The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Three Distinct IL-2 Signaling Pathways Mediated by bcl-2, c-myc, and lck Cooperate in Hematopoietic Cell Proliferation.
Author(s)	劉, 照軍
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39882
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

【28】

氏　　名	劉（りゅう）　照軍（しょうぐん）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12377　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科病理系専攻
学位論文名	Three Distinct IL－2 Signaling Pathways Mediated by *bcl*－2, *c*－*myc*, and *lck* Cooperate in Hematopoietic Cell Proliferation. （IL－2による血球系細胞の増殖メカニズム：*bcl*－2，*c*－*myc*, *lck* が関与する3つの異なったシグナル伝達経路）
論文審査委員	（主査） 教　授　平野　俊夫 （副査） 教　授　高井　義美　　教　授　宮坂　昌之

論文内容の要旨

［目的］

T細胞増殖因子として同定されたインターロイキン2（IL－2）はIL－2受容体（IL－2R）を介して，増殖シグナルを細胞内へ伝達する。これまでに，IL－2Rから，*c*－*fos*／*c*－*jun* 遺伝子と *c*－*myc* 遺伝子の転写誘導に至る2つのシグナル伝達経路の存在が示されたが，これらの経路の細胞増殖における重要性や，互いの関係に関しては，不明な点が多かった。今回，新たなシグナル伝達経路の存在とこれらのシグナル伝達経路の関係および細胞増殖における重要性について検討を行なった。

［方法ならびに成績］

IL－2シグナル伝達経路の解析を行う目的で，機能的IL－2Rを発現しているマウスプロB細胞BAF－BO3由来のF7細胞を用いて，IL－2刺激後，Northern blotting 法により，転写誘導される標的遺伝子について検討した。IL－2はこの細胞においてアポトーシスを阻害することから，推察された通り *bcl*－2および *bcl*－X_L 遺伝子の転写誘導に至る経路が存在することを示した。さらに，IL－2Rβ鎖の細胞内の酸性アミノ酸に富む領域（a. a. 313－382, Acidic 領域，以下A領域）とセリン残基に富んだ領域（a. a. 267－322, Serine－rich 領域，以下S－領域）をそれぞれ欠失した変異体を発現した細胞において解析した結果，*bcl*－2および *bcl*－X_L 遺伝子の誘導がIL－2Rβ鎖のS－領域を介していることが明らかとなった。また，IL－2シグナルを阻害するRapamycin は *bcl*－X_L 遺伝子の誘導には影響しないが，*bcl*－2遺伝子の誘導を遅らせることが示された。そして，*c*－*myc* 遺伝子の転写誘導経路とは独立した経路であった。

次にこの *bcl*－2遺伝子誘導の細胞増殖における意義について検討した。BAF－BO3細胞にヒトEGF受容体（EGFR）を発現させたBER2細胞は，EGF刺激により細胞内タンパク質のチロシンリン酸化が亢進し，G1期からS期には進行するものの，その後の細胞増殖は認められない。*bcl*－2遺伝子をBER2細胞に恒常的に発現させるとEGF刺激により細胞増殖が認められ，細胞周期のS期からG2／M期への進行が認められた。このことより，*bcl*－2遺伝子の転写誘導経路が細胞増殖においてS期からG2／M期への進行に重要な働きをしていることが示された。また，*bcl*－2遺伝子の発現は cell cycle の進行に重要である *cyclin D*3の発現を維持することが可能であり，細胞周期の制御に関与していることが示唆された。これらの結果，IL－2Rから *src* 型チロシンキナーゼ Lck を介する *c*－*fos*／*c*－*jun* 遺伝子の転写誘導，*c*－*myc* 遺伝子の転写誘導，および，*bcl*－2遺伝子の転写誘導に至る

少なくとも3つのシグナル伝達経路が存在することが明らかとなった。さらに，活性化型Lckである LckF505，*c*−*myc*遺伝子あるいは*bcl*−2遺伝子を種々の組み合わせによりＢＥＲ２細胞に恒常的に発現させ，増殖シグナルおよびアポトーシスの制御について検討した。その結果，*src*型チロシンキナーゼLckを介する*c*−*fos*／*c*−*jun*遺伝子の転写誘導の経路は，*bcl*−2遺伝子の転写誘導に至る経路と同じく，アポトーシスを制御するが，それぞれ単独では細胞増殖を誘導することができないこと，これら3つの経路は，いずれの2つの経路の組み合わせによっても細胞増殖を誘導することが可能であることが示された。これらの結果より，Lckを活性化できないＩＬ−２Ｒβ鎖のＡ変異体（Ａ−領域を欠失した変異体）が増殖シグナルを伝達し得るのは，*c*−*myc*遺伝子の転写誘導，および，*bcl*−2遺伝子の転写誘導に至る経路を活性化しているためと推察される（このため野性型ＩＬ−２Ｒβ鎖に比較してシグナルは弱いと考えられる)。以上の結果は，これまで不明であったLckのＩＬ−２増殖シグナル伝達における重要性を強く示唆している。さらに，３つの経路がすべて活性化された場合は，２つの経路の組み合わせの場合に比べて増殖シグナルの程度が強いことが示唆され，すべての経路がＩＬ−２シグナルにおいて重要であることが明らかとなった。

［総括］

ＩＬ−２Ｒから*src*型チロシンキナーゼLckを介する*c*−*fos*／*c*−*jun*遺伝子の転写誘導，ＩＬ−２Ｒβ鎖のＳ−領域を介する*c*−*myc*遺伝子，および，*bcl*−2遺伝子の転写誘導に至る少なくとも3つのシグナル伝達経路が存在すること，そして，これらの経路はすべて増殖を誘導するのに重要であり，互いにcooperationすることにより増殖シグナルを伝達することを示した。これらのことより，ＩＬ−２はＩＬ−２Ｒを介する種々のシグナル伝達経路を用いて増殖シグナルを伝達することが明らかとなった。また，これらの方法は，サイトカイン受容体を介するシグナル伝達のメカニズムの解析にとって，新しいアプローチであると考えている。

論文審査の結果の要旨

ＩＬ−２Ｒから*c*−*fos*／*c*−*jun*遺伝子と*c*−*myc*遺伝子の転写誘導に至る2つのシグナル伝達経路が存在することは示されていたが，これら以外の経路の存在や，それぞれの経路の細胞増殖における重要性および互いの関係に関しては，不明であった。本研究では，ＩＬ−２Ｒβ鎖から*bcl*−2遺伝子の転写誘導に至る第三の新たなシグナル伝達経路の存在およびこの経路が細胞増殖において重要な役割を担うことが示された，さらに，これら三つの経路はすべて増殖を誘導するのに重要であり，互いにcooperationすることにより増殖シグナルを伝達することが明らかとなった。これらのことより，ＩＬ−２はＩＬ−２Ｒを介する種々のシグナル伝達経路を用いて増殖シグナルを伝達していることが示唆された。本研究は，ＩＬ−２増殖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，サイトカイン受容体を介するシグナル伝達のメカニズム研究の新しいアプローチとしても，意義のある研究である。よって，この論文は学位論文に値するものと考えられる。