

「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

H25 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. 研究実施の概要

セマフォリン分子群は従来神経ガイダンス因子とされてきた分子群であるが、現在では免疫系、脈管系、血管新生、網膜、骨代謝における役割が明らかになっている。また、神経変性疾患、動脈硬化、骨代謝疾患、免疫疾患、循環器疾患、網膜色素変性症、癌の転移・浸潤などの「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も注目されている。私たちの研究グループはこれまで主として免疫反応に関与するセマフォリン（「免疫セマフォリン分子群」）の存在を明らかにしてきた（Nature Rev Immunol 13: 802-14, 2013）。

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している。

平成 24 年度は、慢性的且つ恒常的な酸化ストレスのモデルとして、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すなどの成果を得た（Nature Commun. 4:1406, 2013）。

平成 25 年度は、自己免疫疾患及び慢性閉塞性肺疾患（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の遷延化に着目した解析を行った。

その結果、その欠損によりマクロファージの M2 分化が著明に阻害され、慢性炎症を引き起こすシグナル分子の同定や、自己免疫疾患患者の血清中で上昇するセマフォリンを同定するなどの成果を得た。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Nishida, S., Koido, S., Takeda, Y., Homma, S., Komita, H., Takahara, A., Morita, S., Ito, T., Morimoto, S., Hara, K., Tsuboi, A., Oka, Y., Yanagisawa, S., Toyama, Y., Ikegami, M., Kitagawa, T., Eguchi, H., Wada, H., Nagano, H., Nakata, J., Nakae, Y., Hosen, N., Oji, Y., Tanaka, T., Kawase, I., Kumanogoh, A., Sakamoto, J., Doki, Y., Mori, M., Ohkusa, T., Tajiri, H. & Sugiyama, H. Wilms Tumor Gene (WT1) Peptide-based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of immunotherapy* **37**, 105-114 (2014). doi: 10.1097
2. Meehan, T.F., Witherden, D.A., Kim, C.H., Sendaydiego, K., Ye, I., Garijo, O., Komori, H.K., Kumanogoh, A., Kikutani, H., Eckmann, L. & Havran, W.L. Protection against colitis by CD100-dependent modulation of intraepithelial gammadelta T lymphocyte function. *Mucosal immunology* **7**, 134-142 (2014). doi: 10.1038
3. Koda, T., Okuno, T., Takata, K., Honorat, J.A., Kinoshita, M., Tada, S., Moriya, M., Sakoda, S., Mochizuki, H., Kumanogoh, A. & Nakatsuji, Y. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *Journal of neuroimmunology* (2014). doi: 10.1016
4. Tetsumoto, S., Takeda, Y., Imai, H., Kimura, A., Jin, Y., Nakanishi, K., Maeda, Y., Kuhara, H., Tsujino, K., Iwasaki, T., Shigeta, H., Kondo, Y., Ito, M., Minami, T., Hirata, H., Takahashi, R., Kohmo, S., Nagatomo, I., Inoue, K., Kida, H., Kijima, T., Tachibana, I., Maeda, N., Funahashi, T., Shimomura, I., Fujiwara, H. & Kumanogoh, A. Validation of Non-Invasive Morphological and Diffusion Imaging in Mouse Emphysema by Micro-CT and Hyperpolarized Xe MRI. *American journal of respiratory cell and molecular biology* (2013). doi: 10.1165
5. Minami, T., Kijima, T., Kohmo, S., Arase, H., Otani, Y., Nagatomo, I., Takahashi, R., Miyake, K., Higashiguchi, M., Morimura, O., Ihara, S.,

- Tsujino, K., Hirata, H., Inoue, K., Takeda, Y., Kida, H., Tachibana, I. & Kumanogoh, A. Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis. *Scientific reports* **3**, 2669 (2013). doi: 10.1038
6. Nakata, J., Nakano, K., Okumura, A., Mizutani, Y., Kinoshita, H., Iwai, M., Hasegawa, K., Morimoto, S., Fujiki, F., Tatsumi, N., Nakajima, H., Nakae, Y., Nishida, S., Tsuboi, A., Oji, Y., Oka, Y., Sugiyama, H., Kumanogoh, A. & Hosen, N. In vivo eradication of MLL/ENL leukemia cells by NK cells in the absence of adaptive immunity. *Leukemia* (in press). doi: 10.1038
 7. Jin, Y., Tachibana, I., Takeda, Y., He, P., Kang, S., Suzuki, M., Kuhara, H., Tetsumoto, S., Tsujino, K., Minami, T., Iwasaki, T., Nakanishi, K., Kohmo, S., Hirata, H., Takahashi, R., Inoue, K., Nagatomo, I., Kida, H., Kijima, T., Ito, M., Saya, H. & Kumanogoh, A. Statins decrease lung inflammation in mice by upregulating tetraspanin CD9 in macrophages. *PloS one* **8**, e73706 (2013). doi: 10.1371
 8. He, P., Kuhara, H., Tachibana, I., Jin, Y., Takeda, Y., Tetsumoto, S., Minami, T., Kohmo, S., Hirata, H., Takahashi, R., Inoue, K., Nagatomo, I., Kida, H., Kijima, T., Naka, T., Morii, E., Kawase, I. & Kumanogoh, A. Calretinin mediates apoptosis in small cell lung cancer cells expressing tetraspanin CD9. *FEBS open bio* **3**, 225-230 (2013). doi: 10.1016
 9. Tetsumoto, S., Kijima, T., Morii, E., Goya, S., Minami, T., Hirata, H., Takahashi, R., Kohmo, S., Inoue, K., Nagatomo, I., Takeda, Y., Kida, H., Tachibana, I. & Kumanogoh, A. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in congenital pulmonary airway malformation. *Clinical lung cancer* **14**, 457-460 (2013). doi: 10.1016
 10. Takimoto, T., Kijima, T., Otani, Y., Nonen, S., Namba, Y., Mori, M., Yokota, S., Minami, S., Komuta, K., Uchida, J., Imamura, F., Furukawa, M., Tsuruta, N., Fujio, Y., Azuma, J., Tachibana, I. & Kumanogoh, A. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clinical lung cancer* **14**, 502-507 (2013). doi: 10.1016

11. Tachino, S., Fujiki, F., Oka, Y., Tsuboi, A., Morimoto, S., Lin, Y.H., Tamanaka, T., Kondo, K., Nakajima, H., Nishida, S., Hosen, N., Oji, Y., Kumanogoh, A. & Sugiyama, H. Functional human Th17 clones with WT1-specific helper activity. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* **62**, 801-810 (2013). doi: 10.1007
12. Shimada, K., Serada, S., Fujimoto, M., Nomura, S., Nakatsuka, R., Harada, E., Iwahori, K., Tachibana, I., Takahashi, T., Kumanogoh, A., Kishimoto, T. & Naka, T. Molecular mechanism underlying the antiproliferative effect of suppressor of cytokine signaling-1 in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer science* (2013). doi: 10.1111
13. Nishino, K., Imamura, F., Morita, S., Mori, M., Komuta, K., Kijima, T., Namba, Y., Kumagai, T., Yamamoto, S., Tachibana, I., Nakazawa, Y., Uchida, J., Minami, S., Takahashi, R., Yano, Y., Okuyama, T. & Kumanogoh, A. A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment. *Lung cancer* **82**, 299-304 (2013).
14. Lin, Y., Fujiki, F., Katsuhara, A., Oka, Y., Tsuboi, A., Aoyama, N., Tanii, S., Nakajima, H., Tatsumi, N., Morimoto, S., Tamanaka, T., Tachino, S., Hosen, N., Nishida, S., Oji, Y., Kumanogoh, A. & Sugiyama, H. HLA-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4+ T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells. *Journal of immunotherapy* **36**, 159-170 (2013). doi: 10.1097