

Title	Targeting I κ B Kinase β Prevents Inflammation-Induced Preterm Delivery by Inhibiting IL-6 Production from Amniotic Cells
Author(s)	戸田, 有朱香
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55792
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	戸田 有朱香
論文題名 Title	Targeting I κ B Kinase β Prevents Inflammation-Induced Preterm Delivery by Inhibiting IL-6 Production from Amniotic Cells (IKK β を標的とした治療は羊膜細胞における IL-6 産生阻害により感染性早産を予防する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>早産は周産期医学が克服すべき重要な課題の一つである。早産において、感染を誘因とする炎症性サイトカイン特に羊水中や子宮頸管など局所での Interleukin-6 (IL-6) が重要な役割を果たしていることが知られている。本研究の目的は、感染性早産の代表である絨毛膜羊膜炎胎盤における IL-6 産生細胞を同定し、その産生経路である NFκB (Nuclear Factor kappa-B) pathway を標的とした治療が IL-6 産生阻害により感染性早産を予防する可能性を検討することである。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>まずはじめに、IL-6 の産生細胞を同定するべく、絨毛膜羊膜炎胎盤を用いて IL-6 による免疫組織染色を行い、正常胎盤との比較を行ったところ、羊膜間質において IL-6 産生細胞数が有意に増加していた (17 ± 5 vs 6 ± 3 /field, $\times 200$ magnification, $P < 0.001$)。IL-6 の転写因子として作用する NFκB 活性を調べるために p-IKKα/β (p-IκB kinase α/β) により免疫組織染色を行うと、絨毛膜羊膜炎胎盤では羊膜間質内のリン酸化 IKK 陽性の IL-6 産生細胞が有意に増加していた。</p> <p>次に、羊膜より羊膜間質細胞 (hAMSC) を初代培養し、IL-6 発現を蛍光免疫染色、RT-PCR (Reverse transcription Polymerase Chain Reaction) 法で確認し、Real time PCR 法で初代羊膜上皮細胞 (hAEC) と IL-6 の発現比を比較したところ hAMSC で IL-6 の強発現を認めた (12.2倍)。hAMSC における IL-6 分泌を Real time PCR 法および Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法で確認し、IL-6 産生阻害作用をもつ IKKβ 阻害剤 IMD-0560 の効果を検討したところ、Tumor Necrosis Factor (TNF)-α や IL-1β 刺激により IL-6 産生が強力に誘導され、その誘導された IL-6 産生は IMD-0560 により細胞毒性を示すことなく濃度依存的に抑制された。最後に LPS (リポ多糖) 少量二回腹腔内投与の感染性早産モデルマウス (B6D2F1 雄マウスと交配した C3H/HeN 雌マウス) を用いて、IMD-0560 臍剤投与を行い、その早産予防効果を検討した。モデルマウスにおいて、IMD-0560 の臍剤投与 (30mg/kg/回, 2回/日) により、コントロール群と比べてその早産率を有意に低下させ (45% (10/22) vs 100% (12/12))、妊娠週数を有意に延長させた (18.1 ± 1.6 day vs 16.5 ± 0 day)。マウス血清 IL-6 およびマウス子宮筋における IL-6 をそれぞれ ELISA 法と Real time PCR 法で比較したところ、IMD-0560 臍剤投与群ではコントロール群に比べて有意に IL-6 の抑制を認めた。IMD-0560 の作用点を確認すべく、マウス血清サイトカインアレイを行った。IMD-0560 臍剤投与群において IL-6 以外に KC (Keratinocyte-derived cytokine; IL-8ホモログ)、MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), MIP-2 (Macrophage inflammatory protein-2) などの複数のサイトカインの抑制を認め、マウスの子宮においても同様のことが言えることを確認した。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>胎盤における IL-6 の産生源の一つは羊膜間質細胞であった。IKKβ 阻害薬は IL-6 を含む複数のサイトカイン産生を抑制することにより、早産を制御できる可能性があることを証明した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		戸田 有朱香	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	木村 正
	副査	大阪大学教授	吉川 秀樹
	副査	大阪大学教授	木岡 栄一

論文審査の結果の要旨

早産は周産期医学が克服すべき重要な課題の一つである。早産において、感染を誘因とする炎症性サイトカイン特に羊水中や子宮頸管など局所での Interleukin-6 (IL-6) が重要な役割を果たしていることが知られている。本研究の目的は、感染性早産の代表である絨毛膜羊膜炎胎盤における IL-6 産生細胞を同定し、その産生経路である NF κ B pathway の IKK β を標的とした治療が IL-6 産生阻害により感染性早産を予防する可能性を検討することとした。まず、絨毛膜羊膜炎胎盤において、IL-6 の産生源の一つが羊膜間質細胞であること、正常胎盤と比較し羊膜間質の IL-6 産生細胞数が増加していることを免疫組織染色法で確認した。次に選択的 IKK β 阻害薬 IMD-0560 の作用を in vitro, in vivo で検討した。初代羊膜間質細胞において、TNF α , IL-1 β 刺激により IL-6 産生が強力に誘導され、その誘導された IL-6 は IMD-0560 により細胞毒性を示すことなく抑制された。LPS 感染性早産モデルマウスにおいて、IMD-0560 経腔投与はその早産率を有意に低下させることを示した。マウスの血清および子宮筋において、IMD-0560 は IL-6 のみならず種々の炎症性サイトカインの産生を抑制した。以上の検討より、IKK β を標的とした治療は早産予防に有効である可能性を示した。

以上より、本論文は学位論文に値すると考える。