

学 位 論 文 要 旨

平成 29 年 4 月 1 日

氏 名 石原 沙耶花



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

論文要旨

動的監視システムである免疫系では、リンパ球は血流を介して常に全身を循環し、高内皮細静脈（HEV）からリンパ節へと移行して抗原提示細胞を探索することで免疫監視を行っている。リンパ節内でリンパ球は抗原情報を得ることで活性化されエフェクター細胞へ分化し、炎症血管を介して炎症部位や感染局所へと移行することで免疫応答を開始する。特に腸内細菌からの刺激を常時受ける腸管リンパ節で生成されるエフェクター細胞は、後毛細管静脈を介して腸管粘膜固有層内に移行し、腸管粘膜の免疫寛容や恒常性維持に重要な役割を果たしている。抗原を受け取らなかったリンパ球は血流に戻り、再度リンパ節へ移動するという再循環を繰り返すことで、リンパ節の細胞数を一定に保ち恒常性を維持している。このようにリンパ球の生体内移動は免疫系において重要な役割を担っているが、その制御機構については不明な点も多い。低分子量Gタンパク質であるRap1は、ケモカイン刺激によって迅速にGDP結合型からGTP結合型の活性型へと変化し、インテグリンLFA-1を活性化し、HEV上でのリンパ球の停止を引き起こすことが知られているが、経血管内皮移動におけるRap1の役割は完全には解明されていない。そこで本研究は、Rap1によるリンパ球の経血管内皮移動における接着カスケードの制御機構と、T細胞特異的な*Rap1a*と*Rap1b*のノックアウトマウスを用いて*in vivo*におけるRap1の役割を検討した。

その結果、T細胞の接着カスケードにおいて、Rap1-GDPがPNAd, P-selectin, MAdCAM-1を介した血管内皮細胞上でのローリングを、'Tether' と呼ばれる膜突起物の形成を阻害することで抑制していることを見出した。すなわち、T細胞特異的にRap1を欠損したマウスでは、T細胞のL-selectin/PNAd

【理学研究科】

依存的なローリングは増加するが、LFA-1の活性化が低下するため、LFA-1/ICAM-1依存的なリンパ節へのホーミングは低下し、リンパ節のT細胞数は10%以下に減少していた。このため、リンパ節では恒常性を維持するためにリンパ球の増殖 (Homeostatic proliferation) が起こり、自己反応性のエフェクターT細胞 (T_H17 , T_H1 細胞) が増加した。特に、腸管リンパ節では腸内細菌を抗原とするエフェクターT細胞が多数生成され、Rap1欠損によって $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1依存的なローリングが増加するため、エフェクターT細胞の大腸粘膜固有層へのホーミングはむしろ亢進し、腫瘍を伴う大腸炎が自然発症した。Rap1-GDPはLOK (Lymphocyte-oriented kinase) と結合し、LOKのリン酸化活性を上昇させ、アクチン細胞骨格と細胞膜を架橋する働きを持つERM (ezrin-radixin-moesin) タンパクをリン酸化することで、細胞膜の張力を増加させ、Tether形成を抑制し、ローリングを抑制していた。

一方、Rap1はケモカイン刺激によって数秒以内に細胞膜上で活性化されRap1-GTPとなり、LFA-1の抑制分子として機能する細胞骨格系タンパク質であるFilaminと結合することで、LFA-1の β_2 鎖とFilaminの会合を低下させ、LFA-1活性化をもたらし、HEV上でのリンパ球の停止に寄与することがわかった。以上のことから、Rap1-GDP及びRap1-GTPによるT細胞の生体内移動の制御は、大腸炎の発症の抑制に重要であることが明らかとなった。