The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Involvement of IL−6 in mesengial prolifertive glomerulonephritis
Author(s)	堀井, 康弘
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36906
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【104】

氏名・(本籍)	堀井康弘（ほりいやすひろ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8959 号
学位授与の日付	平成2年2月2日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Involvement of IL－6 in mesangial proliferative glomerulonephritis （メサンギウム増殖性腎炎に対するインターロイキン6の関与）
論文審査委員	（主査） 教授 岸本 忠三 （副査） 教授 濱岡 利之　教授 平野 俊夫

論文内容の要旨

（目　的）

インターロイキン6（ＩＬ－6／ＢＳＦ－2）はＢ細胞の分化の最終段階に働くＴ細胞由来可溶性因子としてクローニングされたものであるが，最近免疫系細胞だけでなくミエローマ細胞や肝細胞などの種々の細胞に働いてその増殖分化を制御するなど様々な機能が明かとなってきた。また，マクロファージやケラチノサイトなど種々の細胞でＩＬ－6が産生される事が明かとなってきた。一方，メサンギウム増殖性腎炎（ＰＧＮ）はメサンギウム細胞（ＭＣ）の増殖によって特徴づけられる疾患で，その病因としてＰＤＧＦやＩＬ－1等のgrowth factorの関与が示唆されている。そこで，ラット培養ＭＣに対しＩＬ－6がgrowth factorとして働くかどうか，さらに，ＰＧＮ患者においてＩＬ－6の異常産生がＰＧＮの病因に関与しているのかどうか検討した。

（方　法）

(1)ラットＭＣは100～120 gの雄Wistarラット腎よりSieving法により分離し，3～4回継代培養したものを用いた。(2)ＭＣの増殖は96穴プレートに各穴10^3のＭＣを種々の濃度のgrowth factorやmitogenとともに3日間培養し，^{3}H-TdRの取り込みで測定した。(3)ＩＬ－6活性は，ＩＬ－6 dependent cell line MH60. BSF－2を用い測定した。(4)ＲＮＡ解析：グアニジン法でtotal RNAを抽出し，ＩＬ－6 mRNAの発現は，ノザンブロット法で解析した。プローブはマウスＩＬ－6 cDNAプローブを用いた。(5)*In situ* hybridization：Tissue culture chamberを用いスライドグラス上でＭＣを培養後，パラホルムアルデヒドで固定し，^{35}SでラベルしたマウスＩＬ－6 cDNAをプローブとしてhybridizationを行った。(6)患者尿中ＩＬ－6活性：原発性糸球体疾患84例（ＰＧＮ38例，膜性腎症（ＭＮ）27例，微小変化

型ネフローゼ症候群（ＭＣＮＳ）19例），正常人20例の尿を採取後直ちにＰＭＳＦを加え，ＰＢＳで２回，さらにＲＰＭＩ1640で１回，各２時間ずつ透析し，サンプルとした。ＩＬ－６活性はＩＬ－６依存性株MH60.ＢＳＦ－２を用い測定した。(7)免疫組織学的解析：ＰＧＮ患者より経皮的腎生検で採取した腎組織を抗ＩＬ－６抗体を用いた酵素抗体法で染色した。

（成　　績）

(1)リコンビナントＩＬ－６（rIL－６）は濃度依存性にラットＭＣの増殖を誘導した。(2)ラットＭＣはＦＣＳの存在下でＩＬ－６を産生するが，ＬＰＳ等の刺激でその産生は増強された。(3)ノザンブロット解析および *In situ* hybridization 法によりＭＣがＩＬ－６mRNA を発現することが明らかとなった。(4)ＰＧＮで38例中19例，ＭＮで27例中２例に尿中ＩＬ－６活性を認めた。ＭＣＮＳ，正常群では活性は認められなかった。尿中ＩＬ－１活性は正常群でも陽性を認め，疾患との相関は認められなかった。(5)ＭＣの増殖程度と尿中ＩＬ－６活性の関係について調べたところ mild type では尿中ＩＬ－６活性は9.54±5.67pg／ml，moderate type では27.20±9.21pg／ml，advanced type では51.87±9.98pg／ml，であった。(6)抗ＩＬ－６抗体を用いた酵素抗体法でＰＧＮ患者より得た腎組織のＭＣが陽性に染色された。ＭＣはコントロール抗体では染まらなかった。また，過剰のＩＬ－６を加えると抗ＩＬ－６抗体での染色は抑制された。このことよりＭＣの染色はＩＬ－６に特異的であると考えられる。

（総　　括）

ラット培養ＭＣを用いた実験で，ＭＣはＩＬ－６を産生し，かつＩＬ－６によって増殖が誘導されることが明かとなった。このことより，ＩＬ－６がＭＣの autocrine growth factor であることが強く示唆された。一方，ＰＧＮの患者の半数で尿中ＩＬ－６活性が認められた。また，ＰＧＮの組織の進行度と尿中ＩＬ－６濃度が相関することが明かとなった。このことはＩＬ－６産生とＭＣの増殖が密接に関係していることを示唆している。また腎生検組織でＰＧＮのＭＣが抗ＩＬ－６抗体で染色されたことはＩＬ－６によるオートクリン増殖機構によりＭＣの増殖が誘導されていることを強く示唆している。さらに，尿中ＩＬ－６活性の測定がＰＧＮの診断治療の指標として有用であると思われる。

論文の審査結果の要旨

本論文は，ラット培養メサンギウム細胞がＩＬ－６を産生し，かつＩＬ－６によってその増殖が誘導されることを明らかにした。さらに，メサンギウム細胞の増殖によって特徴づけられるメサンギウム増殖性腎炎患者より腎生検で得た組織が抗ＩＬ－６抗体を用いた酸素抗体法で陽性に染色され，患者尿中にもＩＬ－６活性が認められることを明らかにした。また，患者尿中ＩＬ－６活性が，腎炎の進行度と相関することがわかり，腎炎の診断治療の指標としても有用であると思われる。以上の点より考えて，本論文は博士論文として価値あるものと思われる。