

## Mini Review

# サイトカインによる好中球のアポトーシス制御 IAPファミリーの役割

坂本恵利奈, 加藤隆幸, 羽藤文彦, 北川誠一

大阪市立大学大学院医学研究科細胞情報学

*Regulation of neutrophil apoptosis by cytokines: Role of IAP family*

Human neutrophils undergo spontaneous apoptosis, and spontaneous neutrophil apoptosis is delayed in the presence of various inflammatory cytokines, including G-CSF, GM-CSF, IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ . These cytokines exert the antiapoptotic effect on human neutrophils in a protein-synthesis dependent mechanism, indicating that certain antiapoptotic molecules are up-regulated by stimulation with these cytokines. Human neutrophils express Bcl-2 family (Mcl-1, A1 and Bcl-X<sub>L</sub>) and IAP (inhibitor of apoptosis) family (cIAP1, cIAP2, XIAP and survivin) members, both of which may be involved in cytokine-mediated anti-apoptotic effect. Among these molecules, cIAP2 is found to be selectively up-regulated by stimulation with G-CSF, IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  via activation of the JAK2/STAT3 pathway, and overexpression of cIAP2 is detected in a patient with chronic neutrophilic leukemia.

Rec.4/25/2005, Acc.8/22/2005, pp525-531

Erina Sakamoto, Takayuki Kato, Fumihiko Hato and Seiichi Kitagawa  
Department of Physiology, Osaka City University Medical School

**Key words** neutrophils, apoptosis, cIAP2, G-CSF, IFN

### はじめに

成熟好中球の寿命は短く, *in vitro* で培養すると自然にアポトーシスを起こして2~3日以内に死滅する。成人では1日に500~700億個の好中球が産生され, 同数がアポトーシスを起こして死滅している。好中球の産生と死滅のバランスは生体の恒常性を維持する上で極めて重要である。炎症に際して産生される様々なサイトカインは好中球に対して抗アポトーシス作用を示し, その生存を延長する。炎症性サイトカインの抗アポトーシス作用は生体防御能を増強させるばかりでなく, 炎症局所における組織障害を増強させることになる。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF), 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF), インターフェロン(IFN- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ などが好中球の生存を延長する。これらのサイトカインの抗アポ

トーシス作用に, Bcl-2ファミリーおよびIAP(inhibitor of apoptosis)ファミリー分子が関与していることが明らかになった。

### 好中球の生存維持には構成的な蛋白質合成が必要である

ヒト好中球を *in vitro* で培養すると自然にアポトーシスを起こす。自然に起こるアポトーシスは caspase-8,9 および3の活性化を伴っており, caspase 阻害剤によりアポトーシスは抑制される<sup>1-3)</sup>。したがって, 自然に起こる好中球のアポトーシスは caspase 依存性である。自然に起こるアポトーシスは cycloheximide または actinomycin D によって著しく促進される<sup>3)</sup>。このことは, 好中球の生存を維持するためには, 特定の蛋白質が構成的に合成されて

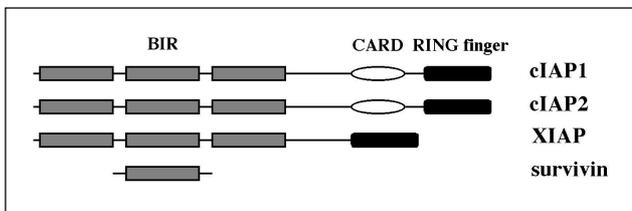


図1 好中球に発現しているIAPファミリー分子  
すべての分子にBIRドメインが存在する。CARDの機能は明らかではない。BIR; baculovirus IAP repeat, CARD; caspase recruitment domain

いることが必要であり、この蛋白質は抗アポトーシス作用を有する分子であると考えられる。

## 好中球に発現しているアポトーシス関連分子

好中球のアポトーシス制御はアポトーシス関連分子の発現・制御を介している可能性がある。好中球には、抗アポトーシス作用を有するBcl-2ファミリー分子として、Mcl-1, A1およびBcl-X<sub>L</sub>が発現している。Bcl-2の発現はみられない。これらの分子の半減期は比較的短く、またサイトカインによる制御を受ける。一方、アポトーシスを促進するBcl-2ファミリー分子として、Bax, Bad, Bid, BakおよびBikが発現している。これらの分子の多くはその半減期が比較的長く、サイトカインによる制御を受けない<sup>4)</sup>。我々は、IAPファミリー分子であるcellular IAP1(cIAP1), cIAP2およびX-linked IAP(XIAP)が、ヒト好中球に発現していることを明らかにした<sup>2)</sup>。さらに、IAPファミリー分子であるsurvivinも好中球に発現していることが明らかになった<sup>5)</sup>。

IAPはバキュロウイルスが感染した昆虫細胞の不死化因子として、バキュロウイルスゲノムに見い出され、その後、ヒトを含む様々な哺乳類の細胞で見い出された<sup>6)</sup>。ヒトでは8種類のIAP分子が見い出され、そのうち、XIAP, cIAP1, cIAP2およびsurvivinが好中球に発現している<sup>2,5)</sup>。これらの分子の特徴は、BIR(baculovirus IAP repeat)ドメインとRING fingerドメインを有することである(図1)。BIRドメインはIAP分子の抗アポトーシス作用に必須の領域である。一部の分子はこの領域でcaspaseに直接結合し、caspase活性を阻害する。RING fingerドメインは自身および特定の標的分子のコピキチン化と分解を促進することが示唆されている。

## 自然に起こる好中球のアポトーシス

アポトーシスを促進する蛋白質分子は好中球に比較的多量に存在し、その安定性も高い。一方、抗アポトーシス分子は比較的速やかに分解・代謝される。好中球に認め

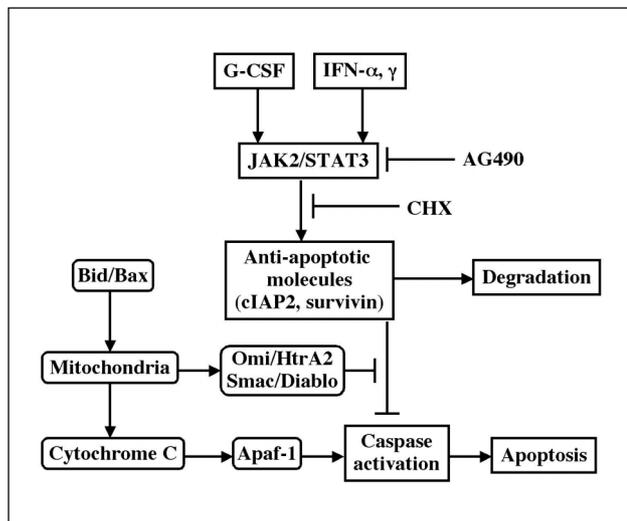


図2 好中球に対するG-CSF、IFN- $\alpha$  およびIFN- $\gamma$ の抗アポトーシス作用とIAP

G-CSF、IFN- $\alpha$  およびIFN- $\gamma$ はJAK2/STAT3を介してcIAP2を誘導することにより抗アポトーシス作用を示す。cIAP2はcaspase-3活性を阻害し、caspase-8の活性化を阻害する。G-CSFの抗アポトーシス作用においては、cIAP2に加えて、A1およびsurvivinの関与も知られている。ミトコンドリア由来のSmac/DiabloはcIAP2およびsurvivinに結合して、その作用を阻害する。ミトコンドリア由来のcytochrome CはApaf-1依存性にcaspaseを活性化する。CHX; cycloheximide

られる自然なアポトーシスは、アポトーシス促進分子の量的優位性とその安定性にあると考えられる。アポトーシスの初期にはBaxがミトコンドリアに結合し、ミトコンドリアの形態に変化が認められる。これらの変化はcaspaseの活性化を必要としない<sup>7)</sup>。したがって、特定の抗アポトーシス分子の減少に伴ってBaxがミトコンドリアに結合し、ミトコンドリアの外膜が障害されることによってアポトーシスが開始されると考えられる。ミトコンドリアの外膜の障害により、ミトコンドリアの中に含まれるアポトーシス促進因子、すなわち、Omi/HtrA2, Smac/Diabloおよびcytochrome Cが細胞質内に漏出する<sup>8)</sup>。Smac/DiabloはXIAP, cIAP1, cIAP2およびsurvivinに結合し、その作用を阻害することによってcaspaseの活性化を促進すると考えられている(図2)<sup>9)</sup>。好中球にはわずかのミトコンドリアしか存在せず、好中球の遊走や貪食・殺菌機能においてミトコンドリアはほとんどその役割を果たしていない。好中球においては、ごく微量のcytochrome CによってApaf-1依存性のcaspase活性化が生じることが示されている<sup>10)</sup>。これらの事実は、好中球におけるミトコンドリアの主な機能がアポトーシスの実行にあることを示唆

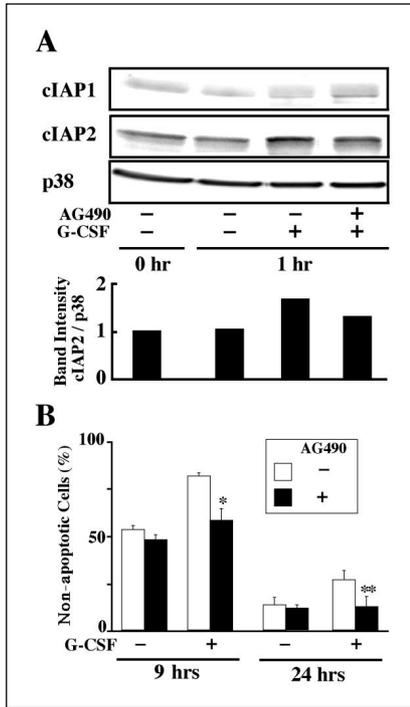


図3 G-CSFによるcIAP2蛋白質の発現誘導と抗アポトーシス作用 (A)好中球をG-CSF(50 ng/ml)存在下に1時間培養後,cIAP2蛋白質の発現を解析した.G-CSFによるcIAP2蛋白質の発現誘導はAG490(JAK2阻害剤)によって阻害された.(B)G-CSFは好中球のアポトーシスを有意に抑制し,この抗アポトーシス作用はAG490によって抑制された(\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ).アポトーシスに伴うDNAの断片化をフローサイトメーターで測定することにより,アポトーシスを起こしている細胞を同定した.

している.

### 蛋白質合成依存性および非依存性の抗アポトーシス作用

G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  および cyclic AMP (cAMP)はいずれも好中球に作用してその生存を延長する<sup>2,3,7,8,11,12</sup>.これらのサイトカインの抗アポトーシス作用は蛋白質合成に強く依存しており, cycloheximide によって著明に抑制される.一方, cAMPの抗アポトーシス作用は cycloheximide による影響を少ししか受けず,その作用は主として蛋白質合成非依存性と考えられる. cAMPは cAMP-dependent protein kinaseの活性化を介して抗アポトーシス作用を示すと考えられているが,その標的分子は不明である<sup>13</sup>. caspase 阻害剤の抗アポトーシス作用は cycloheximide の影響を全く受けない.これらの事実は,蛋白質合成依存性と非依存性の抗アポトーシス作用が存在することを示している<sup>3</sup>.

### G-CSFの抗アポトーシス作用

G-CSFは蛋白質合成依存性に抗アポトーシス作用を示す.G-CSF刺激により誘導される抗アポトーシス分子を探索すると, cIAP2 mRNAの発現が特異的に強く誘導され,また Mcl-1 mRNAの発現が軽度誘導されることが明らかになった<sup>2,3</sup>.これらの分子のmRNAの増加はRT-PCRばかりでなく real-time PCRでも確認された.また, cIAP2蛋白質

の発現増加は *in vitro*ばかりでなく *in vivo*においても観察された(図3).一方, Mcl-1蛋白質の明らかな発現増加は *in vitro*および *in vivo*において認められなかった. GM-CSF刺激ではcIAP2の発現誘導は認められず,この分子の誘導はG-CSFの作用に特徴的であった. cIAP2は caspase-3活性を阻害し, caspase-8の活性化を阻害することが示されている.これらの結果は, cIAP2蛋白質の発現誘導がG-CSFの抗アポトーシス作用に関連していることを示している<sup>2,3</sup>.また, survivinおよび A1もG-CSF刺激によって,その発現が誘導されると報告されている<sup>5</sup>. survivinは細胞周期特異的に発現する分子と考えられていたが,細胞分裂を行わない好中球においてもその発現が誘導される事実は興味深い.これまでに得られた結果は, G-CSFの抗アポトーシス作用にはcIAP2および survivinが主として関与しており, Mcl-1および A1も部分的に関与している可能性を示している.

G-CSF刺激を受けた好中球では, JAK2(Janus kinase 2)/STAT3(signal transducer and activator of transcription 3) MEK (mitogen-activated protein kinase [MAPK]/ERK [extracellular signal-regulated kinase] kinase)/ERK および PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)/Aktが活性化される<sup>2,12,14</sup>.G-CSF刺激により誘導されるSTAT3の活性化, cIAP2 mRNAおよび蛋白質の発現増加, および抗アポトーシス作用はいずれもJAK2阻害剤であるAG490によって阻害された(図3).これらの事実は, JAK2/STAT3を介して誘導される

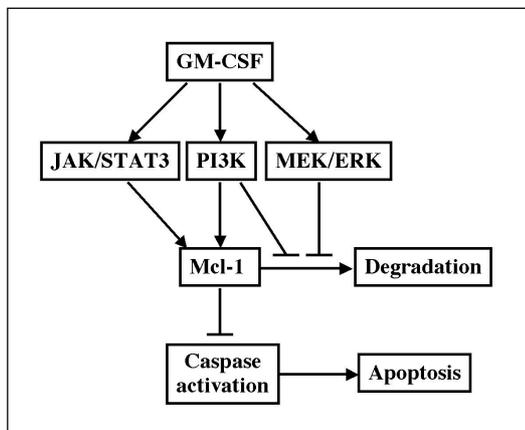


図4 好中球に対するGM-CSFの抗アポトーシス作用とMcl-1

GM-CSFはMcl-1の発現誘導とその安定化を介して抗アポトーシス作用を示す。Mcl-1の発現誘導にはJAK/STAT3とPI3Kが関与し、Mcl-1蛋白質の安定化にはPI3KとMEK/ERKが関与している。Mcl-1に加えてsurvivinの関与も知られている。

cIAP2蛋白質の増加が、好中球に対するG-CSFの抗アポトーシス作用に関与していることを示している(図2)<sup>2)</sup>。Maianskiらは、G-CSFがミトコンドリアへのBaxの結合を阻害し、ミトコンドリア依存性のcaspase-3活性化を阻害することによって抗アポトーシス作用を示すと報告している<sup>7)</sup>。Baxのミトコンドリアへの移行とcIAP2, survivinおよびA1との関連、並びにBaxのミトコンドリアへの移行の機序については明らかになっていない。興味深いことに、マウスの心筋細胞にもG-CSF受容体が発現しており、G-CSFが心筋細胞に直接作用してJAK2/STAT3を活性化し、その結果、Bcl-2およびBcl-X<sub>L</sub>が誘導されることによって、心筋細胞のアポトーシスが抑制されることが最近明らかにされた<sup>15)</sup>。心筋梗塞におけるG-CSFの心機能保護作用の一機序と考えられる。一方、MEK/ERKおよびPI3Kの活性化は、G-CSFの抗アポトーシス作用には関与せず、G-CSFによって誘導される形態変化やアクチンの再構築に関与していることを我々は明らかにしている<sup>12,16)</sup>。

## GM-CSFの抗アポトーシス作用

GM-CSFも蛋白質合成依存性に抗アポトーシス作用を示す(図4)。ヒト好中球をGM-CSFで刺激するとMcl-1およびsurvivinの発現が誘導される<sup>3,11)</sup>。また、GM-CSFはMcl-1蛋白質を安定化する<sup>17)</sup>。GM-CSFによるMcl-1の発現誘導にはPI3KとJAK/STAT3が関与しており、蛋白質の安定化にはPI3KとMEK/ERKが関与している<sup>11,17)</sup>。Mcl-1はミトコンドリアの障害を阻害し、またcaspaseの活性化を抑制することによって抗アポトーシス作用を示す。これまでに得られた結果は、GM-CSFの抗アポトーシス作用には、Mcl-1とsurvivinが主として関与していることを示している。GM-CSFは、G-CSFと同様、STAT3, STAT5, MEK/ERKおよびPI3K/Aktを活性化し、さらに、p38 MAPKも活性化する。しかし、その活性化の程度はG-CSFと

GM-CSFとは異なっている<sup>2,12,14)</sup>。活性化されるシグナル伝達系の量的および質的相違によって、G-CSFおよびGM-CSFの抗アポトーシス作用の機序に相違が生じると考えられる。

Mcl-1 mRNAおよび蛋白質は、慢性骨髄性白血病(CML)細胞において構造的に高発現している。CML細胞におけるMcl-1の高発現はBCR/ABLに依存しており、BCR/ABLの下流でMEK/ERKおよびSTAT5が関与している<sup>18)</sup>。さらに、Mcl-1はマウスの造血前駆細胞の生存に必須であると報告されている<sup>19)</sup>。

## IFN- およびIFN- の抗アポトーシス作用

IFNにはI型IFNとII型IFNがある。I型IFNにはIFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , およびIFN- $\omega$ が含まれる。これらのIFNは構造的にも関連があり、同一の受容体に結合する。一方、II型IFNに属する分子はIFN- $\gamma$ のみである。II型IFNはI型IFNとは構造的にも関連がなく、異なる受容体に結合する。IFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ も好中球の生存を蛋白質合成依存性に促進する<sup>20)</sup>。IFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ 刺激を受けた好中球ではSTAT3が強く活性化され、STAT1の弱い活性化が認められた。さらに、JAK2/STAT3の活性化を介してcIAP2を誘導した。また、これらの応答はAG490によって阻害された<sup>20)</sup>。これらの結果は、IFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ が、G-CSFと同様、JAK2/STAT3/cIAP2の経路を介して好中球の生存を促進していることを示している(図2)。

多くの細胞に対するIFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ の作用は、主としてSTAT1の活性化を介すると考えられている。一般に、STAT1の活性化は増殖抑制やアポトーシスの促進に関与し、その作用はcdk阻害因子であるp21やcaspaseの誘導を介している<sup>21)</sup>。一方、ノックアウトマウスを用いた研究から、STAT1非依存性の経路もIFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ の作用において重要な役割を果たしていることが示されて

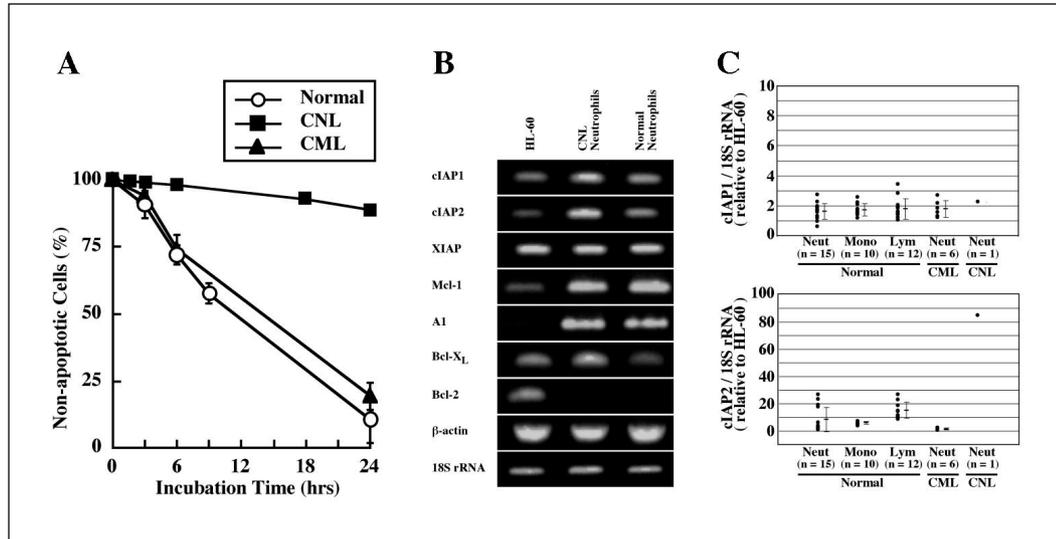


図5 慢性好中球性白血病の好中球に認められる生存の延長とcIAP2の過剰発現 (A)慢性好中球性白血病(CNL)では、好中球寿命の著明な延長が認められた。一方、慢性骨髄性白血病(CML)では、好中球の寿命は正常であった。(B)慢性好中球性白血病の好中球に発現しているアポトーシス関連遺伝子。白血病細胞株HL-60および正常好中球との対比で示した。半定量RT-PCRの結果を示す。(C)cIAP1およびcIAP2 mRNAの発現量をreal-time PCRで測定した。慢性好中球性白血病の好中球ではcIAP2 mRNAの過剰発現が認められた。正常好中球(Neut)、正常単球(Mono)、正常リンパ球(Lym)および慢性骨髄性白血病の好中球には同程度のcIAP2 mRNAが発現していた。cIAP1 mRNAの発現量は全ての細胞で同程度であった。

いる。ヒト好中球においては、IFN- $\alpha$  およびIFN- $\gamma$  によってSTAT3が優位に活性化され、STAT3の活性化が好中球の生存に関与することが明らかになった<sup>20)</sup>。多くの細胞において、STAT3の活性化が細胞の生存維持に関与することが示されており、またSTAT1とSTAT3の活性化のバランスが細胞の生死の運命を決定する可能性が示唆されている<sup>20, 22, 23)</sup>。

## 慢性好中球性白血病とIAP

慢性好中球性白血病は、成熟好中球の増加を特徴とする稀な疾患である。慢性好中球性白血病では、好中球寿命が著しく延長しており、cIAP2 mRNAの過剰発現が認められた(図5)<sup>2)</sup>。一方、慢性骨髄性白血病では、好中球の寿命およびcIAP2 mRNAの発現はともに正常であった。慢性好中球性白血病における成熟好中球増加の一因は、cIAP2の過剰発現による好中球寿命の延長にあると考えられる。慢性好中球性白血病においては、XIAPの分解・代謝が遅延することによって好中球寿命が延長する可能性も指摘されている<sup>24)</sup>。これらの事実は、特定の病態にIAPファミリー分子の発現異常が深く関与していることを示している。

## おわりに

IAPファミリー分子は発癌との関連で研究が進められてきた。興味深いことに、これらの分子が成熟好中球にも発現し、サイトカインによってその発現が制御されることが明らかになった。また、これらの分子の発現異常と白血病との関連も指摘されている。サイトカインによる好中球機能の活性化と好中球のアポトーシス制御は、慢性関節リウマチや急性肺障害など好中球依存性組織障害の病態にも深く関わっている。これらの制御機構の分子基盤を明らかにすることは、効果的な分子標的治療薬の開発を進める上で極めて重要である。

## 文献

- 1) Yamashita K, Takahashi A, Kobayashi S, Hirata H, Mesner PW Jr, Kaufmann SH, Yonehara S, Yamamoto K, Uchiyama T, Sasada M: Caspases mediate tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced neutrophil apoptosis and downregulation of reactive oxygen production. *Blood*, 93: 674-685, 1999.
- 2) Hasegawa T, Suzuki K, Sakamoto C, Ohta K, Nishiki S, Hino M, Tatsumi N, Kitagawa S: Expression of the inhibitor of apoptosis(IAP) family members in human neutrophils: up-regulation of cIAP2 by granulocyte colony-stimulating

- factor and overexpression of cIAP2 in chronic neutrophilic leukemia. *Blood*, 101: 1164-1171, 2003.
- 3) Sakamoto C, Suzuki K, Hato F, Akahori M, Hasegawa T, Hino M, Kitagawa S: Anti-apoptotic effect of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and cyclic AMP on human neutrophils: protein synthesis-dependent and protein synthesis-independent mechanisms and the role of Janus kinase-STAT pathway. *Int J Hematol*, 77: 60-70, 2003.
  - 4) Moulding DA, Akgul C, Derouet M, White MR, Edwards SW: BCL-2 family expression in human neutrophils during delayed and accelerated apoptosis. *J Leukoc Biol*, 70: 783-792, 2001.
  - 5) Altnauer F, Martinelli S, Yousefi S, Thurig C, Schmid I, Conway EM, Schoni MH, Vogt P, Mueller C, Fey MF, Zangemeister-Wittke U, Simon HU: Inflammation-associated cell cycle-independent block of apoptosis by survivin in terminally differentiated neutrophils. *J Exp Med*, 199: 1343-1354, 2004.
  - 6) Salvesen GS, Duckett CS: IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 36: 401-410, 2002.
  - 7) Maianski NA, Mul FP, van Buul JD, Roos D, Kuijpers TW: Granulocyte colony-stimulating factor inhibits the mitochondria-dependent activation of caspase-3 in neutrophils. *Blood*, 99: 672-679, 2002.
  - 8) Maianski NA, Roos D, Kuijpers TW: Bid truncation, Bid/Bax targeting to the mitochondria, and caspase activation associated with neutrophil apoptosis are inhibited by granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol*, 172: 7024-7030, 2004.
  - 9) Song Z, Yao X, Wu M: Direct interaction between survivin and Smac/DIABLO is essential for the anti-apoptotic activity of survivin during taxol-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 278: 23130-23140, 2003.
  - 10) Murphy BM, O'Neill AJ, Adrain C, Watson RW, Martin SJ: The apoptosome pathway to caspase activation in primary human neutrophils exhibits dramatically reduced requirements for cytochrome C. *J Exp Med*, 197: 625-632, 2003.
  - 11) Epling-Burnette PK, Zhong B, Bai F, Jiang K, Bailey RD, Garcia R, Jove R, Djeu JY, Loughran TP Jr, Wei S: Cooperative regulation of Mcl-1 by Janus kinase/STAT and phosphatidylinositol 3-kinase contribute to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-delayed apoptosis in human neutrophils. *J Immunol*, 166: 7486-7495, 2001.
  - 12) Kamata N, Kutsuna H, Hato F, Kato T, Oshitani N, Arakawa T, Kitagawa S: Activation of human neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and tumor necrosis factor  $\alpha$ : role of phosphatidylinositol 3-kinase. *Int J Hematol*, 80: 421-427, 2004.
  - 13) Krakstad C, Christensen AE, Doskeland SO: cAMP protects neutrophils against TNF- $\alpha$ -induced apoptosis by activation of cAMP-dependent protein kinase, independently of exchange protein directly activated by cAMP (Epac). *J Leukoc Biol*, 76: 641-647, 2004.
  - 14) Suzuki K, Hino M, Hato F, Tatsumi N, Kitagawa S: Cytokine-specific activation of distinct mitogen-activated protein kinase subtype cascades in human neutrophils stimulated by granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Blood*, 93: 341-349, 1999.
  - 15) Harada M, Qin Y, Takano H, Minamino T, Zou Y, Toko H, Ohtsuka M, Matsuura K, Sano M, Nishi J, Iwanaga K, Akazawa H, Kunieda T, Zhu W, Hasegawa H, Kunisada K, Nagai T, Nakaya H, Yamauchi-Takahara K, Komuro I: G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat Med*, 11: 305-311, 2005.
  - 16) Kutsuna H, Suzuki K, Kamata N, Kato T, Hato F, Mizuno K, Kobayashi H, Ishii M, Kitagawa S: Actin reorganization and morphological changes in human neutrophils stimulated by TNF, GM-CSF and G-CSF: the role of mitogen-activated protein kinases. *Am J Physiol Cell Physiol*, 286: C55-C64, 2004.
  - 17) Derouet M, Thomas L, Cross A, Moots RJ, Edwards SW: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor signaling and proteasome inhibition delay neutrophil apoptosis by increasing the stability of Mcl-1. *J Biol Chem*, 279: 26915-26921, 2004.
  - 18) Aichberger KJ, Mayerhofer M, Krauth MT, Skvara H, Florian S, Sonneck K, Akgul C, Derdak S, Pickl WF, Wacheck V, Selzer E, Monia BP, Moriggl R, Valent P, Sillaber C: Identification of mcl-1 as a BCR/ABL-dependent target in chronic myeloid leukemia (CML): evidence for cooperative antileukemic effects of imatinib and mcl-1 antisense oligonucleotides. *Blood*, 105: 3303-3311, 2005.
  - 19) Opferman JT, Iwasaki H, Ong CC, Suh H, Mizuno S, Akashi K, Korsmeyer SJ: Obligate role of anti-apoptotic MCL-1 in the survival of hematopoietic stem cells. *Science*, 307:

- 1101-1104, 2005.
- 20) Sakamoto E, Hato F, Kato T, Sakamoto C, Akahori M, Hino M, Kitagawa S: Type I and type II interferons delay human neutrophil apoptosis via activation of STAT3 and up-regulation of cellular inhibitor of apoptosis 2. *J Leukoc Biol*, 78: 301-309, 2005.
- 21) Bromberg J: Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest*, 109: 1139-1142, 2002.
- 22) Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M, Kothapalli R, Li Y, Wang JM, Yang-Yen HF, Karras J, Jove R, Loughran TPJr: Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest*, 107: 351-362, 2001.
- 23) Aoki Y, Feldman GM, Tosato G: Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma. *Blood*, 101: 1535-1542, 2003.
- 24) Kobayashi S, Yamashita K, Takeoka T, Ohtsuki T, Suzuki Y, Takahashi R, Yamamoto K, Kaufmann SH, Uchiyama T, Sasada M, Takahashi A: Calpain-mediated X-linked inhibitor of apoptosis degradation in neutrophil apoptosis and its impairment in chronic neutrophilic leukemia. *J Biol Chem*, 277: 33968-33977, 2002.