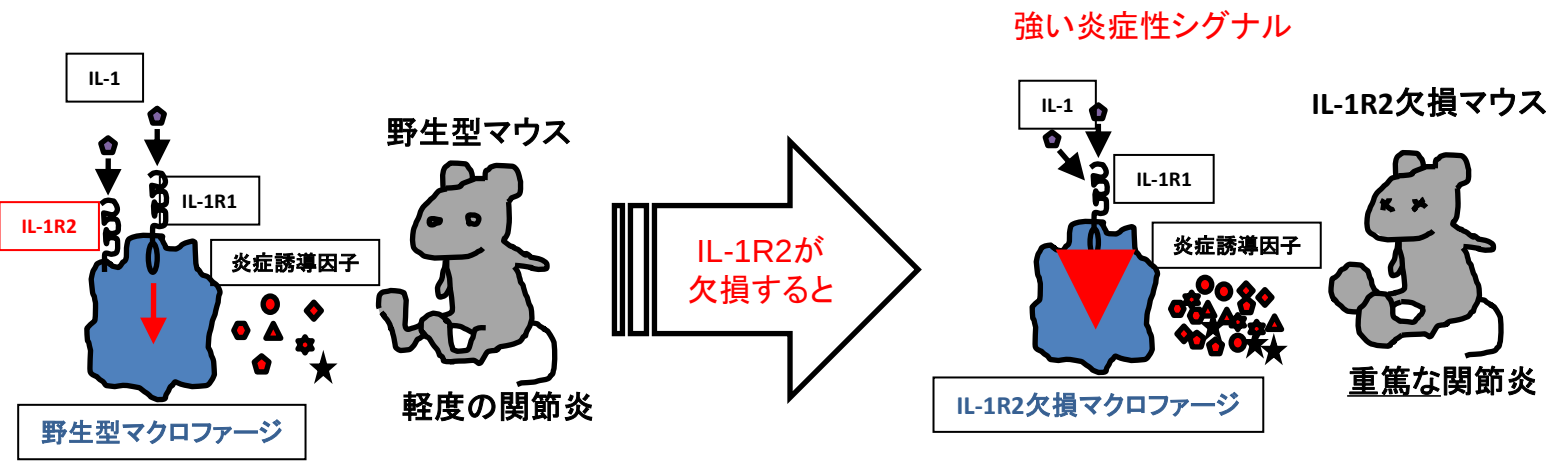


図 IL-1R2欠損マウスにおける関節炎増悪化のメカニズム
野生型のマクロファージではIL-1とIL-1R1の結合をIL-1R2が競合的に阻害しています。しかし、IL-1R2欠損マウスのマクロファージではこの阻害が起こらないため、細胞に過剰なIL-1シグナルが入ることで炎症誘導因子が大量に分泌されます。この結果、IL-1R2欠損マウスでは関節炎を誘導すると野生型マウスより激しい関節炎を発症します。