



Title	Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production : pathogenic and therapeutic implications
Author(s)	吉田, 祐志
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53915
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉田 祐志
論文題名 Title	Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production: pathogenic and therapeutic implications (セマフォリン4Dは炎症性サイトカインを誘導し、関節リウマチの増悪に関与する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 セマフォリン4Dの関節リウマチに対する働きを明らかにする。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々は、まず可溶性セマフォリン4Dの血清、関節液中の濃度をELISAで測定し、続いて末梢血単核球の発現やmRNAの転写量を測定した。関節リウマチの滑膜のセマフォリン4Dの免疫染色も行った。可溶性セマフォリン4Dの産生に関してはTHP-1細胞をADAMTS4と共培養して観察した。セマフォリン4D阻害実験としてマウスのコラーゲン誘導性関節炎モデルにセマフォリン4D抗体を投与した。 可溶性セマフォリン4Dは関節リウマチの血清、関節液中でコントロールと比較し、有意に上昇していた。また組織染色においてもセマフォリン4Dは関節リウマチ患者滑膜においてリンパ球浸潤部位において陽性であった。可溶性セマフォリン4Dを、関節リウマチ患者の単核球とin vivoで共培養させることにより、IL6, TNFαといった炎症性サイトカインの産生が強く誘導された。IL6やTNFαは関節リウマチの中心的病態を担っているため、炎症性サイトカイン誘導作用により可溶性セマフォリンが関節リウマチの増悪に関与している可能性が示唆された。また可溶性セマフォリン4Dは、膜表面のセマフォリン4Dが蛋白分解酵素により切り出しをうけることにより産生されるが、関節リウマチ患者の末梢血単核球表面においてセマフォリン4Dの発現が低下していること、ADAMTS4と共培養することにより、培養液上清中の可溶性セマフォリン4Dが増加すること、ADAMTS4は関節リウマチ患者において関節液、血清で上昇していることより、関節リウマチにて上昇するADAMTS4により、可溶性セマフォリン4Dの産生が亢進していることが考えられた。最後にセマフォリン4D阻害が治療ターゲットになりうるかを確認するために、マウスのコラーゲン誘導性関節炎モデルにセマフォリン4D抗体の投与を行ったところ、抗体投与群で有意に関節炎スコアが低下し、組織上も炎症細胞浸潤、骨破壊が抑制されていた。 〔総括(Conclusion)〕 セマフォリン4Dは、関節リウマチの炎症の増悪に関与しており、またセマフォリン阻害療法は関節リウマチの治療ターゲットになりうることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉田 祐志

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 熊ノ御 淳
	副 査	大阪大学教授 荒瀬 尚
	副 査	大阪大学教授 吉川 秀樹

論文審査の結果の要旨

著者は、臨床検体を用いて関節リウマチにおいて可溶性セマフォリン4Dが上昇していることを示し、それがさらに単核球を用いた実験で、IL-6やTNF α を誘導することを示した。

本結果は、セマフォリンが関節リウマチに関与していることを示す重要な知見である。筆者らはさらに、可溶性セマフォリンの産生源についても検討を行い、T細胞、B細胞、単球などの免疫細胞からADAMTS4という蛋白切断酵素によって産生されるという新規のメカニズムも明らかにしている。またマウスのコラーゲン誘発関節炎における抗体阻害実験によってセマフォリン4D抗体の投与により関節炎が著明に改善することから、治療効果になりうることを示し、Rheumatologyにおけるトップジャーナルの一つであるArthritis and Rheumatology誌への採択、日本リウマチ学会国際ワークショップ賞受賞など内外から高い評価を受けている。

以上の論文より、筆頭著者の高い独創性、実験技術、論理的思考力は十分に示されており、学位論文に値する。