論文審査の結果の要旨

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-1β 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-1βシグナリング経路の検討)

審査委員：（主査）日本大学教授　歯学博士　　小　方　頼　昌
（副査）日本大学教授　歯学博士　　近　藤　壽　郎
日本大学教授　博士（理学）　吉　垣　純　子

Interleukin (IL)-1βは多様な作用を有する炎症性サイトカインで，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．IL-1βは顎関節領域でも顎関節内障 (internal derangement : ID) や変形性関節症 (osteoarthritis : OA) 患者の滑液中からも検出され，病態形成との関連が示唆されている。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．

本研究では，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-1β刺激顎関節滑膜のマイクロアレイ解析およびシグナリングパスウェイ解析を用いて，顎関節滑膜炎病態関連因子を検索し，以下の結果を得た。

1. 滑膜細胞を IL-1β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 (NFκB)を中心としたネットワークが形成された．
4. NFκB activation の canonical pathway を検討したところ，IL-1β刺激滑膜細胞では，NFKB1 遺伝子の発現上昇が認められた. また, NFκB 活性化シグナルを抑制する Inhibitor κB 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-1β刺激滑膜細胞の NF□□ 1, I□B□, TNFAIP3および TNIP1 の経時的遺伝子発現を調べたところ，NFKB1, IKB□および TNIP1 は IL-1β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-1β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 NFκB の活性化を介していることを示唆した．また，滑膜細胞では，IL-1β刺激によって発現上昇する遺伝子群の中には，NFκB の活性化シグナル伝達経路を抑制する IKB□, TNFAIP3および TNIP1 の遺伝子発現も上昇することが認めら, negative feedback が起こっていることが示唆している．

本研究は，培養顎関節滑膜細胞を IL-1β で刺激し，顎関節滑膜炎関連因子について新たな知見を得たものであり，研究の成果は今後の顎関節疾患の研究に貢献するものと考えられる．よって，本論文の著者は，博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認める．

以　　上

平成　　年　　月　　日