



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Identification of The Target Genes Critical for Hematopoietic Cell Cycle Induced by IL-2 and Other Cytokine Receptors |
| Author(s)    | Yoneyama, Mitsutoshi  |
| Citation     | 大阪大学, 1993, 博士論文  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://doi.org/10.11501/3065777">https://doi.org/10.11501/3065777</a>                                       |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | 米 山 光 俊<br><small>よね やま みつ とし</small>   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (理 学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 0 6 0 6 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 5 年 3 月 25 日  |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>理学研究科生理学専攻  |
| 学 位 論 文 名     | <b>Identification of the target genes critical for hematopoietic cell cycle induced by IL-2 and other cytokine receptors</b><br>(インターロイキン2及び他のサイトカイン刺激によって誘導される造血系細胞周期において、重要な役割を果たす標的遺伝子の同定) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 谷口 維紹<br>(副査)<br>教 授 小川 英行 教 授 松原 謙一  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

サイトカインは、標的細胞膜上に発現した受容体を介してその生物活性を細胞内に伝達するが、その細胞内シグナル伝達機構はほとんど明らかになっていないのが現状である。私は、T細胞増殖因子として同定されたサイトカインであるインターロイキン2 (IL-2) による細胞増殖シグナル伝達機構を明らかにする目的で、IL-2 刺激によって発現誘導される遺伝子について解析を行った。

インターロイキン3 (IL-3) 依存性マウスプロB細胞株であるBAF-BO3細胞は、IL-2 受容体 $\beta$ 鎖を発現させた場合、IL-2 にたいして依存的に増殖することができる。このBAF-BO3細胞に、IL-2 受容体 $\beta$ 鎖の欠失変異体あるいはEpidermal growth factor (EGF) 受容体などを発現させ、IL-2 あるいはEGF による刺激を加えた場合に、どのような遺伝子の発現誘導が見られるかについて検討を行った。その結果、IL-2 受容体 $\beta$ 鎖を介したシグナル伝達には、少なくとも2つの異なった経路が存在していることが示唆された。ひとつはIL-2 受容体 $\beta$ 鎖の細胞質内領域の“acidic” region と呼んでいる領域と、そこに結合するsrc型チロシンキナーゼの活性を介して、c-jun, c-fosなどの遺伝子の発現誘導へつながる経路である。しかし、このシグナルによるc-jun, c-fosなどの遺伝子の発現はBAF-BO3細胞の増殖においては必ずしも必要ではないことが示唆された。もうひとつは、c-myc 遺伝子の発現誘導へつながる経路であり、IL-2 受容体 $\beta$ 鎖においては、“serine rich” region と呼んでいる領域を介して、このシグナルが伝達されているものと考えられた。このシグナルは、BAF-BO3細胞にEGFによる刺激を加えた場合には伝達されず、そのとき、細胞増殖、特に細胞周期のG2/M期への移行も観察されなかった。そこで、ヒトc-myc 遺伝子をこの細胞に強制発現させたところ、EGF 依存的に増殖することができる細胞株が得られたことから、c-myc 遺伝子の発現がこの細胞の増殖において非常に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。c-myc 遺伝子産物は、その転写因子としての構造から、細胞周期関連遺伝子群の発現調節に関与していると考えられたが、c-myc 遺伝子など全く明らかになっておらず、今後の解析が重要であると考えられた。

以上のように、BAF-BO3細胞を用いた解析から、IL-2 受容体 $\beta$ 鎖を介したシグナル伝達において、少なくとも2つの異なった伝達経路の存在が示唆された。なかでもc-myc 遺伝子の活性化へつながる経路が、この細胞の増殖において非常に重要であることが示されたことから、今後膜から核までのシグナル伝達機構、さらにはそれに続く細胞周期の制御機構を明らかにしてゆく上で、非常に重要な知見が得られたものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

米山光俊君はインターロイキン2 (IL-2) を中心としたサイトカインによるリンパ球系細胞の増殖シグナル伝達経路及びシグナルの標的遺伝子に関する解析を行い、いくつかの新しい事実を明らかにした。すなわち培養リンパ系細胞株を用いて、IL-2 受容体 (IL-2 R) には少なくとも2つのシグナル伝達経路が存在し、ひとつはsrc型チロシンキナーゼを介してc-fos,c-jun等の核内プロトオンコジーンを活性化し、他は未知の経路によってc-mycの活性化を誘導することを明らかにした。更に、彼はc-mycの役割について、このタンパクが細胞のDNA合成以降の細胞周期の進行に重要であることを明らかにした。一連の研究は独創性が高く、かつ重要な研究であると考えられ、十分に博士(理学)の学位論文に値するものである。