

論文の内容の要旨

氏名：岸 田 剛

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Microarray Analysis Detection of Signaling Pathway Responsive to IL-1 β in Synovial Fibroblasts from TMJ

(マイクロアレイ解析による顎関節滑膜由来線維芽細胞の IL-1 β シグナリング経路の検討)

顎関節において比較的高頻度に発症する病態に顎関節内障 (internal derangement : ID) と変形性顎関節症 (osteoarthritis : OA) がある。顎関節鏡視所見では、ID および OA ともに滑膜の炎症所見が観察され、組織学的に滑膜の肥厚や炎症性細胞の浸潤が報告されている。滑膜は側頭骨関節面、下顎頭関節面、ならびに関節円板関節面を除く関節腔内構造を被覆する組織で、顎関節の恒常性維持に重要な働きを担っていると考えられているが、炎症状態においてどのような代謝変化を生じるのか不明な点も多い。

Interleukin (IL)-1 β は多様な作用を有する炎症性サイトカインで、リンパ球や顆粒球の増殖を促し、IL-1 β , IL-6, prostaglandin E2 等の炎症性因子や、matrix metalloproteinase 等の細胞外基質分解酵素の産生を亢進させることが報告されている。IL-1 β は関節リウマチ等の炎症性関節疾患の滑膜組織や滑液中で検出され、炎症病態関連因子のひとつと考えられている。顎関節領域でも ID や OA 患者の滑液中からも IL-1 β が検出され、病態形成との関連が示唆されている。そこで、本研究では顎関節の炎症病態形成機序の解明を目的に、5名の ID 患者の顎関節滑膜から線維芽細胞様細胞（滑膜細胞）を分離・培養し、IL-1 β 刺激した時の遺伝子発現変動をマイクロアレイ解析で検索するとともに、シグナリングパスウェイ解析を用いて発現変動した遺伝子群の分子間相互作用を検討した。

本研究によって、以下の結果を得た。

1. 滑膜細胞を IL-1 β 刺激したとき、有意に発現変動したのは 170 遺伝子で、発現上昇したのは 139 遺伝子、発現減少したのは 31 遺伝子であった。
2. 発現変動した 170 遺伝子の Gene Ontology 分類を行ったところ、“enzyme”, “signal transducer”, “nucleic acid binding”に分類される遺伝子が多かった。
3. 発現変動した遺伝子群の分子間相互作用を調べたところ、nuclear factor of kappa-light polypeptide gene enhancer in B-cells (NF κ B)を中心としたネットワークが形成された。
4. NF κ B activation の canonical pathway を検討したところ、IL-1 β 刺激滑膜細胞では、NF κ B1 遺伝子の発現上昇が認められた。また、NF κ B 活性化シグナルを抑制する Inhibitor κ B (I κ B) α , TNF- α -induced protein 3 (TNFAIP3) および TNFAIP3-interacting protein 1 (TNIP1) 遺伝子の発現上昇も認められた。
5. IL-1 β 刺激滑膜細胞の NF κ B1, I κ B α , TNFAIP3 および TNIP1 の経時的遺伝子発現を調べたところ、NF κ B1, I κ B α および TNIP1 は IL-1 β 作用後 4 時間がピークであり、TNFAIP3 は 2 時間がピークであった。

以上の結果から、IL-1 β 刺激滑膜細胞では、炎症性サイトカインを始めとして様々な炎症性因子の遺伝子発現上昇が認められるが、これらの多くは NF κ B の活性化を介していることが示唆された。また、滑膜細胞では、IL-1 β 刺激によって発現上昇する遺伝子群の中には、NF κ B の活性化シグナル伝達経路を抑制する I κ B α , TNFAIP3 および TNIP1 の遺伝子発現も上昇することが認められ、negative feedback が起こっていることが示唆された。