

Title	Trophoblast-derived Interleukin-6 (IL-6) Regulates Human Chorionic Gonadotropin Secretion through IL-6 Receptor on Human Trophoblasts
Author(s)	西野, 栄里子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37586">https://hdl.handle.net/11094/37586</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="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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・（本籍）	にし の え り こ 西 野 栄 里 子
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9 3 0 5 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	Trophoblast-derived Interleukin-6 (IL-6) Regulates Human Chorionic Gonadotropin Secretion through IL-6 Receptor on Human Trophoblasts (胎盤における I L - 6 およびそのレセプターを介した絨毛性ゴナドトロピンの分泌調節機構)
論文審査委員	(主査) 教 授 谷 澤 修 (副査) 教 授 平 野 俊 夫 教 授 岸 本 忠 三

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

胎盤においては、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を始めとする種々のホルモンの産生分泌が行われている。それらの分泌調節因子の1つとして、GnRH があげられるが、胎盤においては、GnRH は GnRHレセプター（GnRH-R）を介してhCG分泌に関与しているとされている。

一方、Interleukin-6（IL-6）はB細胞分化因子や肝細胞刺激因子等の多彩な生物活性を有しており、最近になり、ラットにおいては、IL-6がホルモン分泌調節機構に関与していることが明らかとなった。絨毛細胞からIL-6が分泌されていることは既に報告されているが、ヒト胎盤系におけるIL-6の機能についての解明は行われていない。そこで著者は、IL-6の絨毛細胞からのhCG産生分泌に及ぼす影響について検討を行った。

### 〔方法ならびに成績〕

人口妊娠中絶時に採取した初期絨毛組織（妊娠7週-12週）をタイプⅢコラゲナーゼにて37℃で50分間処理後遊離細胞を作成した。Cell viability がトリパンブルーで90%以上であることを確認し $2 \times 10^5$ /wellの細胞数に調節し、培養液1mlを加え2日間単層培養の後、培養上清を一旦廃棄し細胞を洗浄後、実験に用いた。Escherichia-coli-derived human recombinant IL-6（hr IL-6）0.01-50. U/mlの濃度で培養絨毛細胞を刺激し、培養上清中のhCG産生量をenzyme immunoassay（EIA）法（持田）を用いて、経時的に測定を行った。また、GnRHのanalogueの1つであるN-ethylamide acetate（Leuprolide Acetate）を $1 \times 10^7$  mol/mlの濃度で培養絨毛細胞を刺激し、同様にhCGの測定を行った。

その結果、正常絨毛細胞は $2 \times 10^5$ /well 当りにおいて約120 mIU/ml のhCGの産生を認めたが、hrIL-6の刺激で無添加コントロール群に比べ約2.5-3.5倍の産生増加が観察された。これは比較として用いた、 $1 \times 10^{-7}$  mol/ml のLeuprolide Acetateで刺激した場合と同程度の反応であった。また、hrIL-6の刺激によるhCG分泌の経時的推移については、添加、90分後にピークを示した。

次いでIL-6レセプター(IL-6R)に対する特異抗体の1つであるPM1の添加によるhCG産生系への影響について検討を行ったところ、hrIL-6によるhCG産生はコントロールレベル程度までに著明に抑制を受けたが、Leuprolide AcetateによるhCG産生については抑制を受けず、濃度の変化(0.05-5.0  $\mu$ g/ml)によるhCGの基礎産生量の抑制の変化は認められなかった。

また、IL-6Rの局在性の検討を行うためIL-6Rの他の特異抗体であるMT18を用いてその局在をavidin-biotin-peroxidase complex法にて免疫組織学的に検索を行ったところ、初期絨毛組織の凍結切片において、IL-6Rは絨毛細胞のみにその局在が認められた。

尚、PM1、MT18はいずれも大阪大学平野教授、岸本教授より提供を受けた。また、Leuprolide Acetateは武田薬品より提供を受けた。

〔総括〕

以上の研究結果より

- ① IL-6は絨毛細胞よりのhCGの分泌を促進する。
- ② この産生機序はIL-6Rを介しており、GuRH-Rを通して作用するGnRHとは異なるpathwayを形成している。
- ③ IL-6Rは絨毛細胞表面上に存在する。

従って絨毛細胞より分泌されるIL-6が絨毛細胞表面上に表現されているIL-6Rを介し、細胞内情報伝達経路を賦活化し、hCGの産生分泌を調節していると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

IL-6は細胞分化、増殖に関与しある種の疾病発生や癌化に影響を及ぼすとされている。IL-6産生細胞として免疫担当細胞を始め絨毛細胞等があげられるが、胎盤の絨毛細胞から分泌されているIL-6の生理学的な機能についての説明はなされていない。

今回、IL-6のヒト絨毛細胞からのホルモン分泌、特にhCG分泌に及ぼす影響について検討を行い、新しい知見を得た。

よって、この論文は学位論文に値するものとする。