

Title	Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis
Author(s)	西出, 真之
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67058
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西出 真之	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 熊 御 淳
	副 査 大阪大学教授 豊 福 利 考
	副 査 大阪大学教授 斎 藤 善 隆
論文審査の結果の要旨	
<p>セマフォリン分子群は、神経発生、免疫、血管、骨疾患、神経変性疾患、がんの転移、浸潤などに関与する免疫制御分子である。本研究において、申請者は、好中球上に発現している4型セマフォリンであるセマフォリン4Dが好中球の不適切な活性化を阻止するブレーキ役として働き、セマフォリン4Dの切断によりこのブレーキが外れてしまうことが好中球細胞質抗体関連血管炎（ANCA関連血管炎）の発症に関わっていることを解明した。本研究により、好中球が関わる免疫難病であるANCA関連血管炎の病態に関わっていることが明らかになったセマフォリンは、その病態を反映するマーカーや、あるいはSEMA4Dを介した血管炎治療への応用が期待される。以上の理由から、本論文は学位に値するものと認める。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西出 真之
論文題名 Title	Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis (セマフォリン4Dによる好中球の活性化制御)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕 Inappropriate activation of neutrophils plays a pathological role in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). The aim of this study was to investigate the functions of Semaphorin 4D (SEMA4D) in regulation of neutrophil activation, and its involvement in AAV pathogenesis.</p> <p>〔方法(Methods)〕 Serum levels of soluble SEMA4D were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. Blood cell surface expression of membrane SEMA4D was evaluated by flow cytometry. To determine the functional interactions between neutrophil membrane SEMA4D and endothelial plexin B2, WT and <i>SEMA4D</i>^{-/-} mice neutrophils were cultured with an endothelial cell line (MS1) stained with SYTOX green, and subjected to neutrophil extracellular trap (NET) formation assays. The efficacy of treating human neutrophils with recombinant plexin B2 was assessed by measuring the kinetic oxidative burst and NET formation assays.</p> <p>〔成績(Results)〕 Serum levels of soluble SEMA4D were elevated in AAV patients and correlated with disease activity scores. Cell surface expression of SEMA4D was downregulated in neutrophils from AAV patients, a consequence of proteolytic cleavage of membrane SEMA4D. Soluble SEMA4D exerted pro-inflammatory effects on endothelial cells. Membranous SEMA4D on neutrophils bound to plexin B2 on endothelial cells, and this interaction decreased NET formation. Recombinant plexin B2 suppressed neutrophil Rac1 activation through SEMA4D's intracellular domain, and inhibited pathogen- or ANCA-induced oxidative burst and NET formation.</p> <p>〔総括(Conclusion)〕 Neutrophil surface SEMA4D functions as a negative regulator of neutrophil activation. Proteolytic cleavage of SEMA4D as observed in AAV patients may amplify neutrophil-mediated inflammatory responses. SEMA4D is a promising biomarker and potential therapeutic target for AAV.</p>	