琉球大学学術リポジトリ

Rap2bノックアウトマウスにおけるCD4^+T細胞のTh2分化障害

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学
	公開日: 2015-11-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 上地, 悠紀子, Uechi, Yukiko
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/32357

（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

Impaired Th2 differentiation of $CD4^+$ T cells from Rap2b knockout mice

（Rap2b ノックアウトマウスにおける $CD4^+$ T 細胞の Th2 分化障害）

氏　名 上地 悠紀子　印

論　文　要　旨

Rap1 と Rap2 は、Ras に類似した低分子量 G 蛋白質である。Rap1 は、インテグリンや ERK の制御を介して胚発生や血球系で重要な役割を担うことが、多くのノックアウト（KO）マウス解析により示されている。

一方、Rap2 の機能は不明であったが、Rap1 と異なり JNK の上流プロテインキナーゼ群を標的として制御することを、私共が最初に示した。本論文では、Rap2 についての初めての KO マウス解析を報告する。

Rap2 には Rap2a、Rap2b、Rap2c の 3 種類があるが、胚性致死の可能性を考慮して Cre-*lox*P システムを用い、シングルエキソン遺伝子である *Rap2b* 遺伝子のオープンリーディングフレーム全体を欠損可能なアレルを構築した。

CAG-Cre トランスジーンとの組み合わせで、全身で Rap2b の発現を欠く KO マウスをまず作成して解析した。しかし、Rap1 KO マウスとは

対照的に、Rap2b KO マウスの胚発生に異常は無く、各種血球系細胞の生成や分布も野生型（WT）マウスと大差無かった。

次に、JNK が $CD4^+$ T 細胞の Th1（IFNγ分泌細胞）分化に必要と報告されていることから、KO マウスと WT マウスの $CD4^+$ T 細胞を比較した。最初に、JNK などの MAPK の活性化様式について T 細胞受容体（TCR）急性刺激下で比較したが、差は認められなかった。また、Th1 分化誘導後の TCR 再刺激による IFNγ分泌量にも差が認められず、KO 細胞の Th1 分化は正常と考えられた。

これに対し、IL-4、IL-5、IL-13 などを分泌する Th2 細胞への分化について比較したところ、Th2 分化誘導後の TCR 再刺激によるこれらのサイトカインの分泌量が KO 細胞では WT 細胞に比較して半減しており、KO 細胞の Th2 分化障害が示唆された。

そこで、Th2 分化を $CD4^+$ T 細胞のサブポピュレーション別に解析したところ、主にナイー

ブ細胞からなる CD62L^{high} 細胞群に差はみられず、エフェクターメモリー細胞を含む CD62L^{low} 細胞群で KO 細胞の Th2 分化障害が認められた。この結果は、エフェクターメモリー細胞が CD4^{+} T 細胞全体の Th2 分化に重要であるとの従来からの知見と矛盾しない。

本研究で、私共は Rap2b が CD4^{+} T 細胞の Th2 分化に関与することを見出した。しかし、Th2 分化の障害は、Rap1 の各種 KO マウスのみならず、Rap1 と Rap2 の両方が不活化されたり過剰に活性化されるような、これまでのいかなる Rap 関連遺伝子改変マウスにおいても報告が無い。Rap2b による Th2 分化の制御機構については、今後更なる解析が必要である。