

論文審査の結果の要旨

氏名：服 部 俊 夫

専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：ヒト顎関節滑膜由来細胞の炎症性サイトカイン発現における TNF- α および IL-17A の影響

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

（副査） 日本大学教授 博士（理学） 吉垣 純子

顎関節円板障害 (internal derangement: 以下 ID と略) や変形性顎関節症 (osteoarthritis of the temporomandibular joint: 以下 OA-TMJ と略) の滑膜では炎症所見が認められる。また、滑膜に存在する顎関節滑膜細胞 (滑膜細胞) は滑液分泌や細胞外基質の産生を行うが、炎症状態ではどのような代謝変化を生じるのか不明な点が多い。一方、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) や interleukin-17 (IL-17) は ID 患者や OA-TMJ 患者の滑液中において検出されており、顎関節の炎症病態形成において重要な因子である可能性が示唆されている。TNF- α は、関節リウマチの病態形成に関与するといわれている代表的な炎症性サイトカインである。一方、IL-17 は近年注目されているサイトカインであり、T リンパ球のサブセットである Th17 より産生され、自己免疫疾患や炎症性疾患において重要な役割を担っていることが報告されている。本研究は、顎関節炎症病態形成における TNF- α および IL-17 の役割についてそれぞれ検討を行い、以下の結果を得ている。

- 1) Human chemokine antibody array で同定できる 38 種類のケモカインのうち、無刺激時と比較し TNF- α 刺激滑膜細胞で、増加が認められたケモカインは 7 種類であった。そのうち、TNF- α 刺激時の産生量上昇率は MIP-3 α が最も高く、次いで GRO α 、IL-8、MCP-1、RANTES、IP-10、Fractalkine の順であった。
- 2) Antibody array で TNF- α 刺激により高いタンパク質産生上昇率を確認した MIP-3 α 、GRO α 、IL-8、MCP-1、RANTES、IP-10 および Fractalkine は、TNF- α 刺激によって遺伝子発現量も上昇した。
- 3) 滑膜細胞では、IL-17 レセプターファミリー (IL-17RA-E) のすべての発現を認めた。
- 4) DNA microarray 解析の結果、27,583 遺伝子のうち、無刺激時と比較し IL-17A 刺激により 2 倍以上発現変動した遺伝子は 1,710 遺伝子であった。そのうち発現上昇した遺伝子は 389 遺伝子で、発現減少した遺伝子は 1,321 遺伝子であった。
- 5) Signaling pathway 解析の結果、IL-17A により発現上昇を認めた遺伝子には IL-6 やケモカインがあり、これらの遺伝子の発現変動には NF- κ B の関与が示唆された。
- 6) 滑膜細胞では、IL-6、GRO α および IL-8 の遺伝子発現量は IL-17A 刺激 4, 8, 12, 24 時間において遺伝子発現量上昇を認めた。また、MIP-3 α の遺伝子発現量は IL-17A 刺激 8, 12, 24 時間において遺伝子発現量上昇を認めた。
- 7) 滑膜細胞では、IL-17A の濃度依存的に IL-6 タンパク質産生量の上昇を認めた。また、IL-17A 刺激時間依存的に IL-6 タンパク質産生量の上昇を認めた。
- 8) LY294002 (PI3K inhibitor)、(5z)-7-oxozeanol (TAK1 inhibitor) および PS-1145 (IKK β inhibitor) を作用させたところ IL-17A 刺激時と比較し、IL-6 の産生量の減少が認められた。一方、IRAK-1/4 inhibitor 作用時では IL-6 の産生量減少は認められなかった。

本論文は、ヒト顎関節滑膜細胞において TNF- α が炎症性細胞遊走に関与するケモカインのタンパク質産生量および遺伝子発現量を上昇させること、また、IL-17A は NF- κ B を介してケモカインや骨吸収に関与する IL-6 の発現を上昇させることを明らかにした。これらの結果は、TNF- α および IL-17A が顎関節の炎症病態形成に関与することを示唆している。

本研究の成果は、今後の顎関節疾患の病態形成機序の研究に貢献するものと考えられる。よって本研究の

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28年1月28日