



Title	Semaphorin 7A initiates T-cell -mediated inflammatory responses through $\alpha 1\beta 1$ integrin
Author(s)	鈴木, 一博
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/48905
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	すずき かずひろ 鈴 木 一 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 1 5 5 8 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 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	Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through $\alpha 1 \beta 1$ integrin (セマフォリン 7A は $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンを介して T 細胞による炎症反応を惹起する)
論文審査委員	(主査) 教授 菊谷 仁 (副査) 教授 竹田 潔 教授 荒瀬 尚

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

セマフォリンファミリーは、発生過程での神経成長円錐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、免疫応答の制御にも深く関与していることが近年明らかになっている。Semaphorin 7A (Sema7A) は CD108 としても知られ、セマフォリンファミリーの中では唯一の glycosylphosphatidylinositol (GPI) 結合型タンパクである。これまでに、Sema7A が $\beta 1$ インテグリンを介して神経軸索の伸長を促進することが知られている。しかし、インテグリンは α サブユニットと β サブユニットから成るヘテロ 2 量体であり、 $\beta 1$ インテグリンと共に Sema7A 受容体を構成する α サブユニットは同定されていなかった。一方、免疫系における Sema7A の機能に関しては、Sema7A がヒトの単球からの炎症性サイトカインの産生を誘導することが報告されているが、生体内の免疫応答における Sema7A の機能は不明であった。そこで申請者は、Sema7A 受容体の同定を含め、Sema7A の免疫系における機能解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

申請者はまず、インテグリンとの相互作用に着目して単球、マクロファージにおける Sema7A 受容体の同定を試みた。固相化したリコンビナント Sema7A タンパクに対する単球の接着、およびリコンビナント Sema7A タンパクによって誘導される単球のサイトカイン産生において、抗インテグリン中和抗体の阻害作用を検討したところ、抗 $\beta 1$ インテグリン抗体に加えて、抗 $\alpha 1$ インテグリン抗体によっても Sema7A の活性が阻害された。さらに、 $\alpha 1$ インテグリン欠損マウス由来のマクロファージが Sema7A に対して低反応性を示したことから、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンが Sema7A の機能的な受容体であることが明らかになった。

次に申請者は、Sema7A 欠損マウスを用いて生体内の免疫応答における Sema7A の役割について検討した。Sema7A が活性化 T 細胞上に発現することから、T 細胞依存性の免疫応答を解析するための実験系として、接触性皮膚炎の動物モデルである接触性過敏反応、および多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎を用いた。すると Sema7A 欠損マウスは、これらの免疫応答の不全を呈した。T 細胞依存性の免疫応答は、抗原特異的な T 細胞の活

性化、炎症誘発部位への T 細胞の移動、およびそれに続く局所での炎症反応の誘導という 3 つの段階から成り立っている。そこで接触性過敏反応の実験系を用いて、これらの各段階における Sema7A の関与を検討したところ、Sema7A 欠損マウスにおける抗原特異的な T 細胞の産生、および炎症部位への T 細胞の移動はいずれも正常であった。一方、抗原で感作された T 細胞を炎症誘発部位の皮下に直接移入した場合、Sema7A 欠損 T 細胞によって誘導される接触性過敏反応は、野生型 T 細胞を移入した場合に比べて極めて軽度であった。このことから、活性化 T 細胞上に発現する Sema7A は、局所での炎症反応の誘導に関与していることが示唆された。

炎症反応が誘導されるには、その部位においてマクロファージが T 細胞によって活性化される必要がある。活性化された Sema7A 欠損 T 細胞とマクロファージの共培養を行ったところ、野生型 T 細胞を用いた場合に比べて、マクロファージからの炎症性サイトカインの産生が大幅に低下した。さらに、活性化 T 細胞とマクロファージが相互作用する際に、T 細胞上の Sema7A とマクロファージ上の $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンが共に両細胞間の接触面に局在することが見出された。したがって、Sema7A と $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンは T 細胞とマクロファージ間の免疫シナプスの構成要素であり、Sema7A は免疫シナプスを介してマクロファージを活性化すると考えられた。

[総括]

以上のことから、Sema7A は活性化 T 細胞上に発現するエフェクター分子であり、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンを介してマクロファージを活性化することによって、局所での炎症反応を促進することが明らかになった。自己免疫疾患を含む慢性炎症性疾患の臨床症状の多くは、末梢組織における過剰な炎症反応によるものであり、今後これらの免疫疾患において Sema7A を標的とした治療法の開発が期待される。また、これまで $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンは細胞外マトリクスタンパクの 1 つであるコラーゲンの受容体として、炎症細胞を炎症部位に引き留めておく「^{いかり}錨」の役割を果たしていると考えられてきたが、本研究によって $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンが Sema7A の受容体としても機能していることが示され、インテグリンを介した新たな免疫制御機構が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本論文において、申請者はセマフォリン分子 Sema7A の受容体の同定を含めた免疫系における機能解析を行った。申請者は活性化 T 細胞上に発現する Sema7A が $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンを介して単球・マクロファージからの炎症性サイトカインの産生を誘導することを見出すとともに、T 細胞上の Sema7A とマクロファージ上の $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンが両細胞間に形成される免疫シナプスの構成要素であることを示した。さらに、Sema7A 欠損マウスを用いた解析によって、Sema7A が接触性過敏反応や実験的自己免疫性脳脊髄炎といった T 細胞依存性の免疫応答において末梢組織での炎症反応の誘導に関与していることを明らかにした。以上のことから、申請者の研究は Sema7A が自己免疫疾患を含む炎症性疾患の治療標的となり得ることを示しただけでなく、インテグリンを介した新たな免疫制御機構を明らかにしたものであり、学位の授与に値するものと考えられる。