



Title	Semaphorin 7A initiates T-cell -mediated inflammatory responses through $\alpha 1\beta 1$ integrin
Author(s)	鈴木, 一博
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48905
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、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

氏名	鈴木一博
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21558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細胞の产生、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。活性化した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产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「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产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。