

【目的】 組織損傷や感染によって血管内皮細胞に炎症が生じると、凝固因子の発現が増加し、血栓形成を強力に誘導する。このような血管内恒常性の破綻は全身性炎症反応の重症化に大きく関与する。しかし、何故血管内皮細胞の傷害で凝固と炎症のカスケードが誘導されるのかについては未だに不明である。本研究では、IL-6 受容体シグナルにより誘導される代謝分子である HIF1 α 因子に着目して「血管内皮細胞における代謝と炎症のクロストークの分子基盤の解明」を目指す。

【方法】 血管内皮細胞における IL-6 受容体シグナルの詳細を解明するため、RNA-seq を行った。siRNA による gp130 をノックダウンした HUVEC を用い、糖代謝およびエピゲノム解析を行った。更に血管内皮細胞特異的 gp130 欠損マウスを作製し、敗血症、ARDS、熱傷などの様々なサイトカインストームマウスモデルを用い、生体における gp130 シグナルを評価した。

【結果】 HUVEC を用い、gp130 遺伝子をノックダウンすると IL-6 受容体シグナルに対し炎症性サイトカイン産生や PAI-1 の産生が減少した。さらに、IL-6 受容体の下流シグナルにおける遺伝子制御機構を明らかにするため、RNA-seq 解析により、IL-6 受容体シグナル依存的に HIF1 α 及びその下流遺伝子が制御されることが明らかとなった。この結果から、IL-6 受容体の下流に存在する HIF1 α は糖代謝を介して血管内皮細胞活性化を制御することが明らかとなった。HIF1 α は gp130 シグナルによりその発現が制御されることから、IL-6 受容体シグナル活性により糖代謝に必要な酵素発現を検討した。その結果、HIF1 α により転写制御される複数の糖代謝関連酵素遺伝子の発現が IL-6 受容体シグナル依存的に誘導された。さらに、HIF1 α の阻害剤である PX-478 をマウスに投与し、エンドトキシンモデルにおけるグリコカリックスの脱落を検討した結果、PX-487 処理群は血中 syndecan-1、PAI-1 が対処群と比べ、顕著に減少した。これらの結果から、血管内皮細胞における IL-6 受容体—HIF1 α パスウェイが血管内皮細胞のグリコカリックスの安定化を制御することが明らかとなった。

IL-6 受容体シグナルによる血管内皮細胞における解糖系経路関連遺伝子の発現

