The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits
Author(s)	宮崎, 忠昭
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39254
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	宮　崎　忠　昭（みや ざき ただ あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　11956　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2項該当
学　位　論　文　名	Functional activation of Jak 1 and Jak 3 by selective association with IL-2 receptor subunits （Jak 1およびJak 3はインターロイキン2受容体サブユニットに選択的に会合し，機能的に活性化される）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　辻本　賀英 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　高井　義美

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

T細胞増殖因子インターロイキン2（IL-2）のシグナルは，少なくとも3つのα，βおよびγ鎖よりなるIL-2受容体（IL-2R）を介して伝達されるが，その下流のシグナル伝達機構には不明な点が多い。これまでの研究によりIL-2R β鎖に*src*-familyキナーゼ$p56^{lck}$が物理的に会合し，IL-2刺激により活性化されることが知られていた。しかし，IL-2R β鎖の細胞内の酸性アミノ酸に富む領域（"acidic" 領域）の欠失変異体は，増殖シグナル伝達能を有するが，$p56^{lck}$の会合および活性化能力を持たないことから，$p56^{lck}$の増殖シグナル伝達における役割は不明である。本研究では，*src*-family以外のチロシンキナーゼJakキナーゼのIL-2シグナル伝達への関与および役割を明らかにする目的で，IL-2R βおよびγ鎖との会合，活性化および機能を調べ，増殖シグナル伝達における役割を解析した。

【方法ならびに成績】

最近，IL-2刺激によりJak 1およびJak 3のチロシンリン酸化および活性化がおこることが報告された。そこで，まず，これらJakキナーゼのIL-2Rとの会合をマウスプロB細胞BAF-BO 3を用いて検討した。BAF-BO 3にCD 4キメラ受容体（CD 4-β，CD 4-γ）を発現させた細胞を抗CD 4抗体で免疫沈降後，各抗Jak抗体を用いて検出した。その結果，Jak 1およびJak 3はそれぞれIL-2R βおよびγ鎖に選択的に会合していた。Jak 2とβあるいはγ鎖との会合はともに殆ど認められなかった。次にIL-2R βおよびγ鎖の細胞内領域の欠失変異体を用いてJakキナーゼとの会合部位について調べた。Jak 1との会合にはIL-2R β鎖の "serine-rich" 領域，そしてJak 3との会合にはγ鎖のC末48アミノ酸よりなる領域が必要であった。これらの領域はいずれもIL-2の細胞増殖シグナル伝達に必須の領域であることが知られており，加えてγ鎖のこの領域は多くのXSCID患者で欠失していることが報告されている。次にこれらの会合のJakキナーゼ活性化への重要性を検討した。マウスプロB細胞BAF-BO 3にヒトIL-2R βおよびγ鎖を発現させた細胞株FWT 2はIL-2依存性の細胞増殖を示す。この細胞株を用いてIL-2によるJakキナーゼの活性化を調べたところ，IL-2刺激によりJak 1およびJak 3の活性化は認められたが，Jak 2は殆ど活性化されなかった。すなわち，IL-2刺激によりJak 1およびJak 3が選択的に活性化され，この活性化とIL-2Rとの会合能とに相関があることが認められた。さらに，線維芽細胞NIH 3 T 3にIL-2Rを再構成した細胞系（3T3αβγ）ではIL-2に応答してのDNA合成および細胞増殖は認められないこと，また，NIH 3 T 3にはJak 1とJak 2の発現が認められるがJak 3の発現は認められないことから3T3αβγにJak 3を発現させその機能を解析した。その結果，Jak

3を発現させた3T3αβγはIL-2に応答し，FCS刺激による場合と同等のチミジンの取り込み増加が認められ，Jak 3のIL-2による細胞増殖シグナル伝達における重要性が示された。

【総括】

1）Jak 1およびJak 3はそれぞれIL-2R βおよびγ鎖に選択的に会合しており，その会合部位はいずれもIL-2の細胞増殖シグナル伝達に必須の領域であった。また，IL-2刺激によりJak 1およびJak 3が選択的に活性化され，この活性化とIL-2Rとの会合能とに相関が認められた。

2）線維芽細胞NIH 3 T 3にIL-2Rを再構成した細胞系を用いることにより，Jak 3のIL-2による細胞増殖シグナル伝達における重要性が強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

T細胞増殖因子インターロイキン2（IL-2）のシグナルは，α，βおよびγ鎖よりなるIL-2受容体（IL-2R）を介して伝達されるが，その下流のシグナル伝達機構には不明な点が多い。本研究では，*src*-family以外のチロシンキナーゼJakキナーゼのIL-2シグナル伝達への関与および役割，特にIL-2R βおよびγ鎖との会合，活性化および機能を調べ，増殖シグナル伝達における役割を明らかにしている。その要点は1）Jak 1およびJak 3はそれぞれIL-2R βおよびγ鎖に選択的に会合しており，その会合部位はいずれもIL-2の細胞増殖シグナル伝達に必須の領域であること，また，IL-2刺激によりJak 1およびJak 3が選択的に活性化され，この活性化とIL-2Rとの会合能とに相関が認められたこと。2）線維芽細胞NIH 3 T 3にIL-2Rを再構成した細胞系を用いることにより，Jak 3のIL-2による細胞増殖シグナル伝達における重要性が強く示唆されたことである。これらの研究によりJakキナーゼがIL-2のシグナル伝達に働いており，特に増殖シグナルに重要であることが示されており，本研究は学位に値すると考える。