

(西暦)2020 年 2 月 12 日

学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報 告 番 号	甲 第 1315 号	氏 名	桃井 康行
論文審査担当者	(主 査)	太田 安隆	
	(副 査)	江島 耕二	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)		印
論 文 題 目	免疫監視機構に重要な Rap1GEF の同定とその制御機構		

【論文審査の要旨】

桃井康行氏は、2014 年 3 月に関西学院大学理工学部生命科学科を卒業後、同大学院理工学研究科博士前期課程に進学、2016 年 3 月に修了した。同年 4 月に北里大学大学院理学研究科博士後期課程に進学し、現在まで免疫学分野で、リンパ球の遊走制御機構に関する研究に従事している。

リンパ球は、CXCL12 などのケモカイン刺激を受けると細胞内情報伝達系を介して、末梢リンパ節へホーミングを誘導するインテグリンである LFA-1 を活性化する。先行研究で、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rap1 は、ケモカインによって活性化され、LFA-1 依存的な HEV の遊出に必要不可欠であることが示されている。Rap-1 は、細胞内で分子スイッチとして働いており、細胞内には Rap-1 の GTP-結合型、GDP-結合型を調節する因子が多数存在する。GEF は、GTP-結合型の活性化構造を増強する因子であり、動物細胞で多数の GEF が同定されているが、どの GEF がケモカインの下流で Rap-1 を活性化し、またどのようなメカニズムで Rap-1 を活性化するのか不明な点が多かった。




桃井康行氏は、Rap-1 GEF のうち RA-GEF (1/2)に注目し、リンパ球においてケモカインの刺激は、フォスファチジン酸(PA)の合成を誘導し、産生された PA との結合を介して RA-GEF が細胞膜に誘導されることを示した。また、RA-GEF が PA と直接結合することを示し、RA-GEF は 919-967 アミノ酸を介して PA 依存的に細胞膜へ局在化されることを示した。さらに、RA-GEF と PA の結合がリンパ球の遊走に必要なことを明らかにした。また、RA-GEF は T 細胞において、ケモカインによって Rap1 を活性化する主要な GEF であることを明らかにした。

主要な研究成果は、学術雑誌の欧文論文 Biochemical and Biophysical Research Communication に筆頭著者として発表しており、申請者は博士（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兼ね備えていると考えられる。

(西暦) 2020 年 2 月 12 日

最 終 試 験 結 果 報 告 書

【理学研究科】

報告番号	甲 第 1315 号	氏 名	桃井 康行
論文審査担当者	(主 査)	太田 安隆	
	(副 査)	江島 耕二	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)		印
成 績 (合・否)	合		
<p>【試験結果の要旨】</p> <p>申請者は、2020 年 2 月 10 日の学位論文の公開発表会において、「免疫監視機構に重要な Rap1GEF の同定とその制御機構」と題して、下記の 3 項目からなる口頭発表を行った。</p> <p>(1) RA-GEFs と PA の結合は LFA-1/ICAM-1 依存的な遊走に必要不可欠である。</p> <p>(2) RA-GEFs は、ケモカイン刺激後 PA 依存的に細胞膜へ移行する。</p> <p>(3) T細胞 において、RA-GEFs は、ケモカイン刺激によって Rap1 を活性化させる主要な GEF である。</p> <p>上記の発表に対して、下記の項目に関する質問があった。</p> <p>(1) RA-GEF の細胞膜への移行のメカニズムについて</p> <p>(2) RA-GEF1 と RA-GEF2 の機能分担について</p> <p>(3) RA-GEF とインテグリンとの関係について</p> <p>(4) T細胞における PLD の活性と LFA1 の機能との関係について</p> <p>(5) RA-GEF における PA 結合モチーフの有無について</p> <p>(6) RA-GEF を活性化させるケモカインの種類と特異性について</p> <p>(7) ケモカイン刺激による PA 産生と細胞の極性化の関連について</p> <p>これらの質問に対して申請者は概ね的確に回答しており、最終試験は合格と判定する。</p>			