



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	みなみ 南	やす 康	ひろ 博
博士の専攻分野の名称	博士 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-2Rβ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-2Rβ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-2Rβ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-2Rα鎖、γ鎖を発現しているが、IL-2Rβ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-2Rβ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-2Rβ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-2Rβ鎖(それぞれS変異体、A変異体)cDNAおよびマウスp56^{lck}PTKcDNA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-2Rβ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-2Rβ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-2Rβ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 ブロッティングにより、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により、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。