

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 岸本磨由子

論 文 題 目

RHOF PROMOTES MURINE MARGINAL ZONE  
B CELL DEVELOPMENT

(RhoFはマウスの濾胞辺縁帯B細胞の分化を  
促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

岡 鋼 一



名古屋大学教授

委 員

磯 部 健 一



名古屋大学教授

委 員

小 島 努 二



名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁



## 論文審査の結果の要旨

RhoA、Rac1、Cdc42などのRhoファミリーGTPaseは生体内で普遍的に発現しており、細胞接着、細胞骨格形成、遊走、細胞周期、細胞死、転写調節など多くの生命現象において分子スイッチとして働いている。糸状仮足(filopodia)は細胞の極性、遊走、血管新生、貪食、軸索形成等に重要な役割を果たしている。RhoFは脊椎動物以降の主に造血系、神経系細胞に発現するGTPaseであり、Cdc42を介さない長いfilopodia形成を制御している。RhoA、Rac1、Cdc42のB細胞分化における役割は解明されているが、RhoFはリンパ組織に発現しているものの、RhoFのB細胞分化における役割は不明である。




本研究では全身性に*RhoF*遺伝子を欠失させた遺伝子組み換えマウスを作製し、RhoFのB細胞分化への関与を解析した。その結果、RhoF欠失マウスでは濾胞辺縁帯(marginal zone、MZ)B細胞が減少していることが判明した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. RhoFは脊椎動物以降に発現し、大脳、小脳、胸腺、脾臓、骨髄、血液細胞、膀胱に臓器特異的に発現している。脳神経系では胎児脳でのRhoF発現はあるがどの発生段階で発現するのかわからない。免疫、造血系細胞の場合、RhoFはBリンパ芽球、B細胞に発現しており、ProB細胞やPreB細胞での発現は不明である。好中球、単球、マクロファージではどの分化段階でもRhoFは一貫して低発現である。
2. RhoFはGTP結合状態で活性化する。RhoFのGDP、GTP結合状態への移行はGEF、GAP、GDIにより制御されている。GEFはGTPによるGDPの置換を引き起こす。GAPはGTPaseの内因性の加水分解を誘起する。GDIはRhoFからのGDPの分離を阻害することでRhoFを非活性状態に保つ。
3. MZ B細胞はマクロファージ、樹状細胞や好中球に呈示された抗原や補体に結合した微生物との相互作用で形質芽細胞に分化し、IgMを産生し、クラススイッチすることでIgGやIgAも産生する。MZ B細胞はT細胞非依存性に自然免疫を引き起こすだけでなく、T細胞依存性に反応することで獲得免疫にも関与する。マウスの場合、MZ B細胞はBCRとTLRの両者を発現することで、低親和性の抗体を大量に作るとともに、自己反応性のB細胞の活性化による免疫応答を抑え、免疫寛容に関与する。
4. ヒトのB細胞リンパ腫ではRhoFの発現量が正常Bリンパ球よりも増えているという報告がある。RhoFは臓器特異的に発現し、全身性にノックアウトすることでMZ B細胞の減少を起こすがMZ B細胞の免疫応答には関与しないことより、RhoFを分子標的とすることで免疫抑制を起こさずにB細胞リンパ腫細胞が減少する可能性があり、B細胞リンパ腫の新たな分子標的治療薬として応用することができる可能性がある。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	岸本 磨由子
試験担当者	主査	吉川 研一郎  小島 啓 		
	指導教授	清井 仁 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RhoFの発達段階、全身臓器における発現パターンについて</li> <li>2. RhoFの活性化状態の調節について</li> <li>3. MZB細胞の免疫における役割について</li> <li>4. 悪性腫瘍におけるRhoFの役割と分子生物学的知見について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				