




(西暦) 2021 年 2 月 12 日

学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報告番号	第 号	氏 名	佐藤 健
論文審査担当者	(主 査)	木村 透	
	(副 査)	森川 裕子	
	(副 査)	江島 耕二	
	(副 査)		印
論文題目	Rap1 によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性制御		

【論文審査の要旨】

低分子型 G タンパク質である Rap1 を T 細胞特異的に欠損したマウスでは、エフェクター T 細胞が大腸粘膜固有層に過剰に浸潤することで、大腸炎を発症する。リンパ球は、インテグリン $\alpha_4\beta_7$ を介して、腸管の毛細血管内皮細胞に発現する MAdCAM-1 に結合することで、腸管粘膜固有層に浸潤する。しかし、Rap1 が、エフェクター T 細胞上のインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の MAdCAM-1 への接着活性を制御するメカニズムは不明であった。

佐藤健氏は、インテグリン $\alpha_4\beta_7$ の低親和性型から高親和性型への構造変化をモニターする系を構築した。まず、 β_7 鎖の特定の部位に PA タグを挿入することで、抗 PA 抗体により活性化型 β_7 を検出できる系を構築した。さらに、活性化型インテグリン $\alpha_4\beta_7$ を認識するモノクローナル抗体を作製した。これら独自の実験系を駆使することで、佐藤氏は、GDP 結合型の Rap1 はインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化を抑制すること、逆に GTP 結合型の Rap1 はインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化を促進することを明らかにした。




この研究は、Rap1 によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の接着活性の制御が、炎症性腸疾患に大きく関与することを、分子レベル、細胞レベルで詳細に解明した研究であり、大きな意義を持つ。佐藤氏が作製したシステムを用いて、インテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化構造を阻害する化合物などのスクリーニングが可能となり、特許を出願した。この研究の成果は、大腸炎への治療や創薬の研究にも発展できる可能性がある。

この研究成果は、欧文の学術誌である *Scientific Reports* 誌 (10:13221, 2020) に、佐藤氏が筆頭著者として発表している。以上のことから、佐藤健氏は、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。

(西暦) 2021 年 2 月 12 日

最終試験結果報告書

【理学研究科】

報告番号	第 号	氏 名	佐藤 健
論文審査担当者	(主 査)	木村 透	
	(副 査)	森川 裕子	
	(副 査)	江島 耕二	
	(副 査)		印
成績 (合・否)	合		

【試験結果の要旨】

佐藤健氏は、2021 年 2 月 12 日 (金) に開催された学位論文の公開発表会において、「Rap1 によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性制御」と題して、下記の 2 項目からなる口頭発表を行った。

- 1、活性化型インテグリン $\alpha_4\beta_7$ をモニターする系を構築した (β_7 鎖への PA タグ挿入によるモニター系、抗活性化型インテグリン・モノクローナル抗体の作製)。
- 2、GDP 結合型の Rap1 はインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化を抑制するが、逆に GTP 結合型の Rap1 はインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化を促進する。

上記の発表に対して、下記の項目に関する質問があった。

- ・ GDP 結合型の Rap1 によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の抑制のメカニズム、
- ・ GTP 結合型の Rap1 によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の活性化のメカニズム
- ・ インテグリン $\alpha_4\beta_7$ の構造変化 (intermediate affinity, high affinity) の生理学的意義
- ・ β_7 やケモカイン受容体の発現量
- ・ Mn^{2+} によるインテグリン $\alpha_4\beta_7$ の構造変化と inside-out signal による構造変化の相違点および共通点
- ・ Tallin, Fillamin との関連
- ・ ヒトの炎症性腸疾患における創薬や治療への展開 など

口頭発表、質問に対する回答は、概ね良好であった。学位申請論文も的確に書かれている。また、上記の研究内容は、欧文の学術誌 *Scientific Reports* 誌 (10:13221, 2020) において既に発表されている。以上から、最終試験は合格と判定した。