

Title	Evidence for a Critical Role for the Cytoplasmic Region of the Interleukin 2 (IL-2) Receptor $\gamma$ Chain in IL-2, IL-4, and IL-7 Signalling
Author(s)	川原, 敦雄
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38981">https://hdl.handle.net/11094/38981</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	川原敦雄
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11770号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Evidence for a Critical Role for the Cytoplasmic Region of the Interleukin 2 (IL-2) Receptor $\gamma$ Chain in IL-2, IL-4, and IL-7 Signalling (IL-2, IL-4, IL-7 シグナル伝達において IL-2 R $\gamma$ 鎖細胞内領域は必須の役割を担う)
論文審査委員	(主査) 教授 平野 俊夫  (副査) 教授 谷口 維紹 教授 辻本 賀英

## 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、その増殖シグナルは、機能的IL-2受容体を介して細胞内へ伝達される。機能的IL-2受容体 (IL-2R) は、少なくとも $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖及び $\gamma$ 鎖のヘテロ三量体により構成されている。IL-2R  $\beta$ 鎖は、IL-2シグナル伝達に必要な膜分子であるが、IL-2Rの第三のサブユニットであるIL-2R  $\gamma$ 鎖のIL-2シグナル伝達における役割は不明であった。今回、細胞内領域を欠失した変異体 $\gamma$ 鎖や、IL-2R  $\beta$ 鎖とIL-2R  $\gamma$ 鎖の細胞内・外領域を互いに置換したキメラ受容体を構築し、IL-2R  $\gamma$ 鎖のIL-2シグナル伝達における機能解析を行った。

## 【方法ならびに成績】

リンパ球系細胞におけるIL-2R  $\gamma$ 鎖のIL-2シグナル伝達における役割を調べる目的で、機能的IL-2Rを発現しているマウスプロB細胞であるBAF-B03細胞 (F7細胞) に野生型ヒトIL-2R  $\gamma$ 鎖あるいは、細胞内領域を欠失した変異体 $\gamma$ 鎖 (IL-2R  $\gamma$ M1) を過剰発現した細胞株を樹立した。遺伝子導入により発現させた野生型IL-2R  $\gamma$ 鎖およびIL-2R  $\gamma$ M1のIL-2刺激に伴う初期応答遺伝子の発現誘導に対する影響をNorthern Blot法により解析した。野生型IL-2R  $\gamma$ 鎖の発現により、IL-2刺激による初期応答遺伝子である*c-myc*ならびに*c-fos*遺伝子の転写誘導が約1.5倍に増強されるのに対し、変異体 $\gamma$ 鎖 (IL-2R  $\gamma$ M1) の発現により、約1/2-1/5に減少し、顕著な抑制効果が見いだされた。更に、IL-2依存性の細胞増殖に対する効果を $^3\text{H}$  thymidineの取り込み及び細胞数の増加の程度を調べた。変異体 $\gamma$ 鎖の発現量に応じてIL-2刺激による細胞増殖誘導に対する著しい抑制効果が認められ、IL-2R  $\beta$ 鎖に加えIL-2R  $\gamma$ 鎖の細胞内領域が、IL-2増殖シグナル伝達に重要であることが示された。

次に、IL-2R  $\beta$ 鎖とIL-2R  $\gamma$ 鎖の細胞内・外領域を相互に置換したキメラ受容体 (IL-2R  $\beta/\gamma$ , IL-2R  $\gamma/\beta$ ) を構築した。各キメラ受容体を単独でBAF-B03細胞に発現させた場合には、IL-2による*c-fos*遺伝子の転写誘導及びIL-2依存性の細胞増殖が認められなかった。これに対し、両キメラ受容体 (IL-2R  $\beta/\gamma$ , IL-2R  $\gamma/\beta$ ) を同時に発現させたBAF-B03細胞においては、IL-2による*c-fos*遺伝子の転写誘導及びIL-2依存性の細胞増殖が認められた。このことから、IL-2結合後の機能的IL-2Rの形成には、IL-2R  $\beta$ 鎖及びIL-2R  $\gamma$ 鎖の細胞外領域が必要であること、また、増殖シグナル伝達には、この結果引き起こされるIL-2R  $\beta$ 鎖及びIL-2R  $\gamma$ 鎖の細胞内領域の機能的協調作用が重要であることが明らかとなった。

最近, IL-2 R $\gamma$ 鎖が IL-4 R 複合体及び IL-7 R 複合体の構成成分であることが示されたが, これらサイトカインシグナル伝達における IL-2 R $\gamma$ 鎖の機能を解析する目的で, 先の BAF-B03細胞にヒト IL-4 R (あるいはヒト IL-7 R) とヒト IL-2 R $\gamma$  (あるいはヒト IL-2 R $\gamma$ M1) を共に発現させ各サイトカインによる細胞増殖能を [<sup>3</sup>H] thymidine の取り込みにより調べた。IL-4, IL-7 刺激による細胞増殖能は IL-4 R あるいは IL-7 R と野生型 IL-2 R $\gamma$ 鎖との発現により顕著に認められたのに対し, IL-4 R あるいは IL-7 R を変異体 $\gamma$ 鎖である IL-2 R $\gamma$ M1 と共に発現させた場合には, IL-4, IL-7 刺激による細胞増殖能は認められなかった。

#### 【総括】

IL-2 R $\beta$ 鎖に加え IL-2 R $\gamma$ 鎖, 特にその細胞内領域が, IL-2 増殖シグナル伝達に重要な役割を担うことが示された。また, IL-2 が IL-2 R に結合後, IL-2 R $\beta$ 鎖と IL-2 R $\gamma$ 鎖の細胞内領域が, 協調的に機能することにより増殖シグナルが伝達されることが明かとなった。さらに, IL-2 R $\gamma$ 鎖, 特にその細胞内領域が, IL-2 R に加えて, IL-4 R/IL-7 R を介するシグナル伝達においても重要な役割を担うことを明らかにした。このことは, サイトカインの特徴である機能的な“重複性 (redundancy)”が, 異なるサイトカイン受容体が構成サブユニットを共有することにより発現されることを強く示唆している。

### 論文審査の結果の要旨

IL-2 シグナル伝達において IL-2 R $\beta$ 鎖が必須の役割を担うことは知られていたが, IL-2 R $\gamma$ 鎖の役割は未だ不明であった。本研究では, IL-2 R $\beta$ 鎖に加え IL-2 R $\gamma$ 鎖が, IL-2 シグナル伝達に必要な膜分子であり, 両サブユニットの細胞内領域が協調的に機能することにより増殖シグナルが伝達されることを明らかにした。さらに, IL-2 R $\gamma$ 鎖, 特にその細胞内領域が, IL-2 に加えて, IL-4/IL-7 R を介するシグナル伝達においても重要な役割を担うことを明らかにした。このことは, サイトカインの特徴である機能的な“重複性 (redundancy)”が, 異なるサイトカイン受容体が構成サブユニットを共有することにより発現されることを強く示唆しており, サイトカイン作用の特徴を分子レベルで解明したものとして極めて意義深い。本研究は, IL-2 シグナル伝達機構の解明に重要な貢献をもたらしたと同時に, サイトカインのシグナル伝達機構の研究を方向づける上でも大変意義のある研究である。よって, この論文は学位論文として十分に価値あるものと考えられる。