



Title	Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) , IL-6および tumor necrosis factor- $\alpha$ の下垂体前葉ホルモン分泌促進作用
Author(s)	山口, 正明
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37469">https://hdl.handle.net/11094/37469</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名・(本籍)	山	ぐち	まさ	あき
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9313	号	
学位授与の日付	平成	2年8月8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	Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6 および tumor necrosis factor- $\alpha$ の下垂体前葉ホルモン分泌促進作用			
論文審査委員	(主査) 教 授	谷澤 修		
	(副査) 教 授	平野 俊夫	教 授	松本 圭史

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

近年, cytokine の下垂体前葉ホルモン分泌促進作用が報告されるようになってきた。特に, IL-1 $\beta$  の ACTH 分泌促進作用について多くの報告がみられるが, 性腺ホルモンである LH, FSH, プロラクチン (PRL) についての報告は少ない。また, fibroblast において IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  が IL-6 の産生を促進することが知られている。よって, 本研究では IL-1 $\beta$ , IL-6 および TNF- $\alpha$  の 3 種類の cytokine を用い, 次の 2 点について検討した。

- 1) IL-1 $\beta$ , IL-6 および TNF- $\alpha$  の LH, FSH および PRL 分泌促進作用の有無。
- 2) 下垂体前葉初代培養細胞において, IL-6 が産生されているか否か, 産生されていれば IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  が IL-6 産生を亢進するか否か。

#### 〔対象および方法〕

##### ① 下垂体前葉初代培養細胞の作成

wistar 系雌ラット (200-220g) を用い, 断頭後下垂体前葉を摘出し, 0.1% トリプシンにて 37°C, 30 分間処理し, 次いで, 2 mM EDTA にて 37°C, 5 分間処理した後ピペットにて細胞を単離し, Falcon 24 well プレートに  $2 \times 10^5$  cell/well の濃度で medium TCM 199 + 10% FCS にて培養した。

##### ② 下垂体前葉ホルモンの測定

上記細胞を 5 日間培養した後, 実験当日培養液 medium TCM 199 にて洗浄し, 試薬 IL-1 $\beta$ ,

I L - 6, TNF- $\alpha$ , TRH および Gn-RH を含む培養液を加え、実験終了後培養液中の LH, FSH および PRL をRIAにて測定した。

③ IL-6活性度の測定

培養液中の IL-6濃度は、IL-6依存性細胞の murine hybridoma clone MH60, B SF2を用い、medium RPMI + 10% FCSにて48時間培養し、[<sup>3</sup>H] thymidine の細胞内への取り込みをシンチレーションカウンターにて測定する bioassay 法にて評価した。

〔成績〕

- ① IL-1 $\beta$  (2-20 U/ml) と IL-6 (1-100 U/ml) は LH, FSH, PRL 分泌を dose-dependent に分泌促進した。20 U/ml の IL-1 $\beta$  および 100 U/ml の IL-6 は、LH, FSH, PRL 分泌を  $10^{-8}$  mol/1 の Gn-RH および  $10^{-6}$  mol/1 の TRH とほぼ同様に分泌促進した。
- ② TNF- $\alpha$  (10-1,000 ng/ml) は LH, PRL 分泌を 30 分間の培養で dose-dependent に分泌亢進した。また、この分泌は 5-30 分の間に time-dependent であった。
- ③ IL-6 は下垂体前葉初代培養細胞より分泌されており、IL-1 $\beta$  (20 U/ml), TNF- $\alpha$  (1  $\mu$ g) 添加 30 分以上でその分泌は促進され 24 時間の培養で IL-6 分泌を control 群の約 10 倍分泌亢進させた。

〔総括〕

本研究において、以下の事を明らかにした。

- 1) IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  は下垂体に直接作用し、LH, FSH, PRL の分泌を亢進させ、この作用は 1 時間以内の早期より見られた。
- 2) IL-6 は下垂体より分泌され、IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  によりその分泌は促進された。  
以上のことよりこれら 3 種類の cytokine は下垂体での性腺系ホルモン分泌に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

近年サイトカインと ACTH 分泌との関連が話題になってきたが産婦人科に関連の深い LH, FSH, PRL との関連についてはほとんど報告がない。

著者は IL-1 $\beta$ , IL-6 および tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の 3 つのサイトカインが直接下垂体に作用して LH, FSH, PRL の分泌を亢進させる事を下垂体初代培養細胞を用いて証明した。

また IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  がこの培養系において IL-6 産生量を増加させる事を示し、これらのサイ

トカインがIL-6の産生を通して間接的にホルモン分泌を亢進させる可能性を示唆した。

これらは、内分泌系と免疫系との相互関係の存在を示唆する意味で価値あるものと認められる。