



Title	Suppressor of cytokine signaling-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice
Author(s)	堀野, 次郎
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49959
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

氏 名	堀 野 次 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 6 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 5 月 15 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	Suppressor of cytokine signaling-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice (サイトカインシグナル阻害因子 SOCS-1 はマウス DSS 腸炎を改善する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 川瀬 一郎 (副査) 教 授 竹田 潔 教 授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

炎症性腸疾患 (IBD) には潰瘍性大腸炎とクローン病があり、ともに消化管に慢性炎症をきたす疾患である。免疫系の異常、なかでもサイトカインの異常が病態に深く関与していることが知られているが、詳細は未だ不明である。

Suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1) はサイトカインシグナルを制御する細胞内分子の一つであり、JAK/STAT 経路において JAK に結合しサイトカインシグナルが持続することを抑制する。SOCS-1 は様々なサイトカインを制御することが報告されているが、特に IFN- γ のシグナルを制御する因子として重要である。

本研究では、サイトカインシグナルを制御する SOCS-1 が IBD の病態にどのように関与するのかマウスの腸炎モデルを使って検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

マウスにデキストラン硫酸ナトリウム (dextran sulfate sodium (DSS)) を自由飲水で投与すると大腸のみに炎症を認め潰瘍性大腸炎に類似した腸炎をきたす。

SOCS-1 の発現が不十分な SOCS-1 ヘテロ欠損 (He) マウスとコントロールマウスに 3%DSS を 5 日間投与し腸炎を誘発して 14 日目に両群を比較した。SOCS-1 He マウスはコントロールマウスに比べ生存率は低く、体重減少は大きく (13 日目 ; $P < 0.05$)、また大腸短縮は著明で ($P < 0.001$)、腸炎が強く誘発されていた。大腸組織を HE 染色し組織学的に評価すると SOCS-1 He マウスでは広範囲に強い炎症を認めた。大腸でのサイトカインシグナルを評価するために STAT のリン酸化および発現量をウェスタンブロット法で比較すると、SOCS-1 He マウスの大腸では STAT1 のリン酸化の亢進および発現量の増加を認めた。このことから SOCS-1 He マウスでの DSS 腸炎の増悪は IFN- γ /STAT1 シグナルの亢進が主因であると考えられた。次に両群のマウスから大腸粘膜固有層のリンパ球を分離し CD4 陽性 T 細胞およびサイトカイン産生を FACS で評価すると、SOCS-1 He マウスでは DSS 投与 14 日目においてコントロールマウスに比べ全 CD4 陽性 T 細胞のうち IFN- γ 産生 CD4 陽性 T 細胞の占める比率が有意に大きく

($P < 0.05$)、また Foxp3 陽性制御性 T 細胞の割合が低かった ($P < 0.005$)。血清サイトカインの測定でも SOCS-1 He マウスでは 14 日目において IFN- γ 濃度は高値であった。これらの結果から SOCS-1 He マウスでの DSS 腸炎の増悪には、大腸での IFN- γ のシグナルおよび産生の亢進だけでなく、制御性 T 細胞の減少も関与していると考えられた。

さらに DSS 腸炎での T 細胞における SOCS-1 を評価するために、T 細胞特異的に SOCS-1 を欠損する Lck-cre SOCS-1^{fl α /fl α} マウスとコントロール (SOCS-1^{fl α /fl α}) マウスに 3%DSS を 3 日間投与し 7 日目に両群を比較した。Lck-cre SOCS-1^{fl α /fl α} マウスは、SOCS-1 He マウスの場合と同様にコントロールマウスに比べ腸炎が強く誘発され、血清 IFN- γ は高値であった ($P < 0.05$)。以上のことからマウス DSS 腸炎において IFN- γ のシグナルを制御し、腸炎の進行を阻害するうえで T 細胞での SOCS-1 が重要であると考えられた。

次に制御性 T 細胞の分化への SOCS-1 の関与について評価するために、IFN- γ ノックアウト (KO) マウスと SOCS-1/IFN- γ ダブルノックアウト (DKO) マウスのリンパ節および脾臓からナイーブ T 細胞を分離し in vitro で TGF- β および IFN- γ で刺激し Foxp3 陽性制御性 T 細胞への分化を両群で比較した。その結果、SOCS-1/IFN- γ DKO マウスから分離したナイーブ T 細胞は IFN- γ によって制御性 T 細胞への分化がより強く抑制されていた。このことから SOCS-1 は IFN- γ のシグナルを制御することで制御性 T 細胞への分化に関与すると考えられた。

〔 総 括 〕

本研究により、SOCS-1 はマウス DSS 腸炎において IFN- γ のシグナルを負に制御し、また腸炎に対して抑制作用のある制御性 T 細胞の誘導にも関与することで腸炎の進行を阻害することが示され、SOCS-1 が炎症性腸疾患の病態に関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患の病態には免疫系の異常、特にサイトカインの異常が関与していることが知られている

が、詳細は未だ不明である。

本研究は、サイトカインシグナルを制御する細胞内分子の一つである Suppressor of cytokine

signaling-1 (SOCS-1) の炎症性腸疾患における役割についてマウスの腸炎モデルを使って検討した。

その結果、SOCS-1 は、大腸において炎症性サイトカインの一つである IFN- γ のシグナルを負に制御し、

また腸炎に対して抑制作用のある制御性 T 細胞の誘導にも関与することで腸炎の進行を抑制している

ことを明らかにした。

本研究は、腸炎におけるサイトカインシグナル阻害因子 SOCS-1 の役割を明らかにし、炎症性腸疾患の

病態に SOCS-1 が関与する可能性を示したものであり、学位の授与に値すると考えられる。