

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 櫻井 拓真

学位論文題目：Essential role of mitogen-activated protein kinases in IL-17A-induced MMP-3 expression in human synovial sarcoma cells

審査委員（主査）教授 自見 英治郎 印

（副査）教授 竹内 弘 印

（副査）教授 松尾 拓 印

論文審査結果の要旨

【目的】 Matrix metalloproteinases (MMPs) は、細胞外基質を分解能するタンパク質分解酵素で、腫瘍組織で発現が高く、腫瘍細胞の浸潤・転移に関与している。一方で、炎症性サイトカイン interleukin-17A (IL-17A) は、腫瘍組織微小環境下に発現し、疾患の病態形成への関与が示唆されている。本研究では、ヒト滑膜肉腫細胞株 HS-SY-II を用いて IL-17A による MMP-3 の発現調節機構の解明を目的とした。

【方法と結果】 HS-SY-II 細胞に IL-17A を添加し、MMP-3 の発現を real time RT-PCR 法および Western blotting 法で検討したところ、IL-17A 添加後経時的に MMP-3 の mRNA およびタンパクの発現が誘導された。IL-17 の受容体 IL-17R の局在を抗 IL-17R 抗体を用いて免疫染色を行ったところ、IL-17R は、HS-SY-II の細胞表面に局在した。HS-SY-II 細胞を IL-17R の中和抗体で前処理した後に IL-17A を添加すると MMP-3 の発現誘導は抑制された。HS-SY-II 細胞を IL-17A で刺激すると、MAPKs のうち ERK1/2、p38 MAPK、JNK のリン酸化が亢進した。HS-SY-II 細胞を ERK1/2、p38 MAPK、および JNK の選択阻害剤で前処理した後、IL-17A で刺激すると、MAPKs の下流で転写因子 AP-1 の構成要素として働く c-Jun のリン酸化が抑制され、MMP-3 mRNA の発現も抑制された。

【結論】 以上の結果から、IL-17A は滑膜肉腫細胞が発現する IL-17A 受容体 IL-17R を介して MAPKs およびその下流の AP-1 を活性化し、MMP-3 発現を増強することで、浸潤能や転移能を制御していると考えられる。本研究結果は、腫瘍細胞の浸潤の分子機構の一端を解明し、今後、腫瘍の浸潤や転移の予防や治療への応用が期待できる。本研究内容について申請者の櫻井 拓真氏に対し、主査と2名の副査で IL-17A による MMP-3 の発現調節機構について MAPKs 以外の経路についても質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。