

## 論文要旨

氏名	櫻井 拓真
<p>変形性関節炎 (OA) は関節内の炎症や骨、軟骨破壊が特徴であり、その病態には様々な炎症性メディエーター、サイトカイン、酵素が関与している。Matrix metalloproteinase (MMP) は細胞外マトリックス破壊に関与する酵素で OA の滑膜で発現の亢進が報告されている。その一方で、近年慢性炎症に関与する炎症性サイトカイン Interleukin-17 (IL-17) の OA の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。この研究では、ヒト滑膜系細胞である HS-SY-II を用いて、IL-17 が MMP の発現を及ぼす影響とその分子メカニズムについて検証した。HS-SY-II 細胞の表面に IL-17 レセプター (IL-17R) の発現が観察され、この細胞が IL-17 の標的細胞になることが示された。IL-17A は IL-17R を介して、細胞内シグナル分子である extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), c-jun n-terminal kinase (JNK), および転写因子である activator protein-1 (AP-1) の構成因子である c-Fos, c-Jun のリン酸化を誘導するとともに、MMP-3 の mRNA とタンパク質の発現を増強した。ERK1/2, p38 MAPK, JNK のそれぞれの選択的阻害剤による前処理は、IL-17A に誘導される c-Fos、c-Jun のリン酸化と MMP-3 mRNA の発現を減少させ、さらに AP-1 の選択的阻害剤の前処理群においても同様に IL-17A による MMP-3 mRNA の発現誘導が著しく抑制された。</p> <p>今回の結果から、滑膜系細胞である HS-SY-II を IL-17A で刺激することで、MMP-3 の発現が誘導されることが明らかとなり、その誘導に MAPK が重要な役割を果たすことが示唆された。</p>	

