



Title	Enhanced production of IL-6 in tumor-bearing mice and determination of cells responsible for its augmented production
Author(s)	内海, 恵郎
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37938">https://hdl.handle.net/11094/37938</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">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

【2】

氏 名	う ち 海 けい 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学位記番号	第 1 0 1 4 0 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 生理系専攻
学位論文名	<b>Enhanced production of IL-6 in tumor-bearing mice and determination of cells responsible for its augmented production</b> (担癌マウスにおける IL - 6 産生の亢進と産生細胞の同定)
論文審査委員	(主査) 教 授 濱 岡 利 之 (副査) 教 授 森 武 貞 教 授 平 野 俊 夫

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

IL-6 は単離同定されて以来、多様な生理活性が認められてきた。さらにリンパ球、単球、血管内皮細胞、あるいは形質細胞腫等の一部の腫瘍など、種々の細胞による IL-6 産生が確認されている。一方、組織傷害または組織破壊を伴う炎症性疾患において、IL-6 産生の亢進が報告されており、in vivo においても IL-6 の生理活性とその意義が注目されている。担癌宿主においても、腫瘍の増殖進展に伴い腫瘍塊内壊死などの組織破壊をきたすことから、IL-6 産生の亢進が予測される。そこで、担癌宿主における IL-6 産生の亢進および、その細胞性機構について検討すべく本研究を行なった。

(方法ならびに成績)

- (1) C3H/He 由来 MH134 肝癌および BALB/c 由来 CSA1M 線維肉腫を各々同系マウス背部に移植し、経時的に血清中の IL-6 活性を測定した。IL-6 活性は、IL-6 依存性細胞の増殖能によって測定した。正常マウス血清中には全く IL-6 活性を認めなかったのに対し、MH134, CSA1M いずれの担癌マウス血清中にも腫瘍の増殖進展に伴い IL-6 活性の著明な増強が認められた。
- (2) 担癌宿主における IL-6 の産生細胞を解析するため、まず腫瘍細胞自身の IL-6 産生能を検討した。各腫瘍細胞の無刺激培養上清中の IL-6 活性を測定したところ、MH134 では IL-6 の著明な産生が行なわれているのに対し、CSA1M では IL-6 産生はほとんど認められなかった。
- (3) 次に、宿主側細胞の IL-6 産生能を検討するため、正常または担癌マウス脾細胞の 24 時間無刺激培養上清中の IL-6 活性を測定した。正常脾細胞の無刺激培養上清中に有意の IL-6 活性が検出されたが、MH134, CSA1M いずれの担癌マウス脾細胞培養上清中にも正常群に比較して遥に強い IL-6

活性が認められた。さらに腫瘍の存在が IL-6 産生増強に必須である事を検討するため、担癌群と腫瘍切除群を作り、各群の脾細胞培養上清中の IL-6 活性を測定した。その結果、担癌群でのみ IL-6 活性の増強が認められたのに対し、腫瘍切除群では正常群と同程度の IL-6 活性しか検出されなかった。

- (4) そこで、正常ならびに担癌マウス脾細胞中の IL-6 産生細胞を解析した、まず、各群の脾細胞より T 細胞画分を除去し、その培養上清中の IL-6 活性を測定した。T 細胞画分除去により正常群では IL-6 活性が増強されるのに対し、担癌群では増強されていた IL-6 活性の低下が認められた。T 細胞画分除去により増強した正常群の IL-6 活性は、同処理により低下した担癌群の IL-6 活性と同レベルであった。次に、各群の脾細胞より T 細胞画分を調整し、その培養上清中の IL-6 活性を測定した。正常群の T 細胞画分では低い IL-6 活性しか検出されなかったのに対して、担癌群の T 細胞画分では非常に高い IL-6 活性が認められた。これらの結果から、正常群は nonT (マクロファージ) 画分により有意なレベルの IL-6 産生が担われ、一方担癌群はそれと同程度の産生が nonT 画分によると共に著明なレベルの IL-6 産生が T 細胞画分により担われていることが明らかとなった。さらに担癌群での IL-6 産生 T 細胞のサブセットを検討したところ、大部分が CD8<sup>+</sup> (Lyt-2<sup>+</sup>) T 細胞画分であることが明らかとなった。

(総括)

- (1) 腫瘍細胞自身の IL-6 産生能の有無に関わらず、担癌マウスでは血清中において検出されるに至る著明なレベルの IL-6 産生が認められた。
- (2) 担癌マウスにおける IL-6 産生の増強は脾細胞培養上清でも同様に認められ、その IL-6 産生の増強は CD8<sup>+</sup> (Lyt-2<sup>+</sup>) T 細胞によって担われていることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、多彩な活性因子である IL-6 の担癌宿主における産生の亢進と産生細胞の同定に関するものである。

腫瘍の如何に関わらず、担癌マウスにおいては血中ならびに脾細胞培養上清中に IL-6 活性の増強が認められた。そして担癌宿主における IL-6 産生の増強は、CD8<sup>+</sup> (Lyt-2<sup>+</sup>) T 細胞によって担われていることが明らかとなった。担癌宿主における IL-6 産生の亢進は、単にマウス担癌宿主に限られるものではなく、ヒト肝癌ならびに骨肉腫患者においても確認されている。

本論文で明らかにされた現象は、担癌状態のサイトカイン・カスケードの異常とその発生機構を解析する上で有用なモデルを提供するもので、学位論文として価値あるものと認める。