

論文審査の結果の要旨

氏名：定 村 正 之

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：IL-1 receptor type 2 による細胞内 pIL-1 α の細胞外分泌抑制

審査委員：（主 査） 教授 篠 田 雅 路

（副 査） 教授 浅 野 正 岳

教授 川 戸 貴 行

教授 鈴 木 直 人

細胞が障害を受けた際に周囲に危険を知らしめるために分泌される分子は alarmin と総称される。Interleukin-1 α (IL-1 α) は分子量約 31 kDa の前駆体 precursor IL-1 α (pIL-1 α) として産生され、Ca²⁺依存性タンパク質分解酵素である calpain や好中球などが有する granzyme B などの酵素により分子のほぼ中央部分を切断され、N 末端側の propiece IL-1 α (ppIL-1 α) と C 末端側の mature IL-1 α (mIL-1 α) に分離する。このうち pIL-1 α と mIL-1 α は細胞外に放出されて interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1) に結合することでシグナル伝達する。一方、IL-1R type 2 (IL-1R2) は、IL-1R1 の細胞質内領域に存在し、シグナル伝達に必要な Toll/IL-1 receptor domain を欠いており、pIL-1 α および mIL-1 α に結合することはできるが、そのシグナルを伝達することはできない。このことから IL-1R2 はデコイ受容体と呼ばれている。また IL-1R2 は、細胞膜タンパク質であるが、細胞膜直上が、ADAM17 などの酵素により切断され、細胞外領域のみが細胞外に放出される。こうして放出された IL-1R2 は、細胞外でそのリガンドである pIL-1 α や mIL-1 α などと結合し、IL-1R1 への結合を阻害することで、そのシグナル伝達を遮断するとされている。こうしたことから、IL-1R2 は炎症反応を抑制する分子であるとされており、IL-1R2 knockout マウスを用いた研究から、その効果に細胞特異性があることが明らかにされている。しかし、細胞種特異的な効果がどのようなメカニズムによるのかは不明である。

そこで本研究では IL-1 α の細胞外分泌に対する IL-1R2 の効果についてヒト子宮癌由来線維芽細胞である HeLa 細胞を用いて検討した。すなわち、内在性の IL-1 α および IL-1R2 を有しない HeLa 細胞に、IL-1 α と IL-1R2 を強制発現させ、IL-1 α の細胞外分泌を阻害するか、また、その効果に IL-1R2 の細胞膜貫通領域の関与があるのかという点である。

その結果、以下の結論を得ている。

1. HeLa 細胞において、細胞内 IL-1R2 は pIL-1 α の細胞外分泌を抑制した。
2. Transmembrane 領域を欠失した IL-1R2 は、wild type IL-1R2 よりもさらに高い pIL-1 α の細胞外分泌抑制効果を示した。
3. HeLa 細胞内で IL-1R2 と pIL-1 α は結合し、複合体を形成していた。

以上のことから、HeLa 細胞内に存在する IL-1R2 は、pIL-1 α 細胞外分泌抑制効果を維持していることが明らかとなった。しかし、IL-1R2 による pIL-1 α 細胞外分泌抑制の詳細なメカニズム解明には、さらなる研究が必要であると考えられた。

本研究の結果は、IL-1R2 による炎症のコントロールに関する理解をさらに深めることに貢献し得るものであり、歯科医学領域において重要な意義を有するものと考えられた。

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

令和 5 年 3 月 9 日