

髄液中 interleukin 6 およびその 可溶性リガンドの動態に関する研究

(研究課題番号：06670758)

平成7年度科学研究費補助金 一般研究C
—研究成果報告書—



平成8年2月

研究代表者 東 寛
(旭川医科大学医学部小児科)

髄液中interleukin 6およびその可溶性リガンドの
動態に関する研究

課題番号 06670758

平成7年度科学研究費補助金

一般研究 C 研究成果報告書

平成8年2月

研究代表者 東 寛

(旭川医科大学医学部小児科)

研究組織

研究代表者：東 寛 (旭川医科大学医学部小児科)

研究分担者：岡 敏明

研究経費

平成6年度 1600千円

平成7年度 400千円

計 2000千円

結果報告

第26回日本小児感染学会、1994

正常および無菌性髄膜炎の髄液中可溶性IL6レセプターの検討

東 寛、小川晶子、白井 勝、津田尚也、岡 敏明、奥野晃正、佐々木一弘

はじめに

中枢神経系の炎症において、髄液中には種々のサイトカインが出現することが明らかになっている。しかし、その産生の場についての詳細はいまだ不明である。我々は、炎症性サイトカインの一つとも言える、interleukin 6(IL6)の髄液中濃度を検討し、髄膜炎で上昇し回復期に急速に減少すること、細胞増多が認められなくとも髄液中のIL6が上昇を示すことなどを報告してきた。それらを踏まえて、この研究では、主にIL6の可溶性リガンド(soluble IL6 receptor)に着目し、その髄液中のその動態、および髄液中でのIL6との結合状態などを詳細に検討した。

さらに、IL6の産生が、実際の髄膜(脳)炎においていかなるステップを踏んで亢進されるかについて、グリア細胞株を用いて実験的な検討を行った。従って、報告は以下の3部からなる。

- 1 : Analysis of soluble interleukin 6 receptor levels in cerebrospinal fluids in inflammatory and non-inflammatory condition.
- 2 : 髄液中のIL6および可溶性IL6レセプターの存在様式の検討
- 3 : 脳グリア細胞株からのIL6産生反応の検討

Title:1

Analysis of soluble interleukin 6 receptor in cerebrospinal fluids in inflammatory and non-inflammatory condition

Introduction

In case of central nervous system inflammation, various cytokine such as IL6 can be elevated in cerebrospinal fluid(1). We have also reported that IL6 can increase at the initial phase of aseptic meningitis(2).

The IL6 receptor present as a soluble form in serum and urine(3,4) with molecular weight approximately 5×10^4 dalton(4). The soluble IL6 receptor(sIL6R) can bind IL6 to form IL6-sIL6R complex(5). Then it induced the homodimerization of a non binding signal transducer(gp130) and the tyrosin-specific phosphorylation of gp130(6). So far as the sIL6R in CSF is concerned, there are few report describing about it in detail(7). Thus, we decided to measure the sIL6R and IL6 in CSF collected in both inflammatory and non-inflammatory condition and discuss the role of sIL6R in CSF.

Materials and Methods

Seventy three cerebrospinal fluid samples were collected from the patients suspected of aseptic meningitis. They were divided into two groups; Group A:sixty one samples with cell number higher than 5/ul; Group B: twelve samples with cell number less than 5/ul; Group C: eight samples collected from patients without meningitis (4 with ALL in remission, 1 with MELAS, 1 with epilepsy , 1 with ocular myositis and 1 with necrotizing lymphadenitis) were used as normal controls. All samples were used for laboratory examination including viral culture etc and the rests were frozen at -20C until assay. None of them were positive for bacterial culture. IL6 and sIL6R in CSFs were measured by commercially available EIA IL6 or sIL6R assay kit(R&D systems, Minneapolis). Statistical analyses were performed by using Mann-Whitney's U test.

Results

The value of sIL6R in CSF with significant pleocytosis (Group A) were 192-2611pg/ml(mean= 1295 ± 604 , n=61) and in CSF without significant pleocytosis(Group B) were 88-1936pg/ml(mean= 923 ± 525 , n=12). The sIL6R value in control CSF(Group C) was 539-1555(mean= 995 ± 372 , n=8).

There is no significant difference between Group A and Group B($p=0.053$) and between Group A and Group C($p=0.17$)(Fig 1). When Group A is compared with Group B+Group C(mean= 952 ± 460 , n=20), significantly higher sIL6R level is recorded in Group A ($p=0,026$). IL6 could be measured in 69 samples among 73 samples described above. The value of IL6 levels were 1.26 to 5866 pg/ml(mean= 915 ± 1205 , n=69). There was weak but significant correlation($r=0.59$, $p=0.0001$) between IL6 level and cell number in CSF(Fig 2). There was no significant correlation between sIL6R levels and IL6 levels, cell number, protein concentration(Figure 3 a,b,c).

Discussion

Soluble IL6 receptor is present constitutively in CSF

Although normal range of CSF IL6 level is less than 10pg/ml, it increase up to several thousand pg/ml under central nervous system infection(2). In contrast to IL6, this study revealed that CSF sIL6R is constitutively present in CSF with or without inflammation.

If both Group B and Group C represent normal CSF, the normal range of CSF sIL6R level is 88-1936(mean= 952 ± 460 , n=20). This is similar to the previous data reported by Frieling et al(7), although our normal ranges are broader than that. It is

of interest that in this study, sIL6R level in CSF with significant pleocytosis(Group A) is significantly higher than that without pleocytosis(Group B and Group C). This may suggested that CSF sIL6R may increase in case of inflammation, although the magnitude of increase of sIL6R level may much smaller than that of IL6 level. There is no significant correlation between sIL6R levels and cell number, protein concentration and IL6 level. These also suggest that sIL6R level may hadrly influenced by inflammatory process. In summary, sIL6R present constitutively in CSF and its levels dose not change markedly even when inflammation occur in CNS.

Soluble IL6 R may be produced in the CNS system

The source of sIL6R in CSF is unclear. Judging from the data that sIL6R level in CSF with inflammatory condition is higher than that with non-inflammatory condition, cells which appear in CSF such as peripheral blood mononuclear cells(MNC) may produce sIL6R to some extent(3). In spite of that, we thought that infiltrated MNC in CSF is not the major source of sIL6R in CSF, because as described above,there is no significant correlation between sIL6R and cell number in SCF . On the contrary to sIL6R, it should be noticed that SCF IL6 level showed weak but significant correlation to cell number(Fig 2). Therefore, it is most likely that the main source of sIL6R in CSF may be cells in CNS. But, it may be possible that CSF sIL6R simply reflect the serum sIL6R.

Role of sIL6R in CSF

It is well known that sIL6R can bind to IL6, then it become able to bind gp130 that is expressed on the cell surface. As a result, IL6-sIL6R complex can transduce IL6 signal to cells that do not express IL6 receptor but express only gp130(5,8). Although sIL6R assayed in this study is immunoreactive IL6, preliminary data suggest that biological active sIL6R is also detectable(data not shown). Thus, it is most likely that when IL6 increase in CSF, it bind to sIL6R which already exist there and form IL6-IL6R complex. Then they may affect cells in CNS. There is another possibility that sIL6R bind to IL6 to block its biological activity or binding sIL6R to IL6 may facilitate the elimination of IL6 from CNS.

Finally, we should address the source of sIL6R in CSF and its level in CSF in bacterial infection. These efforts may help to elucidated the real biological role of sIL6R in CSF and increase our understanding of the pathophysiology of CNS infection.

Reference

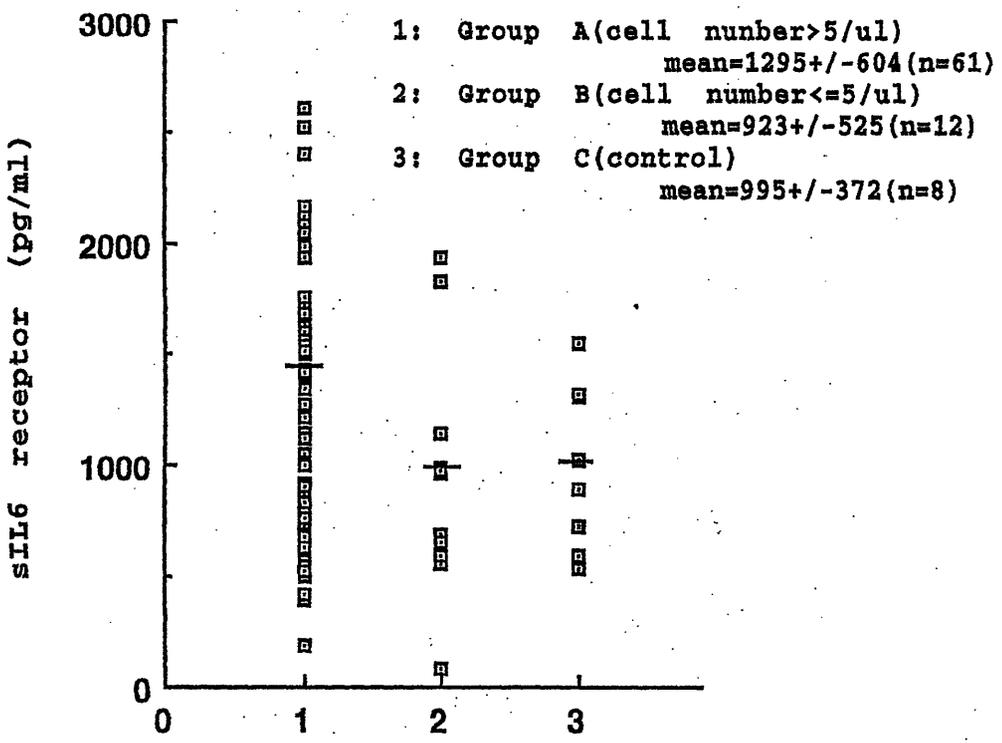
- 1)Chavanet P, Bonnotte B, Guiquet M et al(1992) High concentration of intrathecal interleukin-6 inhuman bacterial and nonbacterial meningitis. J Infect Dis 166: 428-31.
- 2) Azuma H, Sasaki K, Sakata S et al. (1993) Analysis of inerleukin 6(IL6) levels in cerebrospinal fluids obtained from patients with aseptic and Kawasaki disease. JJPS; 929-35.
- 3) Honda M, Yamamoto S, Cheng M, Yasukawa K, Suzuki H, Saito T, Osugi Y, Tokunaga T and Kishimoto T. Human soluble IL-6 receptor: Its detection and enhanced release by HIV infection. I Immunol 148:2175-2180, 1992
- 4)Novic D, Engelmann H, Wallach D, Rubinstein M. (1989)Soluble cytokine receptor are present in normal human urine. J Exp Med; 170; 1409-1414

5) Taga T, Hibi M, Hirata K, Yamasaki K, Uasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T (1989) Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*; 58: 573-581 .

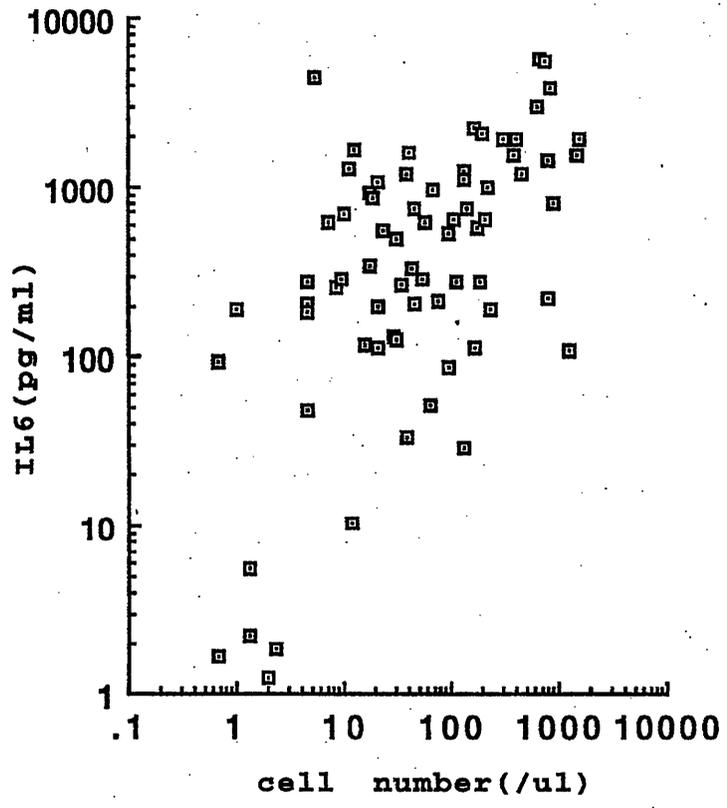
6) Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593-597.

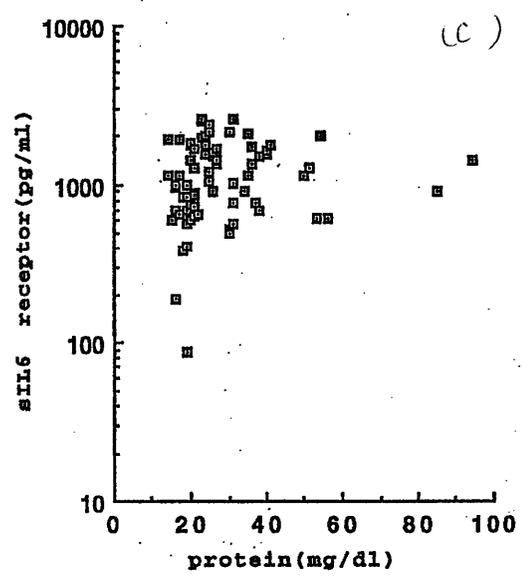
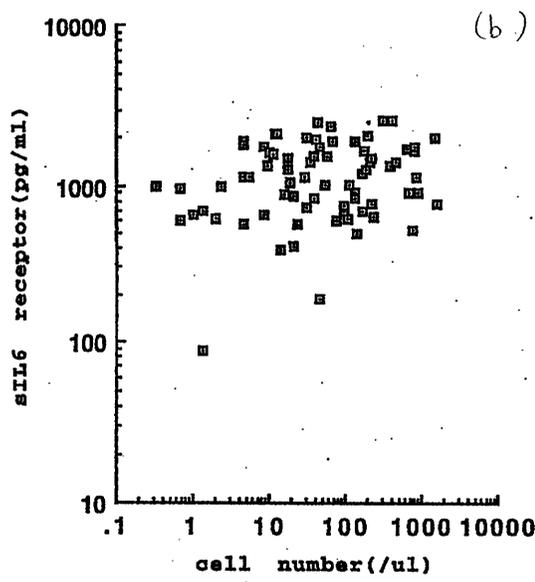
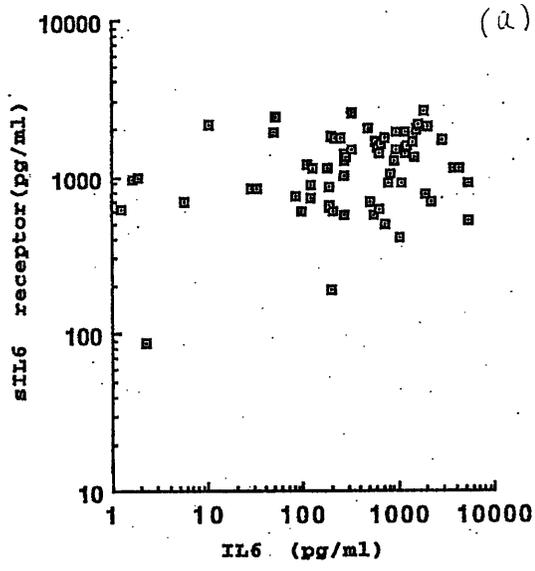
7) Frieling JT, Sauerwein RW et al. (1994) Soluble IL6 in biological fluids from human origin. *Cytokine* 6: 376-381.

8) Mackiewicz A, Wizneromicz M, Karczewska A, Nowak J, Heinrich PC, Rose JS (1995) Soluble interleukin6 receptor is biologically active in vivo. *Cytokine* 7:142-149.



$y=0.56x \pm 1.28 (r=0.59, p=0.0001)$





髄液中の IL6 と solubleIL6R の存在様式の検討

髄液中に検出される immunoreactive sIL6R が炎症に伴って髄液中に増加する IL6 と結合しうるか否かを検討することを目的として以下のことを行った。

- 1) intact の sIL6R が固相化 IL6 と結合することを利用した測定系 (biological active sIL6R) を用いて、髄液中の sIL6R を測定し、immunoreactive IL6 濃度と比較検討。
- 2) 髄液をゲル濾過し、溶出した分画の中に IL6-sIL6R complex が検出されるか否かを検討。

1) 材料および方法

髄膜炎が疑われて採取され細胞増多があった髄液 (11 検体)、および細胞増多のなかった検体、白血病の寛解期あるいは、治療終了後でフォローアップ中の患者から採取された髄液 (23 検体) に関して、immunoreactive sIL6R, biological active sIL6R および IL6 を測定した。immunoreactive sIL6R および IL6 は R&D systems 社の EIA キット、biological active sIL6R は Immunotech 社の EIA キットを用いた。髄液検体は採取後、必要な検査を終了し残余分を凍結保存してあったものを使用した。

IL6 あるいは sIL6R の存在様式を検討するため、試料を Superose 12 gel permeation HPLC にアプライし、ゲル濾過 HPLC を実施し、溶出分画中の IL6 活性の認められる分画、あるいは sIL6R 活性の認められる分画を検討した。

試料は、IL6 が高値を示した髄液、IL6 の標準液 (760pg/ml) あるいは IL6 高値の髄液 (750pg/ml) を sIL6R 高値 (300ng/ml) の髄液、sIL6R の標準液 (200ng/ml)、ある α 2 MG (sigma, 0.1mg/ml) と混合したものを用いた。

3) 結果

Biological active sIL6R と immunoreactive sIL6R との測定結果の間に弱い但有意な相関が認められた ($r=0.62$, $p=0.0001$) (図 1)。
Superose 12 gel permeation HPLC の溶出パターンから IL6 活性の認められるピークはアルブミンより分子量が小さく推定分子量は 3.3×10^4 dalton でこれは free の IL6 を示していると考えられた (図 2, 3)。一方、sIL6R のピークはアルブミンより分子量が大きく推定分子量は 1.2×10^4 dalton であった。また、IL6 と sIL6R との結合を示すピークはいずれの混合資料でも検出できなかった (図 4)。

4) 考案

髄液中に恒常的に存在している sIL6R は、IL6 と結合しうるがその結合は弱く、実際にはごく一部が複合体を形成している

Biological active な sIL6R を検出する系でも sIL6R が検出できたことから、髄液中に恒常的に存在する sIL6R は、IL6-sIL6R complex を形成しうると思われる。しかし、今回の検討では immunoreactive sIL6R 値と、biological active な sIL6R 値との間には、弱い相関 ($r=0.62$) しか認めなかった。この理由としては、sIL6R の IL6 結合活性は不安定で失活しやすいが immunoreactive assay 系で利用される抗原決定基は安定であることが考えられる。

また、実際に IL6-sIL6R complex の存在様式を検討した結果では、IL6 および sIL6R のピークは検出できたが、IL6-sIL6R complex と推定されるピークは検出できなかった。従って、IL6 と sIL6R との親和性が低く、容易に解離する可能性、あるいは IL6 と sIL6R との complex は、全体のごく一部にすぎず、従ってアプライした量では free のものしか検出できなかった可能性もある。

最後に、sIL6Rの分子量は、血清や尿中のsIL6Rを検討した報告では約 5×10^4 daltonとされている。今回の検討では、推定分子量が約 12×10^4 daltonであったが、SDS phageによる検討が必要と考える。

Legends (図3、4)

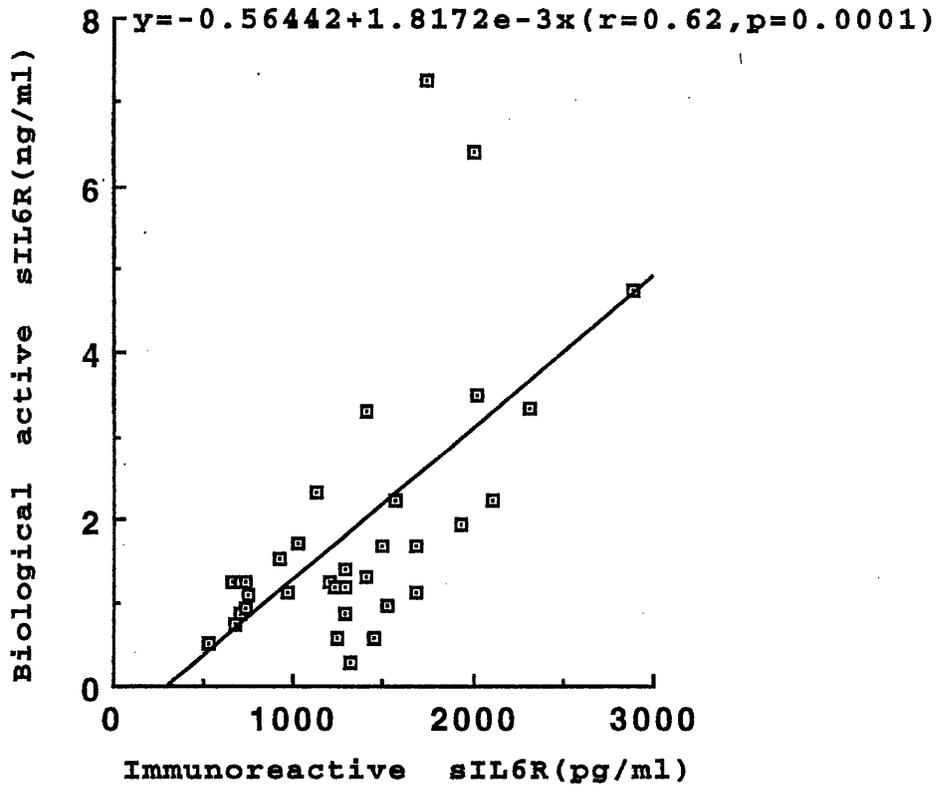
Elution profiles of IL-6 and sIL-6R in CSF on Superose 12 gel permeation HPLC

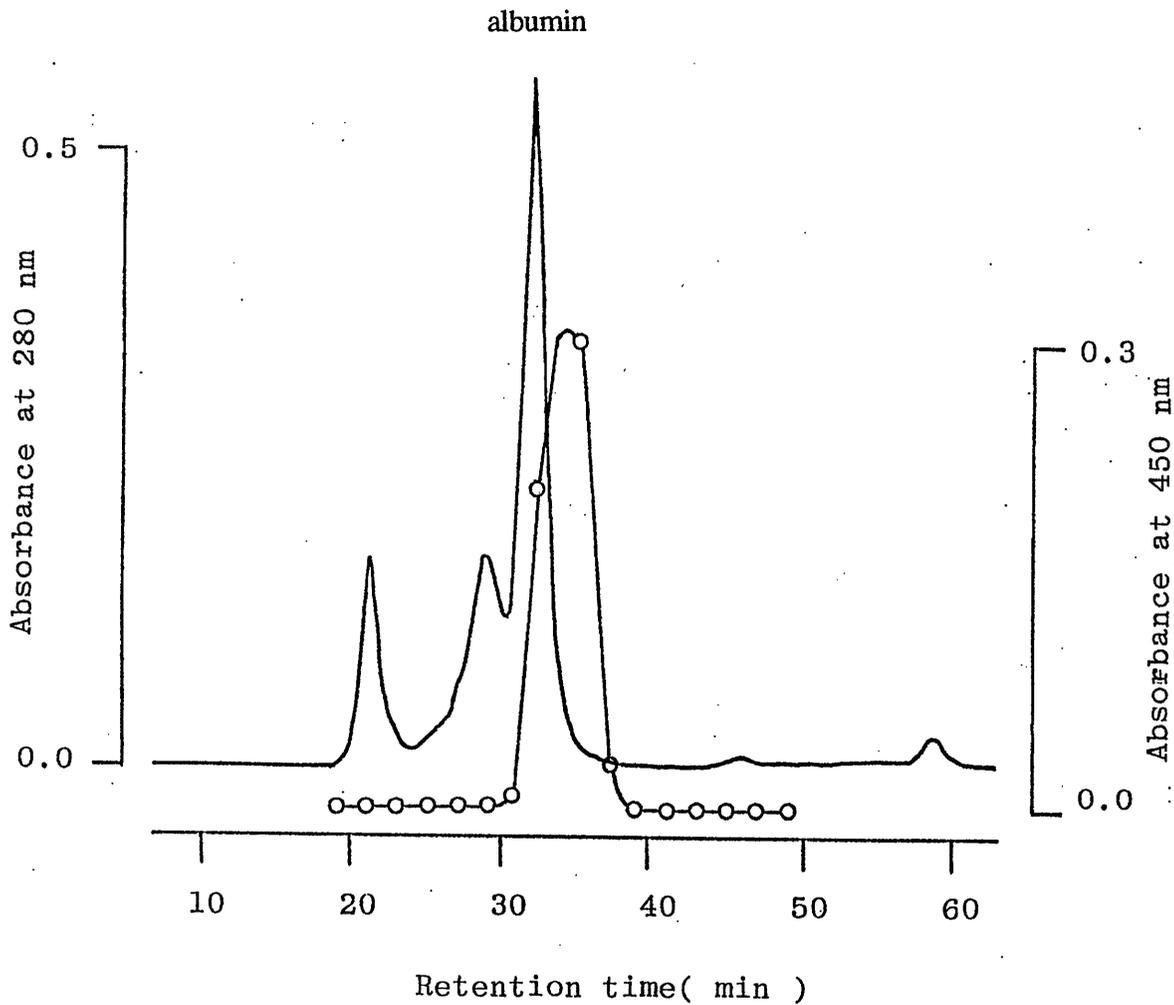
患者CSFをSuperose 12カラムにアプライシゲルろ過HPLCを実施した。各溶出液のIL-6(●)およびsIL-6R(○)をそれぞれのELISA(450 nm)でモニターした。IL-6は34 minに、sIL-6Rは29minにピークがみられ、推定分子量はそれぞれIL-6は33000、sIL-6Rは120,000であった。

Elution profiles of Superose 12 gel permeation HPLC

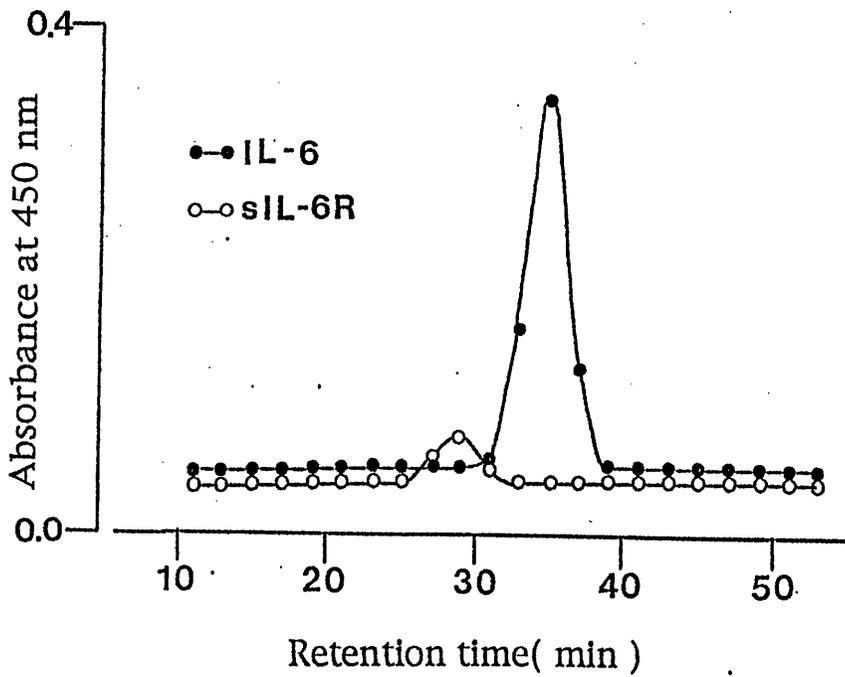
CSF中のIL-6およびsIL-6Rの存在様式を検討すべく、下記の試料(1-6)を作成し、Superose 12カラムにアプライシゲルろ過HPLCを実施した。各図は、各溶出液中のIL-6をELISA(450 nm)でモニターしたものである。

- 1: IL-6標準液(Behringer, 760 pg/ml)のみ
- 2: IL-6標準液(Behringer, 760 pg/ml)とsIL-6高値CSF(300 ng/ml)の混合液
- 3: IL-6標準液(Behringer, 760 pg/ml)と精製 α 2 MG(Sigma, 0.1 mg/ml)の混合液
- 4: IL-6高値CSF(750 pg/ml)とsIL-6高値CSF(300 ng/ml)の混合液
- 5: IL-6高値CSF(750 pg/ml)とsIL-6R標準液(Immunotech, 200 ng/ml)の混合液
- 6: IL-6高値CSF(750 pg/ml)と精製 α 2 MG(Sigma, 0.1 mg/ml)の混合液

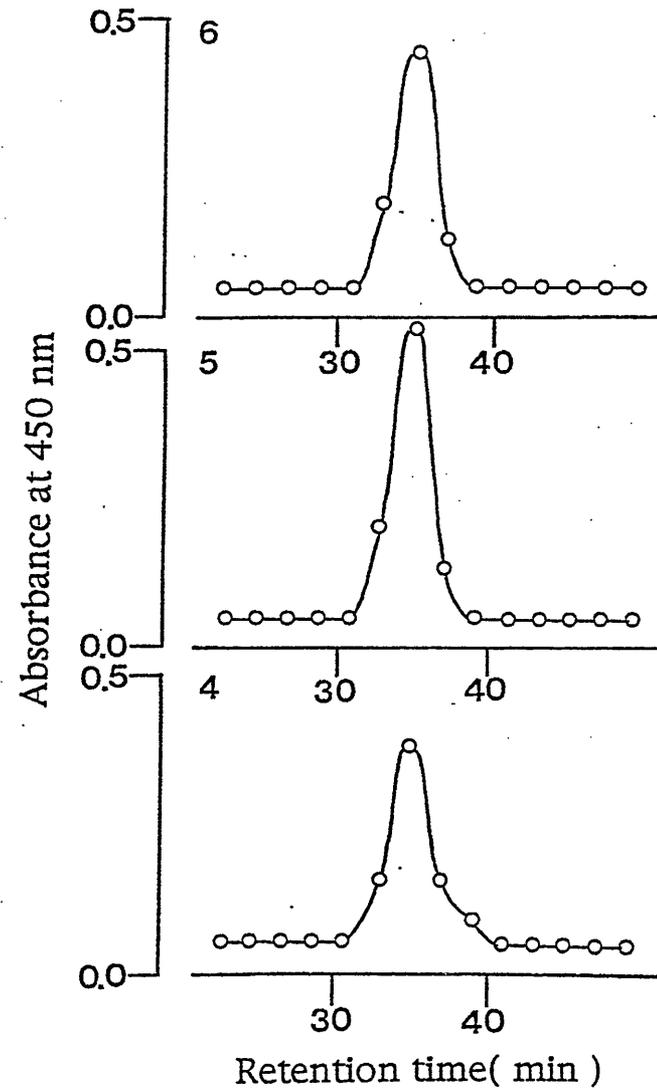
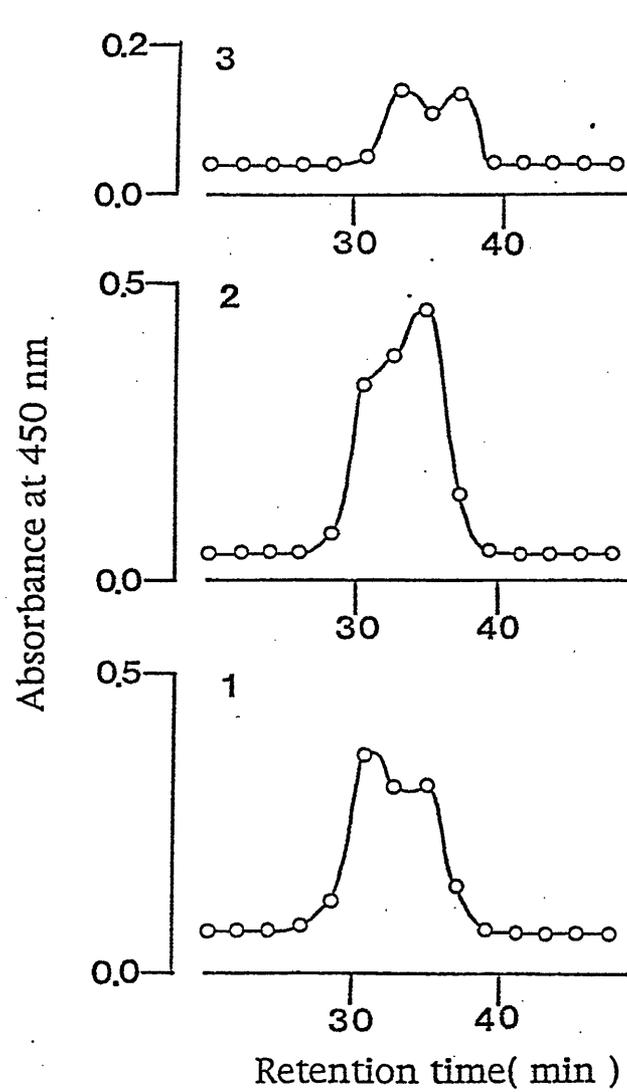




Elution pattern of Superose 12 gel permeation HPLC of IL-6 in a patient's CSF(S. Sa.)



Elution profiles of IL-6 and sIL-6R in CSF on Superose 12 gel permeation HPLC



Elution profiles of Superose 12 gel permeation HPLC

表題：3

脳グリア細胞からの IL6 産生反応の検討

髄膜（脳）炎が疑われた患者から採取された髄液では時に、細胞増多が認められないがIL6濃度が明らかに上昇している場合がある(1)。このことは、IL6産生細胞が単に髄液中に出現してくる炎症細胞だけではなく脳を構築する細胞でもあることを示唆する。事実、中枢神経系を構築している細胞の一つであるグリア細胞がIL6産生能を有していることが報告されている(2)。しかし中枢神経感染症の際にグリア細胞がいかなるステップを経てIL6を産生するに至るかについての詳細な検討はない。そこで、グリア細胞株を用い、*in vitro*でウイルスおよび、細菌の菌体成分(lipopolysaccharide)をグリア細胞株に作用させIL6産生反応について検討を行った。

1) 方法

細胞およびウイルス：細胞株として、glioma細胞株T98G, およびastrocytoma細胞株U373MG(以下U373)を用いた。細菌感染のモデルとして lipopolysaccharide(LPS), ウイルス感染のモデルとして、HSV1を用いた。HSV1溶液は、HSV1をサル腎臓細胞に感染させた後、細胞を凍結融解し cell debris を遠心で落としたウイルス原液をウイルス濾過用のfilterを使用して得たウイルス溶液と、ウイルス原液をsucrose gradientを用いて純化したウイルス溶液の2種類を用いた。

培養条件：培養細胞を、24穴のプレートにセットし、ほぼconfluentの状態になった時点で、培養液を交換し全量2mlとして一晚培養後に、培養液0.5mlを採取し代わりにLPS溶液あるいは、LPS刺激細胞培養上清0.5mlを加えた。その後経時的に上清の一部を採取し、凍結保存した。培養上清中のIL6の測定、およびその他のサイトカインの測定はR&D社のサイトカイン測定キット(EIA法)を用いた。

LPS刺激細胞培養上清：ヘパリン加ヒト末梢血より単核球分画(MNC)と好中球分画(PMN)を分離し、種々の濃度のLPSを加えてRPMI1640で8時間培養した。

IL6産生反応の解析：24穴プレートに培養したT98GあるいはU373にHSV1溶液 1.4×10^7 pfuあるいはLPS刺激末梢血培養上清を作用させ、0時、10時間、24時間後の培養液中のIL6濃度を測定した。

2) 結果

ウイルス、あるいはLPSのIL6産生反応に与える検討

T98GあるいはU373にHSV1溶液を加えて培養した上清中のIL6濃度を測定した結果、ウイルス濾過フィルターで精製したウイルス溶液では、大量のIL6が検出されたが(fig1)、sucrose gradientで精製したウイルス溶液では、IL6の産生は認めなかった(fig 1, fig 2)。しかし両者ともウイルスを加えた後24時間以降に同様のウイルス感染（細胞変性）が確認された。一方LPS刺激に対するU373のIL6産生反応の検討では、LPS濃度依存性にIL6産生反応が増強されることが示された (fig 3)。

glia細胞のIL6産生反応を亢進する細胞の検討

LPS(1 μ g/ml)濃度で8時間培養したMNCあるいはPMN分画の培養上清のIL6産生活性は、LPS 1 μ g/mlの存在下に於けるU373のIL6産生活性よりも強力であった(fig 4)。またその、活性は細胞数に依存した。 1×10^3 - 10^4 個のMNCでは、LPS単独と同様の活性しか認められないことが示された。同様の傾向がLPS 50ng/mlの存在下でも認められた(fig 5 upper)

LPS刺激培養上清中のIL1 β 、TNF- α 、IL8の測定結果(fig 5 lower)

上段に示された実験におけるMNCおよびPMN培養上清中のサイトカインを測定した。

MNC、PMN培養上清中にはIL1 β 、TNF- α 、IL8のいずれも検出された。1x10⁷個のPMN当たりのIL1 β とTNF- α の産生量はいずれも高々PBMC1x10⁴-1x10⁵個から産生される量に等しかった。一方IL8の産生量はMNC1x10⁵-1x10⁶個に等しかった。

4) 考案

ウイルス感染、特にHSV感染によるグリア細胞のIL6産生反応について

グリア細胞にHSVを直接感染させて、IL6の産生反応を検討した。予想に反して、少なくともHSV1ウイルスの感染のみでは、IL6が産生されなかった。しかし、ウイルス溶液に含まれる何らかの刺激で、ウイルス感染下でも多量のIL6が分泌されることが解った。従って、HSV脳炎では、ウイルス感染に伴って分泌される2次的なfactorがグリアからのIL6産生反応の引き金となっていると推定される。一般的にはウイルス感染によりグリア細胞からIL6が産生されると考えられており(3)、この現象がHSV1ウイルスに特異的なものか否かは今後の検討課題の一つと考える。

細菌感染におけるLPSのグリア細胞に対するIL6産生刺激の検討

一方、LPS刺激のみでグリアから多量のIL6が産生されるが、それが、MNCを介した場合には、さらに増強されることが明らかにされた。従って実際の生体内での細菌感染の場では、細菌から産生される微量のLPSの存在下で炎症細胞が刺激されてそこから種々のmediatorが放出され、その結果として、LPSのグリア細胞への刺激が増幅されているという図式が考えられる。

興味あることに、LPS刺激PMN分画の培養上清中にも同様の活性が検出された。調整したPMN分画中に混入しているMNCの割合は0.1%程度であることから1x10⁶-1x10⁷個のPMN中には約1x10³-1x10⁴個のMNCが混入していると考えられる。この量では、LPS単独とほぼ同等のIL6産生活性しか認めない(fig4,5)。従って、LPS刺激PMN培養上清中に認められたIL6産生活性はPMNに由来するものと考えられる。一般には、MNCが種々のサイトカインを産生し、炎症を修飾しているとされる。しかし、我々の結果は、PMNもLPS刺激で活性化され、MNCと同様のIL6産生活性を誘導させることができることを示唆している。これまで、PMNがIL1- β やtumor necrosis factor等のサイトカインを産生することが報告されているが、多くは量的な検討だけに終わっている。我々の結果は、実際にPMNの産生するサイトカインがグリア細胞に作用し、IL6産生を亢進させるうることを示した点で意味があると考えられる。

Astrocytoma U373は、IL1- β 刺激によりIL6を産生すると報告されている(4)ので、観察されたIL6産生活性の主体はIL- β に由来すると思われる。実際に実験に使用したLPS刺激PMN上清中にもIL1- β が検出されていることから好中球が産生するIL1がその活性の一部を担っていると思われるが、IL1- β 以外のfactorの存在も否定できなく今後の検討が必要である。

また無菌性髄膜炎でも、初期にはPMNが髄液中に出現する。我々は髄液中のIL6は髄膜炎の初期から認められることを報告している(1)。従って、今回のデータは、無菌性髄膜炎でも初期に現れるPMNが、グリアからのIL6産生反応に関与していることを示唆していると考えられる。さらに、脳炎においても、炎症の初期にはPMNがまず血管周囲に浸潤すると考えられることから、血液脳関門を形成しているastrocyteが、中枢内に浸潤してきた好中球から放出されるサイトカインを介してIL6を産生することが示唆された。

T98G HSV(filter/sucrose)

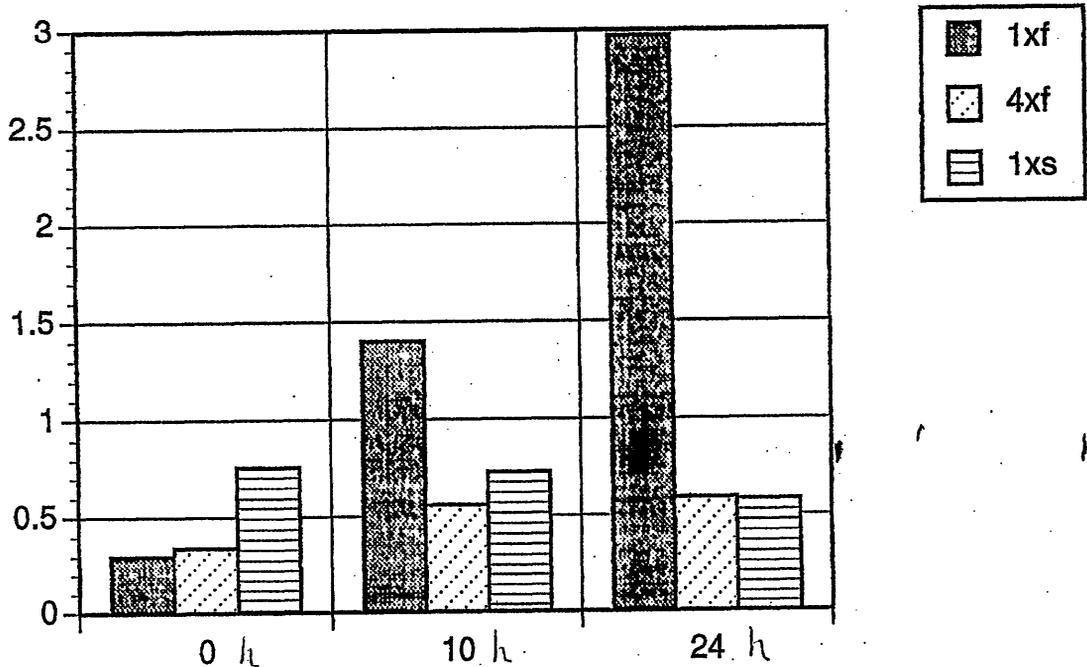


Fig 1: HSV1 ウイルス感染による T98G からの IL6 産生反応の検討

T98G細胞株にfilter 濾過ウイルス溶液(f) (原液と4倍希釈) と sucrose gradient法にて精製したウイルス溶液(s) (原液) を作用させ、経時的に培養上清中のIL6濃度を測定した。結果はすべて吸光度で示した。

ウイルス溶液(f)ではIL6上昇を認めるが、ウイルス溶液(s)では、0時とほとんど変わらない。

HSV1感染による細胞変性はいずれも同程度に観察されている。

作用させた原液中は 1.4×10^7 pfuのウイルス量に調整した。

U373MG lym/neu stimulated by LPS

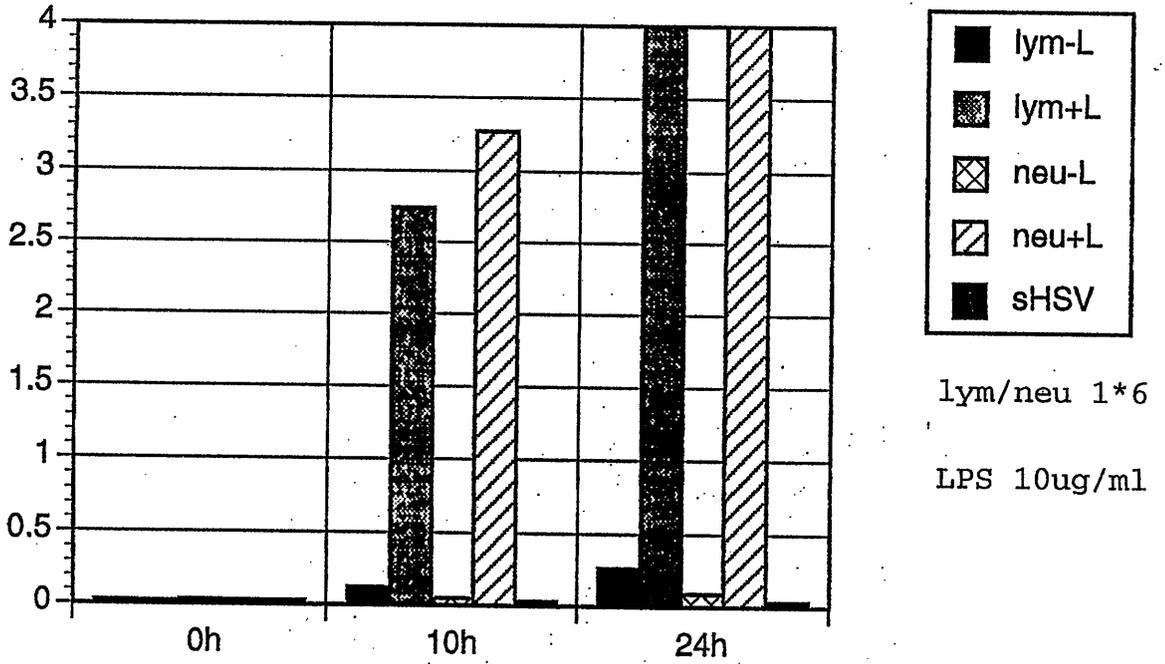


Fig 2: HSV1 ウイルス感染および LPS 刺激末梢血細胞培養上清による U373 からの IL6 産生反応

sHSV: fig 1 で使用した sucrose gradient 法にて精製したウイルス液
 lym, neu: それぞれ 1×10^6 個に調整した MNC および PMN
 Fig 1 で使用したウイルス溶液(s)の原液では IL6 の上昇が認められない。しかし、LPS 刺激細胞培養上清では IL6 産生が誘導されることが示された。

U373MG stimulated by LPS

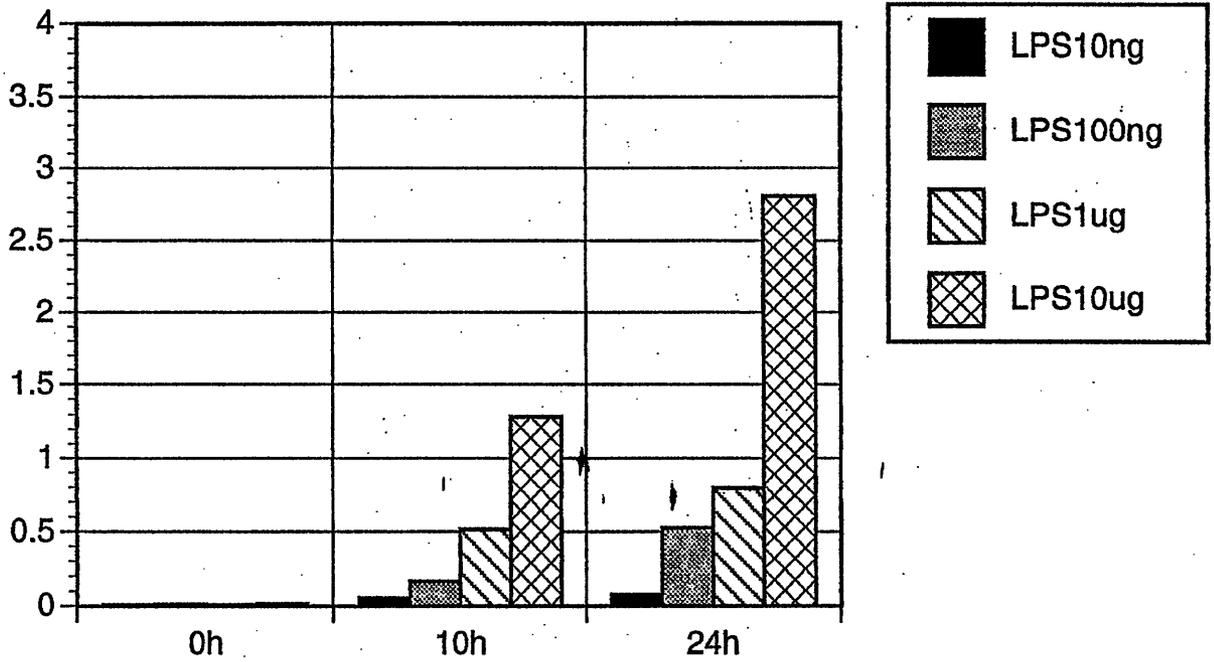
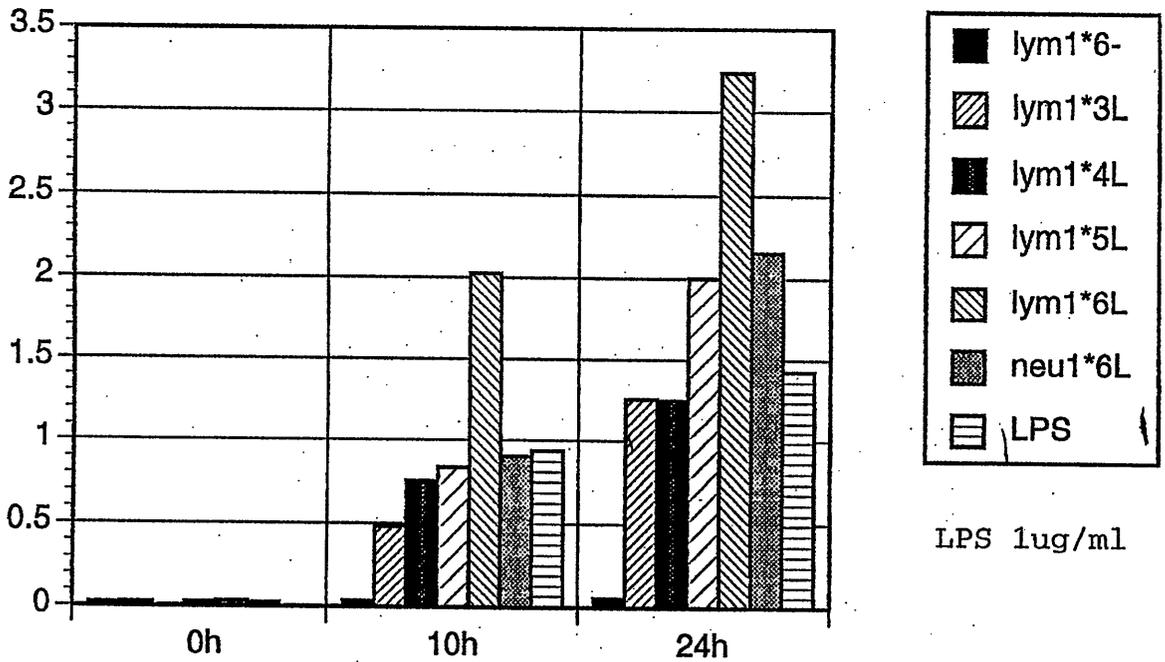


Fig 3: LPS 単独刺激による U373 からの IL6 産生反応
U373は、LPSの濃度依存性にIL6を産生する。

U373MG lym stimulated by LPS



U373MG neu stimulated by LP.

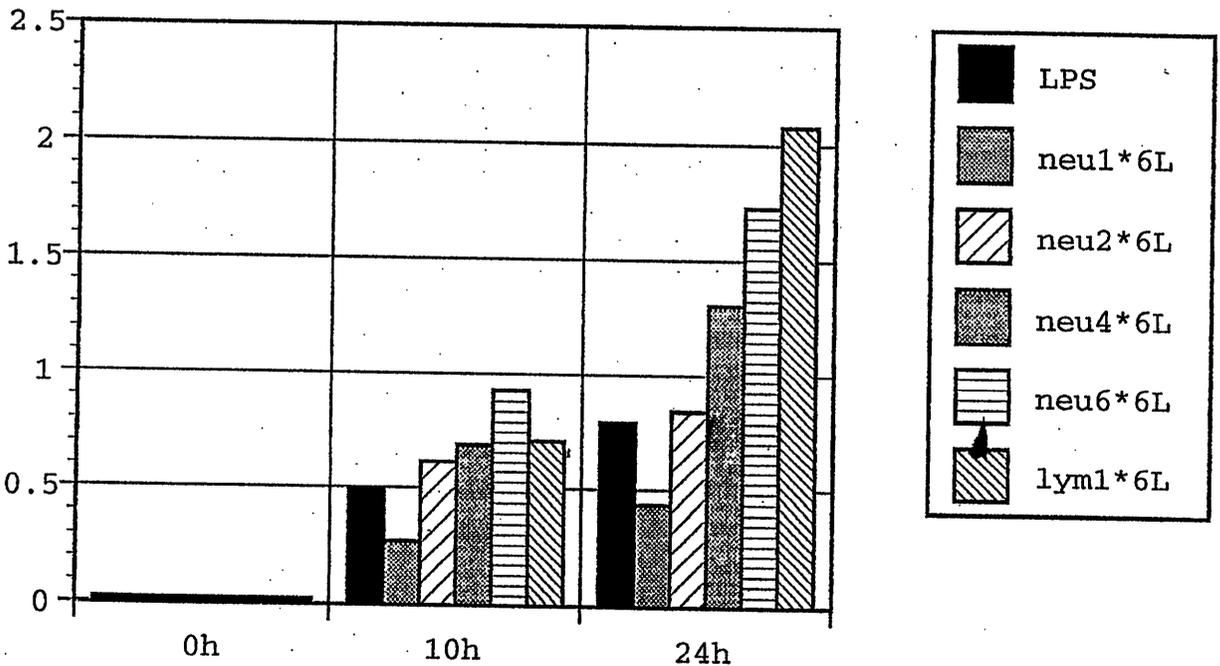


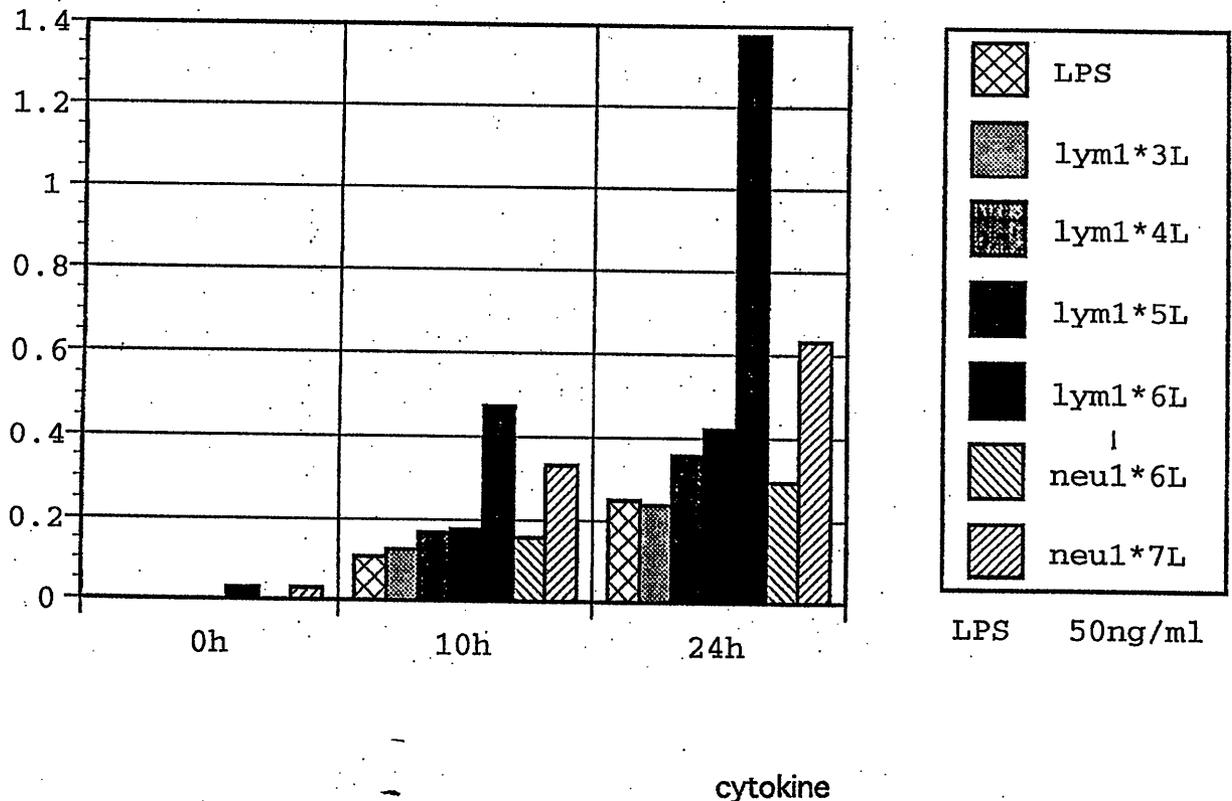
Fig 4: LPS 刺激末梢血細胞培養上清による U373 からの IL6 産生反応

LPS(1ug/ml)の濃度にてPBMCとPMN分画を8時間培養し、U373に作用させIL6産生反応を検討した。

lym 1*6、neu 2*6は、それぞれPBMC 1×10^6 個、PMN 2×10^6 を示す。LはLPSで刺激された上清であること、-はLPSで刺激していないことを示す。LPSはLPS単独を示す。

LPS刺激PBMC培養上清、PMN培養上清は、培養細胞数に依存して、U373にIL6産生を促した。PMN分画がPBMC分画と同程度のIL6産生活性を有する為には、PBMC分画の数倍の細胞数が必要であることが示された。

U373MG lym/neu stimulated by LPS



Sample	IL-1Values	IL-1Result	TNFValues	TNFResult	IL-8Values	IL-8Result
lym1*6-	0.058	5.578	0.54	130.595	2.178	2989.351
lym1*4L	0.028	1.43	0.06	-63.878	0.136	164.021
lym1*5L	0.062	6.132	0.333	46.728	0.794	1074.436
lym1*6L	0.584	78.318	3.121	1176.287	2.158	2961.678
neu1*6L	0.022	0.6	0.038	-72.791	0.35	460.114
neu1*7L	0.043	3.504	0.408	77.115	2.225	3054.38

Fig 5: LPS 刺激末梢血培養上清中のサイトカイン濃度と IL6 産生活性
 実験に用いたLPS濃度は50ng/mlである。サイトカインの濃度はいずれもpg/mlである。
 PBMN分画およびPMN分画ともIL6 inducerの一つであるIL1 β が検出されている。

参考文献

- 1) 東 寛、佐々木一弘、坂田葉子、梶野真弓、印鑰史衛、奥野晃正(1993) 無菌性髄膜炎および川崎病における髄液中Interleukin6(IL6)濃度の検討
日児誌 97:929-035
- 2) Yasukawa K, Nakagawa T, Kaieda T, Muraguchi A, Yamamura Y, Kishimoto T (1987) Structure and expression of human B cell stimulatory factor 2(BSF-2/IL-6) gene. EMBO J 6: 2939-2945
- 3) Cadman ED, Witte DG, Lee CM(1994) Regulation of the release of interleukin-6 from human astrocytoma cells. J Neurochem 63:980-987
- 4) Kasahara T, Yagisawa H, Yamashita K, Yamaguchi Y, Akiyama Y(1990) IL1 induces proliferation and IL6mRNA expression in a human astrocytoma cell line: positive and negative modulation by cholera toxin and cAMP. Biochem Biophys Res Commun 167: 1242-1248

謝辞

報告を終えるに当たり、有益な助言を賜った、旭川医科大学小児科学講座奥野晃正教授、同臨床検査医学講座 池田久實教授、レセプターの解析をしていただいた同病院検査部 森山隆則技官、グリア細胞のIL6産生反応を解析していただいた小児科学講座研究生 大島美保先生の各位に心より深謝を表します。