

論文要旨

氏名	清宮 弘康
<p data-bbox="193 477 379 512">論文の要旨</p> <p data-bbox="719 477 1278 512">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、炎症の修飾に深く関わっている。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未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、マウスの単球/マクロファージである RAW264.7 細胞において、receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)により誘導される破骨細胞分化に与える IL-33 の影響を調べた。Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 染色による評価において、IL-33 は RANKL に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、破骨細胞分化関連遺伝子である <i>Cathepsin K</i>, <i>Osteoclast stimulatory transmembrane protein (Oc-stamp)</i>, <i>Trap</i> の発現を抑制した。また、IL-33 受容体である ST2 の中和抗体の前処理によって、IL-33によるNFATc1の抑制作用は阻害された。IL-33によるNFATc1の発現抑制について、上流のシグナルタンパクである c-jun、c-fos、nuclear factor of kappa B (NF-κB)のRANKLによる活性化への影響は認められなかった。一方で、RANKLにより誘導される B-lymphocyte-induced maturation protein-1 (Blimp-1) の発現はIL-33により抑制され、破骨細胞分化抑制因子である IFN-regulatory-factor-8 (IRF-8) の発現が亢進した。これらのことから、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活性の抑制により破骨細胞分化を負に制御することが示唆された。</p>	