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

平成27年7月30日

(別紙様式第７号)

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	課程博 ＊　第　号 論文博	氏　名	上地　悠紀子
論文審査委員	審　査　日　平　成　27年　7月　30日		
	主査教授　田中勇悦　印		
	副査教授　岸本英博　印		
	副査教授　加留部謙之輔　印		

（　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 CD4$^+$ T 細胞の Th2 分化障害)

（論文審査結果の要旨）

1. 研究に至る背景と目的

Ras 類縁低分子量 G 蛋白質 Rap2a、Rap2b、Rap2c の機能は不明であったが、Ras や Rap2 と最も近縁の Rap1a、Rap1b と異なり、Rap2 が 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、著者らが最初に報告した。Rap1 は胚発生や造血系で重要な役割を担うことが、多くのノックアウト（KO）マウスを用いた解析により明らかにされている。本研究では、Rap2 の機能を明らかにする目的で、世界初の KO マウスを作製し、野生型マウスと比較検討した。

2. 研究内容

Rap1a や Rap1b KO マウスでは胚性致死が報告されているため、著者らは、先ず Cre-loxP システムによるコンディショナル KO アレルを構築した。そして、CAG-Cre トランスジーンを用いて全身で Rap2b の発現を欠く KO マウスを作成製したところ、胚発生に異常は無く、また各種血球系細胞の生成や比率も野生型マウスと大差無かった。次に、JNK が CD4$^+$ T 細胞の１型ヘルパー T 細胞 (Th1; IFN-γ 分泌細胞)への分化に必要と報告されていることから、Rap2b KO マウスと野生型(WT)マウスの CD4$^+$ T 細胞の応答性を比較した。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）の急性刺激下で比較したが、著明な差は認められなかった。また、Th1 分化誘導培養後の TCR 再刺激による IFN-γ 分泌量にも差が認められず、Rap2b KO マウスの CD4$^+$ T 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２型ヘルパー T 細胞（Th2）への分化について比較したところ、Th2 分化誘導培養後の TCR 再刺激によるこれらの Th2 サイトカインの分泌量が Rap2b KO 細胞では WT 細胞に比較して半減しており、Rap2b KO による Th2 分化障害が示唆された。さらに、Th2 分化応答を 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、CD62L^{low} 細胞群で Rap2b KO 細胞の Th2 分化障害が認められた。このような Rap2b KO マウスにおける Th2 分化の障害の観察は初めてであり、Rap1 の各種 KO マウスのみならず、Rap1 と Rap2 両方の不活化や過剰活性化が生じるような、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 がどのようメカニズムで Th2 分化の制御に機能しているかについては、次の研究課題である。

3. 研究の意義と学術的水準

本研究では、Rap2 の機能を明らかにする目的で世界初の Rap2　KO マウスを作製することに成功した。そしてこのマウスの解析により、Rap2 が免疫応答に関与するというデータを初め

て示唆したことのインパクトは大きく、学術的水準が高い論文である。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書きとすること。
　　2　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　3　＊印は記入しないこと。