

## DOCK2 and DOCK5 Act Additively in Neutrophils To Regulate Chemotaxis, Superoxide Production, and Extracellular Trap Formation

渡邊, 真裕紀

<https://hdl.handle.net/2324/1500555>

---

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）



氏 名： 渡邊 真裕紀

論 文 名：DOCK2 and DOCK5 Act Additively in Neutrophils To Regulate  
Chemotaxis, Superoxide Production, and Extracellular Trap  
Formation

(DOCK2 と DOCK5 は好中球の遊走、活性酸素産生、NET 形成を  
協調的に制御する)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

好中球は非常に運動性の高い白血球であり、病原細菌の侵入に対する初期の免疫反応において重要な役割を担っている。好中球は感染局所に素早く移動し、活性酸素を産生することにより病原細菌を殺傷する。好中球の遊走および活性酸素産生には低分子量 GTPase Rac の活性化が必要不可欠である。DOCK2 は新規グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) の 1 つであり、好中球における主要な Rac の制御分子である。しかしながら、DOCK2 単独欠損好中球では fMLF 刺激により誘導される Rac 活性化が完全には消失しないことから、他の Rac GEF がこの経路に関与している可能性が示唆される。私達はこの論文において、DOCK5 と DOCK2 が協調的に好中球の様々な細胞機能を制御していることを示す。私達は、fMLF および PMA 刺激により誘導される Rac 活性化が、DOCK2 と DOCK5 の両者を欠損するマウスにおいて、ほぼ完全に消失することを見出した。DOCK2/DOCK5 二重欠損マウスにおいて、 $\beta_2$  インテグリンを介した細胞接着は正常であるのに対して、細胞遊走および活性酸素産生は、著しく障害されていた。同様の結果は、ヒト好中球をこれら DOCK GEF の低分子阻害剤である CPYPP で処理した際にも得られた。さらに、私達は DOCK2 と DOCK5 が neutrophil extracellular trap (NET) の形成を制御していることを発見した。NET は血管炎症や自己免疫反応に関与していることが知られており、NET を介した炎症性疾患を制御する上で、DOCK2 と DOCK5 は格好の治療標的となり得ると期待される。

