Osaka University Knowledge Archive

Title	Transcriptional Regulation o Human Interleukin-2 and Interleukin-2 Receptor α-chain Genes
Author(s)	渋谷, 浩司
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37073
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【10】

氏名・（本籍）	渋谷浩司（しぶや ひろし）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 9047 号
学位授与の日付	平成2年3月24日
学位授与の要件	理学研究科生理学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Transcriptional Regulation of Human Interleukin-2 and Interleukin-2 Receptor α-chain Genes （インターロイキン2とそのレセプター（α鎖）遺伝子の転写制御）
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

T細胞増殖因子として知られているインターロイキン2（IL－2）は抗原刺激を受けたヘルパーT細胞から一過性に分泌されるリンホカインであり同様に一過性にT細胞表面に発現されるそのレセプター（IL－2R）との結合を介して細胞内に増殖シグナルを伝える。IL－2及びIL－2R遺伝子の発現調節機構の解明はT細胞の正常及び異常増殖の機構を理解する上でも極めて重要な課題であると考えられる。

ヒトIL－2遺伝子の5'上流領域をCAT構造遺伝子に接続し，これをヒトT細胞株Jurkatまたはマウス T細胞株EL－4に導入し，マイトジェンまたはTPA刺激によるIL－2遺伝子の転写誘導に必要な領域をCATの活性を指標として検討した結果，刺激特異的な発現に必要な領域は，その上流の－319から－127の間に存在することが明らかになった。

IL－2及びIL－2Rα遺伝子の5'上流領域に，IFN－βプロモーターおよびCAT構造遺伝子を接続したプラスミドを作製しこれをHTLV－1のトランス転写活性化因子tax－1の発現ベクターとともにJurkat細胞に導入しtax－1がこれら2つの遺伝子の5'上流領域に及ぼす影響をCATの活性を指標として検討した。その結果、外部からの刺激を加えることなくtax－1が両遺伝子の転写を誘導することを見出した。

Jurkat細胞の核抽出液及びIL－2遺伝子発現制御領域内の様々なDNA断片をprobeとしたゲル・シフト法によって，これらの領域には少なくとも4つの核内因子（IF－A～D）が結合し得ることを明らかにした。これらの結合因子には構成的に発現しているもの（IF－A，D）とマイトジェン刺激によって発現してくるもの（IF－B，C）が存在した。IF－A及びIF－Dは，その結合様式から同一な

因子であると考えられ，その結合配列はＩｇ遺伝子の転写因子Ｏｃｔ−１もしくはＯｃｔ−２のそれと類似していた。

ＩＦ−Ｂの結合はＩＬ−２Ｒα遺伝子の転写制御配列を含むＤＮＡ断片によって拮抗されることからこれら遺伝子の共通する転写因子であると考えられた。両遺伝子の結合配列を検討したところＩｇκ 軽鎖遺伝子の転写因子ＮＦ−κＢのものとよく類似した結合配列を呈していた。Point mutation による解析によりＩＦ−Ｂは確かにＮＦ−κＢ様因子であり，マイトジェンおよびtax−1 による両遺伝子の転写活性化に関与していることが明らかになった。この事実は両遺伝子が抗原刺激によって活性化されたＴ細胞において一過的に誘導されるという共通する機構にこの因子が関与していることを示唆している。

論文の審査結果の要旨

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）の増殖は，特異的な抗原による細胞の活性化シグナルによって開始されるが，活性化のシグナルを受けたＴ細胞は自らの増殖因子であるインターロイキン２（ＩＬ−２）とその受容体（ＩＬ−２Ｒ）を一過性に発現する。このＩＬ−２はＴ細胞増殖因子としてＩＬ−２Ｒを介しそのシグナルを伝達するという，複雑かつ巧妙な細胞増殖の制御機構が近年明らかになってきた。従ってＩＬ−２，ＩＬ−２Ｒの発現は制御されており，この脱制御はＴ細胞のトランスフォーメーションにもつながるものと理解されている。このような観点に立てばＩＬ−２，ＩＬ−２Ｒの発現制御機構の解明はＴ細胞増殖の制御機構に密接に関わっている重要な課題と考えられる。

澁谷君の研究はヒトＩＬ−２及びＩＬ−２Ｒ（特にＩＬ−２Ｒα鎖）の遺伝子転写の制御機構を解析したものである。すなわち，まずＩＬ−２遺伝子の上流には活性化Ｔ細胞において特異的に機能するエンハンサー様のＤＮＡ配列が存在することをはじめて明らかにした。更にこのＤＮＡ配列が幾つかの機能ドメインより成っていることを明らかにした。更にＩＬ−２Ｒα遺伝子に関しても同様の解析を行い，制御ＤＮＡの配列の同定に成功した。澁谷君の研究は更にこれらのＤＮＡ配列に結合する転写因子の解析に及び，なかでも特筆すべきことはＩＬ−２，ＩＬ−２Ｒαの両遺伝子には共通の転写因子が少なくとも一つ関与していることを明らかにした。更に澁谷君の研究はヒトＴ細胞白血病ウイルスＨＴＬＶ−１の産物tax−1 がＩＬ−２，ＩＬ−２Ｒαの遺伝子の転写をＴ細胞活性化のシグナルを経由せずに活性化することをはじめて明らかにした。

以上の研究はＴ細胞における遺伝子発現制御機構について先駆的でありかつ重要な知見をもたらしたものであり，この論文が理学博士の学位論文として充分に価値あるものと認めるものである。