

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）



(別紙様式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				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	吉開	泰信
	副 査	九州大学	教授	赤司	浩一
	副 査	九州大学	教授	山崎	晶

論 文 審 査 の 結 果 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。本論文において、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。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CPYP Pで処理した際にも得られた。さらに、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。

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、各調査員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ほぼ適切な解答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。