The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	サイトカインシグナル抑制機構と癌
Author(s)	舛廣, 善和
Citation	癌と人. 2004, 31, p. 40-41
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23640
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

サイトカインシグナル抑制機構と癌

舛 廣 善 和*

近年，癌細胞の増殖と抑制に関与する生体分子の作用機構については，極めて多くの研究がなされ理解が進んできました。癌細胞の増殖に関しては細胞周期に関与する因子群（サイクリン，cdk等）が，また抑制に関しては，２大癌抑制タンパク質と言われるpRBとp53をはじめ，多くのガン抑制因子の機能も次第に明かとなってきました。しかしながら，癌克服に対し未だ決定的な打開策が見出せていないのが現状です。これは，複雑な癌発症機構のいくつかは未だ解明されていないためです。今後このような不明な癌発症メカニズムを解明し，その様々な段階で抑制をかけるという取り組みが必要です。また，免疫システムの機能を高め癌を抑制する方法（免疫療法）を確立することも重要となることでしょう。

現在私が所属する研究室では，サイトカインシグナルの抑制機構に注目し研究を進めております。特に，同機構において中心的に働くSOCS（Suppressor of cytokine signaling）ファミリーの新たな機能を検索することに力を注いでいます。SOCSは1997年に岸本先生，吉村先生，Hilton先生らのグループにより発見されたタンパク質で，IFNγ,IL-1,6,10,TNFαなどのサイトカインによって発現誘導されます。その後，主なサイトカインシグナル系であるJAK-STAT系では，SOCSは活性型JAKに直接相互作用することでSTATへのシグナル伝達を抑制します。また近年，細菌の内毒素であるLPSのシグナル伝達においても，SOCSが抑制することが明かとなってきました。また臨床的には，SOCSは様々なサイトカインに関連する病態（癌，リウマチ，喘息，アトピー性皮膚炎等）に関与することが報告されています。特に，重篤化する肝癌の約65%の患者において，SOCS-1遺伝子のメチル化によるSOCS-1タンパク質の低発現が認められることから，SOCS-1が癌抑制に働いていることが示唆されています。また，喘息・アトピー性皮膚炎では有意にSOCS-3が高発現していることも知られています。

以上のことから，SOCSの機能を制御する分子機構を見出せれば，これらの病態を改善するための治療法の開発や創薬に役立つのではないかと考えました。そこで我々は，SOCSファミリーの相互作用因子を見い出し，SOCSの機能を変化させうるタンパク質を検索しました。最初の候補として挙げられたのが転写因子DP-1です。DP-1はE2Fファミリーの一員であり，E2Fとヘテロダイマーを形成し，細胞周期のS期への移行を調節する遺伝子の発現制御を行っています。すなわち，癌細胞の増殖期などでは，E2F/DP-1が活性型となり，細胞周期を促進しています。これまで，成人の多くの細胞が静止期にあり，そのような細胞ではE2FがpRBによって不活性化されていることが知られていましたが，DP-1の制御機構に関してはほとんど知られていません。ヒトではE2Fは6分子（E2F-1～6），DP-1は２分子（DP-1,2）存在します。細胞増殖時には促進型のE2F-1～3が主に働きますが，そのパートナーとなるのはほとんどDP-1です。よって，DP-1の機能を抑制すれば，細胞周期はほぼ停止するものと考えられます。よって癌抑制にはDP-1の抑制が極めて重要ではないかと考えました。

我々の研究の結果，細胞周期S期への移行に必須なサイクリンE遺伝子プロモーター上において，SOCSとDP-1の相互作用はE2F/DP-1の転写活性を約60%程度押さえることがわかりました。また，SOCSとDP-1の相互作用は細胞質で見られました。また，DP-1はSOCSのサイトカインシグナル抑制能（JAKによるSTATのリ

ン酸化抑制能）を阻害しました。現在，SOCSとDP-1の相互作用がどれくらい細胞癌化の抑制に働いているのか検討中であります。また，本研究では新たに2種のDP-1アイソフォームを見い出し，現在その発現様式や機能について解析を進めております。

今後更にMALDI-TOFを用い，細胞内でのSOCS複合体を解析し，SOCSの新たな分子機構を解明しようと考えております。これらの研究が不明な癌発症メカニズム解明の手がかりとなり，有効な癌治療法の開発に貢献できればと考えております。

最後になりましたが，大阪癌研究会より当方の研究方針に御理解を頂き，一般学術研究助成を賜りましたことを心より感謝致します。

＊九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座
口腔感染免疫学研究分野
平成14年度一般学術研究助成金交付者