



Title	Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas
Author(s)	三木, 俊治
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39600
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 >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

氏 名	三 木 俊 治
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 0 0 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 1 6 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	Interleukin - 6 (IL - 6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas (腎癌細胞のインターロイキン6によるオートクライン増殖)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 平 野 俊 夫 教 授 奥 山 明 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

腎細胞癌患者において発熱、急性期蛋白の増加、二次性アミロイドーシスなどを認めることがあることは、よく知られており、腫瘍細胞が急性期蛋白を誘導する何らかの物質を産生していることが、推察される。インターロイキン6（以後 IL - 6）が肝細胞での急性期蛋白合成を制御する主要因子の一つであることより、IL - 6が腎癌細胞により産生されているか？また、それが腫瘍細胞自身の増殖にどのように関与しているかを調べる。

【方法ならびに成績】

腎癌細胞は腎細胞癌患者より手術的に摘出した腫瘍よりトリプシン法により得られた細胞を用いた。腎癌細胞の培養上清中に IL - 6 が分泌されていることを、IL - 6 依存性マウスハイブリドーマ・クローン MH60.BSF2 を用いた細胞増殖反応により IL - 6 活性を測定することにより確認した。次に、腎癌細胞で実際に IL - 6 が作られていることを確認するために、in vitro で増殖している腎癌細胞を goat anti IL - 6 serum を用いて染色し、10 % 程度染色されることを確認した。更に、in vitro で増殖した腎癌細胞より mRNA を抽出し、ヒトの IL - 6 の cDNA を用いた northern hybridization 法によって IL - 6 の mRNA を確認した。以上より in vitro で増殖している腎癌細胞は、IL - 6 を産生していると考えられる。次に、腎癌細胞が IL - 6 により増殖するか否かを、調べた。FCS を含まない培養液中では、細胞は増殖せず、その培養液中に、20ng/ml の recombinant IL - 6 を加えたものでは、程度の差こそあれ、10 % FCS を含む培養液中の細胞増殖に近い増殖が見られた。以上より、in vitro において、腎癌細胞が至適条件下、具体的には 10 % FCS 添加状態では、IL - 6 を分泌し、更に IL - 6 に反応して、増殖することが分かった。次に、至適状態で増殖している腎癌細胞が分泌している IL - 6 を、その抗体で中和することによって、細胞増殖が抑制されるかどうかを、調べた。腎癌細胞を、濃度を変えて goat serum を加えた、10 % FCS を含む培養液中で培養し、細胞数を算出した結果、normal goat serum では、細胞増殖に影響を与えないが、goat anti IL - 6 serum を加えたものでは、10 % FCS を含む培養液中での腎癌細胞の増殖を濃度依存性に抑制する。また、20ng/ml の rIL - 6 を、更に追加することで、anti IL - 6 serum による腎癌細胞の増殖抑制を、回復することができた。すなわち、確かに IL - 6 をその抗体で中和する

ことにより、増殖が抑えられることが、明らかになった。

【総括】

in vitroにおいて、腎癌細胞が、IL-6を産生し、また、そのIL-6は腎癌細胞の増殖を促進し、抗IL-6抗体は、腎癌細胞の増殖を抑制することが、明らかになった。以上の結果より腎癌細胞の増殖においてIL-6がオートクライン増殖因子であり、腎細胞癌患者にみられる所見がIL-6に起因する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

この論文は、in vitroにおいて腎癌細胞が interleukin-6 (IL-6) によりオートクラインに増殖するというものである。

不明熱の鑑別診断の一つにもあげられる腎癌において、発熱や炎症反応を示す臨床的特徴より、肝臓において急性期蛋白を合成させる主要因子であるIL-6に注目し、腎癌細胞を用いてIL-6の産生や、増殖に及ぼす影響を調べたものである。

腎癌細胞が増殖するときIL-6を産生し、また抗IL-6抗体により、その増殖が抑制されるという事実は、in vitroの現象であるとはいえ、尿中、血中のIL-6量を測定することにより腎癌の悪性度や再発の有無を推測するといった診断面に、また、抗癌剤や放射線療法が期待できない腎癌に対し、何らかの方法でIL-6の働きを抑えることにより腫瘍増殖を抑えられないかという治療面に応用し得る可能性を秘め、基礎研究を臨床に還元させ得る期待を抱かせる。

最近、膀胱癌や子宮癌といった固形癌とIL-6産生との関係を調べた研究が数多く報告されているが、この論文がそれら研究の先駆けとなったと言える。

優れた論文であり、学位に値するものと認める。