

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	内 川 伸 一
論文審査担当者	主 査	整形外科	戸 山 芳 昭	
	病理学	岡 田 保 典	内科学	竹 内 勤
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：岡田 保典	
			試問日：平成27年	2月13日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：ADAM17 regulates IL-1 signaling by selectively releasing IL-1 receptor type 2 from the cell surface (ADAM17は細胞表面上で2型IL-1受容体を選択的に切断することでIL-1シグナルを制御する)				
<p>インターロイキン-1 (IL-1) の受容体には、機能的な受容体である1型IL-1受容体 (IL-1R1)、および細胞内へのシグナル伝達機能を欠失した2型IL-1受容体 (IL-1R2) が存在することが知られている。本研究では、ADAM17がIL-1R2を選択的に切断し、IL-1R1は切断しえないこと、またIL-1R2の切断はADAM17依存的であることを明らかにした。またIL-1R2の細胞膜近傍部位のアミノ酸配列は種を超え極めて高く保存されており、ADAM17による切断の特異性は、そのアミノ酸配列に依存していることを見出した。さらに、ADAM17の活性を低下させた状態ではIL-1R2の細胞膜からの切断が抑制され、IL-1シグナルが減衰することを明らかにした。これらの結果から、ADAM17はIL-1R2の切断を介し、IL-1シグナルを正に制御しうることが示された。</p> <p>審査ではまず、生理的環境下においてどの程度IL-1シグナルがADAM17に依存しているかに関して質問がなされた。ADAM17欠損マウスと野生型マウスの由来の骨髄細胞ではIL-1R2の発現強度に明らかな差があるものの、予想に反しIL-1感受性に有意差を見出せなかったと回答された。また、論文には示していないが、LPS投与によるendotoxin shockを誘発した後では、血中の可溶性IL-1R2の濃度が、ADAM17欠損マウスでは低下する傾向にあったと言及された。次にTIMP3やメタロプロテアーゼ阻害薬で、完全にIL-1R2の切断が抑制されないことから、他のタンパク質分解酵素も切断に関わっている可能性はないかとの質問がなされた。本研究から、ADAM17がIL-1R2の主要な切断酵素であることが強く示唆されるが、定常状態においてもIL-1R2は細胞から若干放出され、他の酵素の関与は完全には否定できないと回答された。さらに、ADAM17は特定のアミノ酸配列を認識していることが示唆されるが、他の基質ではどうかとの質問がなされた。ADAM17の基質切断部位のアミノ酸配列は標的分子によって異なり、ADAM17は標的分子のアミノ酸配列だけでなく、その高次構造も認識している可能性があるとして回答された。また本研究の知見は、どのような形で臨床応用しうるかとの質問がなされた。ADAM17阻害薬の全身投与では重篤な副作用の生じることが予想されるが、膝関節内など局所投与であれば、炎症性疾患の標的分子となりうる可能性があるとして回答された。</p> <p>以上のように、ヒト病態下における本研究のインパクトがまだ十分に解明されていないなど、さらに検討すべき点を残しているものの、本研究から、ADAM17がIL-1シグナルの新規制御因子であることが示され、また、ADAM17によるIL-1R2の切断の抑制が炎症性疾患の新規分子標的となりうることを示唆された点で有意義であると評価された。</p>				