

Title	Sustained interleukin-6 signalling leads to the development of lymphoid organ-like structures in the lung
Author(s)	合屋, 将
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44721">https://hdl.handle.net/11094/44721</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</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	合 屋 将 <small>しょう</small>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18050 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 27 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	Sustained interleukin-6 signalling leads to the development of lymphoid organ-like structures in the lung (持続的なインターロイキン 6 の刺激により肺においてリンパ組織様構造が形成される)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎  (副査) 教授 吉崎 和幸 教授 青笹 克之

#### 論 文 内 容 の 要 旨

[目的] 肺のリンパ増殖性疾患は肺間質への炎症細胞の浸潤とリンパ濾胞の過形成により特徴づけられるが、その成因についてはいまだ不明な点が多い。ある種の肺リンパ増殖性疾患においては、その病態にインターロイキン 6 (以下 IL-6) が関与することが報告されている。また、我々の研究室は以前、ラット肺へのヒト IL-6 (以下 hIL-6) およびインターロイキン 6 受容体 (hIL-6R) のアデノウイルスベクターによる遺伝子導入が、リンパ球の肺間質への浸潤を誘導することを報告し (Yoshida M et al. PNAS 1995)、IL-6 刺激がリンパ性間質性肺炎の病態に関与する可能性を示した。今回我々は、hIL-6 および hIL-6R のダブルトランスジェニック (以下 WTg) マウスの肺病変を解析することにより、長期的かつ持続的な IL-6 刺激の、肺リンパ増殖性疾患の形成における関与を検討した。

[方法] hIL-6/IL-6R WTg マウスは、MHC class I 分子 H-2L<sup>d</sup> プロモーターによる hIL-6 トランスジェニック (Tg) マウスと、ニワトリ  $\beta$  アクチンプロモーターによる hIL-6R Tg マウスとの交配により作成した。hIL-6 と hIL-6R の過剰発現は、ELISA による血清タンパク濃度の測定と、肺の免疫組織染色により確認した。12 から 32 週齢の WTg マウスより摘出した肺を HE 染色および免疫組織染色により解析した。

[結果] hIL-6/IL-6R WTg マウスにおいて、20 週齢までは肺に著明な変化を認めなかったが、20 週齢を過ぎると肺気管支血管周囲に単核球の集積を認めるようになった。病変は肺門部から末梢へ広がり、肺動静脈のどちらの周囲にも細胞浸潤を認めた。肺胞領域には、明らかな病変を認めなかった。さらに詳細に観察すると、病変は種々の炎症細胞の単なる混在ではなく、小円形細胞によるリンパ濾胞様構造と形質細胞の増生による濾胞間組織とによって構成されていた。この構造は、hIL-6/IL-6R WTg マウスのリンパ節のそれと高度に類似していた。肺病変は気管支周囲よりも血管周囲に優位に存在し、濾胞と接する気管支上皮においても特徴的な lymphoepithelium が認められないことより、少なくとも病変のすべてが気管支随伴リンパ組織 (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue, BALT) の増生で説明できるものではないと考えられた。この肺病変に対し免疫組織染色を行うと、濾胞を構成する細胞はほとんど B220 陽性の B 細胞で、CD4 陽性 T 細胞は濾胞の周囲を取り囲むように存在していた。CD8 陽性細胞はほとんど認めなかった。濾胞間を埋める細胞は CD138 陽性の成熟した形質細胞であった。細胞増殖の指標である Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) で染色すると、PCNA 陽性細胞は濾胞間組織に比べ濾胞に有意に集中しており (陽性細胞の比率: 濾胞 21.0 $\pm$ 5.9%、濾胞間 7.4 $\pm$ 3.6%)、濾胞で B 細胞が増殖し、濾胞間で形質細胞に分化していることが

示唆された。さらに、濾胞内には濾胞樹状細胞 (Follicular Dendritic Cells) が、濾胞間組織には高内皮静脈 (High Endothelial Venules) が存在することが、免疫組織染色により示された。これらの所見は、WTg マウスの肺病変が形態的にリンパ節に類似しているのみならず、リンパ組織の特徴 (リンパ球や形質細胞の区画化、濾胞における B 細胞の増殖、濾胞樹状細胞および高内皮静脈の存在) を有していることを示していた。WTg マウスの肺病変の濾胞において、リンパ組織の形成に必須のケモカイン CXCL13/BLC が発現していた。

また IL-6 の過剰発現がその病因であるとされるヒトのリンパ増殖性疾患、キャッスルマン病 (multicentric form) の肺病変においてもリンパ組織様構造の形成が観察され、WTg マウスとの類似が認められた。

[総括] hIL-6/IL-6R WTg マウスにおいては、本来非リンパ組織である肺において、リンパ組織様構造の形成が観察された。これは、CXCL13/BLC の誘導を介したものであると考えられた。これらの知見は、肺リンパ増殖性疾患における IL-6 シグナルの関与を示唆した。以前我々の研究室で行ったラット肺への hIL-6 および hIL-6R のアデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入により惹起された肺胞領域の病変は、今回の WTg マウスを用いた解析ではほとんど認められなかった。これは IL-6 および IL-6R の発現持続時間、遺伝子の導入方法の違いによると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、トランスジェニックマウスのシステムを利用して、長期的かつ持続的なインターロイキン 6 (IL-6) 刺激が肺へ及ぼす影響を論じたものである。この研究は、本研究者の研究室において行われた肺へのヒト IL-6 および IL-6 受容体の遺伝子導入による、リンパ球性胞隔炎の誘導実験を踏まえたものである。遺伝子導入実験では目的のタンパク発現が一過性にとどまるため、慢性的発現に伴う効果を観察することができなかったが、本研究者はヒト IL-6 および IL-6 受容体のダブルトランスジェニック (以下 WTg) マウスを対象とすることにより、この問題を克服している。WTg マウスの肺においては、血管周囲間質にリンパ濾胞の過形成が認められるが、本研究者はこの病変が肺固有のリンパ組織である気管支随伴リンパ組織 (BALT) の過形成ではなく、異所性リンパ組織形成としてとらえることを、免疫組織染色の手法を用いて証明している。そしてこの病変が、多中心性 Castleman 病 (MCD) の肺病変ときわめて類似していることから、この WTg マウスが肺においても MCD のモデルになりうることを示している。

ヒトの肺リンパ増殖性疾患や膠原病肺においては、リンパ濾胞の過形成が認められるが、その成因や病態における意義はほとんど明らかになっていない。本研究によって示された、IL-6 シグナルの持続刺激が、肺においてリンパ組織様構造の形成を誘導するという事実は、これらの疾患におけるリンパ組織様構造の意義解明に新たなアプローチを提示している。ひいてはこれらの難治性疾患の病態解明につながる研究であり、学位の授与に値すると考えられる。