

DOCK8 deficiency causes a skewing to type 2 immunity in the gut with expansion of group 2 innate lymphoid cells

松原, 圭佑

<https://hdl.handle.net/2324/7182370>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2021 The Authors



(別紙様式2)

氏 名	松原 圭佑			
論 文 名	DOCK8 deficiency causes a skewing to type 2 immunity in the gut with expansion of group 2 innate lymphoid cells			
論文調査委員	主 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	澤 新一郎
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	馬場 義裕
	副 査	九州大学	教授	新井 文用

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) は、Cdc42のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である。ヒトでは、DOCK8のホモ接合体または複合ヘテロ接合体欠失は、食物アレルギーを含む様々なアレルギー疾患を特徴とする複合免疫不全を引き起こす。Group2 innate lymphoid cells

(ILC2) は、インターロイキン (IL) -5とIL-13を産生することでアレルギー性炎症の発症に寄与しているが、DOCK8欠損症におけるILC2の役割については十分に検討されていない。申請者らは、マスサイトメトリー (CyTOF) を用いて、腸管免疫細胞の高次表現型解析を行い、DOCK8欠損マウスが、小腸においてILC2やその他の2型免疫に関連する免疫細胞の増加を示すことを見出した。さらに、DOCK8欠損マウスではIL-5とIL-13を産生する細胞が著しく増加し、その大部分はILC2と思われるLineage陰性細胞であった。免疫細胞でDOCK8の発現を選択的に欠失させると、腸管ILC2が増加した。また、DOCK8の触媒部位に変異があり、Cdc42を活性化できないDock8VAGRマウスでも腸管ILC2の増加が観察された。この結果より、DOCK8が腸管ILC2のネガティブレギュレーターとして、Cdc42の活性化を介してILC2の増加を抑制していること、そしてDOCK8を欠損させると腸管で2型免疫に偏ることが示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要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、実験成績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、博士 (医学) の学位に値すると認める。