

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	分子遺伝情報科学領域・分子生物学教育研究分野 藤田 裕貴	
指導教授氏名	藤井 穂高	
論文審査担当者	主査 伊東 健 副査 浅野 ク里斯ナ	副査 今泉 忠淳
(論文題目)		

IL-3-induced immediate expression of c-fos and c-jun is modulated by the IKK2-JNK axis.
(IKK2-JNK 経路は IL-3 による c-fos と c-jun 遺伝子の発現を調節する。)

(論文審査の要旨)

Inhibitor of nuclear factor-κB (IκB) kinase (IKK) 1/2 は IκB のリン酸化・分解を介して転写因子 NF-κB の活性を制御するリン酸化酵素である。近年、IKK1/2 が IL-3 に応じて活性化し、アポトーシスの抑制や肥満細胞の分化に関与することが報告され、IKK1/2 は IL-3 による生物学的応答に関与する重要な因子と考えられるようになった。しかしながら、IL-3 によって誘導される最初期遺伝子群と IKK1/2 の関係は明らかになっていない。本研究で申請者は IL-3 による最初期遺伝子群の発現への IKK1/2 の関与を検証し、その発現機構の解明を行った。

IL-3 による最初期遺伝子群の発現への IKK1/2 の関与を IKK1/2 阻害剤を用いて IL-3 依存性マウス由来造血系細胞 Ba/F3 および 32D で解析したところ、c-fos および c-jun の発現は低下したが、c-myc の発現量は変化しなかった。IKK1 および IKK2 の IL3 による活性化をそれぞれに対するリン酸化抗体で調べたところ IKK1 および IKK2 は確かに IL3 によって活性化していたが、その時 NF-κB 経路の活性化は見られなかった。さらに IKK1 あるいは IKK2 を欠失した Ba/F3 で上記遺伝子の発現量を評価したところ、IKK1/2 阻害剤実験の結果と一致して、IL-3 による c-fos と c-jun の発現量が減少した。IKK1 あるいは IKK2 欠失 Ba/F3 細胞における JNK のリン酸化をイムノプロット法で評価した結果、IKK2 欠失細胞で IL-3 刺激後の JNK のリン酸化が減少していたが IKK1 欠失細胞では変化が見られなかった。さらに、JNK 阻害剤により c-jun および c-fos の発現量が減少した。

以上より、IKK1 および IKK2 が c-fos および c-jun の発現に関与すること、IKK2 は JNK の活性化を介して c-jun および c-fos の発現を調節することが明らかになった。

本研究は IL-3 による最初期遺伝子群の応答に IKK1/2 および JNK が関与することをはじめて明らかにした研究であり、その意義は大きく学位授与に値する。

公表雑誌等名	Cells. 2022 Apr 25;11(9):1451. doi:10.3390/cells11091451.
--------	---