

学位授与番号	医博乙第1227号		
学位授与年月日	平成5年5月19日		
氏名	加藤公孝		
学位論文題目	ヒト単球のインターロイキン6遺伝子発現に対するインターロイキン1および腫瘍壊死因子(TNF- α)の役割		
論文審査委員	主査	教授	谷口 昂
	副査	教授	松島 綱治
		教授	松田 保
		教授	高橋 守信

内容の要旨および審査の結果の要旨

ヒト単球が産生するサイトカインの一つであるインターロイキン-6 (IL-6) の産生誘導が、他の単球由来のモノカイン、インターロイキン-1 β (IL-1 β)、腫瘍壊死因子(TNF- α)、IL-6自身などによりどのように制御されているかを、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を用い、単球の付着刺激を避けた条件下で検討し、以下の成績を得た。

1. PBMCを遺伝子組換え型rIL-1 β あるいはrTNF- α で刺激すると、IL-6 mRNAが誘導され、培養上清中のIL-6活性はリポ多糖(LPS)刺激の場合と同程度であった。
2. IL-1 β mRNAはrTNF- α 刺激により誘導されるのみならず、rIL-1 β 自体の刺激によっても誘導された。しかし、rIL-6の刺激ではIL-1 β mRNA、IL-6 mRNAの発現誘導は認められなかった。
3. 免疫蛍光染色とin situ hybridizationの組み合わせにより、PBMC中のIL-1 β 、IL-6のmRNA発現細胞のすべてがCD14抗原陽性の単球であることが確かめられた。
4. rTNF- α の刺激時のIL-6 mRNAの発現誘導は、rIL-1 β 刺激の場合のピークが6時間後であるのに比し遅れ、刺激後12-24時間にピークがみられた。また、rTNF- α 刺激の系にあらかじめ抗IL-1 β 抗体を添加しておくことIL-6 mRNAの発現は部分的に抑制され、抗IL-1 α + β 抗体の添加によりほぼ完全に抑制された。
5. PBMCにあらかじめrIL-6を添加、30分間の前処理を加えると、LPS刺激のみならず、rIL-1 β 、rTNF- α 刺激によるIL-6 mRNAの発現誘導が著しく抑制されることが確かめられた。

以上の結果は、単球由来のモノカインがネットワークを構成しており、刺激を受けた単球の産生するTNF- α がIL-1産生を誘導し、産生されたIL-1がオートクライン、パラクライン機構を介し、IL-6の産生を誘導するというカスケードが存在する可能性、さらに、IL-6は単球におけるこれらのサイトカインの産生誘導の最終産物であるのみならず、このようなサイトカイン・ネットワークに対しネガティブフィードバックを及ぼす可能性を示唆するものであり、種々の原因による炎症や組織障害の病態の解明に、さらには、治療介入(Therapeutic intervention)の可能性に、多くの示唆を与えるものと評価された。