

論文審査の結果の要旨

氏名：石上 大輔

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Effect of IL-17 for monocyte chemotactic protein production by human temporomandibular joint synovial fibroblasts

（ヒト顎関節滑膜由来線維芽細胞様細胞のモノサイトケモタクティックプロテイン生産における IL-17 の影響）

審査委員：(主査) 教授 三 枝 禎
(副査) 教授 小 方 頼 昌
教授 渋谷 鑛
教授 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、顎関節滑膜に存在する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。Interleukin (IL)-17 は、T リンパ球のサブセットである Th17 より産生されるサイトカインで、自己免疫疾患や炎症性疾患に関与していることが報告されている。関節リウマチ (RA) や変形性関節症患者の膝関節滑液では、IL-17 濃度が上昇していることが報告され、滑液中の IL-17 濃度と疾患の重症度は相関することが指摘されている。近年、ID や OA-TMJ 患者の顎関節の滑液中でも IL-17 が検出されることが報告されたが、顎関節疾患における IL-17 の役割に関する報告はない。そこで本研究では、顎関節滑膜の炎症病態形成において IL-17 が果たす役割の解明を目指して、はじめにヒト顎関節滑膜から分離した培養顎関節滑膜由来線維芽細胞様細胞 (滑膜細胞) に IL-17 を作用させて網羅的発現解析を行った。この解析の結果から、主にモノサイト/マクロファージの遊走に関わっている monocyte chemotactic protein (MCP) ケモカインである CCL2 (monocyte chemotactic protein-1; MCP-1), CCL7 (monocyte chemotactic protein-3; MCP-3), CCL8 (monocyte chemotactic protein-2; MCP-2) に焦点を当て、MCP-1, -2, -3 の遺伝子発現の経時的変化の特徴および MCP-1 産生機構について検討した。特に滑膜細胞における IL-17 による MCP-1 産生に関わるシグナル伝達経路の解明のため NF κ B の阻害剤を用いた実験を行なった。以下はその結果である。

- 1) 滑膜細胞の DNA microarray 解析の結果、27,583 遺伝子のうち無刺激時と比較し IL-17 刺激により 2 倍以上発現が変動した遺伝子は 1,710 遺伝子であった。そのうち発現が上昇した遺伝子は 389 遺伝子で、発現が減少した遺伝子は 1,321 遺伝子であった。
- 2) 既存の Cording RNA で、IL-17 により最も発現上昇を認めた遺伝子は MCP-2 であった。
- 3) MCP メンバーである MCP-1, MCP-2, MCP-3 の経時的遺伝子発現を real time-PCR 法によって測定したところ、無刺激滑膜細胞に比べて IL-17 刺激滑膜細胞では、MCP-1 は 2, 4, 8, 12, 24 時間において、MCP-2 および MCP-3 は 4, 8, 12, 24 時間において遺伝子発現量の上昇を認めた。
- 4) 滑膜細胞では、IL-17 刺激時間依存的に MCP-1 タンパク質産生量の上昇を認めた。
- 5) 3 名の患者から分離した 3 例の滑膜細胞では、いずれも IL-17 によって MCP-1 タンパク質産生量が上昇した。
- 6) LY294002 (PI3K inhibitor), (5z)-7-oxozeaenol (TAK1 inhibitor) および PS-1145 (IKK β inhibitor) を作用させたところ、IL-17 刺激時と比較して MCP-1 の産生量の減少が認められた。一方、IRAK-1/4

inhibitor 作用時は MCP-1 の産生量の減少は認められなかった。

本研究から, IL-17 は NF κ B を介して滑膜細胞の MCP-1 の発現を上昇させることが示された。この結果は, IL-17 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, 顎関節疾患の病態形成機序の解明に貢献するものと考えられる。よって本論文は, 博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成31年2月21日