The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	IL-6 Amplifier, NF-κB-Triggered Positive Feedback for IL-6 Signaling, in Grafts Is Involved in Allogeneic Rejection Responses
Author(s)	李, 智慧
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59750
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

【16】

氏　　名	李（イ）　智（ジ）　慧（ヘ）（Jihye Lee）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第　２５５９６　号
学位授与年月日	平成24年８月21日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	IL-6 Amplifier, NF-κB-Triggered Positive Feedback for IL-6 Signaling, in Grafts Is Involved in Allogeneic Rejection Responses （移植拒絶反応における移植片側に存在する IL-6 アンプの役割）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　竹田　　潔 （副査） 教　授　熊ノ郷　淳　　教　授　荒瀬　　尚

論 文 内 容 の 要 旨

The IL-6-amplifier first was discovered as a synergistic activation mechanism for NF-κB/STAT3 in type 1 collagen^{+} cells. This process is marked by the hyperinduction of chemokines and subsequent local inflammation that leads to autoimmune diseases. In this study, we show that IL-6 amplifier activation in grafts plays important roles in allogeneic graft rejection by using a tracheal heterotopic transplantation model that includes bronchiolitis obliterans, a pathological marker for chronic rejection. IL-6, epidermal growth factor, and IFN-γ all stimulate IL-6 amplifier activation, whereas CCL2, a chemotactic factor for Th1 cells, was one of the amplifier's main targets. Interestingly, IFN-γ hyperinduced CCL2 in type 1 collagen^{+} cells via the IL-6 amplifier at least in vitro. In addition, we detected IL-6, CCL2, phospho-STAT3, and phospho-NF-κB in epithelial type 1 collagen^{+} cells of allogeneic tracheal grafts. These results show that IL-6 amplifier activation in grafts plays a critical role for graft rejection responses after allogeneic transplantation, including chronic rejection. From these results, we consider whether the IL-6 amplifier in grafts might be a valuable therapeutic target for the prevention of transplant rejection, including chronic rejection.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺移植後の急性拒絶反応を乗り越えた移植患者には、線維化による閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans, BO)が生じて呼吸不全を引き起こし、命を落とすケースが大きな問題となっている。これまでの研究からBOは慢性拒絶反応の一種と考えられているが、現在、その治療法は存在しない。一方、IL-6信号が、移植モデルにて慢性拒絶反応に関わることが報告されている。しかし、そのIL-6信号が慢性拒絶反応の誘導時に患者側の免疫細胞に作用しているのか、移植片側の臓器に作用しているのかについては、分かっていない。今回、李氏は、急性拒絶とともに慢性拒絶像を呈するマウス気管支移植モデルにて個の疑問に答えた。

発表者の研究グループでは今まで、非免疫系細胞でのケモカインの局所誘導機構：IL-6アンプが、慢性炎症反応に非常に重要であることを示してきた。本研究ではBO誘導が、移植片側の気管支細胞に存在するIL-6信号によって制御を受けていると考え、解析を行った。まず、マウスの気管移植モデルで、移植片からのIL-6発現がその拒絶反応に、重要な役割を果たしていることは、IL-6 ノックアウトマウス用いて示した。さらに細胞内IL-6信号伝達系が亢進している変異マウスやIL-6信号に関わる分子を移植片側にて働けないような様々な遺伝子組み換えマウスを用いて、移植片側のIL-6アンプがその拒絶反応の強度に、重要な役割を果たしていることも示した。これらの結果から、移植気管支の非免疫系細胞に存在するIL-6の信号、IL-6アンプがBO誘導に重要であることが示唆された。そして、移植片側でIL-6アンプを引き起こす役割をするのはIL-6とEGFだということも明らかにした。さらに、移植気管支に浸潤しているTh1細胞が、IFNgを介して、IL-6アンプを亢進させBOを誘導した。この時IL-6アンプの標的のケモカインはCCL2であった。

以上の結果、拒絶反応の詳細な機構を明らかになったことで、今後、拒絶反応、特に慢性拒絶反応の治療法に繋がることが期待できることが評価されるため、学位に値するものと認める。