

学 位 論 文 題 名

チロシンホスファターゼ PTP ϵ C による
サイトカインシグナルの選択的抑制

学位論文内容の要旨

サイトカインは、造血系・免疫系・神経系をはじめとした幅広い細胞系列に作用し、それらの機能・増殖・分化・死を制御している。 サイトカインの生理作用は、細胞表面に存在する特定の受容体を介したシグナルが最終的に核に伝えられることによって発揮される。 このサイトカイン受容体からの細胞内シグナル伝達において、もっとも重要な役割を果たしているのが、JAK-STAT シグナル伝達経路である。 当研究室では、従来、細胞膜貫通型として知られていたチロシンホスファターゼ PTP ϵ に、新規細胞質型 isoform PTP ϵ C、が存在することを報告した。 本研究は、PTP ϵ C の機能について知見を得ることを目的とした。 その結果、ある種のサイトカイン受容体を介した JAK-STAT 経路の活性化を、PTP ϵ C が負に調節する機能をもつことを見出した。 また、PTP ϵ C の遺伝子発現調節機構についても若干の解析を試みた。 得られた知見のうち、主要なものを以下の4点にまとめ、本論文の要旨とする。

1. PTP ϵ 遺伝子 5' 端領域を単離し、解析を行った。 その結果、PTP ϵ 2 isoform の mRNA が、単一遺伝子から、alternative なプロモーターの利用によって生じていることが明らかになった。
2. PTP ϵ C の発現が、M1 細胞を含むいくつかの白血病細胞のマクロファージ分化過程で上昇することを明らかにした。 マウス腹腔マクロファージにおいても、PTP ϵ C が高発現していた。 また、マクロファージにおける PTP ϵ C の遺伝子発現に、転写因子 NF-IL6 が重要な役割を果たしていることが明らかになった。
3. インターロイキン (IL) -6 によりマクロファージ様の細胞へと分化誘導可能なマウス M1 白血病細胞に、野生型 PTP ϵ C およびその不活性変異体を遺伝子導入し、分化プログラムへの効果を検討した。 強制発現させた PTP ϵ C は、その酵素活性依存的に、IL-6 による M1 細胞の分化を強く抑制した。 PTP ϵ C による分化抑制機序を解析したところ、JAK-STAT 経路の抑制との間に、強い相関が認められた。 IL-6 によ

る JAK-STAT 経路のシグナルを、PTP ϵ C は、JAK 活性化のレベルで抑制した。

4. IL-6 以外のサイトカインシグナルにおいても、PTP ϵ C が抑制効果を示すかどうかを調べた。その結果、PTP ϵ C は、IL-6 受容体以外にも、IL-10 受容体を介した STAT の活性化を抑制した。これに対し、インターフェロン (IFN)- α/β 受容体・IFN- γ 受容体を介した JAK-STAT シグナルに対しては、調べたすべての点において、PTP ϵ C 発現の効果は認められなかった。よって、PTP ϵ C による JAK-STAT シグナルの抑制は、ある種の受容体を介するものに選択的であることが明らかになった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 菊 池 九二三
副 査 教 授 谷 口 和 彌
副 査 教 授 矢 澤 道 生
副 査 教 授 畠 山 昌 則

学 位 論 文 題 名

チロシンホスファターゼ PTP ϵ C による サイトカインシグナルの選択的抑制

サイトカインは、造血系・免疫系・神経系をはじめとした幅広い細胞系列に作用し、それらの機能・増殖・分化・死を制御している。 サイトカインの生理作用は、細胞表面に存在する特定の受容体を介したシグナルが最終的に核に伝えられることによって発揮される。 このサイトカイン受容体からの細胞内シグナル伝達において、もっとも重要な役割を果たしているのが、JAK-STAT シグナル伝達経路である。 当該研究室では、細胞膜貫通型として従来知られていたチロシンホスファターゼ PTP ϵ に加えて、新規の細胞質型 isoform PTP ϵ C が存在することを報告した。

本論文では、この PTP ϵ C の生理機能を明らかにすることを目的とした。 その結果、ある種のサイトカイン受容体を介した JAK-STAT 経路の活性化を、PTP ϵ C が負に調節する機能をもつことを見出した。 また、PTP ϵ C の遺伝子発現調節機構についてもさらに解析を試みた。 本論文の要旨は以下の4点にまとめられる。

1. PTP ϵ 遺伝子 5' 端領域を単離し、解析を行った。 その結果、PTP ϵ 2 isoform の mRNA が、単一遺伝子から、alternative なプロモーターの利用によって生じていることを明らかにした。
2. PTP ϵ C の発現が、M1 細胞を含むいくつかの白血病細胞のマクロファージ分化過程で上昇することを明らかにした。 マウス腹腔マクロファージにおいても、PTP ϵ C が高発現していた。 また、マクロファージにおける PTP ϵ C の遺伝子発現に、転写因子 NF-IL6 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。
3. インターロイキン (IL) -6 によりマクロファージ様の細胞へと分化誘導可能なマウス M1 白血病細胞に、野生型 PTP ϵ C およびその不活性変異体を遺伝子導入し、

分化プログラムへの効果を検討した。強制発現させた PTP ϵ C は、その酵素活性依存的に、IL-6 による M1 細胞の分化を強く抑制した。PTP ϵ C による分化抑制機序を解析したところ、JAK-STAT 経路の抑制との間に、強い相関が認められた。IL-6 による JAK-STAT 経路のシグナルを、PTP ϵ C は、JAK 活性化のレベルで抑制した。

4. IL-6 以外のサイトカインシグナルにおいても、PTP ϵ C が抑制効果を示すかどうかを調べた。その結果、PTP ϵ C は、IL-6 受容体以外にも、IL-10 受容体を介した STAT の活性化を抑制した。これに対し、インターフェロン (IFN)- α/β 受容体・IFN- γ 受容体を介した JAK-STAT シグナルに対しては、調べたすべての点において、PTP ϵ C 発現の効果は認められなかった。よって、PTP ϵ C による JAK-STAT シグナルの抑制は、ある種の受容体を介するものに選択的であることが明らかになった。

以上を要するに、申請者はチロシンホスファターゼ PTP ϵ C について、細胞内情報伝達系における新しい負の選択的抑制機構を明らかにしたもので、情報伝達研究およびチロシンホスファターゼ研究において貢献するところ大なるものがある。よって、申請者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格ある者と認める。