



Title	S0CS遺伝子のサイレンシングによる肝炎および肝癌の発生機構の解明
Author(s)	緒方, 久修
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 32-33
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23584
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

SOCS 遺伝子のサイレンシングによる肝炎 および肝癌の発生機構の解明

緒 方 久 修*

JAK/STAT 経路はさまざまなサイトカインの刺激に応じて細胞増殖を調節するきわめて重要な細胞内シグナル伝達経路としてよく知られている。特に STAT3 の活性化は肝発癌において重要な役割をもつ。この JAK/STAT 経路を負に調節する分子として SOCS (suppressor of cytokine signaling) が知られている。我々は SOCS1 が肝炎・肝線維化を抑制し肝発癌をも抑制的に制御することを示してきた。SOCS1 は IFN- γ /STAT1 経路を抑制することから肝障害を軽減し肝線維化を抑制する。また肝炎によって誘発される肝発癌も抑制することが明らかとなった。SOCS3 は IL-6/STAT3 経路を抑制する分子である。この SOCS3 の肝炎・肝発癌への寄与に関する分子機構を明らかにすることが今回の研究目的である。

我々は SOCS3 遺伝子内に LoxP site をもつ SOCS3-flox マウスを用いアルブミン Cre マウスと掛け合わせることで肝臓特異的 SOCS3

コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製した。まず我々はこの SOCS3 を欠損したマウスの肝炎に対する反応性を調べるために SOCS3 cKO マウスに対してコンカナバリン A (Con A) の投与を行った。Con A を投与されたマウスでは CD4⁺ T 細胞, NK T 細胞が活性化されることによって肝障害が引き起こされる。今回の研究では SOCS3 cKO マウスはコントロールマウスと比べ CD4⁺ T 細胞, NK T 細胞の活性化の程度はほぼ同程度であった。また IL-6, IFN- γ , TNF- α の血清レベルにも両マウス間で優位な差はみられなかった。しかし、肝障害の程度は明らかに SOCS3 cKO マウスにおいて改善がみとめられた。そこでマウス肝臓におけるシグナル伝達分子の解析を行ったところ SOCS3 cKO マウス肝臓において pY-STAT3, Bcl-XL の発現に増強がみられた。このことは SOCS3 が STAT3 の抑制分子であることを考えると予想される結果であった。しかし驚

いたことに pY-STAT1, IRF-1 の発現には低下がみられた。このことは SOCS3 の発現が低下した肝細胞においては pY-STAT3 の活性化の増強が STAT1/IRF-1 経路にも影響を及ぼすことを示唆していた。通常肝細胞における IFN- γ /STAT1/IRF-1 経路は肝細胞障害の原因になると考えられるため、この pY-STAT1, IRF-1 の発現低下も肝障害を改善させている一つの要因と考えられる。この pY-STAT1 と pY-STAT3 の活性については片方の活性増加が他方を抑制する相互拮抗作用が働いている可能性が示唆された。この相互拮抗作用については近年 NIH の Hong F らのグループによる STAT1 KO マウスを用いた研究によっても同様の結果が得られている。

次に我々は SOCS3 cKO マウスに対してジェチルニトロサミン (DEN) の投与を行いその後コリン欠乏食を投与することによって肝癌を発症させた。その結果 SOCS3 cKO マウスではコントロールマウスに比べて肝発癌は増悪していた。DEN をマウスに投与すると血清 IL-6 が著明に上昇する。SOCS3 cKO マウスとコントロールマウスとの間でこの血清 IL-6 値の上昇に差はみられなかったが、SOCS3 cKO マウスの肝臓ではコントロールマウスの肝臓に比べて明らかに IL-6/STAT3/Bcl-XL 経路の発現が上昇していた。また DEN を投与された SOCS3 cKO マウスでは STAT3 誘導性遺伝子である Bcl-XL, Bcl-2, c-myc, cyclinD1, VEGF の発現に優位な増加がみられた。この SOCS3 cKO マウスにみられる IL-6/STAT3 経路の発現増加が肝発癌を増悪させた一つの機序と考えられた。またこ

の IL-6/STAT3 経路の抑制は肝細胞内における IFN- γ /STAT1 経路の増強にもつながる可能性が示唆され、SOCS3 発現による STAT1 と STAT3 のバランスの変化が肝癌を改善させる可能性が示唆された。

我々は臨床検体（肝臓癌部・非癌部）においても STAT1, STAT3, SOCS3 の発現状態を比較してみた。RT-PCR 法によって肝臓癌部においては非癌部に比べ SOCS3 の発現が低下していることが明らかとなった。また癌部においては pY-STAT3 の発現増加と pY-STAT1 の発現低下がみられた。これも STAT1 と STAT3 の相互拮抗作用と思われた。正常肝細胞が癌細胞に移行する際 SOCS3 の発現低下がみとめられ pY-STAT3 の活性増加・pY-STAT1 の活性低下が起こると予想された。

以上の結果から SOCS3 の発現が肝発癌抑制に寄与する可能性が示唆された。副作用などの問題もあるため今後更に詳細な研究が必要になると思われるが、将来肝癌治療において SOCS3 が臨床応用されることが期待される。また STAT1 と STAT3 の相互拮抗作用の詳細な機序については現在まだ明らかにされていないため今後の研究によって更に理解されていくことであろう。

最後になりましたが（財）大阪癌研究会より平成 18 年度一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝いたします。

*九州大学大学院医学研究院
病態機能内科学（第二内科）
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者