

Title	A TRIF-GEFH1-RhoB pathway is involved in the surface expression of MHC class II in dendritic cells that is critical for CD4 T-cell activation
Author(s)	加門, 北斗
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47212
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	加 門 北 斗
博士の専攻分野の名称	博 士 (生命機能学)
学 位 記 番 号	第 2 1 3 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	A TRIF-GEFH1-RhoB pathway is involved in the surface expression of MHC class II in dendritic cells that is critical for CD4+ T-cell activation (樹状細胞活性化時における TRIF-GEF-H1-RhoB パスウェイを介した MHC Class2 (CI1) 小胞の輸送調節機構)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平野 俊夫 (副査) 教 授 宮坂 昌之 教 授 米田 悦啓

論 文 内 容 の 要 旨

Dendritic cells (DC) play a central role in immune responses by presenting antigenic peptides to CD4+ T cells through MHCII molecules. Here, we demonstrate a TRIF-GEFH1-RhoB pathway is involved in MHCII surface expression on DC. We show the TRIF (TIR domain-containing adapter inducing IFN)- but not the myeloid differentiation factor 88 (MyD88)-dependent pathway of lipopolysaccharide (LPS)-signaling in DC is crucial for the MHCII surface expression, followed by CD4+ T-cell activation. LPS increased the activity of RhoB, but not of RhoA, Cdc42, or Rac1/2 in a manner dependent on LPS-TRIF- but not LPS-Myd88-signaling. RhoB colocalized with MHCII+ lysosomes in DC. A dominant-negative (DN) form of RhoB (DN-RhoB) or RhoB's RNAi in DC inhibited the LPS-induced MHCII surface expression. Moreover, we found GEFH1 associated with RhoB, and DN-GEFH1 or GEFH1's RNAi suppressed the LPS-mediated RhoB activation and MHCII surface expression. DN-RhoB attenuated the DC's CD4+ T-cell stimulatory activity. Thus, our results provide a molecular mechanism relating how the MHCII surface expression is regulated during the maturation stage of DC. The activation of GEFH1-RhoB through the TRIF-dependent pathway of LPS in DC might be a critical target for controlling the activation of CD4+ T cells.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

樹状細胞は極めて高い抗原提示能を示し、ヘルパーT細胞およびキラーT細胞への増殖活性を誘導する。樹状細胞の抗原提示分子：MHC ClassIIによるヘルパーT細胞への抗原提示は外来抗原に対する生体防御はもちろん、免疫寛容の誘導においても最も重要な機構の一つである。申請者は樹状細胞が外来抗原由来分子、LPSによって活性化される際のMHC ClassIIの発現上昇が、TLR4-TRIF-GEFH1-RhoBを介したシグナル伝達経路によるアクチン細胞骨格の

再構成によって惹起される事を明らかにし、またこのシグナル伝達経路を介した樹状細胞の成熟化が CD4 陽性ヘルパーT 細胞の活性化に重要な役割を果たしている事を示唆した。以上の結果は樹状細胞と CD4 陽性 T 細胞の反応性の制御機構、獲得免疫応答の理解に有用な知見を提供した。(本論文の業績は、学位授与に値すると考える。)