



Title	Association of p56lck with IL-2 receptor β chain is critical for the IL-2-induced activation of p56lck
Author(s)	南, 康博
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38509
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	南 康 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 1 1 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 2 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Association of p56 ^{lck} with IL-2 receptor β chain is critical for the IL-2-induced activation of p56 ^{lck} (インターロイキン2刺激に伴う p56 ^{lck} チロシンキナーゼの活性化には p56 ^{lck} チロシンキナーゼのインターロイキン2受容体 β 鎖との会合が必須である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 谷 口 維 紹 (副査) 教 授 辻 本 賀 英 教 授 平 野 俊 夫

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

インターロイキン2 (IL-2) は, T細胞増殖因子として同定され, その生物活性は機能的 IL-2 受容体 (IL-2R) を介して伝達される。機能的な高親和性 IL-2R は, 少なくとも α 鎖, β 鎖および γ 鎖から構成されるが, β 鎖がシグナル伝達において重要であることが示唆されていた。これまでの研究から, p56^{lck} チロシンキナーゼ (p56^{lck} PTK) が IL-2R β 鎖と物理的に会合していること, および機能的 IL-2R を発現している T細胞あるいは NK 様細胞を IL-2 により刺激した際に p56^{lck} PTK 活性が亢進することが知られていた。さらに, 両分子の物理的会合には, IL-2R β 鎖の酸性アミノ酸に富む細胞内領域 (“acidic” 領域) ならびに p56^{lck} PTK のキナーゼ領域の N 末端側約半分が重要であることが明かとなっていた。本研究では, IL-2 による p56^{lck} PTK の活性化機構, 特に p56^{lck} PTK と IL-2R β 鎖との会合が, IL-2 による p56^{lck} PTK の活性化にどのような役割を担っているのかを明かにする目的で, マウス IL-3 依存性プロ B 細胞株 BAF/B03を用いた再構成系により解析を行なった。

[方法ならびに成績]

BAF/B03細胞は, IL-2R α 鎖, γ 鎖を発現しているが, IL-2R β 鎖および p56^{lck} PTK は発現しておらず, 遺伝子導入によりこれらの分子の機能を解析する上で適した系と考えられた。IL-2R β 鎖の細胞内領域は, そのアミノ酸組成の偏りから “serine-rich” 領域, 前出の “acidic” 領域等に区分すること出来る。そこで, 遺伝子導入法により野生型ヒト IL-2R β 鎖ならびに “serine-rich” 領域, “acidic” 領域をそれぞれ欠失した変異型 IL-2R β 鎖 (それぞれ S 変異体, A 変異体) cDNA およびマウス p56^{lck} PTK cDNA を高発現している BAF/B03細胞を樹立し, これらの細胞における各種 IL-2R β 鎖と p56^{lck} PTK の会合状態ならびに IL-2 刺激に伴う p56^{lck} PTK 活性化の有無を検討した。その結果, 野生型 IL-2R β 鎖は, p56^{lck} PTK と効率良く会合し, また IL-2 刺激に伴う p56^{lck} PTK の活性化も認められた。一方, “acidic” 領域を欠失した A 変異体は p56^{lck} PTK との会合は認められず, この変異体を発現している細胞においては, IL-2 による p56^{lck} PTK の活性化も観察されなかった。このことから, p56^{lck} PTK の IL-2R β 鎖との会合は, IL-2 刺激に伴う p56^{lck} の活性化に必須であることが明らかとなった。さらに “serine-rich”

領域を欠失した S 変異体の場合には、p56^{lck}PTK との会合は認められるものの、IL-2 刺激による p56^{lck}PTK の活性化は認められなかった。この結果は p56^{lck}PTK の活性化には IL-2R β 鎖の “serine-rich” 領域も必要であることを示している。

つぎに、IL-2 シグナル伝達において p56^{lck}PTK の下流に存在する核内標的遺伝子を探索した。前述の各細胞から、IL-2 刺激後 RNA を調製し、RNA ブロッキングにより、核内プロトオンコジーン (*c-fos*, *c-jun* および *c-myc* 遺伝子)の発現誘導の状態を調べた。その結果、p56^{lck}PTK を活性化できない IL-2R β 鎖変異体 (A 変異体, S 変異体)は、*c-fos/c-jun* 遺伝子を発現誘導できないことが明かとなった。

[総括]

- 1) IL-2 刺激に伴う p56^{lck}PTK の活性化には、p56^{lck}PTK が IL-2R β 鎖と会合していることが必要であるが、それだけでは十分ではなく、IL-2R β 鎖の “serine-rich” 領域も p56^{lck}PTK 活性化に必要であることが明かとなった。
- 2) IL-2 刺激後、p56^{lck}PTK の活性化を介して、*c-fos*, *c-jun* 遺伝子が発現誘導されることが示された。

論文審査の結果の要旨

p56^{lck} チロシンキナーゼが、IL-2 受容体 β 鎖と物理的に会合すること、及び IL-2 刺激に伴い p56^{lck} チロシンキナーゼが活性化されることが知られていた。本研究においては、種々の変異 β 鎖を p56^{lck} チロシンキナーゼと共にリンパ球系細胞に強制発現させ、IL-2 刺激後の p56^{lck} チロシンキナーゼの挙動を調べることで、細胞内 p56^{lck} チロシンキナーゼの活性化には IL-2 受容体 β 鎖との会合が必須であることを明らかにした。更に、本研究は IL-2 シグナル伝達において p56^{lck} チロシンキナーゼの下流に存在する核内標的遺伝子として、*c-fos*, *c-jun* 遺伝子を同定することに成功した。一連の研究はサイトカイン受容体を介するシグナル伝達機構の解明に大きく寄与したものであり、博士論文に充分値するものである。