

Title	サイトカインシグナル伝達系の研究
Author(s)	松田, 正
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 38-39
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23851
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

サイトカインシグナル伝達系の研究

松田 正*

我々の身体はその恒常性の維持のため、生体を構成する臓器器官がそれぞれの役割を果たすと同時に互いに影響しつつ、生体の異常に対応していきます。それは個々の臓器を構成する細胞社会にも同じことであり、細胞同士もその所属細胞社会の維持のために互いが情報交換をしつつ、種々の障害に対して対応していきます。この細胞間の情報交換の手段として液性の蛋白分子があります。これらはサイトカインあるいは増殖因子と呼ばれ、細胞自身から分泌され、その細胞自身や他の細胞の増殖を誘導したり、分化を誘導するなど細胞社会がその所属する臓器の特異性を演出するための重要な役割を果たします。

また、サイトカインや増殖因子といった細胞の発する情報が過剰に発せられた場合や間違ってしまった場合には細胞社会に混乱がもたらされ、恒常性が破たんし、臓器の異常として様々な病気という形であらわれます。さらに、サイトカインや増殖因子などのレセプター(受容体)を有する情報の受け手である細胞自身の異常においても、与えられた情報をうまく処理しきれずに細胞社会の混乱を招く場合があります。その破たんはこれらサイトカインや増殖因子の場合、細胞の異常増殖といった形で発現される場合が多く、細胞の癌化と密接に関係していると考えられています。

我々はこのようなサイトカインや増殖因子のなかで生体防御の中心機構のひとつである免疫系のリンパ球細胞間で利用されるサイトカイン、インターロイキン6を分子クローニングし、その機能が免疫系だけでなく、炎症、循環器系、脳神経系といったより総合的に生体防御に関与することを示してきました。インターロイキン6をはじめとするサイトカインはそのレセプターに会合し、その後、レセプターに結合しているチロシンキナーゼという酵素分子のうち

JAKファミリーチロシンキナーゼ蛋白を活性化し、その下流の酵素基質であるSTAT蛋白を修飾します。その修飾によってSTAT蛋白は細胞の核に移動し、核内で様々な遺伝子の転写を活性化します(JAK-STATシグナル伝達経路)。インターロイキン6はその特異的な標的基質としてSTAT3蛋白を活性化することが明らかにされています。JAK2遺伝子やSTAT3遺伝子のノックアウトマウスは致死にいたることが報告されており、サイトカインのシグナル伝達経路に存在するJAK2やSTAT3蛋白が生体にとって非常に重要な役割を果たしているものと考えられています。サイトカインや増殖因子は生体では互いに増強あるいは抑制しつつ生体への適当な刺激を選択します。このような正常なサイトカインや増殖因子の相互作用の存在は恒常性の維持に重要で癌化細胞においてはこれらサイトカインや増殖因子の過剰産生が癌化のひとつの指標とも考えられています。

我々はインターロイキン6をはじめとするサイトカインのJAK-STATシグナル伝達経路と他のサイトカイン、特に免疫抑制作用を有する増殖因子TGF- β のシグナル伝達経路とのクロストークに興味をもち、両者がいかに協調あるいは抑制しあうかを両者に反応する癌細胞株や外来性レセプターを発現させることによって反応性をもたせた癌細胞株等を利用することによって検討しました。免疫抑制作用を有する増殖因子TGF- β はJAK-STATシグナル伝達経路によく似ており、自身がセリンスレオニンキナーゼ酵素であるレセプターを活性化して、酵素基質であるSMAD蛋白を修飾し、STAT蛋白同様に細胞の核に移動し、核内で様々な遺伝子の転写を活性化します。

インターロイキン6やTGF- β はヒト肝癌細胞株に対して炎症時などに血中濃度の上昇する種々の急性期蛋白質の蛋白合成を誘導します。

ある種の急性期蛋白質においては両者による相乗的な効果も報告されております。この現象を念頭に実験してみますとインターロイキン6や同様にSTAT3を刺激するLIF (Leukemia Inhibitory Factor)でのSTAT3の活性化はTGF- β レセプターを活性化したり、さらにはSMAD蛋白過剰に発現させることによって増強されることが観察されました。このようなTGF- β レセプターの活性化による増強は阻害型のSMAD蛋白の過剰発現によって抑制されることから両者がなんらかの相互作用していることがわかりました。さらに解析しますと両者の協調作用はお互いのコアクチベーターであるp300蛋白を介する相互作用によることが示唆されました。このようにサイトカインや増殖因子のクロストーク

(両者がいかに協調あるいは抑制しあうか)は細胞内のシグナル伝達経路に存在するそれぞれの標的基質蛋白間の相互作用によってももたらせることがわかります。シグナル伝達経路の分子レベルでの研究は今まさに隆盛のときを迎えており、シグナル伝達経路の分子間の相互作用の正しい理解こそが癌をはじめとする種々の疾病へのあらたな治療や創薬への一歩であるといっても過言ではないのでしょうか。最後に大阪癌研究会(財)より平成10年度一般学術研究助成をいただきましたことを御礼申し上げます。

*富山医科薬科大学医学部免疫学 平成10年度研究助成金交付者