



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | インターロイキン2レセプターに関する分子生物学的研究   |
| Author(s)    | 土肥, 武  |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/36836">https://hdl.handle.net/11094/36836</a>  |
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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・（本籍） | ど                            | い       | たけし       |
|         | 土                            | 肥       | 武         |
| 学位の種類   | 理                            | 学       | 博 士       |
| 学位記番号   | 第                            | 9 0 2 9 | 号         |
| 学位授与の日付 | 平 成                          | 2 年     | 3 月 19 日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当             |         |           |
| 学位論文題目  | インターロイキン 2 レセプターに関する分子生物学的研究 |         |           |
| 論文審査委員  | (主査)                         |         |           |
|         | 教 授                          | 谷口 維紹   |           |
|         | (副査)                         |         |           |
|         | 教 授                          | 松原 謙一   | 教 授 小川 英行 |

### 論文内容の要旨

インターロイキン 2 レセプター (IL-2R) は、Tリンパ球増殖因子 IL-2 の細胞表面レセプターであり、少なくともふたつの親和性の異なる状態で存在し、そのうち高親和性レセプターを介して IL-2 のシグナルが細胞内に伝達される。

著者はこの IL-2R に関して以下の 3 点について分子生物学的研究を行なった。

- (1) IL-2R  $\alpha$ 鎖とインシュリンレセプター (Ins-R) とのキメラレセプター遺伝子の細胞への導入および発現とその性状解析

ヒト IL-2R  $\alpha$ 鎖の細胞外領域とヒト Ins-R の細胞膜貫通領域と細胞質領域を一部または完全に含む 2 種のキメラレセプター遺伝子を構築した。マウス T 細胞株 EL-4 を用いた発現実験の結果、キメラレセプターは共に高親和性レセプターの形成、IL-2 シグナルの細胞内への伝達など、ネイティブな IL-2R と同様の性状を示すことを見出した。また、キメラレセプターのチロシンキナーゼ活性は IL-2 によっては促進されなかった。

- (2) ヒト IL-2R  $\beta$ 鎖の IL-3 依存性マウス細胞への導入および機能的発現

ヒト IL-2R  $\beta$ 鎖遺伝子をクローニングし、マウス IL-3 依存性細胞 B0 および IC2 細胞に導入発現させた。その結果、IL-2R  $\beta$ 鎖は内在性のマウス IL-2R  $\alpha$ 鎖と高親和性レセプターを形成することにより IL-2 の増殖シグナルを伝達し得ることを見出した。

- (3) ヒト T 細胞白血病ウイルス HTLV-I pX 遺伝子の導入、発現による IL-2R  $\alpha$ 鎖の誘導

成人 T 細胞白血病は末梢ヘルパー T 細胞に由来する腫瘍であり、本疾患において IL-2R  $\alpha$ 鎖が構成的に異常発現しており、これには HTLV-I の pX 領域にコードされる転写活性化因子 tax-1 の

の関与が示唆されている。著者はHTLV-ⅠのLTR支配下にtax-1を発現するプラスミドを構築し、IL-2R $\alpha$ 鎖陰性のヘルパーT細胞株EL-4およびJurkat細胞に遺伝子導入した。tax-1陽性クローンの細胞表面にはIL-2R $\alpha$ 鎖が発現していたが、同一クローン内でも一部の細胞のみがレセプター陽性であり、その発現は恒久的ではなく可逆的であった。また、IL-2R $\alpha$ 鎖の発現はtax-1の細胞周期依存性の発現および作用によって制御されていることを明らかにした。

## 論文の審査結果の要旨

インターロイキン2 (IL-2) はTリンパ球 (T細胞) 増殖因子として発見されたサイトカインである。通常休止期にあるT細胞は特異的な抗原の刺激を受けることによって活性化され、活性化T細胞 (特にCD4陽性ヘルパーT細胞) はIL-2を生産すると共に表面上にIL-2受容体 (IL-2R) を発現する。このIL-2・IL-2R相互作用によって細胞増殖のシグナルが伝達され、結果的には抗原特異的なT細胞のクローナルな増殖が引き起こされるものと理解されている。近年IL-2の構造が解明されて以来、IL-2によるシグナル伝達機構を解析するためにIL-2Rの研究が活発となってきた。

土肥さんの研究はIL-2R複合体の構造と機能、更には成人T細胞白血病ウイルスHTLV-Ⅰの産物tax-1によるIL-2Rの異常発現の可能性について、先駆的な研究成果を多く挙げ、IL-2システムのみならず広くサイトカインシステムを理解する上で貴重な知見をもたらした。まず、すでにクローンされていたIL-2R $\alpha$  cDNAを用いて種々の変異レセプターを作製、発現させることによってIL-2R $\alpha$ の細胞内ドメインはIL-2によるシグナル伝達には関与せず他の分子が関与することを明らかにし、これは後にIL-2Rのもう一つの分子であるIL-2R $\beta$ の存在を明らかにする貴重な知見となった。その後土肥さんらは実際にIL-2R $\beta$ のcDNAをクローンし、IL-2R $\beta$ がIL-2R $\alpha$ に加え、もう一つのIL-2結合分子であることを明らかにすると共に、IL-2R $\alpha$ とIL-2R $\beta$ よってはいじめ高親和性IL-2R複合体が形成されることを明らかにした。更に土肥さんの研究はクローンしたヒトIL-2R $\beta$  cDNAを培養IL-3依存性リンパ球前駆体細胞に導入、発現させることによって実際にこの細胞がIL-3のみならずIL-2によっても増殖する能力を獲得することをはじめて明らかにした。一方では培養T細胞株にHTLV-Ⅰのtax-1 cDNAを導入、発現させることによってこのT細胞では活性化のシグナルがなくてもIL-2Rを発現することを明らかにした。この研究はウイルスによるT細胞異常増殖の機構を解明する点で重要な知見と考えられる。

以上の研究を総合するとこの論文は理学博士の学位論文として十分に価値あるものである。