



Title	Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization
Author(s)	中西, 由光
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/76425">https://hdl.handle.net/11094/76425</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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 Name	中西 由光
論文題名 Title	Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization (Sema6D逆行性シグナルによる脂質代謝の制御は抑制性マクロファージの分化に必須である)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
マクロファージは種々の刺激によって、炎症性あるいは抗炎症性マクロファージへと分化する。近年、栄養センサーであるmechanistic target of rapamycin (mTOR)による細胞内代謝制御がマクロファージ分化に必須であることが発見されたが、詳細な分化制御メカニズムは未解明である。本研究では同メカニズムの解明を目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
mTOR阻害剤存在下でマウス骨髄由来マクロファージを抑制性マクロファージへ分化させ、マイクロアレイを行ない、抑制性マクロファージ分化時に神経ガイダンス因子であるSemaphorin 6D (Sema6D)がmTOR活性依存的に発現誘導されることが明らかにした。次に <i>Sema6d</i> 欠損マウスを用いて解析を行い、 <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> の両方において、mTOR活性依存的なSema6D発現誘導が抑制性マクロファージ分化に必須であることを明らかにした。神経ガイダンス因子であるSema6Dがどのようなメカニズムで抑制性マクロファージ分化を制御するのかを明らかにするために、IL-4刺激時の野生型マクロファージと <i>Sema6d</i> 欠損マクロファージの機能解析を行い、mTOR-Sema6DシグナルがPPAR $\gamma$ を介して脂質代謝を亢進させることで、抑制性マクロファージ分化を促進することが明らかとなった。セマフォリンは主にプレキシンやニューロピリンのリガンドとして機能するが、Sema6Dは他のクラスのセマフォリンと異なり、細胞内領域が長く、Plexinをリガンドとして逆行性シグナルを伝えることが特徴的である。Plexinの結合によってSema6D細胞内領域にSrcファミリーチロシンキナーゼであるc-Ab1が会合することが報告されている。c-Ab1との会合が阻害されたSema6D変異体を <i>Sema6d</i> 欠損マクロファージに発現させても、抑制性マクロファージ分化能を回復することはできなかったことから、Sema6D逆行性シグナルが抑制性マクロファージ分化に重要であることが明らかとなった。さらに、抑制性マクロファージ分化におけるSema6D逆行性シグナルのリガンド探索を行い、Plexin-A4を同定した。最後に、Sema6D逆行性シグナルによる抑制性マクロファージ分化の病態生理学的意義を明らかにすることを試みた。PPAR $\gamma$ は脂肪組織において重要な役割を担うが、大腸にも高発現している。そこで、腸管におけるSema6D-PPAR $\gamma$ シグナルと炎症応答の関係を調べた。腸管恒常性維持には腸管常在性マクロファージからのIL-10産生が重要である。腸管常在性マクロファージはSema6Dを高発現しており、 <i>Sema6d</i> 欠損腸管常在性マクロファージではIL-6, TNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカイン産生が亢進する一方で、 <i>Pparg</i> , <i>Il-10</i> 遺伝子の発現低下を認めた。c-Ab1阻害剤処理をした野生型腸管常在性マクロファージでも同様に炎症性サイトカインの産生亢進、抗炎症性サイトカインの産生低下を認め、Sema6D逆行性シグナルがc-Ab1, PPAR $\gamma$ を介して腸管常在性マクロファージの抗炎症性作用に寄与することを明らかにした。さらに、デキストラン硫酸ナトリウムを投与して腸炎発症を誘導したところ、 <i>Sema6d</i> 欠損マウスにおいて大腸の <i>Pparg</i> 遺伝子発現低下、体重減少や大腸短縮、腸管組織構造の破綻などの腸炎症状の著明な増悪を認めた。Sema6Dは大腸において非血球系細胞にも発現している。血球系細胞と非血球系細胞のどちらに発現しているSema6Dが腸炎抑制に寄与するのかを検討するために、野生型および <i>Sema6d</i> 欠損マウスを用いて骨髄キメラマウスを作製し、同様にデキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎を発症させたところ、 <i>Sema6d</i> 欠損骨髄細胞が、より重篤な腸炎の発症を誘導することがわかった。以上の結果から、腸管においてミエロイド系細胞に発現しているSema6Dが抗炎症作用を発揮し、腸管恒常性維持に関与することが明らかとなった。	
〔総括(Conclusion)〕	
Sema6Dの細胞内シグナルはPPAR $\gamma$ を介して免疫応答と細胞内代謝を共役させることで抗炎症性マクロファージ分化を促進する。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中西 由光	
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 岡田 海永
	副 査 大阪大学教授 竹 田 潔
<b>論文審査の結果の要旨</b>	
<p>免疫細胞における代謝変容が免疫応答に重要であることが近年明らかにされ、「免疫代謝」として注目を集めている。一方で、その詳細な分子メカニズムには不明な点が多い。本論文は抑制性マクロファージ分化時の代謝制御メカニズムの解明を目指したものである。</p> <p>申請者は、マクロファージにおいて代謝センサーであるmTORシグナル依存的に神経ガイダンス因子(セマフォリン6D)の発現が誘導されることに着目し、セマフォリン6D欠損マウスを作製、解析を行った。その結果、mTORシグナルを受けた神経ガイダンス因子セマフォリン6Dは、PPAR<math>\gamma</math>による脂質代謝を亢進させることでM2マクロファージを誘導し炎症を抑えることが分かった。</p> <p>本研究は抑制性マクロファージ分化時の代謝変容を担う分子機構を解明すると同時に、神経ガイダンス因子が免疫と代謝の架け橋となっていることを示しており、生体システムの連関メカニズム解明の端緒となる。以上より本論文は博士(医学)の学位授与に値する。</p>	