



Title	Intestinal epithelial cell-derived Semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via $\alpha v \beta 1$ integrin
Author(s)	姜, 秀辰
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59038">https://hdl.handle.net/11094/59038</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</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

【35】	
氏 名	姜 秀 辰 (Sujin Kang)
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25081 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Intestinal epithelial cell-derived Semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via $\alpha\beta 1$ integrin (セマフォリン分子 Sema7A の腸管炎症制御作用の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 熊ノ郷 淳 (副査) 教 授 竹田 潔 教 授 荒瀬 尚

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### 〔 目 的 〕

Intestinal macrophages have been implicated in intestinal immune homeostasis through interactions with intestinal epithelial cells. However, the molecular mechanisms of how their functions are regulated during inflammation still remain unclear.

[ 方法ならびに成績 ]

Here, we report that Sema7A, a glycosylphosphatidylinositol-anchored semaphorin expressed in intestinal

epithelial cells, induces IL-10 production by intestinal macrophages to regulate intestinal inflammation.

Sema7A-deficient mice showed severe signs of DSS-induced colitis due to reduced intestinal IL-10-levels.

Conversely, administration of rSema7A to DSS-fed mice ameliorated the severity of colitis; these effects were

diminished by IL-10 blocking antibodies. We further identified MHCII<sup>hi</sup>F4/80<sup>hi</sup>CD11b<sup>hi</sup> macrophages as the main

producers of IL-10 in response to Sema7A; in these cells,  $\alpha\beta 1$  integrin functions as a receptor. Notably, we found

that Sema7A was predominantly expressed on the basolateral side of epithelial cells and promoted IL-10 production

by macrophages in a direct cell-cell contact dependent manner. In addition, bone-marrow chimera mice with

Sema7A-deficient intestinal epithelial cells showed colitis as severe as that observed in Sema7A-null mice.

[ 総 括 ]

These findings indicate that Sema7A plays crucial roles in suppressing intestinal inflammation through  $\alpha\beta 1$

integrin, and also provides a novel mode of IL-10 induction via interactions between intestinal epithelial cells and

macrophages.

論文審査の結果の要旨

セマフォリン分子群は、従来、神経ガイダンス因子として同定された分子群であるが、近年、様々な免疫応答に関与することが明らかになっている。その中でも、7型セマフォリン分子 (Sema7A) は活性化T細胞に発現し、 $\alpha 1 \beta 1$  インテグリンを介して炎症性マクロファージを活性化することが明らかにされていた。しかし、本研究では、Sema7Aが腸管組織に高発現することを発見し、腸管免疫システムにおいての役割を検討した。その結果、Sema7A欠損マウスは腸炎モデルで炎症が増悪することを見出し、更に、Sema7Aが腸管マクロファージの  $\alpha \nu \beta 1$  インテグリンを介しIL-10 產生を促すこと、及び腸管上皮細胞にSema7Aが高発現することを発見することで、腸管上皮細胞とマクロファージの相好作用により腸炎の発症を制御することを明らかにした。よって、本論分は、博士（医学）の学位授与に値する。