The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Suppressor of Cytokine Signaling 1/JAB and Suppressor of Cytokine Signaling 3/Cytokine-Inducible SH2 Containing Protein 3 Negatively Regulate the Signal Transducers and Activators of Transcription Signaling Pathway in Normal Human Epidermal Keratinocytes
Author(s)	山崎, 研志
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44640
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【59】

氏　　名	山　崎　研　志（やま さき けん し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　18155　号
学位授与年月日	平成15年9月30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	Suppressor of Cytokine Signaling 1/JAB and Suppressor of Cytokine Signaling 3/Cytokine-Inducible SH2 Containing Protein 3 Negatively Regulate the Signal Transducers and Activators of Transcription Signaling Pathway in Normal Human Epidermal Keratinocytes （Suppressor of Cytokine Signaling 1/JAB と Suppressor of Cytokine Signaling 3/Cytokine-Inducible SH2 Containing Protein 3 は正常ヒト角化細胞内の STAT シグナルを負に制御する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　細川　亙 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　竹田　潤二

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

表皮角化細胞は様々な増殖因子やサイトカインの刺激により増殖・分化・細胞移動などの現象が複雑に制御されている。これらの制御機構を調べるために私は表皮角化細胞の細胞内シグナル伝達と遺伝子転写機構について調べている。その中で Signal Transducers and Activators of Transcription（STAT）シグナルのネガティブフィードバック機構を形成するとされている Suppressor of Cytokine Signaling/Cytokine-Inducible SH2 Containing Protein（SOCS/CIS）ファミリーの表皮角化細胞における発現とその作用について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

正常ヒト表皮角化細胞は無血清培養法で単層培養したものを用いた。まず、SOCS/CIS ファミリーと STAT ファミリーに特異的な cDNA 断片を用いた riboniclease protection assay 法で、サイトカイン刺激時の表皮角化細胞における SOCS/CIS と STAT ファミリーmRNA の変動について検討した。STAT1 を活性化する IFNγ は SOCS1/JAB、SOCS3/CIS3、STAT1 と STAT2 mRNA の発現を増加させた。STAT3 を活性化する IL-6 は SOCS1/JAB と SOCS3/CIS3 mRNA の発現を増加させたが、STATs mRNA の発現には影響を与えなかった。一方 STAT3 の活性化を起こすことが知られている EGF 刺激では SOCS/CISs mRNA の変動はなかった。STAT6 の活性化を起こす IL-4 刺激では SOCS1/JAB と CIS1 mRNA の発現増強が確認された。そこで、次ぎに表皮角化細胞で誘導の確認された SOCS1/JAB、SOCS3/CIS3 と CIS1 のアデノウィルスベクターを作製し、表皮角化細胞のシグナル伝達に与える影響を検討した。アデノウィルスヴェクターの表皮角化細胞に対する導入効率はほぼ 100%であるので、細胞集団の動態を観察し得た。SOCS1/JAB は、IFNγ による STAT1 の活性化と表皮角化細胞の増殖抑制作用を強く抑制した。一方同じく IFNγ による誘導が確認された SOCS3/CIS3 は、IFNγ による STAT1 の活性化と表皮角化細胞の増殖抑制作用を弱く抑制した。CIS1 は IFNγ による作用に影響を与えなかった。IL-6 による STAT3 の活性化は表皮角化細胞においても観察されるが、この活性化は SOCS3/CIS3 によって抑制された。過去の報告では SOCS1/JAB は、IL-6 による作用を抑制するとされているが、ヒト表皮角化細胞では SOCS1/JAB は IL-6 による STAT3 のリン酸化を抑制

しなかった。ヒト表皮角化細胞でSOCS1/JABがIL-6による作用に働かないことは、ドミナントネガティブSTAT3で抑制されるIL-6によるSOCS3/CIS3の誘導が、SOCS1/JABによってよくせいされないことによっても確認された。IL-4によるSTAT6の活性化はSOCS1/JABによってのみ抑制された。

〔 総　　括 〕

以上のことよりSOCS1/JABとSOCS3/CIS3がヒト表皮角化細胞においては主として発現しており、サイトカイン-STATシグナルの負の制御として働いていることが明らかとなった。特にSOCS1/JAIミはTh1系サイトカインであるIFNγとTh2系のIL-4の両方のシグナルを制御することから表皮におけるTh1/Th2のバランスにも重要な働きをしていると考えられる。またSOCS3/CIS3の作用が他の細胞と異なることよりSOCS/CISの作用の臓器特異性もしくはSTATの活性化の特異性が確認されたと考える。

論文審査の結果の要旨

本論文は、STAT（Signal Transducers and Activators of Transcription）の負の制御因子とされるSOCS/CIS（Suppressor of Cytokine Signaling 3/Cytokine-Inducible SH2 Containing Protein）の表皮角化細胞における発現誘導と、SOCS/CISの強発現系による表皮角化細胞における作用について発表したものである。まず、表皮角化細胞の培養系で、IFNγはSOCS1/JABとSOCS3/CIS3の、IL-6はSOCS1/JABとSOCS3/CIS3の、IL-4はSOCS1/JABとCIS1の発現を増加させることを確認した。さらに、アデノウィルスヴェクターを用いた強発現系で、SOCS1/JABはIFNγによるSTAT1の活性化とIL-4によるSTAT6の活性化を抑制し、SOCS3/CIS3はIL-6によるSTAT3の活性化を抑制することを確認し、SOCS/CISの発現が表皮におけるサイトカイン・シグナルに及ぼす影響を示唆している。これらの解析は適切な方法で遂行されており、学位に値するものと認める。