

Title	IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro
Author(s)	金城, 聖一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34322
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	金城 聖一
論文題名 Title	IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro (In vitroにおいてIL-6は骨芽細胞分化をSHP2/MEK2及びSHP2/Akt2シグナルを介して抑制的に制御する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>IL-6は関節リウマチ (RA) では過剰に分泌され、病態において重要な役割を果たしている。IL-6は炎症性サイトカインとしての役割だけでなく、骨代謝にも関与し、RAにおける骨粗鬆症の重要な役割が示唆されている。RA患者に抗IL-6レセプター抗体を投与すると骨形成マーカーであるPINPが上昇することが報告されており、またIL-6過剰発現マウスでは骨化形成及び骨芽細胞分化が障害されており、IL-6の骨形成抑制効果が示唆されている。しかしin vitroでのIL-6の骨芽細胞への効果は見解が一致しておらず、本研究の目的はそれらをシグナル経路と共に明らかにすることとした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>方法： マウス骨芽細胞様MC3T3-E1細胞及びマウス新生仔頭蓋冠から採取した初代培養系骨芽細胞を分化誘導し、IL-6及び可溶性IL-6レセプターを加えた際のアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性・石灰化・分化マーカー (Runx2・osterix及びosteocalcin) の発現を検討した。IL-6によって活性化される細胞内シグナルを評価し、各シグナルが骨芽細胞分化に与える効果を検討した。また、シグナル間クロストークの検討も行った。</p>	
<p>成績： IL-6は骨芽細胞のALP活性・石灰化・分化マーカーの発現を濃度依存的に有意に抑制し、骨芽細胞分化における抑制効果が示された。</p>	
<p>IL-6刺激によりERK及びSTAT3シグナル・更にはAktシグナルが活性化された。AktのisoformとしてAkt2の活性化が示された。SHP2 inhibitorによって、IL-6によって活性化されたERK及びAktシグナルが減弱し、SHP2はERK及びAktの上流シグナルであることが示唆された。また、MEK/ERK阻害によってAktシグナルが増強され、PI3K/Akt阻害によってERKシグナルが増強された。従って、SHP2の下流であるERK及びAktの両シグナル間でnegative feedbackの存在が示唆された。</p>	
<p>次に、各シグナルのIL-6分化抑制効果に対する関与を検討した。 IL-6により活性化されたERK・AktシグナルをMEK inhibitor・PI3K inhibitorによって阻害するとIL-6の分化抑制効果が減少した。一方で活性化されたSTAT3シグナルをSTAT3 inhibitorによって阻害すると分化抑制効果が増強された。従ってIL-6はMEK/ERK・PI3K/Aktシグナルを介して骨芽細胞分化を抑制し、一方でSTAT3シグナルは分化促進作用が示唆された。またsiRNAを用いてMEK2・Akt2をノックダウンすることでIL-6の分化抑制効果が減弱することが確認できた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>IL-6はMEK2/ERK及びAkt2シグナルを介して骨芽細胞分化を抑制することが示唆された。シグナル間のクロストークでは、SHP2の下流シグナルであるERK及びAktの間にnegative feedbackが存在することが示された。RAに伴う骨粗鬆症において、骨芽細胞選択的にMEK2及びAkt2を阻害することで骨量を維持し、新規治療薬として有用である可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金城 聖一	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 吉川 秀樹
	副 査 大阪大学教授 大園 恵一
	副 査 大阪大学教授 石井 優
論文審査の結果の要旨	
<p>関節リウマチ (RA) 患者では、罹患関節近傍だけでなく、全身性の骨粗鬆症を来し、QOLを低下させる一因である。その病態は破骨細胞による骨吸収が亢進していることはわかってきたが、骨芽細胞に関しては明らかではなく、我々はRAのキーサイトカインであるIL-6の骨芽細胞分化における効果に注目した。抗IL-6レセプター抗体を投与すると骨形成マーカーが上昇することより、IL-6の骨形成抑制効果が示唆されているが、in vitroでのIL-6の骨芽細胞への効果は見解が一致しておらず、本研究の目的はそれらをシグナル経路と共に明らかとすることとした。</p> <p>マウス骨芽細胞にIL-6刺激を行うと分化は抑制された。IL-6刺激によりERK及びSTAT3シグナル・更にAkt2シグナルが活性化された。各シグナル阻害剤及びノックダウンによる解析を行った結果、IL-6はMEK2/ERK及びAkt2シグナルを介して骨芽細胞分化を抑制することが示唆された。RAに伴う骨粗鬆症において、骨芽細胞選択的にMEK2・Akt2阻害することで骨形成を維持し、新規治療薬として有用である可能性が示唆されたことより、本論文は学位に値すると思われる。</p>	