The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Continuous activation of gp130, a signal transducing receptor component for IL-6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. |
| Author(s) | 廣田, 久雄 |
| Citation | 大阪大学, 1995, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/39539 |
| 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

【 79 】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 廣　田　久　雄（ひろ　た　ひさ　お） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学位記番号 | 第　12203　号 |
| 学位授与年月日 | 平成7年12月28日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位論文名 | Continuous activation of gp130, a signal transducing receptor component for IL－6－related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice.<br>（サイトカイン共通信号伝達鎖gp130 機能亢進モデルマウスにおける心筋肥大の解析） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授　岸本　忠三<br>（副査）<br>教授　平野　俊夫　　教授　荻原　俊男 |

## 論文内容の要旨

【目　的】

信号伝達性の膜蛋白gp130 は複数のサイトカイン［interleukin－6（IL－6），IL－11，leukemia inhibitory factor（LIF），oncostatin M（OM），ciliary neurotrophic factor（CNTF）］のそれぞれの受容体複合体に共通に用いられ，それらサイトカインの信号を細胞内へ伝えるのに必須の分子である。gp130 の発現がほぼすべての組織に及んでいるのに対し，これら受容体複合体中の各サイトカイン特異鎖の発現は比較的限られているためgp130 が未知のサイトカインの機能をも伝達する可能性が示唆されている。たとえば，gp130 の発現の比較的多い心臓においてgp130 を信号伝達鎖として使用するような新たなリガンドの存在を示唆するものである。本研究では，生体において普遍的に発現しているgp130 の機能や病理的役割を明らかにするためにgp130 が常に活性化されているトランスジェニック（TG）マウスを作成した。

【方法ならびに成績】

IL－6は，IL－6受容体（IL－6R）ないしは可溶型IL－6R（sIL－6R）と結合したのちgp130と会合し，gp130のホモダイマーを形成する。この原理によりgp130 は発現しているがIL－6R は発現していない組織においては，IL－6単独投与では反応を示さないがsIL－6R をさらに追加することによりIL－6への反応性を獲得することになる。さらに，この生物反応はIL－6だけではなくLIF，CNTF，IL－11，OMによる反応も代替し得ると考えられた。

そこで，マウス組織適合抗原class I H－2L$^d$ のプロモーターにIL－6遺伝子をつないだ導入遺伝子によりIL－6TGマウスを，チキンβアクチンプロモーターにIL－6R 遺伝子をつないだ導入遺伝子により，IL－6RTG マウスを作成した。これらを交配させることにより，両方の遺伝子を持ったダブルTGマウスを作成した。

IL－6遺伝子をもつTGマウスにおける血清中IL－6濃度は，0.1－2.0ng／mlであった（正常マウス；0.02ng／ml）。IL－6R 遺伝子を持つTGマウスのIL－6R の発現を血中可溶型IL－6R 濃度でみると，約100ng／mlと上昇していた（正常マウス；感度以下）。

gp130 シグナル伝達の最近の研究により，gp130 は活性化されるとホモダイマーを形成しJAK kinaseを活性化し，これよりSTAT3（signal transducer and activator of transcription3ないしはAPRF, acute phase response factor）とよばれる転写因子が活性化され核内の標的遺伝子の上流に結合することが明らかとなった。新たに作成したTGマウスにおけるgp130 およびAPRFの活性化をウエスタンブロッティングにより検討した。ダブルTGマウスにおいてのみgp130, APRF の恒常的なチロシン燐酸化が認められた。またそれぞれの発現量はいずれも変化なかった。

興味深いことにダブルTGマウスにおいて，IL－6TGマウスについて従来報告されたもの以外に，心筋の肥大が認められた。生後5か月のダブルTGマウスの心臓は体重あたりの重量比でコントロールの約1.3 倍あり，短軸方向の割面で求心性肥大を認め，壁厚の44％の増大，内腔の32％の狭小化（径比較）を認めた。心筋細胞数の増加はなく，個々の心筋細胞の幅が約48％の増大を示した。以上の変化が，gp130 の恒常的活性化による直接的な結果であることを明らかにするために，心筋細胞の初代培養系を用いて検討を行った。IL－6とsIL－6Rの同時添加により培養心筋細胞は著しい肥大を呈した。

【総　括】

これらの結果は生後マウスにおけるgp130 の過剰刺激が心筋細胞の肥大を引き起こすことを示している。このことは，gp130 欠損マウスの心室筋壁は胎児期においてすでに菲薄化している（K. Yoshida et al., Proc Natl Acad Sci USA 93：407－411, 1996）ことや，培養心筋細胞を肥大化させる新たなIL－6サイトカインファミリーであるcardiotrophin－1（D. Pennica et al., Proc Natl Acad Sci USA 92：1142－1146, 1995）の存在とともに，gp130 が生体内において心筋の発生や機能維持に重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では，独創的方法によりgp130 が常に活性化されたトランスジェニックマウスを作成し，in vivo における gp130 の機能や病理的役割を明らかにすることに成功した。さらに，マウスの詳細な観察により，gp130 の過剰刺激が直接的に心筋細胞の肥大を引き起こすことを示し，gp130 を介した信号伝達経路が心筋細胞の機能調節に非常に重要な役割をしていることが明らかとなった。これより本研究は学位の授与に値すると考えられる。