

氏 名	伊 藤 卓 治
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲第235号
学位授与の日付	平成26年 3 月19日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 3 項該当
学位論文題目	セマフォリンープレキシングナルとセマ フォリンの新規生理作用に関する研究
論文審査委員	主 査 湯 川 和 典 副 査 金 田 典 雄 副 査 能 勢 充 彦

論 文 内 容 の 要 旨

セマフォリンは、当初神経ガイダンス因子とされてきた分子群であるが、近年、免疫調節、血管・脈管形成、がんの転移・浸潤、骨代謝調節、網膜恒常性維持などの多彩な作用を有していることが明らかになってきた。

我々は以前の研究で、**Sema4A** がマウス海馬神経細胞において成長円錐崩壊を誘導することを明らかにしたが、シグナル伝達機構は明らかになっていなかった。第 1 章において、**Sema4A** の機能的受容体とシグナル伝達機構を同定するために実験を行った結果、*in vitro* において **Sema4A** は B タイププレキシン(Plexin-B1, -B2, -B3)へ結合し Rnd1 を介して COS-7 細胞収縮を誘導し、さらに **Sema4A** は R-Ras 活性の下方制御を介してマウス海馬神経細胞の成長円錐崩壊を誘導することが証明された。この結果から、生体内における発達期神経細胞の軸索ガイダンスにおいて B タイプのプレキシンを介する **Sema4A** の作用が重要である可能性が示唆された。

血管新生はアテローム性動脈硬化症のプラーク成長を増大させる。**Sema4D** はアテローム性動脈硬化プラーク内で起こる血管新生過程で機能することによって、プラークの成長を調節する可能性があるが、明らかになっていなかった。第 2 章において、アテローム性動脈硬化を発症する **ApoE**^{-/-}マウスにおいて、**Sema4D** 遺伝子欠損によりアテローム性動脈

硬化プラークや新生血管、浸潤マクロファージの減弱が認められた。そのためアテローム性動脈硬化に浸潤したTリンパ球から切断されるSema4Dがプラーク内への内皮細胞の遊走を介して血管新生を誘導した後、プラーク内へのマクロファージ浸潤を増大させ、アテローム性動脈硬化プラーク成長を促進させる可能性が示唆された。したがって、アテローム性動脈硬化症の治療において、Sema4Dが新規治療ターゲットになる可能性が示唆された。

マウスは性ホルモン分泌の急増する5週齢で内部環境変化に伴い皮膚近傍の腔隙末端部上皮にアポトーシスが誘導される結果、腔開口に至る。第3章では、Sema4Dを欠損するマウスでは腔閉鎖症が高率に発症することが明らかになり、5週齢BALB/cマウスにおける生後組織リモデリング現象である腔開口はSema4DとPlexin-B1による腔上皮へのアポトーシス誘導によって起こることが示唆された。

ミクログリアは中枢神経系(CNS)の免疫系において重要であり、神経炎症の制御に重要な役割を果たしている。Plexin-A1はラットミクログリアに発現しており、神経損傷時のミクログリアのアポトーシスに関与していることが明らかとなっていたが、免疫制御への関与は明らかになっていなかった。第4章では、脳内ミクログリアのLPS受容体であるTLR4とセマフォリン受容体のPlexin-A1がミクログリア細胞内の信号伝達において協調的に作用して、ミクログリア活性化を強め敗血症性脳症を進展させることが判明した。したがって、ミクログリアにおけるセマフォリン・プレキシン信号伝達系の制御が敗血症性脳症やその他の神経炎症関連性精神疾患の治療に応用できることが示唆された。

以上の結果から、従来よく知られていたセマフォリンの軸索ガイダンス作用とは異なる機能として、動脈硬化や敗血症性脳症などの病態の鍵分子として作用するというセマフォリンの新規作用機構が明らかとなった。今後、セマフォリンの動態変化や作用機構を病気の診断や治療法開発に活かそうとする研究が発展し臨床応用につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

セマフォリンは、神経軸索の伸長方向の決定を担う軸索ガイダンス因子として作用する分子群であり、近年、免疫調節や骨代謝調節など多彩な作用が判明し、疾患発症への関与も明らかになっている。本研究は、セマフォリンの新規作用機構と病態における役割解明を目的として、細胞動態と疾患の病態生理におけるセマフォリンの役割について検討を行った論文である。

第1章では、クラス4セマフォリンのSema4Aは、細胞表面に発現するBタイプのPlexin受容体に結合して細胞収縮を誘導し、培養下のマウス海馬神経細胞においてR-Ras活性の下方制御を介する成長円錐崩壊作用を証明することにより、神経発達におけるSema4Aの重要性を示唆した。

第2章では、アテローム性動脈硬化を早期に発症するApoE欠損マウスにおいてクラス4セマフォリンのSema4Dの欠損により、動脈硬化プラークとプラーク内血管新生が減弱することを示し、Sema4Dのプラーク内血管新生誘導作用によりプラーク成長を促進させる可能性が示唆された。

第3章では、Sema4D欠損BALB/cマウスにおいて腔閉鎖の高率発生が判明し、Sema4Dのplexin-B1受容体を介する培養腔上皮細胞へのアポトーシス誘導作用を証明し、マウスの生後組織リモデリングの腔開口がSema4Dの腔上皮へのアポトーシス誘導作用により起こることを示唆した。

第4章では、ミクログリアのLPS受容体であるTLR4とセマフォリン受容体のPlexin-A1が細胞内信号伝達において協調的に作用し、ミクログリア活性化を増強し敗血症性脳症を進展させることを示した。セマフォリン活性の制御が神経炎症関連疾患の治療に応用できることを示唆した。

以上のことより、学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。

