

# 論文内容要旨

## 論文題目

### Essential role of SHP-2 phosphatase in the IL-21-induced ERK activation and cell proliferation

(SHP-2チロシン脱リン酸化酵素はIL-21により誘導されるERK活性化と細胞増殖に必須な役割を持つ)

責任講座： 免疫学 講座

氏 名： 金 蓮今

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

**【背景】** インターロイキン 21 (IL-21) は主に活性化 CD4 陽性 T 細胞や NKT 細胞などから産生され、B 細胞、T 細胞、NK 細胞や樹状細胞の増殖、分化、活性化など多彩な機能を発揮する。IL-21 はこれらの細胞が発現する IL-21 受容体と共通受容体  $\gamma$  鎖との複合体から JAK1、JAK3 を活性化し、下流へ情報を伝達する。下流のシグナル伝達分子としては STAT1/3、ERK1/2、PI3K-Akt が知られている。なかでも ERK1/2 の活性化は IL-21 による細胞の増殖シグナルとして必須であるが、その制御メカニズムについてはまだ不明な点が多い。他のサイトカイン情報伝達系では、チロシン脱リン酸化酵素である SHP-2 が ERK1/2 の活性化に関わることが報告されている。

**【目的】** IL-21 の情報伝達系の詳細を解析し、IL-21 による免疫調節能の全容を解明するため、SHP-2 の機能に着目し解析を行った。

**【方法・結果】** IL-21 情報伝達に必要な受容体と JAK3 を発現させた 293T 細胞に SHP-2 を過剰発現させると、IL-21 刺激による SHP-2 のリン酸化が認められ、同時に ERK1/2 の活性化が強く誘導された。反対に siRNA で SHP-2 をノックダウンすると ERK1/2 の活性化は低下した。次に IL-21 依存性増殖を示す B 細胞株で解析を行った。SHP-2 をノックダウンした B 細胞株では、IL-21 による細胞の増殖能が強く抑制され、さらに増殖因子を除いた際の細胞死の誘導も著しく亢進することが分かった。面白いことに SHP-2 ノックダウン B 細胞株では IL-21 シグナル伝達の最も上流の分子である JAK1 のリン酸化レベルが低下していることを発見した。そこで JAK1 の下流で活性化する STAT3 について調べたところ、STAT3 の活性化も SHP-2 ノックダウンで低下していた。

**【結論】** SHP-2 は IL-21 による JAK1 の活性化を正に制御することにより、その下流の ERK1/2 や STAT3 の活性化を介して細胞の増殖を誘導する可能性を示した。SHP-2 による JAK1 の活性制御については報告が無く、サイトカインによる免疫応答の調節機構の解明に重要な知見である。

平成 25 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名 : 金 蓮今

論 文 題 目 : Essential role of SHP-2 phosphatase in the IL-21-induced ERK  
activation and cell proliferation

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳



副審査委員

浅尾 裕信



副審査委員

倉 智 博 久



審査終了日 : 平成 25 年 1 月 17 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

インターロイキン21 (IL-21)はIL-2やIL-15と高い相同性を有するサイトカインで、活性化CD4<sup>+</sup> T細胞などから分泌され、B細胞、T細胞、NK細胞や樹状細胞の分化、活性化、生存や増殖に関与する。IL-21はIL-21受容体と共通受容体 $\gamma$ 鎖と複合体を形成し、JAK1とJAK3を、さらに下流のSTAT1/3、ERK1/2、PI3K-Aktを活性化する。ERK1/2の活性化はIL-21による細胞の増殖シグナルとして必須であるが、その制御メカニズムについてはまだ不明な点が多い。

著者は、特にSHP-2の機能に着目して、IL-21の情報伝達系を詳細に解析した。その結果、以下のことを観察した。

- ①IL-21 受容体と JAK3 を発現させた 293T 細胞に SHP-2 を過剰発現させると、IL-21 刺激で SHP-2 のリン酸化と ERK1/2 の活性化が誘導された。一方、siRNA で SHP-2 をノックダウンすると ERK1/2 の活性化が低下した。
- ②SHP-2 をノックダウンした IL-21 依存性 B 細胞株では、IL-21 による細胞の増殖能が強く抑制され、細胞死も著しく亢進した。
- ③SHP-2 をノックダウンした B 細胞株では、IL-21 シグナル伝達の最も上流の分子である JAK1 のリン酸化レベルと下流の STAT3 の活性化が低下することを発見した。

以上より、著者は、SHP-2 は IL-21 による JAK1 の活性化を正に制御し、その下流の ERK1/2 や STAT3 の活性化を介して細胞の増殖を誘導する可能性がある」と結論づけた。

本研究には重要な新知見が含まれており、こられの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、IL-21 シグナリングにおける SHP-2 の JAK1 活性制御のみならず、サイトカインによる免疫応答の調節機構の解明に重要な知見を与えるものと思われた。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1,200 字以内)