

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成15年度採択研究代表者

菊谷 仁

(大阪大学微生物病研究所 教授)

「セマフォリンによる免疫調節機構の解明と免疫制御への応用」

1. 研究実施の概要

セマフォリンファミリーは、神経回路形成過程において機能するガイダンス因子として同定された分子群であるが、申請者らの研究から、CD100/Sema4Dや Sema4Aをはじめとする種々のセマフォリン分子が免疫反応の成立や調節において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。本研究は、これら分子の *in vitro*、*in vivo*における免疫学的活性、それらの受容体の同定やシグナル伝達経路の解析を行い、セマフォリンの免疫系における役割の解明をめざして計画され、平成15年度においては以下の研究成果を得た。

1) Sema4Aの生体内における役割を明らかにするためにSema4A欠損マウスを作成した。Sema4Aマウスは免疫系以外においては明らかな表現型は認められなかったが、*in vitro*及び *in vivo*におけるTh1細胞分化が著しく障害されており、Th1分化におけるSema4Aの役割が確認された。

2) クラスVIセマフォリンSema6Dの種々の免疫細胞に対する生物活性を解析した。その結果、Sema6DはPlexin-A1を受容体として用いて、樹状細胞にIL-12産生、マクロファージにIL-6やTNF α などの炎症性サイトカインの産生を誘導することを明らかにした。

3) 同時に、Sema6Dの免疫系以外での役割を解析し、Sema6Dが心内皮細胞の遊走を制御することによって心臓の形態形成にかかわっていることを明らかにした。

以上の成果をもとに、今後はSema4AのTh1分化への関与の分子機構の解明に加え、Sema6DやPlexin-A1を欠損するマウスの作成とその解析を通してSema6Dの免疫反応制御における役割の解明をめざす。

2. 研究実施体制

菊谷仁グループ

代表者：菊谷 仁 (大阪大学微生物病研究所・教授)

① 免疫系におけるセマフォリンの役割、受容体、シグナル経路に関する研究

熊ノ郷 淳 (大阪大学微生物病研究所・助教授)

安居 輝人 (大阪大学微生物病研究所・助手)

石田 勲 (大阪大学微生物病研究所・大学院D4)
丸川 聡子 (大阪大学微生物病研究所・大学院D3)
識名 崇 (大阪大学微生物病研究所・大学院D3)
竹が原 宜子 (大阪大学微生物病研究所・大学院D2)
高松 漂太 (大阪大学微生物病研究所・大学院D1)
山本 みどり (大阪大学微生物病研究所・大学院M1)

② 個体発生におけるセマフォリンの機能解析

豊福 利彦 (大阪大学医学部・助手)
矢吹 正典 (大阪大学医学部・研究生)
原田 光一郎 (大阪大学医学部・研究生)
亀井 順子 (大阪大学医学部・大学院D4)
張 弘 (大阪大学医学部・大学院D4)

4. 主な研究成果の発表 (論文発表および特許出願)

(1) 論文発表

- Toyofuku, T., H. Zhang, A. Kumanogoh, N. Takegahara, F. Suto, J. Kamei, K. Aoki, M. Yabuki, M. Hori, H. Fujisawa, and H. Kikutani. Dual roles of Sema6D in cardiac morphogenesis through region-specific association of its receptor, Plexin-A1, with off-track and vascular endothelial growth factor receptor type 2. *Genes & Dev.*, 18:435-447, 2004.
- Kumanogoh, A., and H. Kikutani. Biological functions and signaling of a transmembrane semaphorine, CD100/Sema4A. *Cell Mol. Life Sci.*, 61:292-300, 2004.