Osaka University Knowledge Archive

Title	好中球走化性因子CINCに関する基礎的研究
Author(s)	高石, 巨澄
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43063
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 23 】

氏　　名	高　石　巨　澄（たかいしきょすみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　15084　号
学位授与年月日	平成12年2月22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	**好中球走化性因子CINCに関する基礎的研究** (cytokine-induced neutrophil chemoattractant)
論文審査委員	(主査) 教授　葛西　道生 (副査) 教授　柳田　敏雄　教授　村上富士夫　教授　倉橋　隆

論文内容の要旨

本論文はラット好中球走化性因子CINC（cytokine-induced neutrophil chemoattractant）の炎症反応における関与とその転写調節に関して行った研究をまとめたものである。第I章ではラット急性炎症における好中球浸潤を誘導する好中球走化性因子の種類、CINCファミリーの作用そして病態との関連などについて概説した。

第II章ではCINCのサンドイッチELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）による測定システム（24.4〜3125 pg/mlのCINCが検出可能）を開発した。ラットLPS（lipopolysaccharide）空気嚢型炎症の浸出液中のCINC濃度を測定すると浸出液中に好中球を遊走させるのに十分な高い濃度のCINCが検出された。また、中和活性をもつCINC抗血清により浸出液の好中球遊走活性は抑制されたが、完全な抑制にまでは至らなかった。以上より、LPS空気嚢型炎症においてCINCが好中球浸潤に重要な役割を果たしていることが考えられた。また、LPS空気嚢型炎症においてCINC以外の新規好中球走化性因子の存在が示唆された。

第III章ではLPS空気嚢型炎症の浸出液中の2種類の好中球走化性因子を精製した。N末端アミノ酸配列の解析より、それらはCINCとマウスMIP-2（macrophage inflammatory protein-2）様タンパク質であることが明らかとなった。CINCもMIP-2もGRO（growth-regulated gene product）関連タンパク質であり、IL-8（interleukin-8）のラットカウンターパートは同定されていない。以上より、ラットの炎症における好中球浸潤を誘導するケモカインはIL-8ではなく、GRO関連タンパク質であることが示唆された。

第IV章ではCINCの転写を調節している転写因子について検討した。転写因子NF-κBの内在性抑制タンパク質であるIκBαを発現する組換えアデノウィルスを作製して、ラット腎上皮細胞株にIκBαを過剰発現させた。この時炎症性刺激によるNF-κBの活性化とCINCの産生が完全に抑制された。従って、CINCの転写調節においてNF-κBが必須であることが明らかとなった。

以上より、CINCは、好中球遊走の活性化を抑制し、急性炎症に主要な役割を果たしていることが考えられた。その転写調節においてNF-κBの活性化が必須であることが明らかとなり、その活性化阻害が抗炎症治療薬の新しいターゲットと成り得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

生体組織は防御反応の一環として、炎症反応を起こす。その一つに好中球の浸潤による炎症反応がある。本論文は、この好中球の浸潤反応に関わっている好中球走化性因子 CINC（cytokine-induced neutrophil chemoattractant）に関する研究をラットを用いて行ったものをまとめたものである。

第Ⅰ章ではラット急性炎症における好中球浸潤を誘導する好中球走化性因子の種類、CINC ファミリーの作用、そして病態との関連などについて概説してある。第Ⅱ章では CINC のサンドイッチ ELISA による測定システムを開発し、ラット空気嚢型炎症の浸出液中の CINC 濃度を測定すると浸出液中に好中球を遊走させるのに十分な高い濃度の CINC が検出されることを示した。また、中和活性をもつ CINC 抗血清により浸出液の好中球遊走活性は抑制されたが、完全な抑制には至らないことを示した。その結果より、空気嚢型炎症において CINC が好中球浸潤に重要な役割を果たしていること、また、CINC 以外の新規好中球走化性因子の存在を示唆することを示した。

第Ⅲ章では空気嚢型炎症の浸出液中の 2 種類の好中球走化性因子を精製し解析した結果、それらは CINC とマウス MIP-2（macrophage inflammatory protein-2）様タンパク質であることが明らかとなった。CINC も MIP-2 も GRO（growth-regulated gene product）関連タンパク質であり、IL-8 様タンパク質は同定されなかった。以上より、ラットの炎症における好中球浸潤を誘導するケモカインは IL-8 ではなく、GRO 関連タンパク質であることを示唆した。

第Ⅳ章では CINC の転写を調節している転写因子について検討した。転写因子 NF-κB の内在性抑制タンパク質である IκBα を発現する組換えアデノウィルスを作製して、ラット腎上皮細胞株に IκBα を過剰発現させると、炎症性刺激による NF-κB の活性化と CINC の産生が完全に抑制されることを示し、CINC の転写調節において NF-κB が必須であることを示唆する結果を得た。

これらの結果より、CINC は好中球遊走の活性化を抑制し、急性炎症に主要な役割を果たしていることが考えられ、その転写調節において NF-κB の活性化が必須であり、その活性化阻害が抗炎症治療薬の新しいターゲットと成り得ることを示唆している。

以上のように、本論文は好中球走化性因子 CINC に関する基礎的な研究を行い、炎症反応の機構に関して新しい知見を与えたものであり、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。