

## 論 文 要 旨

氏 名	野口 紗英
タイトル (日英併記)	<b>The Mechanism of Interleukin 33-Induced Stimulation of Interleukin 6 in MLO-Y4 Cells</b> (MLO-Y4 細胞に対するインターロイキン 33 刺激によるインターロイキン 6 産生誘導の分子機構)

### 論文の要旨

骨構成細胞の1つである骨細胞の分化や機能は、機械的ストレスに加え、さまざまなサイトカインやホルモンなどによって厳密に制御されている。最近の研究で、IL-1ファミリーに属し、アラミンとして炎症応答をはじめ、種々の生物機能に関与するサイトカインである IL-33 が機械的負荷下の歯周組織で高発現していることが報告されている。しかしながら、IL-33 の骨細胞の分化や機能への影響は不明な点が多い。そこで本研究では、IL-33 が骨細胞様細胞株 MLO-Y4 における骨リモデリング制御因子の発現に及ぼす影響とその分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

MLO-Y4 細胞を IL-33 で処理したところ、骨代謝の制御に関わるサイトカインである IL-6 の遺伝子発現、および細胞外への分泌が亢進した。MLO-Y4 細胞には、IL-33 の受容体である ST2L が恒常的に発現しており、IL-33 による IL-6 の発現誘導は ST2L のノックダウンにより抑制された。

ウェスタンブロット解析の結果、IL-33 の投与は、MLO-Y4 細胞における NF- $\kappa$ B、JNK/AP-1、p38 MAPK シグナル伝達経路を活性化することがわかった。さらに、これらシグナル伝達経路の特異的阻害剤で前処理を行った MLO-Y4 細胞では、IL-33 による IL-6 の発現が抑制された。さらに、クロマチン免疫沈降法の結果、IL-33 刺激により、IL-6 プロモーターへの AP-1 構成因子である c-Jun のリクルートが誘導されることが示された。

以上の結果から、IL-33 は骨細胞様細胞株の細胞膜上の ST2L 受容体との相互作用により、NF- $\kappa$ B、JNK/AP-1、p38 MAPK 経路の活性化を介して、IL-6 の産生を正に制御し、骨構成細胞の挙動と骨組織の恒常性を調節する可能性が示唆された。これらの知見は、IL-33 の骨代謝における生物学的機能および骨リモデリングの分子機構の理解に貢献するものと考えられる。