

Title	SEMA4A promotes eosinophil survival and contributes to eosinophil-mediated allergic diseases
Author(s)	前田, 陽平
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72557
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 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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		前田 陽平	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	猪 俣 勇 典
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査	特任 大阪大学教授	豊 福 利 彦

論文審査の結果の要旨

本研究は血清中の可溶性SEMA4Aの値に好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーとしての可能性があることを示した。さらに、リコンビナントSEMA4A蛋白が好酸球の生存延長に寄与することを示した。また、マウスを用いた実験系において、SEMA4A欠損マウスは増殖が低下し、アポトーシスが亢進していたことによって好酸球数が少なかった。最後に、好酸球の生存について最も重要なサイトカインであるインターロイキン5の受容体の下流シグナルについて、好酸球においては、STAT5およびAktが関与していることを示した。本論文は好酸球性炎症の新たなメカニズムを解明したものであり、学位の授与に値する論文であると考えられる。

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	前田 陽平
論文題名 Title	SEMA4A promotes eosinophil survival and contributes to eosinophil-mediated allergic diseases (SEMA4Aは好酸球の生存を誘導し、好酸球を介したアレルギー性炎症に寄与する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 好酸球性副鼻腔炎におけるSEMA4Aの機能を解析すること 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 SEMA4AはT細胞を通じてTh2型炎症に関わっていることが示されていたので、好酸球性副鼻腔炎患者およびコントロール疾患の患者において血清SEMA4A値を測定したところ、好酸球性副鼻腔炎患者および気管支喘息患者において血清SEMA4A値が高値であった。さらに、好酸球性患者鼻茸においてSEMA4Aの免疫染色を行ったところ、好酸球に高発現していた。血清SEMA4Aは好酸球上のSEMA4AがなんらかのShedding factorによりSheddingされたために血清中に同定されていると考え、好酸球を種々のメタロプロテアーゼおよびサイトカインで刺激し、その発現をフローサイトメトリーで評価した。すると、ADAMTS4により刺激したときに細胞表面のSEMA4Aの発現が低下していたことから、ADAMTS4によりSheddingされた可能性が示唆された。さらに、ヒト好酸球をSEMA4Aリコンビナント蛋白と共培養し、その細胞生存について評価したところ、SEMA4Aリコンビナント蛋白は好酸球の生存を延長することが示された。 さらに好酸球上でのSEMA4Aの機能を深く解析するためにマウスで検討を行った。最初に、野生型およびSEMA4A欠損マウスにおいて脾臓好酸球数を比較したところ、SEMA4A欠損マウスにおいて脾臓好酸球数が減少していた。さらに骨髓由来好酸球を作成したところ、その表面上ではSEMA4Aの発現が確認された。野生型とSEMA4A欠損マウスにおいてアポトーシス及び増殖について比較したところ、SEMA4A欠損マウスにおいてアポトーシスが亢進し、増殖は現象していた。これらの現象はSEMA4A欠損骨髓由来好酸球においてIL-5に対する反応性が減弱していたことを意味しており、IL-5レセプターの下流シグナルについて検討した。IL-5の刺激によるリン酸化を検討したところ、野生型と比較してSEMA4A欠損骨髓由来好酸球ではSTAT5およびAktのリン酸化が減弱していた。 〔総 括(Conclusion)〕 SEMA4Aは好酸球の生存に有利に働くことで好酸球性炎症を増悪もしくは遷延させる可能性が示唆された。	