



Title	Signals transducers and activator of transcription (STAT) - induced STAT inhibitor-1 (SSI-1) / suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-2) suppresses tumor necrosis factor $\alpha$ -induced cell death in fibroblasts
Author(s)	森田, 善昭
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43172">https://hdl.handle.net/11094/43172</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	もり た よし あき 森 田 善 昭
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 5 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Signals transducers and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor-1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS- 1) suppresses tumor necrosis factor $\alpha$ -induced cell death in fibroblasts (SSI-1/SOCS-1 は線維芽細胞において TNF $\alpha$ 誘導細胞死を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次  (副査) 教 授 内山 安男 教 授 長田 重一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

サイトカインは、生体の高次機能の維持に必須の分子であり、免疫応答、炎症反応といった生体防御機能に加え、細胞の分化、増殖、細胞死といった生体全体としてのホメオスタシスを制御するのにも重要な役割を果たしている。

われわれが1997年に単離したサイトカインシグナルの negative feedback factor の1つである STAT-induced STAT inhibitor-1 (SSI-1/SOCS-1/JAB) は、その後の *in vitro* 解析の結果、JAK と結合し、その kinase 活性を抑制することでサイトカインシグナル伝達を阻害することが判明した。さらに、IL-6、LIF 以外の IL-4、IL-2、IFN- $\gamma$  などの様々なサイトカインや GH などのシグナル伝達の negative feedback factor としても機能していることも明らかとなった。しかしながら、*in vivo* での SSI-1 の機能については不明な点が多いことから、われわれは SSI-1 KO マウスを作製し、解析を行った。

すると驚くべきことに、この SSI-1 KO マウスの胸腺、脾臓は、加齢と共にリンパ球のアポトーシスの亢進を伴って著明な委縮を示すことが明らかとなった。このアポトーシス亢進の原因を調べるため、SSI-1 と death signal の関係について検討を加えた。

#### 【方法ならびに成績】

SSI-1 KO マウスの血中 TNF- $\alpha$  量を測定したところ、WT マウスに比べ有意な上昇を認めた。しかし、IFN  $\gamma$  や I L-1 $\beta$  といった他の炎症性サイトカインは検出されなかった。

次に KO マウスにおいて TNF- $\alpha$  シグナル伝達経路に異常がないか調べるために、KO マウスの fetal fibroblasts (MEFs) を TNF- $\alpha$  で刺激したところ、TNF- $\alpha$  で誘導される細胞死に対する感受性の亢進を認めた。また、SSI-1 を強制発現させたマウスの線維芽細胞株 L929細胞 (L929/SSI-1 cell) を TNF- $\alpha$  で刺激したところ、今度は逆にコントロールの L929細胞に比べ、TNF- $\alpha$  で誘導される細胞死に抵抗性を示した。SSI-3 や SOCS-5 にはこのような明らかな作用は認められなかった。TNF- $\alpha$  で誘導される細胞死は Caspase-8 と Caspase-3 が上昇することから、アポトーシスと考えられ、SSI-1 は Caspase-3 の活性化を抑制することも明らかとなった。

L929/SSI-1 cell を p38 MAP kinase の阻害剤で前処理したところ、TNF- $\alpha$  誘導細胞死の感受性が亢進した。次に、L929/SSI-1 cell を TNF- $\alpha$  刺激したところ、p38 MAP kinase の活性化延長が認められた。同様に SSI-1 KO MEFs を TNF- $\alpha$  刺激したところ、p38 MAP kinase の活性化がほとんど認められなかった。L929/SSI-1 cell にお

ける p38 MAP kinase の活性化延長という現象は、IL-1 $\beta$  刺激では観察されなかったことから、TNF- $\alpha$  刺激特異的であることも明らかとなった。

さらに L929 細胞に p38 MAP kinase の上流 kinase である MKK6 (Glu) (恒常的活性化型酵素) を強制発現させると、SSI-1 を強制発現された時と同様に TNF- $\alpha$  で誘導される細胞死に抵抗性を示した。このことから、p38 MAP kinase の活性化延長は生存シグナルとして機能していることが示唆された。

#### 【総括】

SSI-1 は p38 MAP kinase シグナル伝達を介して TNF- $\alpha$  誘導細胞死を抑制することが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、サイトカインシグナルのネガティブフィードバック因子として報告された STAT-induced STAT inhibitor-1 (SSI-1) の細胞死に対する関わりについて明らかにする為に、SSI-1 knockout mouse 胎児線維芽細胞 (MEFs) および SSI-1 強制発現線維芽細胞株を用い検討を加えたものである。

TNF- $\alpha$  で誘導される細胞死に対して、SSI-1 KO MEFs は感受性の亢進を認め、生存シグナルである p38 MAP kinase の不活性化が、感受性の亢進の原因であることを明らかにしている。この事は、SSI-1 を強制発現させた線維芽細胞株に TNF- $\alpha$  を添加した場合、TNF- $\alpha$  誘導細胞死に対して抵抗性を示すと共に、p38 MAP kinase の持続活性化が認められる、という全く逆の現象が観察された事からも示唆された。また、SSI family の SSI-3 や SOCS-5 にはこういった作用は認められなかった。

以上の結果は、SSI-1 は JAK-STAT シグナルの負の制御因子として働くだけでなく、p38 MAP kinase シグナル伝達を介して TNF- $\alpha$  誘導細胞死を抑制し、その作用は他の family では相補されないという、新たな概念を提唱している。

生体における細胞死の制御機構の解明は、自己免疫疾患や腫瘍性疾患の病態を把握するうえで極めて重要であり、本研究はその端緒として大きな意義をもつと考えられる。よって本論文は学位の授与に値するものと考えられる。