





平成 29 年 6 月 5 日

学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報 告 番 号	12	氏 名	石原 沙耶花
論文審査担当者	(主 査)	木村 透	
	(副 査)	太田 安隆	
	(副 査)	岩渕 和也	
	(副 査)		
論 文 題 目 Rap1 の 2 つの機能が T 細胞の恒常性を維持し大腸炎の発症を抑制している			
【論文審査の要旨】 リンパ球は、血流を介して全身を循環しているが、高内皮細動脈からリンパ節内に移行することで、リンパ節内の樹状細胞により活性化を受けエフェクター細胞に分化する。また、腸管リンパ節で産生されたエフェクター T 細胞は、腸管の毛細血管を通過して、粘膜固有層に移行し、腸管免疫を制御している。これまでに、低分子型 G タンパク質である Rap1 が、高内皮細動脈での停止に重要であることは示されていたが、Rap1 による経血管内皮移動の接着カスケードの制御機構や、その病態における関与は明らかにされてこなかった。 石原沙耶花氏は、Rap1 ノックダウン細胞と遺伝子欠損マウスを用いて、Rap1 の活性化が、インテグリンと Filamin の結合を阻害することで、リンパ球の内皮細胞上での停止を起こすこと示した。また、従来、単なる不活性化型と考えられていた Rap1 の GDP 型が、LOK を介してリンパ球の Rolling を抑制していることも明らかにした。さらには、Rap1 欠損マウスでは、炎症性大腸炎や大腸の腫瘍が起こることを示した。 この研究は、Rap1 がリンパ球の接着と動態において果たす機能を、分子レベルと細胞レベルで詳細に解明しただけでなく、リンパ球動態の異常が大腸炎や大腸癌の発症につながることを示した研究であり、大きな意義を持つ。今後、Rap1 を介した接着経路を標的とした治療や創薬にも合点できる可能性を持っている。 この研究成果は、欧文の学術誌である <i>Nature Communications</i> 誌 (6:8982, 2015) に筆頭著者として発表している。以上のことから、石原沙耶花氏は、博士 (理学) の学位を取得するのに十分な研究業績と研究者としての資質を備えていると考えられる。			