

## DOCK8 Protein Regulates Macrophage Migration through Cdc42 Protein Activation and LRAP35a Protein Interaction

白石, 暁

<https://hdl.handle.net/2324/1831400>

---

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	白石 暁				
論文名	DOCK8 Protein Regulates Macrophage Migration through Cdc42 Protein Activation and LRAP35a Protein Interaction				
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	園田	康平
	副査	九州大学	教授	須藤	信行

### 論文審査の結果の要旨

DOCK8はCdc42特異的なグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) であり、その変異はヒトにおいて複合型免疫不全症を惹起する。これまでの知見から、DOCK8が様々なサブセットの白血球の遊走や活性を制御していることが知られているが、その制御メカニズムの詳細は依然として不明である。本研究で、DOCK8が2次元環境下でのマクロファージの遊走に重要な役割を演じていることを見いだした。DOCK8を欠損したマクロファージにおいて、ケモカイン刺激で誘導される活性型Cdc42の総量は変わらなかったが、DOCK8欠損マクロファージに野生型および変異DOCK8発現させることで、DOCK8のGEF活性の重要性が明らかになった。DOCK8が、Cdc42のエフェクター分子であるmyotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase(MRCK)のアダプター分子であるLRAP35aと会合し、myosin II regulatory light chain(MLC2)のリン酸化を促進することが明らかになった。野生型のマクロファージにおいて、DOCK8とLRAP35aの相互作用をブロックすると、DOCK8欠損マクロファージと同様に、2次元環境下での遊走が障害された。以上の結果から、DOCK8がLRAP35aとの会合を介して、Cdc42の活性化とアクトミオシンの動態をリンクさせ、白血球の遊走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。