



| | |
|--------------|--|
| Title | Plexin-A4 negatively regulates T lymphocyte responses |
| Author(s) | 山本, みどり |
| Citation | 大阪大学, 2008, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/48898 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

| | |
|------------|---|
| 氏名 | 山本みどり |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 21830 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 20 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻 |
| 学位論文名 | Plexin-A4 negatively regulates T lymphocyte responses (Plexin-A4 は T 細胞の免疫応答を負に制御する) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 菊谷 仁 (副査) 教授 荒瀬 尚 教授 竹田 潔 |

論文内容の要旨

〔目的〕

セマフォリンファミリーは発生過程において神経軸索の方向性を決定するガイダンス因子として同定された分子群であるが、近年免疫応答の制御においても重要な役割を担っていることが明らかになっている。セマフォリンの受容体についてはこれまでに *plexin* や *neuropilin* ファミリーに属する分子群が報告されている。分泌型のⅢ型セマフォリンが *neuropilin* に結合すると受容体複合体を形成する *plexin-A* がそのシグナルを伝える。*Plexin-A* サブファミリーに属する *plexin-A4* は、*neuropilin-1* と結合し *Sema3A* のシグナルを伝えることによって神経軸索の化学反発を誘導する。実際、*plexin-A4* 欠損マウスでは末梢感覚神経や交感神経、海馬苔状繊維等の神経の投射パターンに異常をきたすことが報告されている。しかし生体内の免疫系における *plexin-A4* の機能は不明であった。そこで *plexin-A4* 欠損マウスを用いて *plexin-A4* の免疫系における機能解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

マウスの種々の組織における *plexin-A4* の発現を RT-PCR にて検討すると、脾臓を含む多くの組織で発現を認めた。種々の免疫細胞における発現を定量 RT-PCR にて検討すると、樹状細胞やマクロファージ及び T 細胞に多く発現していたが、一方 B 細胞や NK 細胞における発現は非常に少なかった。これらのことから、*plexin-A4* が免疫系において何らかの機能を有している可能性が示唆された。

Plexin-A4 の T 細胞活性化における機能を検討するため、*plexin-A4* 欠損マウスに KLH を免疫し、5 日後所属リンパ節から単離した $CD4^+$ T 細胞を *in vitro* にて KLH で再刺激すると、野生型マウス由来 $CD4^+$ T 細胞に比べ増殖応答の亢進及び $IFN-\gamma$ 、IL-4 産生の増加が認められた。また、*plexin-A4* 欠損マウスに myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 由来のペプチドを免疫することにより、ヒトの多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) を誘導すると、野生型マウスに比べ症状が憎悪し脊髄への細胞浸潤の増加が認められた。MOG 特異的 T 細胞分化における *plexin-A4* の寄与を明らかにするため、*plexin-A4* 欠損マウスに MOG を免疫し、10 日後所属リンパ節から単離した $CD4^+$ T 細胞を *in vitro* にて MOG で再刺激すると、野生型マウス由来 $CD4^+$ T 細胞に比べ増殖応答の亢進と $IFN-\gamma$ 、IL-17 産生の増加を認めた。これら

の結果より、plexin-A4 は正常の免疫応答だけでなく自己免疫反応にも関与していることが明らかとなった。

次に *plexin-A4* 欠損 T 細胞の活性化の亢進の機序を明らかにするため、*in vitro* における T 細胞増殖を検討した。*plexin-A4* 欠損 T 細胞を抗 CD3/CD28 抗体、又は異系マウス由来の樹状細胞で刺激すると、野生型 T 細胞に比べ著明な増殖応答の亢進が見られた。さらに、*plexin-A4* 欠損樹状細胞の異系マウス由来の CD4⁺ T 細胞に対する活性化能もまた、野生型樹状細胞に比べ若干亢進していた。これらの結果より、T 細胞と樹状細胞における *plexin-A4* の欠損は共に T 細胞活性化の亢進に寄与するが、T 細胞における *plexin-A4* 欠損の方がより重要であることが示唆された。

最後に、免疫系において *plexin-A4* の活性を担うリガンドについて、神経系同様 *Sema3A* がその作用を担っているのか検討を行った。Ⅲ型セマフォリンのシグナルが障害されたマウス（Ⅲ型セマフォリンとの結合部位を変異させた変異型 *neuropilin-1* ノックインマウス、或るいは *Sema3A* 欠損マウス）由来の T 細胞を用いて、抗 CD3 抗体又は異系マウス由来の樹状細胞で刺激すると、野生型 T 細胞に比べ増殖応答の亢進を認めた。これらの結果より、*plexin-A4* は *Sema3A* 等のⅢ型セマフォリンのシグナルを伝達することによって、T 細胞の免疫応答を負に制御している可能性が示唆された。

〔総括〕

Plexin-A4 は生体内において T 細胞の免疫応答を負に制御していることが明らかとなり、その活性は *Sema3A* を含めたⅢ型セマフォリンのシグナルを伝達することによって担われている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

従来神経ガイダンス因子として知られてきたセマフォリンファミリーとその受容体であるプレキシンファミリーが、近年免疫系においても重要な機能を担っていることが明らかになりつつある。本論文において、申請者はセマフォリン受容体の一つである *plexin-A4* が T 細胞や樹状細胞などの免疫細胞に発現していることを見出すとともに、*plexin-A4* が生体内において T 細胞依存性の免疫応答を負に制御していることを明らかにした。また *plexin-A4* は正常の免疫応答のみならず、実験的自己免疫性脳脊髄炎といった自己免疫反応の制御にも関与することを明らかにした。さらに、*plexin-A4* による T 細胞の免疫応答の制御は、神経系同様 *Sema3A* を含めたⅢ型セマフォリンのシグナルを伝達することにより担われている可能性を示した。以上のことから、申請者の研究は *plexin-A4* が免疫応答の制御に関与していることを示したのみならず、T 細胞における負の制御因子としての機能を明らかにしたものであり、学位の授与に値すると考えられる。