

DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links Fc ϵ RI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation

小川, 嘉奈

<https://hdl.handle.net/2324/1470537>

出版情報：九州大学, 2014, 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）



(別紙様式2)

氏 名	小川 嘉奈			
論 文 名	DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	山崎 晶
	副 査	九州大学	教授	吉開 泰信
	副 査	九州大学	教授	原 寿郎

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

マスト細胞は、細胞内に分泌顆粒を有しており、これに含まれるケミカルメディエーターを細胞外部に放出することで、アナフィラキシーと呼ばれる重篤なアレルギー反応を惹起する。脱顆粒反応は、マスト細胞の表面に存在する、IgE 抗体の高親和性受容体である FcεRI が、抗原および IgE 抗体で架橋されることで誘導されるが、それには微少管のダイナミックな再構築が必要である。しかしながらこれまで、FcεRI 近位のシグナル伝達機構に関してよく解析されているものの、微少管動態を制御する遠位のシグナル経路については依然として不明な点が多い。本研究において私達は、低分子量 G タンパク質 Rac のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である DOCK5 が、マスト細胞の脱顆粒反応に重要な役割を演じていることを示す。私達は、DOCK5 欠損マウスが全身性および皮膚アナフィラキシーショックに抵抗性を示すことを見いだした。驚いたことに、DOCK5 が持つ RacGEF としての活性はマスト細胞の脱顆粒反応に必要ではなかった。代わり、DOCK5 は Nck2 や Akt と会合し、GSK3β のリン酸化と不活性化を制御することで、微少管動態をコントロールしており、これら分子との会合をブロックすると、微少管形成や脱顆粒反応が著しく障害された。以上より、DOCK5 はアダプターとして機能し、マスト細胞の脱顆粒反応に重要な微少管動態を制御していることが明らかとなった。

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論文の研究目的、方法、実験成績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質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。