

DOCK8 controls survival of group 3 innate lymphoid cells in the gut through Cdc42 activation

相原, 良亮

<https://hdl.handle.net/2324/4475049>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士（歯学）, 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)



KYUSHU UNIVERSITY

(様式 3)

氏 名 : 相原 良亮

論 文 名 : DOCK8 controls survival of group 3 innate lymphoid cells in the gut through Cdc42 activation

(DOCK8は腸管においてCdc42を介してグループ3自然リンパ球の生存を制御する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

自然リンパ球 (Innate lymphoid cells; ILCs) は組織の恒常性や炎症を制御するリンパ球系の細胞として、近年新たに同定された。ILC は、細胞表面マーカーや産生するサイトカインの種類により、3 つのサブセットに分類される。その中で、転写因子である ROR γ t を発現することで特徴付けられる ILC3 は、腸管での細菌への抵抗性や上皮の恒常性維持に重要な役割を担っている。これらの機能は、ILC3 が産生する IL-22 を介して発揮され、IL-22 は腸管上皮の修復や抗菌ペプチドの産生を誘導するサイトカインとして知られている。しかしながら、ILC3 の発生や機能を制御するメカニズムは、未だ不明な点が多い。DOCK8 は進化的に高度に保存された DOCK ファミリータンパク質の 1 つであり、新しいタイプのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)である。DOCK8 は DHR-2 ドメインを介して低分子量 G タンパク質である Cdc42 に特異的に結合することで GTP-GDP 交換反応を触媒することが知られており、DOCK8 の変異はヒトにおける免疫不全症と密接に関わっていることが明らかにされている。さらに近年、DOCK8 欠損マウス腸管内で、ILC3 が減少することが発見されたが、そのメカニズムは解明されていなかった。そこで、DOCK8 が細胞種特異的に作用しているかを明らかにするため、DOCK8 のコンディショナル KO マウスを作製し、そのマウスと ROR γ t-Cre マウスと交配させて、ILC3 の発生や分化に及ぼす影響を解析した。その結果、本コンディショナル KO マウスでも腸管内の ILC3 が減少することを明らかにした。次に ILC3 が DOCK8KO マウス腸管内で減少するメカニズムを解明するために ILC3 の増殖、分化、生存についてそれぞれ assay を行った。まず BrdU assay を用い、ILC3 の細胞増殖能を調べたが DOCK8KO マウスと野生型では差が見られなかった。次にマウス胎児の肝臓から単離した前駆細胞から ILC3 への分化実験を行ったところ増殖能と同様に差は見られなかった。ILC3 を野生型、DOCK8KO マウス小腸からそれぞれ単離して培養したところ、IL-7 の有無にかかわらず LC3 の生存能に差が見られ、DOCK8KO マウスの ILC3 が有意にアポトーシスを起こしやすいことがわかった。さらに DOCK8 が Cdc42

と結合する部位のみに変異を入れたマウスでも同様の結果が得られた。以上のことから DOCK8 は細胞特異的に作用し、Cdc42 を介して ILC3 の生存能を制御していることを明らかにした。

