

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成24年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

熊ノ郷 淳

大阪大学大学院医学系研究科・教授

慢性炎症におけるガイドンス因子の病的意義の解明とその制御

§1. 研究実施体制

(1) 「慢性炎症研究」グループ

① 研究代表者：熊ノ郷淳（大阪大学大学院医学系研究科、教授）

② 研究項目

・慢性炎症におけるガイドンス因子の病的意義の解明とその制御

§2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

研究のねらい

本研究は「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた分子基盤の創出」を進める戦略として、「疾患の鍵分子である」セマフォリン分子群とその関連分子群を「窓」にした研究を行い、「慢性炎症疾患の予防・診断・治療法開発」に繋げる成果を目指す。

これまでの研究の概要

セマフォリン研究は、神経及び再生医学といった分野を中心に現在非常に競争の激しい領域であり、セマフォリンが神経変性疾患、動脈硬化、骨代謝疾患、免疫疾患、循環器系疾患、網膜色素変性症、癌の転移・浸潤などの種々の「ヒト疾患の鍵分子」であることも示され、疾患治療の新たな創薬ターゲットとして注目を集めている。我々の研究グループはこれまで免疫反応におけるセマフォリン分子群の関与を世界に先駆けて明らかにしてきたが、近年我々を含む国内外のグループから、セマフォリンの慢性炎症への関与を示唆する報告が相次いでなされている。

研究進捗状況と研究成果

平成 24 年度は、「炎症の持続・遷延化」として自己免疫疾患に代表される免疫疾患、「線維化・リモデリング」として慢性閉塞性肺疾患 (COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease)に着目したアプローチを行った。また、炎症・持続遷延化の分子基盤として、主として遅延性に誘導されるセマフォリン関連シグナルやセマフォリンシグナルの遷延化に着目した解析、ミトコンドリアやリソソームなどの慢性炎症との関連が注目されている細胞内小器官の慢性炎症への関与についての解析を行った。

1) 慢性炎症制御シグナルメカニズムの解明

慢性炎症とその病態にアプローチする上で、シグナルメカニズムの解明は必須である。平成 24 年度の本研究では、late phase で誘導されセマフォリン受容体 plexin の細胞内シグナルへの関与が示されている Lrrk ファミリー (Lrrk1/Lrrk2)、FARP ファミリー (FARP1/FARP2) に属する分子、さらにリソソームに局在する p18 等の遺伝子欠損・変異マウスの免疫系を含め

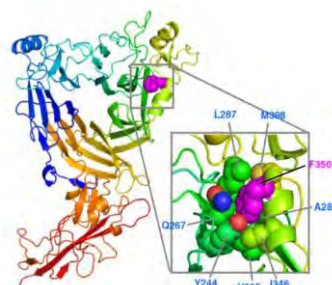


図2: Sema4A蛋白立体構造相同モデルにおいて、350番目のアミノ酸の位置を図示した。350番目のアミノ酸は蛋白の外方に突出した部分に存在しており、その側鎖は内方へ向き内部の空間を形成している。
図1: 各) 成している。 異
F350Cを有するマウスは、欠損マウスと同様の網膜色素変性症の表現型を示している。

た表現系の解析を行った。慢性的且つ恒常的な酸化ストレスにより発症する網膜色素変性症へのセマフォリンの関与のモデルとして、網膜色素変性症を発症する一アミノ酸変異を有する Sema4A 変異マウスを用いた検討を行い、Sema4A の細胞外領域の一アミノ酸の変異により、ヒト及びマウスにおいて網膜色素変性症を発症すること、Sema4A の遺伝子治療により予防効果を得ることを見出した

(Nat Commun. 2013, 図 1-3 (1)).

2) 自己免疫疾患へのセマフォリンの関与の解明

平成 24 年度は、関節リウマチ、強皮症、ベーチェット病、SLE、血管炎等の自己免疫疾患・膠原病についてセマフォリンの病的意義を明らかにするため、

血清中のセマフォリン、セマフォリン関連タンパク及び自己抗体測定を並行して行い、病的意義、病期での変動の検討を開始した。またミトコンドリア DNA などの、内在性の自然免疫刺激リガンドの測定も同時に行っている。

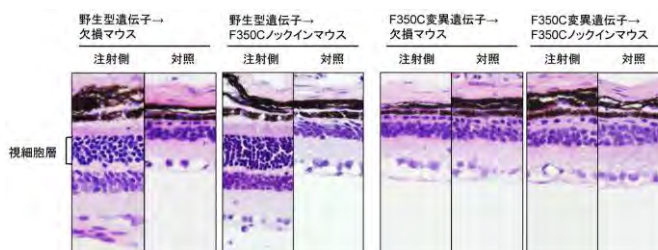


図3: 野生型(正常) Sema4A 遺伝子ない F350C 変異 Sema4A 遺伝子をそれぞれ Sema4A 欠損マウス、F350C ノックインマウスに導入した後の 4 週齢での網膜組織。野生型 Sema4A 遺伝子にて遺伝子治療を行うことにより視細胞の変性が有意に抑制できており、遺伝子治療が成功していると考えられる。

3) 線維化・リモデリングへのセマフォリンの関与の解明

平成 24 年度は、自然発症モデルである肺気腫自然発症マウス (アディポネクチン欠損マウス) を、病理学的 (Chord length)、生理学的 (Maneuver)、画像 (Micro CT, MRI) による multimodal な肺気腫評価システムにて評価する系を確立した。またリンパ管新生のメカニズムも同定した (2)。

今後の見通し

本研究でセマフォリン及びセマフォリン関連分子を「解析の窓」にしながら、遺伝子変異マウス、疾患モデルマウスを用いた解析だけでなく、臨床の教室の利点を生かしたヒトの検体を用いた解析を同時並行で行い、慢性炎症病態の理解、診断、治療を目指した研究を遂行していく (右ポンチ絵)。



§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

- 1 Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M, Kumanogoh A. A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. **Nat Commun.** 4:1406. 2013. doi: 10.1038/ncomms2420
- 2 Iwasaki T, Takeda Y, Maruyama K, Yokosaki Y, Tsujino K, Tetsumoto S, Kuhara H, Nakanishi K, Otani Y, Jin Y, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Suzuki M, Inoue K, Nagatomo I, Goya S, Kijima T, Kumagai T, Tachibana I, Kawase I, Kumanogoh A. Deletion of tetraspanin CD9 diminishes lymphangiogenesis in vivo and in vitro. **J Biol Chem.** ;288: 2118-31. 2013. doi: 10.1074/jbc.M112.424291

(3-2) 知財出願

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 1件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 1件)