

Title	Overexpression of Interleukin-6 Induced Lung Disease Analogous to Lymphoid Interstitial Pneumonia
Author(s)	望月, 順子
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39871
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	望 月 順 子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 12395 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Overexpression of Interleukin-6 Induced Lung Disease Analogous to Lymphoid Interstitial Pneumonia (IL-6 の強発現により惹起されたリンパ球性間質性肺炎類似の肺病変)
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 忠三 (副査) 教授 平野 俊夫 教授 田中亀代次

論文内容の要旨

(目的)

Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) は特発性肺線維症の一病型で、ある種のリンパ増殖性疾患ともなっていて認められる。リンパ増殖性疾患の発症にインターロイキン (IL) - 6 の持続的な発現増強が、示唆されており、IL-6 の肺病変発症に果たす役割を解明することは、本肺病変の病態の理解に重要である。そこで LIP で IL-6 の発現の増強が認められるか否かを患者肺組織を用いて検討し、さらに IL-6 遺伝子を生体内遺伝子導入により実験動物肺に局所的に発現させその結果惹起される病理組織学的変化を観察した。

(方法)

患者肺の免疫染色

胸腔鏡下肺生検で LIP と診断された 2 名の男性患者の肺組織のパラフィン切片に対し、ウサギ抗ヒト IL-6 抗体を用いて免疫組織染色を行った。

in vivo 遺伝子導入

非増殖型アデノウイルスベクター (Ax)

初期遺伝子 E1 領域を欠失させたアデノウイルスに、SR α プロモータ支配ヒト IL-6 あるいはその受容体 (IL-6R) 遺伝子を組み込んだ Ax を作成した。対照として空のカセットあるいは lacZ 遺伝子を含むベクターを製した。Wistar ラット (オス, 12 週齢) をケタラルで麻酔後、これら 4 種のベクターを経気道的に投与し 3, 7, 28 日後に肺を摘出し、病理組織学および免疫組織学的検討を加えた。

Hemagglutinating virus of Japan (HVJ) - リポソーム法

ユニラメラリポソームと紫外線で不活化したセンダイウイルスを融合させた HVJ-liposome に、チキン β アクチンプロモータ支配ヒト IL-6, IL-6R 遺伝子の発現ベクターを封入し、C57BL/6 マウス (オス, 7 週) に経気道的に投与した。投与 3, 7, 28 日後に肺を摘出し、病理組織学および免疫組織学的検討を加えた。また、生理食塩水 5 ml で気管支肺胞洗浄を施行し、細胞数, 細胞分画, およびリンパ球のサブセットを検討した。

(結果)

1. LIP 患者の肺組織の肺胞 II 型上皮細胞に IL-6 蛋白の発現の増強が認められた。
2. LIP 患者肺組織での結果をふまえて、IL-6 の遺伝子を肺局所で発現させ、肺に病変を惹起しうるかを検討

した。病理組織学的な検討により lacZ, IL-6 および IL-6 R 遺伝子を各々投与したラット肺では明らかな病変は認められなかったのに対し, IL-6 と IL-6 R 遺伝子を同時に投与したラット肺においてはリンパ球様の小円形細胞の浸潤を伴う胞隔炎が認められた。線維芽細胞の増殖と膠原線維の沈着は軽微で, 肺胞Ⅱ型上皮細胞の過形成はなかった。免疫組織学的検討により, 間質への浸潤細胞のほとんどはリンパ球で, Tリンパ球, Bリンパ球いずれもが認められた。HVJ-liposome 法を用いてマウス肺に IL-6 と IL-6 R 遺伝子を同時に投与したところラット肺で見られた病変と同様のリンパ球の浸潤を伴う胞隔炎が惹起された。投与 3, 7, 28日後に気管支肺胞洗浄を施行した。投与 7日後で IL-6 と IL-6 R 同時投与マウスの気管支肺胞洗浄液中には, 細胞数の増加とリンパ球比率の増加傾向が認められた。IL-6 単独でも細胞数とリンパ球比率の増加が見られたが, IL-6 と IL-6 R 同時投与と比較して軽度であった。

(総括)

LIP患者の肺胞Ⅱ型上皮細胞で IL-6 蛋白の発現増強が認められた。そこで, 遺伝子導入の手法を用いて肺局所に, IL-6 やその受容体遺伝子の導入を行ったところ, 異なった手法および動物種で, 同様のリンパ球の浸潤を伴った胞隔炎が惹起された。しかし, 肺胞Ⅱ型上皮の過形成や線維芽細胞の増殖, 膠原線維の沈着などは認められなかった。ヒト IL-6, IL-6 R 遺伝子を同時に発現するトランスジェニックマウスの肺組織の解析では明らかな線維化を認めないこと, LIP患者肺では間質の線維化と肺構造の破壊と改築は一般に軽微であることの2点から, IL-6 は細胞浸潤を伴う胞隔炎を惹起するが, 線維化誘導作用への関与は少ないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

この研究は分裂増殖しないため *in vivo* での遺伝子導入が困難であるとされてきた, 気道上皮細胞にアデノウイルスベクターあるいはHVJ-リポソーム法を用いて目的とする遺伝子を導入することが可能であることを示した。原因不明であるリンパ球性間質性肺炎(LIP)患者肺組織の免疫染色の結果からLIPの発症にinterleukin 6(IL-6)が関与していることが示唆されたので, 前述した *in vivo* 遺伝子導入の方法を用いてIL-6とその受容体遺伝子をマウスあるいはラット肺に遺伝子導入することでヒトのLIP類次の病変が惹起されることを証明し, LIPの発症にIL-6が関与していることを示唆した。更に, *in vivo* 遺伝子導入法が肺の病態の解析に有用であることを示した。以上のことよりこの研究は学位に値すると思われる。