

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 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
2. 研究開発課題名： 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
3. 研究開発代表者： 熊ノ郷 淳（大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学）
4. 研究開発の成果

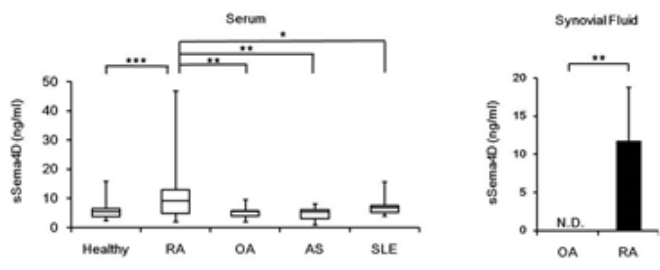
**1. Sema4A の CD8 陽性 T 細胞における役割**

Sema4A は CD8 陽性 T 細胞の活性化後期に発現誘導されることが海外の研究グループから報告されていたが (*Nature Immunol.* 14:404-12, 2013) その意義は不明であった。本研究で Sema4A が CD8 陽性 T 細胞の活性化及びエフェクター細胞分化、病原体感染時の CD8 陽性 T 細胞応答に重要であることを見出した。更に、Sema4A が代謝センサーである mTOR 経路と相互作用をすることも明らかにしている (*J Immunol.* 195:934-43, 2015)。

**2. Sema4D の関節リウマチにおける病的意義**

慢性炎症性疾患である関節リウマチ (RA) における Sema4D の病的意義についての検討を行った。RA 患者の血清及び滑液中で Sema4D が、他の自己免疫疾患に比べて有意に高値を呈し、その値は関節リウマチの活動性及び骨代謝マーカーと相関していることを見出した (図)。Sema4D は膜蛋白であるが ADAMTS4 により切断を受けて可溶性となっていた。精製した可溶性 Sema4D はヒト単球からの IL-6, TNF- $\alpha$  の産生を誘導した。関節炎モデルにおいて Sema4D 阻害抗体は発症阻止効果を示すとともに、阻害抗体投与により関節リウマチにおける生物学的製剤の標的となっている TNF- $\alpha$ , IL-6 の血清値を著明に下げる効果を有することを示したことから (*Arthritis Rheumatol.* 67:1481-90, 2015)、Sema4D が関節リウマチの治療標的になり得ることを示した。

関節リウマチにおける血清及び滑液中での Sema4D の上昇



種々の臨床パラメーターと Sema4D 値との相関  
→ 炎症マーカーと骨代謝マーカーとの相関!

Category	Parameters	r	p
Disease activity	DAS28	0.383	<0.01
Auto antibodies	RF	0.328	<0.01
	ACPA	-0.041	N.S.
Activity Markers	CRP	0.346	<0.01
	MMP-3	0.055	N.S.
Bone turnover markers	BAP	0.255	<0.05
	Osteocalcin	0.092	N.S.
	Urinary deoxypyridinoline	0.318	<0.01
	1CTP	0.091	N.S.
	Serum NTx	0.026	N.S.
DEXA	X-ray of spine	-0.145	N.S.

r=相関係数

**3. Lrrk1 の B 細胞における役割**

セマフォリン分子の機能解析の過程でスクリーニングされた分子である Lrrk1 の分子メカニズムを明らかにするとともに (*Mol Cell Biol.* 35:3044-58, 2015)、免疫細胞における重要性の検討を行った。その結果、Lrrk1 はリンパ球の 1 種である B 細胞において重要な役割を果たしていることが明らかにされた。Lrrk1 欠損マウスは B 細胞由来の免疫グロブリン産生に異常を認めており、Lrrk1 欠損マウス由来のリンパ球は B 細胞受容体刺激に反応する増殖・生存能の有意な低下を示していた。更に機能的解析の結果から、Lrrk1 は CARMA1 と協調的に機能し、B 細胞の機能に必須の分子である NF- $\kappa$ B の活性化を制御していることが明らかにされた。