

Title	Interleukin-6に誘導される腎細胞癌の増殖における活性化型STAT3の役割
Sub Title	
Author	堀口, 明男
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.35-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0035

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Interleukin-6に誘導される腎細胞癌の増殖における活性化型STAT3の役割

堀 口 明 男

内容の要旨

Interleukin-6 (IL-6) は様々な疾患の病態形成に深く関与する多機能的サイトカインである。IL-6の細胞内シグナル伝達経路は細胞の種類や由来臓器により多種多様であることが知られている。IL-6は以前より腎細胞癌の増殖因子のひとつであることが指摘されてきたが、その詳細な機序についてはいまだに解明されていない。本研究はIL-6に誘導される腎細胞癌の増殖における活性化型STAT3の役割に関する基礎的、臨床的検討を目的とした。

ヒト腎癌細胞株 (Caki-1, ACHN, 769P, A498) を対象に、IL-6により活性化されるシグナル伝達経路をリン酸化特異的抗体によるウェスタンブロット法とゲルシフトアッセイにより解析した。次いで、IL-6刺激下でのIL-6中和抗体、Jak阻害剤AG490、MEK1阻害剤PD98059の細胞内シグナルへ与える影響を検討した。Jak阻害剤AG490によるアポトーシスの誘導を核染色とTUNEL法により判定し、アポトーシス関連タンパク発現の変化をウェスタンブロット法で検討した。48例の腎細胞癌組織中の活性化型STAT3の発現を、抗リン酸化STAT3抗体 (p-STAT3抗体) を用いた免疫組織染色で解析し、病理学的所見と予後との関連を検討した。

IL-6添加後、IL-6受容体を発現していないCaki-1以外でSTAT3のリン酸化とDNA結合能の上昇が認められたが、すべての細胞株でERKsはIL-6刺激と無関係に恒常的活性化を示した。MEK1阻害剤PD98059によりERKsの活性化を抑制してもSTAT3の活性化は変化しなかったことから、IL-6刺激下の腎癌細胞ではERKsによるSTAT3の活性化制御は存在しないと考えられた。Jak阻害剤AG490はIL-6刺激によるSTAT3の活性化を抑制し、IL-6の誘導する腎癌細胞の増殖を抑制し、bcl-2のdown regulationとbaxのdown regulationを伴ったアポトーシスを誘導した。48例の腎細胞癌のうち、24例 (50%) に腫瘍細胞核内の強いp-STAT3染色像が認められ、高発現群と判定した。高発現群には手術時の遠隔転移例が有意に多く、また低発現群に比し予後不良であった。さらに、p-STAT3の高発現は多変量解析において有意な予後予測因子であった。

本研究によりIL-6に誘導される腎癌細胞の増殖は主にSTAT3を介しており、ERKsには非依存的であることが示された。また、STAT3の活性化の抑制により腎癌細胞の増殖が抑制された点、そして転移を有する腎細胞癌に特に高頻度のSTAT3の活性化が認められた点からSTAT3経路の抑制が腎細胞癌の新たな治療戦略に結びつく可能性が示唆された。

論文審査の要旨

Interleukin-6 (IL-6) は腎細胞癌のautocrine growth factorであるが、その詳細な機序は解明されていない。本研究では、IL-6による腎細胞癌増殖に関与するシグナル伝達経路を解析し、シグナルの抑制による抗腫瘍効果と腎癌組織におけるSTAT3の活性化と臨床的意義を検討した。ヒト腎癌細胞株 (Caki-1, ACHN, 769P, A498) にIL-6を添加するとSTAT1とSTAT3の活性化が認められたが、ERKsはすべての細胞株で恒常的に活性化しており、IL-6や抗IL-6中和抗体を添加しても活性化の程度に変化はなかった。Jak阻害剤AG490はIL-6によるSTAT3の活性化を抑制し、bcl-2のdown regulationとbaxのup regulationを伴ったapoptosisを誘導した。臨床検体におけるSTAT3の活性化を免疫組織染色により検討したところ、活性化型STAT3高発現例には遠隔転移例が有意に多く、活性化型STAT3の高発現は多変量解析において有意な予後因子であった。

審査では、まず各腎癌細胞株のIL-6産生能が異なっており、paracrine growthをしている細胞とautocrine growthをしている細胞が存在する可能性について質問がなされ、解析には互いに異なる性質を有する細胞株を対象とすべきであるとの指摘がなされた。これに対し、予備実験で他の細胞株のIL-6産生能を検討しており、それらの細胞においても産生能の差が著明であり、IL-6に対する増殖反応もそれぞれ異なっていることからparacrine growth, autocrine growthをしている細胞が存在すると回答がなされた。また、増殖の判定に細胞数の経時的変化を検討することで、増殖におけるERKsの関与を推測することが可能であるとの助言がなされた。次に、IL-6非添加時にSTAT3の活性化は認められないが、IL-6非添加時にJak阻害剤AG490を加えた際に増殖抑制が起こるかとの質問がなされた。これに対し、IL-6非添加時でもAG490による増殖抑制は起こるが、抑制に要する濃度はIL-6添加時に比べ高濃度を要することからIL-6非添加時と添加時のAG490の作用が異なる可能性が考えられるとの返答がなされた。臨床検体におけるSTAT3の活性化にIL-6以外の刺激が関与している可能性につき質問がなされた。これに対し、IL-6以外にも腎癌の増殖因子であるEGF、c-Met、angiotensinなどの関与も考えられるとの回答がなされた。臨床検体を用いた研究に関して、今後は症例数を増やす一方で、各症例の詳細な経過を解析に組み込んでいくべきであるとの助言がなされた。

本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、腎細胞癌のIL-6による増殖の機序を解明し、シグナルの抑制が進行腎細胞癌の新たな治療戦略に結びつく可能性を示した価値ある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 泌尿器科学 村井 勝
病理学 坂元 亨宇 先端医科学 河上 裕
内科学 猿田 享男
学術確認担当者：北島 政樹、坂元 亨宇
審査委員長：坂元 亨宇

試問日：平成16年 7月 6日