

論文審査の結果の要旨

氏名：花 山 真知子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：HeLa における interleukin-1 receptor type 2 の decoy receptor としての機能

審査委員：（主査） 教授 川 戸 貴 行

（副査） 教授 浅 野 正 岳 教授 篠 田 雅 路

教授 鈴 木 直 人

Interleukin (IL)-1 α は、細胞が低酸素状態、酸化ストレス、熱刺激などに晒されたときに放出される代表的な alarmin である。Alarmin とは、壊死・損傷した細胞から放出される分子であり、周囲の組織に炎症反応を誘導する物質の総称である。IL-1 α は細胞質内で分子量 31 kDa の precursor IL-1 α (pIL-1 α) として産生された後、calpain などの酵素によって分子の中央部を酵素的に切断され、N 末端の propeptide IL-1 α (ppIL-1 α) と C 末端の mature IL-1 α (mIL-1 α) に分離される。これら 3 分子のうち、pIL-1 α と mIL-1 α は細胞外に分泌され、標的細胞の膜表面に発現する膜貫通型タンパク質である IL-1 receptor type I (IL-1R1) と結合する。IL-1R1 は細胞膜上で IL-1R3 と会合し、両分子の細胞質内領域にある toll-IL-1R (TIR) ドメインを介してシグナルを伝達する。一方、IL-1R family 分子のうち、IL-1R2 は、細胞質内領域が 29 アミノ酸残基によって構成され、TIR ドメインを欠損している。このことから、IL-1R2 は decoy receptor とよばれ、細胞膜上でそのリガンドである IL-1 α および IL-1 β に結合しても、シグナルを伝達できないとされている。また、IL-1R2 は細胞外領域を ADAM17 などのタンパク分解酵素によって切断され、細胞外領域が細胞外に放出される。これは、細胞外に分泌された IL-1 α や IL-1 β に結合し、これらの IL-1R1 への結合を阻害することによってその作用を抑制するため、炎症の進行を抑える機能があるとされている。

本研究では、ヒト子宮癌由来細胞である HeLa および HeLa の IL-1R1 を欠損した細胞株 CR-R1-4 を用いて、IL-1R2 が decoy receptor として機能を維持しているかという点について検討を加えた。

その結果、以下の結論を得ている。

1. CR-R1-4 においては、IL-1R2 発現は確認できなかった。
2. CR-R1-4 においては、rhIL-1 β に対する反応性は消失していた。
3. HeLa における IL-1R2 強制発現は、pIL-1 α の分泌を阻害した。
4. HeLa における IL-1R2 の強制発現は、rhIL-1 α と rhIL-1 β に対する反応を阻害しなかった。
5. CR-R1-4 における IL-1R1 の強制発現は、rhIL-1 β に対する反応性を回復した。
6. CR-R1-4 における IL-1R1 と IL-1R2 の強制発現は、rhIL-1 β に対する反応を阻害しなかった。

以上の結果から、HeLa および CR-R1-4 に強制発現させた IL-1R2 は、細胞内においてのみ decoy receptor として機能することが明らかとなった。これまでに、コラーゲン誘導性関節炎を発症させた IL-1R2 knockout mouse では、マクロファージにのみ、IL-1 に対する反応性の増強が認められたことが報告されている。このことは、IL-1R2 の decoy receptor としての機能は、細胞種によって異なることを示している。本研究では、HeLa に発現させた IL-1R2 は、細胞質内での機能は維持しているものの、細胞膜上での機能は失われていることを明らかにした。この実験系は、IL-1R2 の decoy receptor としての機能が、なぜ細胞種によって異なるのかという本質的な問題の解明に有用なものと考えられた。

本研究の結果は、IL-1R2 の生体内での新たな機能解明につながる可能性があり、歯科医学領域において有用な知見を与え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