

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 清宮 弘康

学位論文題目：IL-33 inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in RAW264.7 cells through the regulation of Blimp-1 and IRF-8 expression

審査委員（主査）教授	自見 英治郎	印
（副査）教授	竹内 弘	印
（副査）准教授	臼井 通彦	印

論文審査結果の要旨

【目的】 Interleukin-33 (IL-33)は IL-1 ファミリーに属する新規の炎症性サイトカインであり、関節リウマチを憎悪させるなど炎症の修飾に深く関わっている。その一方で、これまでに IL-33 が破骨細胞分化を抑制することが報告されているが、その制御メカニズムは明らかになっていない。そこで、本研究では、マウス骨髄細胞またはマウス単球/マクロファージ系細胞株 RAW264.7 細胞を用いて、Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)により誘導される破骨細胞分化におよぼす IL-33 の効果について検討した。

【方法と結果】マウス骨髄細胞または RAW264.7 細胞を RANKL で刺激すると酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (Tartrate-resistant acid phosphatase : TRAP) 陽性多核細胞が多数形成されるが、IL-33 は RANKL 刺激によって誘導される破骨細胞分化を濃度依存的に抑制した。IL-33 は破骨細胞分化のマスターレギュレーターである Nuclear factor of activated T-cell cytoplasmic 1 (NFATc1)および、破骨細胞分化マーカー遺伝子である *Cathepsin K*, *Osteoclast stimulatory transmembrane protein (Oc-stamp)*, *Trap* の発現を抑制した。また、IL-33 受容体である ST2 の中和抗体で前処理することによって、IL-33 による NFATc1 の抑制作用は解除された。一方、マウス骨髄細胞または RAW264.7 細胞を IL-33 存在下または非存在下で RANKL 刺激しても NFATc1 の発現調節に関わる c-Jun、c-Fos、NF- κ B の活性化はほとんど変化しなかった。しかし、IL-33 は RANKL 刺激により誘導される B-lymphocyte-induced maturation protein-1 (Blimp-1) の発現を抑制し、破骨細胞分化抑制因子である IFN-regulatory-factor-8 (IRF-8) の発現を誘導した。

【結論】 以上の結果から、IL-33 と ST2 レセプターの相互作用は、Blimp-1 と IRF-8 発現の調節を介して、RANKL による NFATc1 活性を抑制することで破骨細胞分化を抑制することが示唆された。本研究内容について申請者の清宮 弘康氏に対し、主査と2名の副査で IL-33 受容体下流のシグナル伝達機構や IL-33 による Blimp1 や IRF-8 の発現調節機構について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。