

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="checkbox"/> 甲口 甲口保 <input type="checkbox"/> 乙口 乙口保 <input type="checkbox"/> 口修	氏名	Islamy Rahma Hutami
審査委員	主査 岩本 勉 副査 湯本 浩通 副査 野間 隆文		

題目

Fas/S1P₁ crosstalk via NF- κ B activation in osteoclasts controls subchondral bone remodeling in murine TMJ arthritis
 (破骨細胞におけるNF- κ B活性化によるFas/S1P₁クロストークがマウスTMJ関節炎の骨リモデリングを制御する)

要旨

関節リウマチは、生体内の様々な関節において慢性炎症性疾患の病態を呈する。顎関節においても関節リウマチはしばしばみられ、その病態メカニズムには未だ不明な点が多い。そこで本論文では、リウマチ性顎関節炎 (TMJ-RA) における破骨細胞の生成と活性化制御を検討した。8-22週齢の雌性Fas欠損MRL/lprマウスとMRL+/+マウスの顎関節をマイクロCTにて観察した結果、MRL/lprマウス下顎頭において、軟骨下骨の骨密度や微細構造に変化が認められた。MRL/lprマウス大腿骨の骨髄マクロファージ (BMM) では、TRAP染色より破骨細胞数が増加していることが明らかとなった。また、MRL/lprマウス大腿骨由来のBMMをRANKLにより刺激した場合、MRL+/+由来BMMと比較して、Akt, MAPKと同様に、NF- κ Bのリン酸化が有意に亢進していた。さらに、破骨細胞特異的関連タンパクであるNFATc1, c-Fos, c-Srcなどの発現が上昇していた。一方、MRL/lprマウス下顎頭においては、OPGの発現レベルが減少し、MMP9, VEGF, S1P₁の発現レベルが亢進していた。MRL/lprマウス下顎頭軟骨ではS1P₁の発現のみ、有意に亢進していた。NF- κ B拮抗ペプチドであるSN50をMRL/lprマウスに投与すると、下顎頭軟骨下骨の骨量の減少が抑制され、骨破壊関連タンパクの合成とスフィンゴシンリン酸化酵素 (Sphk1) / S1P₁シグナル伝達系が抑制された。以上の結果から、TMJ-RAの病態形成において、FasとS1Pのシグナル伝達がクロストークし、破骨細胞の形成・活性化に影響することが示唆された。

本論文は、Fas/S1P₁シグナル経路がTMJ-RAの病態形成において重要な役割を果たしていることを示唆するものである。本知見は、RAを含む骨系統疾患の診断・予防といった新たな炎症性疾患治療法の開発に繋がることが期待され、生命科学の発展に寄与するところが多大であると考えられ、博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。