九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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)

氏　　名：白石　暁

論 文 名：DOCK8 Protein Regulates Macrophage Migration through Cdc42 Protein Activation and LRAP35a Protein Interaction
（DOCK8 は Cdc42 の活性と LRAP35a との会合を介してマクロファージの遊走を制御する）

区　　分：甲

論　文　内　容　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。私達は、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 を発現させることで、DOCK8 の GEF 活性の重要性が明らかになった。一方、LRAP35a は、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。私達は DOCK8 が LRAP35a と会合し、myosin II regulatory light chain (MLC2) のリン酸化を促進することを発見した。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、DCCK8 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。