



Title	Fasリガンドによるアポトーシスと炎症と癌
Author(s)	須田, 貴司
Citation	癌と人. 2005, 32, p. 28-29
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23647
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Fas リガンドによるアポトーシスと炎症と癌

須 田 貴 司*

筆者は約 10 年前、細胞にアポトーシス（細胞の自殺）を誘導する蛋白質，Fas リガンドを発見しました。Fas リガンドは主に細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞などのリンパ球の表面に発現し、ウイルス感染細胞やがん細胞にアポトーシスを誘導します。また、役目を終えた活性化リンパ球や自己反応性リンパ球にもアポトーシスを誘導します。そのため Fas リガンドが働かない人や動物では、リンパ球が体内に蓄積し、自己免疫疾患を発症します。

一方、Fas リガンドを大量にマウスに投与すると、肝組織が強く傷害を受けます。この発見から、Fas リガンドは肝炎に関係しているのではないかと考え、動物モデルで検討したところ、Fas リガンドの活性を抑制するような人工的な蛋白質を用いて、肝炎の治療が可能であることが判明しました。従って Fas リガンドは肝炎の発症に関わっていると考えられます。

肝炎といえば、我が国では最近 C 型肝炎が問題になっています。C 型肝炎は C 型肝炎ウイル

スの感染により引き起こされる病気ですが、現在我が国にはC型肝炎ウイルスの感染者が100万人規模で存在すると推定されています。これらの感染者は将来、慢性肝炎から肝硬変、さらには肝がんへと進展する危険性が高いと言われています。現在C型肝炎に対する治療としてはインターフェロン投与が最も有効な治療法となっていますが、この治療法が効かない症例も多く、他の治療法の開発が期待されています。

インターフェロンが効かないようなケースでは、Fas リガンドを阻害するような新しい治療法が有効かも知れません。しかし、この考えには問題点がありました。それはFas リガンドが基本的にアポトーシス誘導因子であり、一般にアポトーシスは癌を抑制するメカニズムと考えられていることです。従って、Fas リガンドの活性を抑えると、肝炎は良くなっても肝がんになり易くなるという危険性がありました。そこで、慢性肝炎から肝がんを発症する動物モデルを用いて抗Fas リガンド中和抗体の効果を検討したところ、この抗体の投与により、肝炎ばかりでなく、肝がんの発症も抑制されることが判明しました。従って、Fas リガンドの機能を阻害する様な方法が肝炎の治療法として有望であると考えられます。

ところで、がん細胞やがん化しそうな細胞が死んでしまえば、がんという病気は防げるはずであり、抗Fas リガンド抗体がアポトーシスを抑制したことで肝がんが抑制されたと考えerるのには無理があると思われます。では、なぜ抗Fas リガンド中和抗体は肝がんの発症を抑制できたのでしょうか。実は最近Fas リガンドは、炎症の結果として起きるアポトーシスばかりでなく、炎症そのものを誘導する作用があることが判って来ました。そして、慢性肝炎から肝がんが発症するのは、炎症そのものにがんの発生や進展を誘引する性質があるからだと考えられているのです。従って、抗Fas リガンド抗体はFas リガンドの炎症誘導作用を抑制したために、肝がんの発症を予防したと考えることができます。

実際、Fas リガンド中和抗体を投与した肝炎モデルマウスの肝臓の組織切片を対照マウスと比較すると、肝細胞のアポトーシスが抑制されているだけでなく、炎症細胞の浸潤も抑制されていました。

以上の結果や考察から、我々はFas リガンドの炎症誘導作用を抑制する方法が肝炎治療と肝がんの予防に有効であると考え、現在Fas リガンドの炎症誘導メカニズムの解明に向けて研究を行っています。我々は既にFas リガンドが炎症細胞に働きかけIL-1 β という炎症誘導サイトカインの活性化と分泌を誘導すること、このIL-1 β がFas リガンドによる炎症誘導に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。しかし、IL-1 遺伝子を欠損したマウスでも、Fas リガンドの炎症誘導作用は完全には消失しないことから、IL-1 β 以外にもFas リガンドの炎症誘導作用を媒介する因子があると考え、Fas リガンド刺激により生体内でどのようなサイトカインが産生されるか検討しました。その結果、Fas リガンド刺激によりIL-1 β 以外にもIL-17など様々なサイトカインが産生されることが判明しました。そこで今回、大阪癌研究会の研究助成金を受け、Fas リガンドによるIL-17の産生誘導機構について検討しました。その結果、Fas リガンド刺激に応答してIL-17を産生する細胞は主にT細胞であること、Fas リガンドによるIL-17の産生誘導は、IL-1 β とIL-1 β 以外の因子の二種類のサイトカインを介した間接的な作用であることを明らかにしました。現在、このIL-1 β 以外のIL-17産生誘導因子とその産生細胞をほぼ同定し、論文の執筆に取り掛かっています。

最後に、本研究の遂行にあたり(財)大阪癌研究会より平成15年度一般学術助成を賜りましたことを心より御礼申し上げます。私達の研究が、肝炎の治療や肝がんの予防に役立つ日が来ることを祈念し、今後も研究を続けたいと思います。

*金沢大学癌研究所

平成15年度一般学術研究助成金交付者