



Title	Sema4A-deficiency results in enhanced allergic inflammation
Author(s)	森鼻, 哲生
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49938
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	もり 森 鼻 哲 生
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Sema4A-deficiency results in enhanced allergic inflammation (セマフォリン 4A の欠損によりアレルギー性炎症が増悪する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菊谷 仁 (副査) 教 授 平野 俊夫 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元来神経軸索のガイダンス因子として同定された分子群であるが、近年免疫系における重要性が明らかとなってきた。我々は、クラスIVセマフォリンに属する Sema4A が免疫系において抗原提示細胞や Th1 細胞に高発現し T 細胞の活性化に寄与するとともに、Th1 細胞分化に重要な役割を果たしていることを報告している。実際、Sema4A 欠損マウスでは Th1 細胞分化が阻害され Th2 型免疫応答が亢進することを確認している。アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎は Th2 型免疫応答を主体とする亜急性、慢性のアレルギー性疾患である。近年先進国を中心として罹患数の増加が報告されており、免疫学的アプローチにより疾患の発症メカニズムに迫り、効果的な治療法を開発することが必要である。本研究において、遺伝子改変を行った Sema4A 欠損マウスを用い、アトピー様皮膚炎の自然発症を観察した。さらにアトピー様皮膚炎およびアレルギー性鼻炎の発症モデルを用いて、Sema4A のアレルギー性炎症への関与を検討した。

〔方法ならび成績〕

BALB/c 背景の Sema4A 欠損マウスは高齢になるとアトピー様皮膚炎を自然発症し、Th2 優位の免疫応答を示した。マウスにハプテンを頻回投与する皮膚炎発症モデルを用いると、Sema4A 欠損マウスは野生型マウスに比べて Th2 優位の免疫応答を示し誘発皮膚炎への易感受性が認められた。STAT6 欠損マウスを用いた解析から、Sema4A 欠損マウスでの皮膚炎への感受性は STAT6 依存的であると判明した。さらに OVA の免疫および誘発による鼻炎モデルでの検討では、Sema4A 欠損マウスは野生型マウスに比べて鼻炎症状の悪化を認めた。

〔総括〕

以上の結果より、アレルギー性炎症において Sema4A が Th1/Th2 制御に関与すること、Sema4A がアレルギー性疾患に対する治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

セマフォリンファミリーは神経軸索のガイダンス因子として同定されたが近年免疫系における重要性が明らかとなっている。我々は、Sema4Aが免疫系において抗原提示細胞やTh1細胞に高発現しTh1の分化に重要なことを報告している。アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎、喘息はTh2型免疫応答を主体とする亜急性、慢性のアレルギー性疾患である。本研究において我々はSema4A欠損マウスでのアトピー様皮膚炎の自然発症を観察した。皮膚炎および鼻炎のマウス発症モデルを用いたところ、Sema4A欠損マウスは野生型に比べてTh2優位の免疫応答を示し、アレルギー性炎症の増悪が認められた。さらにSTAT6欠損マウスを用いた解析から、Sema4A欠損マウスでの皮膚炎への易感受性はSTAT6依存的であると判明した。

以上の結果より、Sema4AがTh1/Th2 制御に関与しアレルギー性炎症の誘発に抑制的に作用すること、Sema4Aがアレルギー性疾患に対する治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

以上の内容の論文は学位に値すると考える。