

Autocrine leukemia inhibitory factor promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via Src family kinase-dependent Yes-associated protein activation

川副, 徹郎

<https://hdl.handle.net/2324/4474959>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：川副 徹郎

論 文 名：Autocrine leukemia inhibitory factor promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via Src family kinase-dependent Yes-associated protein activation
(自己分泌性の Leukemia inhibitory factor が Src ファミリーキナーゼによる Yes-associated protein の活性化を介して食道扁平上皮癌進展を促進する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

インターロイキン (IL)-6 ファミリーサイトカインには IL-6 や白血病抑制因子 (Leukemia inhibitory factor、LIF)などが含まれるが、炎症の際に誘導され、多くの癌において癌進展に重要な役割を果たすことが知られている。IL-6 ファミリーサイトカインは、主に共受容体である glycoprotein130 (gp130)を介して Janus kinase (JAK)-Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)経路を活性化することが報告されている。さらに IL-6 は、Src family kinase (SFK)-Yes-associated protein (YAP)経路を活性化することも明らかにされてきた。本研究では、LIF を高発現するヒト食道扁平上皮癌における自己分泌的な LIF の役割を検討した。LIFノックダウンにより、遺伝子発現の変化、細胞増殖と遊走/浸潤およびスフェア形成の抑制、アポトーシスの誘導など、癌細胞に様々な影響が出ることが認められた。IL-6 と同様に、LIF は JAK-STAT3 経路だけでなく SFK-YAP 経路を活性化することが確認された。LIF により誘導された YAP の活性化は、LIF により誘導された STAT3 の活性化よりも癌細胞の増殖に重要であり、YAP と STAT3 を同時に活性化することで、ヒト食道扁平上皮癌の増殖における LIF の機能が代償された。また、食道扁平上皮癌臨床検体において SFK 活性化と LIF 発現が YAP 活性化と相関していた。さらに、SFK-YAP 経路および JAK-STAT3 経路を同時に阻害することで、単一阻害よりも細胞増殖の抑制に効果的であり、*in vivo* において LIF シグナルがヒト食道扁平上皮癌細胞株の増殖を促進した。以上より LIF-SFK-YAP 経路が、ヒト食道扁平上皮癌の新規治療標的になる可能性が示唆された。