

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙	第 号	論文提出者名	岡部 猪一郎
論文審査 委員氏名	主査	三谷 章雄	副査	有地 榮一郎 戸苺 彰史
論文題名	破骨細胞原生に対する IL-15 と RANKL の相乗 効果について			

インターネットの利用による公表用

(論文審査の要旨)

No. 1

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

炎症性サイトカインである IL-15 は IL-2 の生物学的活性と多くを共有する T 細胞増殖因子として発見され、多種の細胞から産生される。IL-15 は歯周病 (PD) やリウマチ (RA) のような病的骨破壊を伴う疾患に関係しているという報告があり、破骨細胞の分化、活性化において重要な役割を担っている可能性がある。そこで本研究では IL-15 の RANKL 誘導性破骨細胞形成への影響を詳細に検討した。

申請者はマクロファージ様細胞株である Raw264.7 (Raw) 細胞を 25 ng/ml RANKL と 100 ng/ml IL-15 にて刺激、分化培養を行い、その後 3 核以上の Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP) 陽性細胞数を観察した。また、同条件にて Raw 細胞を Corning Osteo Assay Surface 上で培養および刺激を行い、破骨細胞により形成された吸収窩の観察を行った。その後、破骨細胞に特有の遺伝子発現解析およびタンパク発現解析を行い、また IL-15 による破骨細胞形成に重要な細胞内伝達経路の同定を行った。

その結果、IL-15 および RANKL との共刺激群において RANKL 単独刺激と比較し有意に TRAP 陽性細胞数の増加を認め、3 核以上を持つ TRAP 陽性細胞数の割合も RANKL 単独刺激に比較し、IL-15 との共刺激により有意に増加していた。また、吸収窩の割合も RANKL 単独刺激時よりも有意に増加していた。破骨細胞に特有の遺伝子 matrix metalloproteinase (MMP)-9、TRAP、cathepsin K、nuclear factor of activated T cells (NFAT)c1、carbonic anhydrase (CA) II の遺伝子発現、さらに、NFATc1、RANK、MMP-9 のタンパク

(論文審査の要旨)

No. 2

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

発現量も同様に IL-15、RANKL 共刺激により増加することを確認した。細胞内伝達経路では ERK、JNK、p-38 MAPK、NF- κ B のリン酸化がそれぞれ有意に増加することを確認し、またこれら細胞内伝達経路の阻害剤による Raw 細胞の前処理により、ERK 経路阻害時に IL-15 および RANKL 共刺激時の破骨細胞数は未処理群と比較し有意に抑制されることを確認した。

本研究は IL-15 と RANKL の破骨細胞形成への相互作用を報告するものであり、IL-15 単独では破骨細胞形成に対して大きな影響を与えないが、RANKL との相乗作用により有意な促進作用を示すと報告している。初期の RA 患者において T 細胞由来の RANKL と IL-15 の分泌が増加し、破骨細胞形成を促進するという報告があり、炎症状態での IL-15 と RANKL の共在は生体内に見られ、そのことより RANKL の作用を IL-15 が増強する可能性は十分に考えられる。今回申請者の使用した比較的低濃度の IL-15 が RANKL 存在下で破骨細胞形成を促進したことより、局所炎症環境などでのわずかな IL-15 産生の増加で破骨細胞形成促進が起こることが考えられる。一方、今回使用していた RANKL の他にも TNF- α 等の破骨細胞誘導物質があるが、RANKL 非存在下では IL-15 によるこれら破骨細胞誘導物質との相乗作用は見られないことを確認している。また、Raw 細胞において IL-15 による刺激は RANKL の産生誘導に寄与していないことも確認している。これらのことより今回見られた破骨細胞形成促進は IL-15 の RANKL 誘導によるものではなく、RANKL と IL-15 の相乗作用によるものであることが示唆された。さらに、

(論文審査の要旨)

No. 3

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

RANKL と IL-15 が関与する破骨細胞分化には ERK が重要な役割を担っていることを本論文で初めて報告している。

以上の様に、IL-15 は骨代謝に対して大きな影響を持っており、その役割に関して今後更なる検討が必要ではあるが、IL-15 が生体内での破骨細胞分化に対して重要な役割を担っている可能性が高い事を申請者は明らかにした。

以上より、本論文は歯周病学および関連諸学科に寄与し、博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。