



Title	Ig1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice
Author(s)	末松, 佐知子
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37210
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

【25】

氏名・(本籍)	末松 佐知子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9676 号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	IgG, plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice (インターロイキン6トランスジェニックマウスにおける IgG, 形質細胞增多症)
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)は種々の細胞より産生される生体防御に関わる重要な因子であるが、その異常発現は慢性関節リウマチや多発性骨髓腫などの疾患に深く関与していると考えられる。今回これらの疾患とIL-6の関係を明らかにすることを目的として、IL-6遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、解析を行った。

(方法と結果)

B細胞系でのIL-6遺伝子の異常発現を期待して、ヒトイムノグロブリンμ鎖エンハンサー(Eμ)の下流にヒトIL-6染色体遺伝子をつないだEμ-IL-6遺伝子を構築し、これをC57BL/6の受精卵に導入して、7匹のトランスジェニックマウスを得た。このうち3匹を詳細に解析した(#13, #16及び#24)。

トランスジェニックマウスの脾臓とリンパ節より全RNAを抽出し、ヒトIL-6 cDNAプローブを用いてRNAプロット解析を行ったところ、約1.4kbのバンドを検出し、ヒトIL-6 mRNAの発現を確認した。

また、血清中のIL-6活性をIL-6依存性マウスハイブリドーマ、MH60・BSF2を用いて測定した。#13(18週齢)、#16(7週齢)及び#24(7週齢)の各マウスの血清中のIL-6活性は、それぞれヒトrIL-6, 0.8ng/ml, 20ng/ml、及び1.9ng/mlに相当した。この血清中のIL-6活性は抗ヒトIL-6抗体によって阻害されたが抗マウスIL-6抗体によっては阻害されなかった。

これらのことより、IL-6トランスジェニックマウスでは導入遺伝子が発現し、血中にヒトIL-

6が分泌されていることが分かった。

トランスジェニックマウス血清のSDS/PAGEを行ったところ、加齢と共にイムノグロブリンが増加し、アルブミンが減少していることが分った。イムノグロブリンの増加したトランスジェニックマウス血清をセルロースアセテート膜電気泳動すると、イムノグロブリンはポリクローナルな増加パターンを示した。血清中のクラス別のイムノグロブリンをELISA法にて測定した結果、増加したイムノグロブリンは主にIgG₁であり、正常コントロールマウスのIgG₁の約100～400倍に達した。一方、他のクラスのイムノグロブリン(IgM, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgG₃及びIgA)は数倍の増加に留まった。

また、トランスジェニックマウスの脾臓とリンパ節のDNAをイムノグロブリン重鎖のjoining region(J_H)をプローブとして行ったSouthernプロット解析でも、モノクローナルあるいはオリゴクローナルな再構成パターンは見られず、IgG₁の増加がポリクローナルなものであることを示した。

7匹のIL-6トランスジェニックマウスは7～18週齢で著明な脾腫、リンパ節腫大を示し、衰弱したため屠殺し、病理学的に解析した。脾臓とリンパ節には密に形質細胞が浸潤しており、その他、胸線、肺胞壁、肝臓や腎臓などにも形質細胞の浸潤が見られた。骨髓は形質細胞の浸潤と共に巨核球が増加していた。また、腎臓はメサンギウム増殖性腎炎の像を呈した。

(総括)

IL-6トランスジェニックマウスはIL-6異常発現の結果、著明な脾腫、リンパ節腫大を示し、血中のイムノグロブリン、特にIgG₁が著増し、7～18週齢で死亡した。この臨床的な経過と、IL-6がHybridoma-Plasmacytoma growth factorとしての活性を持ち、ヒトミエローマ細胞の増殖因子であることより、形質細胞腫が発生したと考えられた。しかし、増殖した形質細胞はポリクローナルであり、また同系マウスへの移植が不可能であった。これらのことより、IL-6トランスジェニックマウスは真の意味での(悪性の)形質細胞腫というより、IgG₁形質細胞增多症を発症したと思われる。

マウスの腹腔内にプリステンを投与すると、BALB/cとNZBという、限られた系統のマウスに形質細胞腫が発生する。この発生のメカニズムについては不明な点が多いが、発生した形質細胞腫のin vivo及びin vitroの増殖にはプリステンによって刺激された腹腔内マクロファージの産生するIL-6が必要であり、IL-6の関与が示唆される。この形質細胞腫では大部分c-mycが転座しているのに、IL-6トランスジェニックマウスでは転座がみられなかったことより、c-mycか、他の癌遺伝子を導入することによりIL-6トランスジェニックマウスに形質細胞腫を発生させることができれば、形質細胞の悪性化の機構を調べる上で有用なモデルになると考えている。

論文審査の結果の要旨

Interleukin 6 (IL-6)は、B細胞の形質細胞への分化因子であるばかりでなく、種々の細胞に作用して、造血、急性期反応、さらに神経系にまで及ぶ重要な生理活性を持つサイトカインである。その一方で、多発性骨髄腫やある種の自己免疫疾患の成因に関与する可能性が示唆されている。

本研究は、IL-6の生体内での役割、特に疾患との関わりをトランスジェニックマウスを用いて明らかにすることを試みたものである。

その結果、IL-6の異常産生がポリクローナルな形質細胞增多症の原因となり、またメサンギウム増殖性腎炎を発生させることが明らかとなった。さらにIL-6がthrombopoietinとして作用し、IL-6の血小板減少症の治療への応用の可能性が示された。