

## p32 is Required for Appropriate Interleukin-6 Production Upon LPS Stimulation and Protects Mice from Endotoxin Shock

佐々木, 勝彦

<https://doi.org/10.15017/1931764>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士

バージョン：

権利関係：This is an open access article under the CC BY license

(別紙様式2)

氏名	佐々木 勝彦			
論文名	p32 is Required for Appropriate Interleukin-6 Production Upon LPS Stimulation and Protects Mice from Endotoxin Shock			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	大賀 正一
	副査	九州大学	教授	林 哲也
	副査	九州大学	教授	新納 宏昭

### 論文審査の結果の要旨

重症患者において敗血症は罹患率が高く、主な死因の一つである。これまでの研究において、敗血症患者ではミトコンドリア機能障害と病態の悪化に相関関係があることが報告されている。インターロイキン6 (IL-6) は敗血症の良い予後マーカーの一つとして用いられているが、敗血症におけるミトコンドリア機能障害とIL-6の関係はいまだに不明である。本研究ではp32/C1QBP/HABP1がリポ多糖 (LPS) に対する応答により産生されるIL-6の制御因子の一つであることを明らかにした。LPSの刺激によりp32遺伝子を欠損させたマウス線維芽細胞 (MEFs) では、核内因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 非依存的でかつ転写活性化因子4 (ATF4) 依存的な経路を介してIL-6が過剰に産生された。p32欠損MEF細胞においてショートヘアピンRNAを用いたAtf4のノックダウンを行うと、LPSにより誘導されるIL-6の産生を著明に阻害した。さらにミトコンドリア翻訳阻害剤であるクロラムフェニコールで処理したMEF細胞は、ATF4経路を介してIL-6を過剰に産生した。最後にLPS誘導性エンドトキシンショックモデルマウスを用いた実験では、骨髄球系細胞特異的にp32を欠損したマウスにおいてIL-6が過剰に産生され死亡率が上昇した。これらの結果により、本研究ではどのようにしてミトコンドリア機能障害がIL-6の過剰産生と敗血症の予後を増悪させるのかについての分子メカニズムの一つを明らかにした。

以上の成績は、この方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求めた。各調査委員より、基礎医学および臨床医学の専門的観点から論文の内容とこれに関連した事項について、種々の質問を行い、適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。