



Title	Endothelial semaphorin 6D controls immune responses under cold stress through regulation of sympathetic innervation
Author(s)	水野, 裕美子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105294
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	水野 裕美子
論文題名 Title	Endothelial semaphorin 6D controls immune responses under cold stress through regulation of sympathetic innervation (血管内皮のセマフォリン6Dは交感神経分布制御を介して寒冷環境下の免疫応答を調節する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 免疫反応はさまざまな環境因子の影響を受け、温度も重要な位置づけを占める。寒冷環境では感染防御機能の低下や自己免疫疾患・アレルギー症状の悪化が知られているが、その機構は不明な点が多い。寒冷環境では交感神経が活性化することが知られており、交感神経分布を調節する神経ガイダンス因子セマフォリン6D (Sema6D) に注目して、温度変化による免疫応答制御機構の解明を試みた。 〔方法(Methods)〕 野生型マウスおよびSema6D欠損マウス (<i>Sema6d</i>^{-/-})、ならびに細胞種特異的ノックアウトマウス (血管内皮細胞、神経細胞、ミクログリア特異的) を作製した。これらのマウスを室温 (22℃) または寒冷環境 (10℃) で飼育し、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導し、病態や免疫応答を対照群と比較評価した。 〔成績(Results)〕 室温条件下では、野生型マウスと <i>Sema6d</i>^{-/-} マウスのEAE進行は同程度であった。一方、寒冷曝露下では <i>Sema6d</i>^{-/-} マウスにおいて発症遅延と疾患重症度の軽減を認め、中枢神経系への炎症細胞浸潤と脱髄が減少した。EAE病態に関連する細胞種特異的ノックアウトマウスの解析を行うと、神経細胞特異的またはミクログリア特異的 <i>Sema6d</i>^{-/-} マウスでは、室温下でも寒冷下でも病態は対照群と同様に誘導された。一方で、血管内皮細胞特異的 <i>Sema6d</i>^{-/-} マウス (<i>Sema6d</i>^{VEcad}) では全身性ノックアウトマウスと同様に、寒冷下でEAEの発症遅延や病態の軽減が認められたことから、血管内皮細胞のSema6Dが温度依存性免疫制御の中心的役割を担うことが明らかになった。寒冷下の <i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスでは、リンパ節における抗原特異的CD4陽性T細胞の割合が低下し、MOG再刺激時の炎症性サイトカイン産生が減弱していた。さらに、MOG特異的CD4陽性T細胞の養子移入実験では <i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスでの病態減弱が消失したことから、寒冷下でのリンパ節における適切なT細胞プライミングには、血管内皮細胞のSema6Dが必要であることが示された。Sema6D欠損による血管の評価を行うと、<i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスの血管ネットワークは正常に形成されていたが、リンパ節の血管周囲の交感神経線維密度は対照と比較して増加していた。過剰な交感神経分布の機能的意義を評価すると、<i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスで寒冷下特異的に血圧の上昇や脾臓中のノルエピネフリン量の増加を認めた。寒冷下の <i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスのリンパ節では、低酸素誘導因子の発現増加、細胞ストレス応答関連遺伝子の亢進が観察され、過剰な交感神経活性化が組織微小環境に代謝的ストレスを引き起こすことが明らかになった。6-OHDAによる末梢交感神経の化学的除去により、<i>Sema6d</i>^{VEcad} マウスにおける寒冷下でのEAE病態減弱や発症遅延が消失した。これらの結果から、Sema6D欠損による過剰な交感神経支配は、血管収縮の亢進と組織低酸素を引き起こし、リンパ節におけるT細胞プライミングを障害することで、寒冷下で特異的にEAE重症度を軽減することが明らかになった。 〔総括(Conclusion)〕 本研究は、血管内皮細胞のSema6Dがリンパ組織における適切な交感神経分布を制御し、寒冷環境下での局所微小環境と免疫応答の維持に必要であることを示した。これらの知見は、神経血管相互作用を介した環境温度依存性免疫制御の新たな分子機構を明らかにし、自己免疫疾患の環境要因による病態修飾メカニズムの理解に貢献すると期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 水野 裕美子				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	藤 本 孝	署名
	副 査	大阪大学教授	藤 本 孝	署名
	副 査	大阪大学特任教授	橘 崎 雅 司	署名

論文審査の結果の要旨

本研究は、寒冷環境下における自己免疫疾患の病態制御機構を、神経ガイダンス分子セマフォリン6D (Sema6D) と交感神経系の相互作用に着目して解明した。多発性硬化症モデルマウスを用いた実験により、寒冷曝露下ではSema6D欠損マウスで疾患の発症遅延と重症度軽減が認められた。細胞種特異的ノックアウトマウスの解析から、血管内皮細胞のSema6Dが温度依存性免疫制御の中心的役割を担うことが判明した。Sema6D欠損によりリンパ節血管周囲の交感神経線維密度が増加し、寒冷下で過剰な交感神経活性化が生じた結果、血管収縮と組織低酸素が惹起され、T細胞プライミングが障害されることで病態が軽減した。本研究は神経血管相互作用を介した環境温度依存性免疫制御の新たな分子機構を明らかにし、自己免疫疾患の環境要因による病態修飾メカニズムの理解に重要な貢献をなすものであり、博士(医学)の学位授与に値する。