The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Colitis in Mice Lacking the Common Cytokine Receptor γChain Is Mediated by IL-6-Producing CD4+ T Cells
Author(s)	甲斐, 康之
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46159
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　甲斐康之（かい やすゆき）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19719　号

学位授与年月日　平成17年5月24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　Colitis in Mice Lacking the Common Cytokine Receptor γ Chain Is Mediated by IL-6-Producing CD4+ T Cells
（common cytokine receptor γ chain 欠損マウスにおける大腸炎の発症はCD4+ T細胞が産生したIL-6に起因する）

論文審査委員　（主査）
教　授　松田　暉

（副査）
教　授　福澤　正洋　　教　授　平野　俊夫

論文内容の要旨

【背　景】

1993年以降、各種遺伝子欠損マウスに慢性腸炎が自然発症することが報告され、いずれも大腸粘膜を中心にヒトのInflammatory bowel disease (IBD) 類似の病変を認めるため、IBDモデルとして研究に用いられている。common cytokine receptor γ chain 欠損（$\gamma_c^{-/Y}$）マウスにおいては、同γ chainを共有しているIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15のサイトカイン機能は消失もしくは不十分となっている。このマウスはNK細胞の消失、T、B細胞の減少、胸腺や末梢リンパ組織の著明な低形成、パイエル板の消失、脾腫などを特徴とし、さらに生後8週頃よりIBD類似の大腸炎（colitis）を自然発症する。

【目　的】

IBD類似疾患モデルである$\gamma_c^{-/Y}$マウスにおける大腸炎発症の病態を明かにする。

［実験Ⅰ］

【対象・方法】

colitisを発症した生後12週齢の$\gamma_c^{-/Y}$マウスを用い、colitisを発症していない生後6週齢の$\gamma_c^{-/Y}$マウス及び、12週齢の$\gamma_c^{+/Y}$マウスを対照として、

1．組織学的検討、
2．大腸lamina propria lymphocyte（C-LPL）におけるcell populationの解析、
3．C-LPLにおけるTCR Vβ repertoireの解析、
4．ELISA法によるC-LPLにおけるサイトカイン産生の解析、
5．細胞内サイトカインFACSによるサイトカイン産生の解析、

を行った。

【結　果】

colitisを発症した$\gamma_c^{-/Y}$マウスでは対照マウスに比し、

1．肉眼的には脱肛、大腸の浮腫及び内腔の狭小化、病理組織学的にはcrypt depthの伸長、Goblet cellの減少、粘膜下層における炎症性細胞浸潤がより顕著に認められた。

2．C-LPL における cell population の解析では有意な $CD4^+$T 細胞の増加を認めた。また TCRγδT 細胞は認められず、B 細胞も有意に減少していた。

3．FACS による TCR Vβ repertoire の解析では $\gamma_c^{-/Y}$、$\gamma_c^{+/Y}$ マウス共に TCR Vβ6、Vβ8.1、Vβ8.2、Vβ14 が他の Vβ repertoire に比しその比率が高い傾向にあり、特に Vβ14 の比率が有意に高くなっていた。

4．C-LPL におけるサイトカイン産生では IL-6 の無刺激下での産生を有意に認めた。

5．細胞内サイトカイン FACS では $CD4^+$T 細胞の IL-6 産生を認めた。

［実験Ⅱ］

【対象・方法】

colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスでは、病態形成によって IL-6 を産生する $CD4^+$T 細胞の関与が示唆されたため、以下の実験にてその検討を行った。

1．colitis 未発症の生後 8 週齢の $\gamma_c^{-/Y}$ マウスに抗 IL-6 receptor（IL-6R）モノクローナル抗体を投与し、colitis 発症が抑制されるかを isotype control 抗体を投与した群を対照として比較検討した。

2．colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスより $CD4^+$T 細胞を分離し、C.B.17 SCID マウスの腹腔内に移入、colitis 発症が認められるか否かを $\gamma_c^{+/Y}$ マウスより分離した細胞を移入した群と比較検討した。

【結　果】

1．抗 IL-6R 抗体を投与された $\gamma_c^{-/Y}$ マウスは isotype control 抗体を投与された対照群に比し、有意な体重増加が認められた。病理組織学的には炎症は軽度にとどまっており、抗 IL-6R 抗体を投与することにより、colitis 発症が抑制された。

2．Colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスより $CD4^+$T 細胞を移入した SCID マウスは、対照群に比し、体重の増加が認められなかった。病理組織学的には炎症は高度で、病態形成性 $CD4^+$T 細胞を移入することにより SCID マウスに colitis 発症が認められた。

【総　括】

1．colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスでは、IL-6 を産生する $CD4^+$T 細胞が病態形成に深く関わっていることが示唆された。

2．抗 IL-6R 抗体を投与された $\gamma_c^{-/Y}$ マウスでは colitis 発症が抑制された。

3．colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスより $CD4^+$T 細胞を移入した SCID マウスでは、$CD4^+$T 細胞を移入することにより colitis 発症が認められた。

【結　語】

$\gamma_c^{-/Y}$ mouse における colitis 発症の病態形成には IL-6 を産生する $CD4^+$T 細胞が関与していた。

論文審査の結果の要旨

1993 年以降、各種遺伝子欠損マウスに慢性腸炎が自然発症することが報告され、いずれも大腸粘膜を中心にヒトの Inflammatory bowel disease (IBD) 類似の病変を認めるため、IBD モデルとして研究に用いられている。common cytokine receptor γ chain 欠損（$\gamma_c^{-/Y}$）マウスにおいては、同 γ chain を共有している IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 のサイトカイン機能は消失もしくは不十分となっている。このマウスは NK 細胞の消失、T、B 細胞の減少、胸腺や末梢リンパ組織の著明な低形成、パイエル板の消失、脾腫などを特徴とし、さらに生後 8 週頃より IBD 類似の大腸炎（colitis）を自然発症する。IBD 類似疾患モデルである $\gamma_c^{-/Y}$ マウスにおける大腸炎発症の病態を明かにすることを目的とした。その結果、colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスでは、IL-6 を産生する $CD4^+$T 細胞が病態形成に深く関わっていることが示唆された。抗 IL-6R 抗体を投与された $\gamma_c^{-/Y}$ マウスでは colitis 発症が抑制された。colitis を発症した $\gamma_c^{-/Y}$ マウスより $CD4^+$T 細胞を移入した SCID マウスでは、$CD4^+$T 細胞を移入することにより colitis 発症が認められた。以上より、$\gamma_c^{-/Y}$ mouse における colitis 発症の病態形成には IL-6 を産生する $CD4^+$T 細胞が関与していたことを示唆する研究であり学位に値するものと認める。