

「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

H26 年度 実績報告書

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 (研究機関別)

① 研究代表者: 熊ノ郷淳 (大阪大学医学系研究科、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 26 年度は、主としてヒトの慢性炎症疾患において二つの大きな成果を挙げた。

1) 網膜における慢性的且つ恒常的な酸化ストレス保護作用を有することが明らかになった Sema4A が (**Nature Commun.** 4:1406, 2013), 炎症性発癌として知られる家族性大腸癌の原因遺伝子の一つであることを明らかにした (**Nature Commun.** 5:5191. 2014)。

2) ヒトの代表的な慢性炎症疾患である関節リウマチ患者において、メタロプロテアーゼ ADAMTS4 の作用で Sema4D がリンパ球膜表面上で切断されることにより可溶性の Sema4D が血清及び滑膜液で高値を呈すること、関節炎動物モデルにおいて Sema4D 阻害抗体が発症抑制効果を有することを示した (**Arthritis Rheumatol.** in press)。

慢性炎症遷延化のメカニズム解析を行う中で、代謝シグナルの鍵である mTOR シグナルとセマフォリン発現が関連を見出す等の成果を得た。