



Title	Development of a protein agonist and an oligopeptide antagonist for interleukin-6
Author(s)	水口, 寛
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42390
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、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	水 口 寛
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 1 9 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用生物工学専攻
学 位 論 文 名	Development of a protein agonist and an oligopeptide antagonist for interleukin-6 (インターロイキン-6 シグナル伝達促進剤ならびに阻害剤の開発に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福 井 希 一 (副査) 教 授 二 井 将 光 教 授 室 岡 義 勝 教 授 原 島 俊 教 授 ト 部 格 教 授 小 林 昭 雄 教 授 菅 健 一 教 授 塩 谷 捨 明 教 授 吉 田 敏 臣 教 授 関 達 治 教 授 金 谷 茂 則

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、骨粗鬆症や造血作用に深く関与する、インターロイキン-6 (IL-6) のシグナル伝達を促進するタンパク質ならびに、阻害するペプチドの開発に関する研究をまとめたものであり、緒言 (第 1 章)、本論 (第 2 章-第 4 章)、総括 (第 5 章) からなる。

緒言 (第 1 章) では、本研究の背景と目的、およびその意義について記述している。

第 2 章では、ファージディスプレイ法により、IL-6 に特異的に結合するペプチドを取得し、そのファージが提示するペプチド配列を化学合成し、IL-6 シグナル伝達を阻害する、環状ペプチドを取得したことについて記述している。

第 3 章では、IL-6 受容体の細胞外領域 (sIL-6 R) と IL-6 を直結させた融合タンパク質 (DFP) の IL-6 シグナル伝達促進効果について記述している。酵母 *Pichia pastoris* 発現系を用いて DFP を発現させ、培養上清を精製し、精製 DFP を得ている。また、ヒト gp130 を発現させたマウス由来 BAF130 の細胞増殖効果を指標に、DFP の生物活性を評価している。DFP は、IL-6 とは異なり、sIL-6 R 濃度に依存することなく、BAF130 細胞の増殖を誘導したことを記述している。また、DFP は、等モルの IL-6 / sIL-6 R 複合体よりも 10 倍高い生物活性を持つことを示している。DFP を用いた場合、IL-6 シグナルの指標である Stat3 リン酸化の持続時間が IL-6 / sIL-6 R 複合体を用いた場合より長く維持され、このことが融合タンパク質の高い生物活性を発揮する一因であると考えられたことを記述している。

第 4 章では、以上で得られた DFP ならびに、sIL-6 R を、ジスルフィド結合の異性化を触媒するタンパク質 DsbC、およびその活性因子 DsbD を共発現させることで、大腸菌ペリプラズムにおいて、可溶性発現がみられたことを記述している。

総括 (第 5 章) では、以上で得られた結果および知見を総括している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、IL-6 シグナル伝達を促進する新規のタンパク質ならびに、IL-6 シグナル伝達を阻害するペプチド

を取得し、さらに、その効率的な発現系を開発したことに關するものである。以上のように、本論文は、IL-6 シグナルの効率的な促進および阻害方法を開発したことにより、IL-6 産生異常に關連した骨粗鬆症等の治療薬や抑止薬、あるいは、生体外における造血法の開発につながるものと期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。