

課題番号: **LS077**
助成額: 98百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日～平成24
年9月30日(補助事業廃止)

セマフォリンによる細胞移動及び小胞輸送ナビゲーション機構の解明

熊ノ郷 淳 大阪大学大学院医学系研究科 教授
Atsushi Kumanogoh



専門分野
免疫学

キーワード
獲得免疫／細胞医科学／細胞生物学

WEBページ
http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/jisedai2010/atstushi_kumanogoh.html

研究背景

セマフォリンファミリーの研究は、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、神経変性疾患、骨代謝疾患、免疫疾患、循環器系疾患、がんなどの種々の「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大きな注目を集めている。

研究目的

本研究ではセマフォリンというガイダンス因子が有する(1)生体内におけるセマフォリンの細胞移動ナビゲーション機構と、(2)細胞内におけるセマフォリンの小胞輸送ナビゲーション機構を解明することを目的にした。

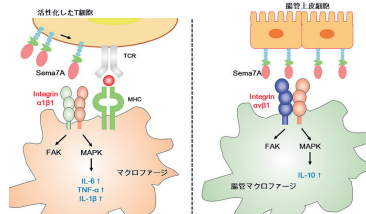
実績

代表論文: Genes Dev., 26, 816-29, (2012)
受賞: 文部科学大臣表彰・科学技術賞(研究部門)(2011年4月)

研究成果

生体内の免疫細胞移動におけるセマフォリンのナビゲーション機構の解明

近年、腸管マクロファージが腸管組織における免疫寛容の中心的役割を果たしていることが明らかになっている。その制御機構の破綻により過剰な免疫反応が惹起され、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎及びクローン病)をはじめ様々な疾患の原因になることが知られている。しかしながら、この腸管マクロファージの制御システムについてはまだ不明であった。本研究では、免疫細胞の移動・挙動におけるセマフォリンの役割を検討する中で、腸管内において、腸管上皮細胞に発現するSema7Aが $\alpha\text{v}\beta 1$ インテグリンを介してIL-10産生を誘導し、腸管内の免疫系ホメオスターシス維持に関与していることを見いだした(J. Immunol. 188:1108-16, 2012)。

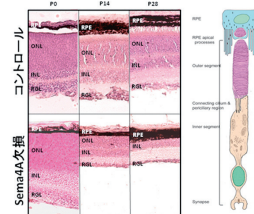


セマフォリンのマクロファージ動態制御機構

細胞内の小胞輸送におけるセマフォリンのナビゲーション機構の解明

視覚は網膜に存在する視細胞が光の変化を脳の視覚分野に投射することで認識される。その一方で、光は細胞に強い酸化ストレスを起し、細胞死を引き起こす。ではなぜ光を浴び続ける視細胞が細胞死に至らないのか? 何らかの視細胞を保護する仕組みが存在するはずであり、この保護機構の破綻により生じる病気が網膜色素変性症(後天性の三大失明原因の一つ)と考えられている。従来、視細胞に接した色素上皮細胞が視細胞の保護や生存に重要であると考えられてきたが、そのメカニズムは謎であった。本研究では、Sema4A欠損マウスの網膜において視細胞生存に必要なプロサグシンの細胞外への輸送、またレチノイドの代謝に必要なレチノイド結合蛋白質の細胞内移送機構を明らかにした。また従来細胞外環境で機能するとされてきたセマフォリンの細胞内ナビゲーション機構の証明に成功した(Genes Dev. 26:816-29, 2012)。

Sema4Aが無いと網膜は光を浴びると脱落する



網膜の恒常性維持に必須のセマフォリン小胞輸送機能

2020年の
応用展開

本研究により、セマフォリンの生物活性の分子基盤と種々の疾患への関与が明らかになって。特に、炎症性腸疾患や、網膜色素変成症は難病であり、若年・中年でも発症す

る疾患であり、今後セマフォリンを標的とした診断・治療法の開発により大きな医療経済効果が期待出来る。