

血管内皮細胞との共培養による単球の形態および機能の変化に対するサイトカイン等の影響についての研究

坊垣 美也子

血管内皮細胞(EC)と白血球の相互作用に関しては、白血球が血液中から血管外へ遊走するメカニズムについて、多くの研究が行われてきた。特に炎症に関わるサイトカインがECおよび白血球を活性化し、これにより双方に発現した接着分子を介して、白血球がECに接着しさらにECの間を通り抜け内皮下に移動することが明らかとなっている。

これまでのテーマ別研究で、ヒト臍帯静脈の血管内皮細胞とヒト末梢血から採取した白血球の一種である単球を共培養すると、単球はその形態と機能をEC様に変化させることを報告してきた。この変化はECの培養上清による単球の培養、あるいは透過性の膜でECと単球を隔離しての培養などでは観察されないことから、ECと単球が接することによる相互作用によって引き起こされるものと考えられる。単球のEC様への変化はヒト血清と同程度の血清アルブミンを含む培地で、増殖因子、サイトカイン未添加の条件下で観察してきた。そこで今回はサイトカインによる刺激が、単球のEC様への変化にどのような影響を与えるか観察した。

サイトカインとしてインターロイキン-1(IL-1)または腫瘍壊死因子- α (TNF- α)を用いてECを刺激したところ、主要な接着分子であるICAM-1、VCAM-1、E-SelectinおよびPECAM-1がいずれも発現していた。次にIL-1またはTNF- α で刺激したECと蛍光ビーズで標識した末梢血単球を共培養し、単球のEC様への変化を蛍光顕微鏡下で観察した。予め刺激したECと未刺激単球を共培養した場合には、共培養開始後短時間で単球はECに強く接着し、1日後には蛍光標識された細胞(単球)のうち、70%近くが典型的なEC様の形態-単層の敷石状の上皮様形態に変化していた。また未刺激ECと刺激単球の組み合わせでは1日後に45%程度、3および8日後には60%程度が変化していた。対照の未刺激ECおよび単球の組み合わせでは1および3日後は45%程度で、8日後に60%程度に変化率が上昇した。8日後の変化率はこの3種の組み合わせでほとんど差がみられなかった。

IL-1やTNF- α は炎症や免疫反応に関わる生理活性を示す蛋白分子であり、ECと単球との相互作用においては単球の遊走を促進する因子とされている。しかし、今回IL-1やTNF- α は単球のEC様への形態変化を促進させるという結果が得られた。これらのサイトカインで刺激したECに単球が強く接着したのち、短時間で形態変化を示したことは単球の遊走のみならず、形態変化の最初のステップとしても接着分子が関わることを示唆していると考えられる。しかし、未刺激のECおよび単球でも1日後には半数近くの単球が変化し、徐々に変化率が上昇するという事は、単球の形態変化に接着分子以外の因子が働いている可能性を示していると考えられる。この点については接着分子に対する抗体を用いて、単球の形態変化がどのような影響を受けるかを観察するなどして、検討を続けたい。