

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 野口 紗英

学位論文題目 The Mechanism of Interleukin 33-Induced Stimulation of Interleukin 6 in MLO-Y4 Cells.

審査委員 (主査氏名) 竹内 弘

(署名)

竹内 弘

(副査氏名) 松尾 拓

(署名)

松尾 拓

(副査氏名) 松原 琢磨

(署名)

松原 琢磨

学位審査結果の要旨

骨を構成する細胞の1つ骨細胞の分化や機能は、機械的ストレスに加え、さまざまなサイトカインやホルモンなどによって厳密に制御されている。最近、IL-1ファミリーに属し、アラミンとして炎症応答をはじめ、種々の生物機能に関与するサイトカインであるIL-33が機械的負荷下の歯周組織で高発現していることが報告されている。しかし、IL-33の骨細胞の分化や機能への影響についてはほとんど未解明である。そこで申請者の野口紗英氏は本研究において、骨細胞様細胞株MLO-Y4を用いてIL-33が骨細胞における骨リモデリング制御因子の発現に及ぼす影響とその分子メカニズムの検討を行った。

MLO-Y4細胞をIL-33で処理したところ、骨代謝制御に関与するサイトカインIL-6の、遺伝子発現および細胞外への分泌が亢進した。MLO-Y4細胞にはIL-33の受容体であるST2Lが恒常的に発現していたため、ST2LをノックダウンしたところIL-33によるIL-6の発現誘導は抑制された。そこでIL-33がST2Lを介してIL-6の発現を誘導するST2L下流のシグナルについて検討を行った。ウエスタンブロット解析において、MLO-Y4細胞をIL-33刺激するとNF- κ B、JNK/AP-1、p38 MAPKシグナル伝達経路の活性化を認めたが、これら各シグナル伝達経路の特異的阻害剤で前処理を行ったMLO-Y4細胞では、IL-33刺激依存的な各伝達経路のシグナルおよびIL-6の発現が抑制された。さらに、クロマチン免疫沈降法を用いた実験から、IL-33刺激により、AP-1構成因子であるc-JunのIL-6プロモーター領域への結合量増加が認められた。

以上の結果は、IL-33が骨細胞様細胞株の細胞膜上のST2L受容体との相互作用により、NF- κ B、JNK/AP-1、p38 MAPK経路の活性化を介して、IL-6の産生を正に制御し、骨構成細胞の挙動と骨組織の恒常性を調節しうることを示唆している。

本研究内容について申請者の野口氏に対し、研究の背景や実験手技の詳細、結果の解釈等について主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、IL-33の骨代謝における生物学的機能および骨リモデリングの分子機構の理解をすすめるとともに、矯正治療時の歯の移動に必要な骨代謝制御機構の詳細に新たな知見を加え、歯科治療のさらなる改善への寄与が期待されることから、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。