

Title	Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- $\beta$ in EAE
Author(s)	甲田, 亨
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34275">https://hdl.handle.net/11094/34275</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	甲 田 亨
論文題名 Title	Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- $\beta$ in EAE (Sema4AはEAEにおけるIFN- $\beta$ の治療効果を阻害する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は再発と寛解を繰り返す中枢神経の炎症性脱髄疾患である。現在、IFN-<math>\beta</math>はMS治療における第一選択薬として使用されているが、約1/3でIFN-<math>\beta</math>治療抵抗性の患者が存在する。セマホリンは元々神経軸索ガイダンス因子として同定された分子であるが、近年免疫動態にも影響を及ぼすことがわかり免疫セマホリンと呼ばれている。我々は以前、MS患者の血清でクラスIVセマホリンであるSema4が上昇しており、さらにSema4A高値MS患者はIFN-<math>\beta</math>治療抵抗性であることを報告した。今回、我々はMSモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)マウスを用いてSema4AとIFN-<math>\beta</math>治療抵抗性との相関について検討を行った。</p> <p>〔方法(Methods)〕</p> <p>C57BL/6マウスに対しMOG<sub>35-55</sub>ペプチド200<math>\mu</math>gを完全フロイトアジュバントとともに免疫し、百日咳毒素を腹腔内投与することでEAEの誘導を行った。EAEマウスは①Control群、②IFN-<math>\beta</math>治療群、③Sema4A投与群、④IFN-<math>\beta</math>治療 + Sema4A投与群の4群に分け解析を行った。IFN-<math>\beta</math>治療はIFN-<math>\beta</math>1bを免疫後0日目から10日目まで10,000単位を1日おきに腹腔内投与した。Sema4A投与はリコンビナントSema4A-Fcを免疫後0、1、3、5、7、9、10日目に20<math>\mu</math>g静脈内投与を行った。各群のマウスの所属リンパ節からCD4<sup>+</sup>T細胞を採取し、MOG特異的サイトカイン産生を測定した。また、マウス脳微小血管内皮細胞株であるbEnd.3 cell lineに対しSema4A、IFN-<math>\beta</math>もしくはその両方で刺激し接着分子であるICAM-1、VCAM-1の発現をRT-PCRで検討し、さらに同様の刺激下bEnd.3 cell1の上に蛍光で標識したT細胞をのせ、T細胞の内皮への接着についても検討した。</p> <p>〔成績(Results)〕</p> <p>Control群と比べSema4A単独投与群では症状の差はみられず、IFN-<math>\beta</math>単独治療群では症状の改善を認めたが、IFN-<math>\beta</math>治療+Sema4A投与群ではIFN-<math>\beta</math>の治療効果が消失した。病理組織学的検討でも臨床症状と同様にIFN-<math>\beta</math>単独治療では脊髄への炎症細胞浸潤は減少するがSema4Aを投与することでその効果は打ち消された。末梢でのT細胞の反応性についてもIFN-<math>\beta</math>治療群ではTh1、Th17の分化が抑制されるが、Sema4A投与下ではその効果が打ち消されることが明らかとなった。またSema4Aは内皮細胞のICAM-1やVCAM-1の発現を増加させ、T細胞の内皮への接着を促進させることも明らかとなった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>Sema4AはMSの動物モデルであるEAEにおいてもIFN-<math>\beta</math>の治療効果を阻害することが明らかとなった。この結果はSema4A高値MS患者がIFN-<math>\beta</math>治療抵抗性を示すというヒトでの研究結果を裏付けるものである。また、Sema4AがIFN-<math>\beta</math>治療下でもT細胞のTh1、Th17分化促進することやSema4Aが血管内皮のICAM-1、VCAM-1の発現を増強しT細胞の血管内皮への接着を亢進することが機序の一部として考えられた。今後、フィンゴリモド等のIFN-<math>\beta</math>以外の疾患修飾薬に対してもSema4Aの影響を検証してゆくことが重要である。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 甲田 亨	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 望月秀樹
	副 査 大阪大学教授 朝野和典
	副 査 大阪大学教授 竹田潔
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本研究は再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) において Sema4A が IFN-<math>\beta</math> 治療抵抗性と相関があることを動物実験において明らかにした研究である。</p> <p>RRMS においては IFN-<math>\beta</math> が治療の第一選択薬であるが一部の患者は治療抵抗性であり、その治療効果を予測する有効なバイオマーカーは存在しない。先行研究で RRMS 患者の一部で Sema4A が著明高値を示し、しかもこの高値群の多くは IFN-<math>\beta</math> 治療抵抗性の傾向であることは報告しているが、今回、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いて Sema4A と IFN-<math>\beta</math> 治療抵抗性の相関について検証した。EAE は IFN-<math>\beta</math> 治療により軽症化したが、リコンビナント Sema4A を投与すると IFN-<math>\beta</math> 治療効果が打ち消された。この機序として Sema4A が IFN-<math>\beta</math> 治療下でも Th1、Th17 の分化を促進し、T 細胞の内皮への接着を促進することが考えられた。</p> <p>本研究は Sema4A が RRMS において IFN-<math>\beta</math> 治療の効果予測バイオマーカーとなり得ることを裏付けるものである。以上より審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>	