

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)

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)			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	山下 喜久
	副査	九州大学	教授	中村 誠司
	副査	九州大学	教授	重村 憲徳

論文審査の結果の要旨

自然リンパ球 (ILCs) は、組織の恒常性や炎症を制御するリンパ球系細胞として近年同定されており、細胞表面マーカーや産生するサイトカインの種類によって ILC1～ ILC3 の3つのグループに分類されている。これらのグループ中でも、転写因子である ROR γ t を発現することを特徴とする ILC3 は、Interleukin (IL) -22 の産生を介して腸管の細菌への抵抗性や恒常性維持に重要な役割を果たしており、ILC3 の発達や機能は ROR γ t に依存していることが知られている。また、Cdc-42 の活性化因子である DOCK8 を欠損したマウスの腸管では ILC3 が減少することが報告されているが、そのメカニズムは不明である。本研究で、DOCK8 のコンディショナル Knock Out (KO) マウスを作製すると、やはり小腸粘膜固有層で ILC3 が減少していることが確認できた。そこで、DOCK8KO マウスの腸管内で ILC3 が減少するメカニズムを解明するため、BrdU 取り込み能で腸管の ILC3 の増殖能を評価したところ、野生型マウスとの差は認められなかった。さらに、マウス胎児の肝臓から単離した前駆細胞から ILC3 への分化能を調べても、野生型マウスとの差は認められなかった。一方で、DOCK8KO マウスから単離培養した ILC3 の生存能は、IL-7 の有無にかかわらず、野生型マウスから単離したものに比べて明らかに低下しており、有意にアポトーシスを起こし易いことが明らかとなった。同様の結果は、DOCK8 が Cdc42 に結合する部位に変異を挿入したマウスでも得られた。これらの結果から、DOCK8 が Cdc42 を介して ILC3 特異的にその生存能を制御していることが明らかとなった。

以上の結果は消化管における ILC3 の恒常的維持に DOCK8 分子が重要な役割を果たしていることを明らかにしており、博士(歯学)の学位の授与に相応しいと判定した。