

Rac活性化因子：DOCK2を介した抗体産生制御の解明

牛島, 美保

<http://hdl.handle.net/2324/1937177>

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



(別紙様式2)

氏名	牛島 美保			
論文名	The Rac Activator DOCK2 Mediates Plasma Cell Differentiation and IgG Antibody Production			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	新納 宏昭
	副査	九州大学	教授	馬場 義裕
	副査	九州大学	教授	須藤 信行

論文審査の結果の要旨

液性免疫応答は抗体産生によって特徴づけられる免疫反応であり、抗体産生に至る経路には、複雑な分子間および細胞間相互作用が関与している。その一つが B 細胞受容体(BCR)を介した抗原認識であり、その結果 B 細胞の活性化や形質細胞(PC)への分化が誘導される。これまでに、BCR を介した抗原認識に低分子量 GTP 結合タンパク質 Rac の活性化が関与していることが知られているが、その液性免疫応答における役割も上流の制御分子もわかっていない。DOCK2 は免疫細胞に発現する Rac 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)である。申請者らは、DOCK2 を欠損した B 細胞では、BCR を介した Rac の活性化がほぼ完全に消失し、その結果、標的細胞膜上の B 細胞の広がりや接触面における BCR マイクロクラスターの持続的形が障害されていることを見いだした。IL-4 および IL-5 の存在下で、野生型 B 細胞を抗 IgM F(ab)₂ 抗体を用いて *in vitro* で刺激すると、形質細胞への分化が観察される。しかしながら、DOCK2 を欠損した B 細胞では、この BCR を介した形質細胞への分化がひどく障害されていた。同様の結果は、特定の抗原に対する特異性を有する BCR を発現するように遺伝子操作した DOCK2 欠損 B 細胞を他のマウスに移入した後、当該抗原を投与した場合にも認められた。さらに、コンディショナルノックアウトマウスを作製することで、B 細胞における DOCK2 の発現が、抗原特異的な IgG 抗体産生を惹起するのに必要であることを見いだした。これらの結果は、DOCK2-Rac シグナルが、形質細胞の分化および IgG 抗体産生応答に重要な役割を演じていることを示している。

以上の成績はこの方面の研究に新たな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、実験結果などについて説明を求め、各調査委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。