

京都大学	博士（医科学）	氏 名	片山 敬章
論文題目	Rap signaling is crucial for the competence of IL-7 response and the development of B-lineage cells (R a p シグナルは I L - 7 応答と B 細胞分化に重要である)		
(論文内容の要旨)			
細胞内低分子量 G タンパク質である RapGTP アーゼは少なくとも 5 つの高い相同性を持つファミリーを形成している。これまでに、Rap シグナルの機能的な研究はいくつか報告されているが、これらの遺伝子ファミリーの機能的な重複性に関してほとんど解析されていない。この研究では、すべての Rap シグナルを抑制するドミナントネガティブ変異体 (Rap1A17) を B 細胞系特異的に発現するトランスジェニック (mb.1-Rap1A1 7) マウスを作製し、生体内での B 細胞の分化や機能において、Rap シグナルの必要性を明らかにした。 B 細胞特異的に Rap シグナルを抑制した mb.1-Rap1A17 マウスでは骨髄のプレ B 細胞数が顕著に減少しており、結果として未熟 B 細胞、成熟 B 細胞そして末梢濾胞性 B 細胞数の減少が認められた。この減少した骨髄内プレ B 細胞は IL-7 に対する生存率と増殖能が低下しており、十分な IL-7 応答に必要な c-myc と E2A の発現量が低下していた。プレ B 細胞は c-myc の発現量を戻すことにより、IL-7 応答の回復を示した。 一方、末梢に残存している濾胞性 B 細胞では抗原刺激による増殖能や胚中心形成能は正常であった。これらのことから、Rap シグナルは IL-7 反応に必要であり、B 細胞系列の分化に重要な役割をしていることが明らかとなった。			

（論文審査の結果の要旨） 細胞内低分子量 G タンパク質である RapGTP アーゼは少なくとも 5 つの高い相同性を持つファミリーを形成している。これまでに、Rap シグナルの機能的な研究はいくつか報告させているが、これらファミリーメンバー間の機能的な重複性に関してほとんど解析されていない。この研究では、すべての Rap シグナルを抑制するドミナントネガティブ変異体 (Rap1A17) を B 細胞系特異的に発現するトランスジェニック (mb.1-Rap1A1 7) マウスを作製し、生体内での B 細胞の分化や機能において Rap シグナルの必要性を検討した。 B 細胞特異的に Rap シグナルを抑制した mb.1-Rap1A17 マウスでは骨髄のプレ B 細胞数が顕著に減少しており、結果として未熟 B 細胞、成熟 B 細胞そして末梢濾胞性 B 細胞数の減少が認められた。この減少した骨髄内プレ B 細胞は IL-7 に対する生存率と増殖能が低下しており、十分な IL-7 応答に必要な c-myc と E2A の発現量が低下していた。プレ B 細胞は c-myc の発現量を戻すことにより、IL-7 応答の回復を示した。一方、末梢に残存している濾胞性 B 細胞では抗原刺激による増殖能や胚中心形成能は正常であった。これらのことから、Rap シグナルは IL-7 応答に必要であり、細胞の分化に重要な役割をしていることが明らかとなった。以上の研究は、B リンパ球における Rap シグナルの果たす役割を明らかにし、生理的な B リンパ球の分化や機能の解明のみならず、これらの破綻が原因とされる白血病や自己免疫疾患などの病態解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医科学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 2 1 年 1 0 月 1 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			