

Title	Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Within Hepatocytes Attenuates Systemic Inflammatory Response and Lethality in Septic Mice
Author(s)	阪森, 亮太郎
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48873
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">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	さか もり りょう た ろう 阪 森 亮 太 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 6 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Within Hepatocytes Attenuates Systemic Inflammatory Response and Lethality in Septic Mice (肝細胞 STAT3 はマウス敗血症において全身炎症を減弱し生存率を改善させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 紀 夫 (副査) 教 授 川 瀬 一 郎 教 授 金 倉 讓

論 文 内 容 の 要 旨

[背 景 と 目 的]

肝細胞 STAT3 は、急性期蛋白の発現に関わる DNA 結合蛋白として同定された。その後、肝切後の肝細胞増殖 (Li W et. al. J. Biol. Chem. 2002, 277, 28411-28417) や、Fas による肝障害における抗アポトーシス効果 (Haga et. al. J. Clin. Invest. 2003, 112, 989-998)、糖新生遺伝子の制御 (Inoue et. al. Nat. Med. 2004, 10, 168-174) など、さまざまな作用を有することが報告された。さらにラット敗血症モデルにおいて肝 STAT3 が活性化されることが報告されたが (Andrejko KM et. al. Am. J. Physiol. 1998, 275, G1423-G1429)、その役割については明らかとはならなかった。STAT3 はサイトカインに反応して活性化するが、全身炎症時における肝細胞 STAT3 の重要性についての報告はなく、その意義についての検討が十分ではなかった。そこで肝細胞特異的 STAT3 ノックアウトマウスを用いて、種々の敗血症モデルを作成し、生体防御における肝細胞 STAT3 の役割を明らかにすることを目的として検討を行った。

[方 法]

loxP 配列により STAT3 遺伝子を挟み込み Alb-Cre マウスと交配させる Cre-loxP システムにより、肝細胞特異的に STAT3 をノックアウトした。ノックアウトマウスには Alb(+)-STAT3(fl/fl) マウス及び Alb(+)-STAT3(fl/-) マウスを、コントロールには同腹の Alb(-)-STAT3(fl/fl) マウス及び Alb(-)-STAT3(fl/-) マウスを用いた。敗血症モデルとして CLP (cecal ligation & puncture) モデルと LPS 腹腔内投与モデル (4 mg/kg) を用いた。処置後、血中細菌量、血清 ALT、血中サイトカイン、肝臓組織染色を 2 群で比較検討した。またノックアウト群、コントロール群それぞれの初代培養肝細胞の培養液を用い、マウス・マクロファージ細胞 (RAW264.7) 及び脾細胞を培養し、LPS 刺激 (100 ng/ml) によるサイトカインの産生量を評価した。

[成 績]

CLP モデルにおいて処置 6 時間後をピークに、肝臓 STAT3 が活性化された。CLP モデルにおいて、ノックアウト

群はコントロール群に比べ生存率が有意に低下していたが、血中の細菌量では2群間に差を認めなかった。CLPモデル、LPSモデルともに、血清ALTはノックアウト群で有意に高値を認めた。肝組織TUNEL染色により、ノックアウト群において有意にTUNEL陽性細胞数の増加を認めた。また、IL-6やTNF- α 、IFN- γ を含む炎症サイトカインとともに、IL-10などの抗炎症サイトカインは、コントロール群に比しノックアウト群において有意に増加していた。さらに、フィブリノーゲンやハプトグロビンなどの急性期蛋白は、処置後、ノックアウト群に比べコントロール群において有意に増加を認めた。ノックアウトマウスに比しコントロールマウスから得られた初代培養肝細胞の上清中にハプトグロビンを多量に検出した。両培養上清を用いて、マクロファージ細胞と脾細胞を培養したところ、LPS刺激下のTNF- α 、IL-6、IFN- γ の産生量は、ノックアウトマウス肝細胞の培養上清を用いた培養液において有意に高値を認めた。

[総 括]

肝細胞におけるSTAT3の欠損は、敗血症において肝細胞アポトーシスを増強した。さらに血中細菌量には影響を及ぼさないが、高サイトカイン血症を引き起こし、生存率を低下させることが明らかとなった。またSTAT3制御下において肝細胞の分泌する液性因子がマクロファージ細胞のTNF- α 産生を抑制することが明らかとなった。敗血症において活性化される肝細胞STAT3は、全身性の高サイトカイン血症を抑制する効果があり、生体を防御する上で必須な役割を持つことが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

肝細胞STAT3は、急性期蛋白の発現に関わるDNA結合蛋白として同定された。その後、肝切後の肝細胞増殖や、Fasによる肝障害における抗アポトーシス効果、糖新生遺伝子の制御など、さまざまな作用を有することが報告された。さらにラット敗血症モデルにおいて肝STAT3が活性化されることが報告されたが、その役割については明らかとはならなかった。STAT3はサイトカインに反応して活性化するが、全身炎症時における肝細胞STAT3の重要性についての報告はなく、その意義についての検討は十分ではなかった。

本研究は、肝細胞特異的STAT3ノックアウトマウスを用いて実験系を組み、肝細胞STAT3と炎症との関わりを検討したものである。敗血症刺激により肝細胞STAT3が活性化されること、また肝細胞STAT3が急性期蛋白発現に関わることはすでに報告されているが、炎症に対する肝臓の関わりについては明示されなかった。本研究により肝細胞の分泌する液性因子が免疫細胞に影響を与えていることが明らかとなり、肝細胞STAT3が全身炎症の抑制、さらには敗血症による致死からの回避という重要な役割を有することが証明された。このように肝臓の一つの遺伝子の欠損が個体生存に深く関わることの証明は数少ない。本研究は、肝臓が免疫システムに対してどのような影響を及ぼすのかについて明らかにした初めての報告であり、全身免疫系における肝臓の役割を位置づける意義のある検討であると考えられ、博士(医学)の学位に値する。