

|              |                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | mTORC signaling through the SEMA4A-Plexin B2 axis is required for optimal activation and differentiation of CD8+ T cells.                                                                                                       |
| Author(s)    | 伊藤, 大介                                                                                                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 2015, 博士論文                                                                                                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/53928">https://hdl.handle.net/11094/53928</a>                                                                                                                                             |
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> 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<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 伊藤 大介                                                                                                                                                                                                            |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | mTORC signaling through the SEMA4A-Plexin B2 axis is required for optimal activation and differentiation of CD8 <sup>+</sup> T cells.<br>(SEMA4A—Plexin B2 を介した mTORC シグナルが CD8 <sup>+</sup> T 細胞の分化と活性化に必要である。) |
| 論文内容の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
| 〔目 的(Purpose)〕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>セマフォリンは、神経ガイダンス因子の代表分子として知られている。神経系以外にも、現在では器官形成、血管形成や悪性腫瘍の浸潤など神経以外の様々な学術領域での活性が報告されてきている。さらに免疫系においても重要な機能を有することが明らかになっている。今回着目した SEMA4A は、樹状細胞では T 細胞のプライミングに関与し、一方で CD4 陽性 T 細胞においては Th1 細胞の促進に関与することが分かっている。また、最近では制御性 T 細胞の安定性の関与も報告されている。しかし、SEMA4A を含むセマフォリンファミリーの CD8 陽性 T 細胞における役割は明らかになっていない。既報 (<i>Nat Immunol.</i> 14: 404-412) の報告によると、細胞内感染をおこす <i>Listeria</i> をマウスに感染させたあとの CD8 陽性 T 細胞の DNA マイクロアレイの解析結果から、セマフォリンファミリーの中では SEMA4A が同定された。このなかで、SEMA4A の最初から発現があり、一過性に発現が落ちるものの、その後発現が上昇する発現パターンから、CD8T 細胞の Naive, late effector, memory の機能に関与している可能性が示唆された。これらのことから、今回 Sema4A の CD8 陽性 T 細胞における役割を解析した。</p>                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>C57BL/6Jマウスの脾臓由来のCD8陽性T細胞におけるSEMA4Aの発現を確認したところ、TCR刺激に伴い、一過性に発現が低下するものの、その後上昇する発現パターンを示していた。さらにSEMA4A欠損マウス由来のCD8陽性T細胞を解析したところ、<i>in vitro</i>で増殖能やアポトーシスには変化がないものの、サイトカイン(IFN-<math>\gamma</math>, TNF-<math>\alpha</math>)の産生能や effector molecule (Granzyme B, Perforin, FAS-L)の発現が低下していた。また、CD8陽性T細胞の活性化を制御する転写因子(T-bet, Eomes)の発現も低下していた。<i>In vivo</i>において、細胞内感染菌である<i>Listeria-monocytogene</i>-OVAをSEMA4A欠損マウスに感染させると、OVA特異的CD8陽性T細胞やサイトカイン分泌細胞の割合が低下していた。これらの変化がまずTCRシグナルによるものであるかどうか確認したが、表面抗原やシグナル分子のリン酸化に有意な差は認められなかった。しかしながら、SEMA欠損CD8陽性T細胞では、増殖やmRNAの転写及び翻訳に重要な役割をもつmTORC1シグナルの低下とmTORC2シグナルの上昇が認められた。さらに、SEMA4AのFcタンパクをSEMA4A欠損CD8陽性T細胞に添加するとサイトカイン産生とmTORC1シグナル分子のリン酸化の回復が認められた。次にリガンドであるSEMA4Aのレセプターを検索したところ、Plexin B2がレセプターあることが明らかになった。実際、Plexin B2をlentivirusを用いてCD8陽性T細胞でノックダウンすると、サイトカイン産生能が低下していた。</p> |                                                                                                                                                                                                                  |
| 〔総 括(Conclusion)〕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>今回、SEMA4A-Plexin B2を介したmTORC1シグナルがCD8陽性T細胞の活性化と分化に必要であることが明らかになった。我々の報告はCD8陽性T細胞における免疫セマフォリンの初めての報告であるだけでなく、哺乳動物の免疫細胞におけるmTORとセマフォリンの関係を初めて示したものである。今後、セマフォリンとmTORシグナルをつなぐ分子メカニズムのさらなる解析が、mTOR経路をターゲットにしたより効果的な治療につながると考えられる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                  |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|         |     |        |        |
|---------|-----|--------|--------|
| (申請者氏名) |     | 伊藤 大介  |        |
| 論文審査担当者 | (職) | 氏 名    |        |
|         | 主 査 | 大阪大学教授 | 熊ノ郷 淳  |
|         | 副 査 | 大阪大学教授 | 竹田 潔   |
|         | 副 査 | 大阪大学教授 | 下村 伸一郎 |

**論文審査の結果の要旨**

セマフォリンは神経ガイダンス因子として知られているが、免疫系においても重要な機能を有することが報告されている。セマフォリンの一つであるSEMA4Aは、樹状細胞ではT細胞のプライミングに関与し、CD4<sup>+</sup>T細胞においてはTH1細胞の促進に関与している。しかし、SEMA4Aを含むセマフォリンファミリーのCD8<sup>+</sup>T細胞における役割は明らかになっていない。そこでSEMA4A欠損マウスを用いて、CD8<sup>+</sup>T細胞を解析したところSEMA4AがCD8<sup>+</sup>T細胞においてmTORC1の活性化に必要であることが示された。CD8<sup>+</sup>T細胞におけるSEMA4A役割を示しただけでなく、セマフォリンとmTORとの間の新たな関係が明らかにしたにより、本論文は博士（医学）の授与に値する。