

The Rac activator D0CK2 regulates natural killer cell-mediated cytotoxicity in mice through the lytic synapse formation

坂井, 勇介

<https://hdl.handle.net/2324/1441122>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



論文審査の結果の要旨

ナチュラルキラー (NK) 細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対して強い細胞傷害活性を示し生体防御反応に非常に重要な細胞であるが、一方骨髄移植における拒絶反応にも関与している。NK 細胞の活性化は、標的細胞に発現するリガンドから伝達される活性化型シグナルと抑制型シグナルのバランスによって制御されている。NK 細胞が活性化されると、細胞接触面での NK 受容体の集積やアクチン細胞骨格の再構築（免疫シナプシスの形成）が誘導される。この免疫シナプシスの形成が誘因となり、細胞溶解性因子を含んだ顆粒が細胞接触面に移動し、標的細胞へと放出される。NK 細胞の細胞傷害活性には、低分子 GTPase の 1 つである Rac の活性化が関与するとされている。しかしながら、その詳細な役割および上流の調節因子は未だ不明のままであった。申請者は、新しいタイプの Rac GEF（グアニンヌクレオチド交換因子）である DOCK2 が NK 細胞の細胞傷害活性に重要な役割を果たすことを見出した。DOCK2 を欠損した NK 細胞は、標的細胞である腫瘍細胞株と正常に結合するにもかかわらず、活性化型 NK 受容体を介した細胞傷害活性が顕著に低下していた。さらに、MHC クラス I 欠損マウス由来の骨髄細胞をドナー細胞として用いた骨髄移植実験において、レシピエントを DOCK2 欠損マウスとした場合は拒絶反応が認められなかった。DOCK2 欠損 NK 細胞では、NKG2D 受容体を介した Rac の活性化は殆どおこらず、その結果、免疫シナプシスの形成も著しく傷害されていた。同様の結果は、DOCK2 阻害剤を用いて GEF 活性を特異的に阻害した場合にも得られた。以上より、申請者は、「DOCK2-Rac シグナルは、免疫シナプシスの形成を介して NK 細胞の細胞傷害活性を制御している」と結論づけた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。