OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	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
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性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 マウスとかけ合わせることにより肝臓特異的 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ひき起こされる。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マウスに対してジエチルニトロサミン(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