

課題名：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

氏名：熊ノ郷淳

機関名：大阪大学

1. 研究の背景

本研究の研究対象である生体内タンパク質セマフォリンは、従来神経ガイダンス因子とされてきた分子群であるが、研究者の世界に先駆けた研究により免疫における役割が明らかにされている。最近、研究者は免疫細胞の移動や細胞の中の物質輸送をセマフォリンがナビゲーションしていること、更にその破綻が自己免疫疾患やアレルギー疾患、網膜色素変性症等の病気の発症に関わるとの知見を得ている。

2. 研究の目標

セマフォリンによって制御される免疫細胞移動と物質輸送ナビゲーションの仕組みを明らかにして、「病気の鍵分子」であるセマフォリンを標的にした病気の治療法や診断法の開発に繋げることを目的としている。

3. 研究の特色

これまでの研究で、セマフォリンによる細胞移動制御は、既知の仕組みとは異なることが示唆され、またセマフォリンの細胞の中での物質輸送制御は、細胞外で働くと言われてきたガイダンス因子研究の既成概念を崩す研究である。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

セマフォリンは、神経変性疾患、免疫疾患、循環器疾患、癌等の「病気の鍵分子」であることから、本研究の成果はこれらの疾患に対する新しい治療法や診断法の開発に繋がり、ライフ・イノベーションに貢献できると期待される。

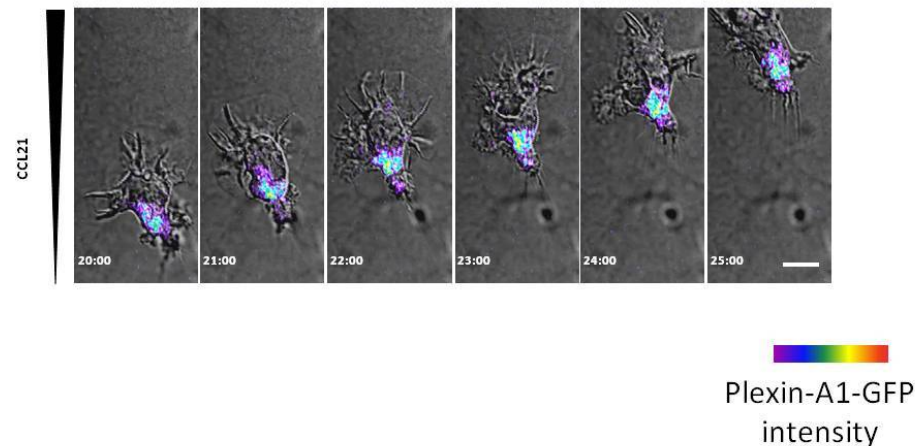
研究概要

生命が発生する過程では、いろいろな細胞が増殖・分化し、脳、神経、心臓、血管、肺、腎臓、腸などの組織や器官を作っていく。一旦体作りが終了すると、今度は外界に存在しているウイルス、細菌、寄生虫などの病原体から身を守るための仕組みである免疫システムを働かさねばならない。生命がこのような複雑な仕組みを作り、それを維持するためには、いろいろな信号役のタンパク質が働いている。セマフォリンタンパク質は、1990年代に発生過程における神経の進む方向を決定する神経ガイダンス因子として同定された分子群であるが、今ではその働きは神経系にとどまらず心臓、血管、癌の抑制、免疫調節など、非常に多岐にわたることが明らかになっている。また、アレルギーや自己免疫疾患などの免疫難病はもとより、骨粗鬆症、心臓の突然死、がんの抑制など、セマフォリン分子群が「ヒトの病気の鍵分子」であることが明らかになってきている。

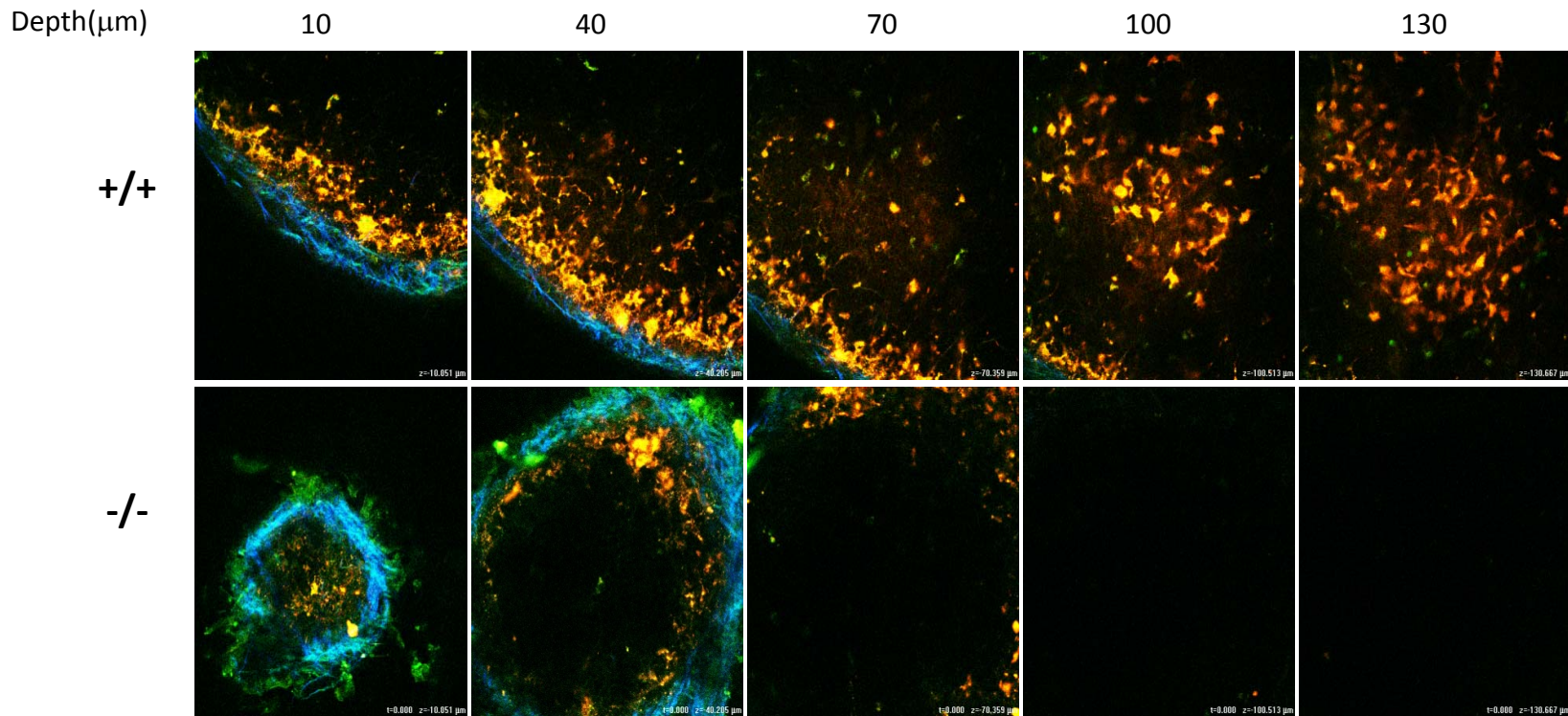
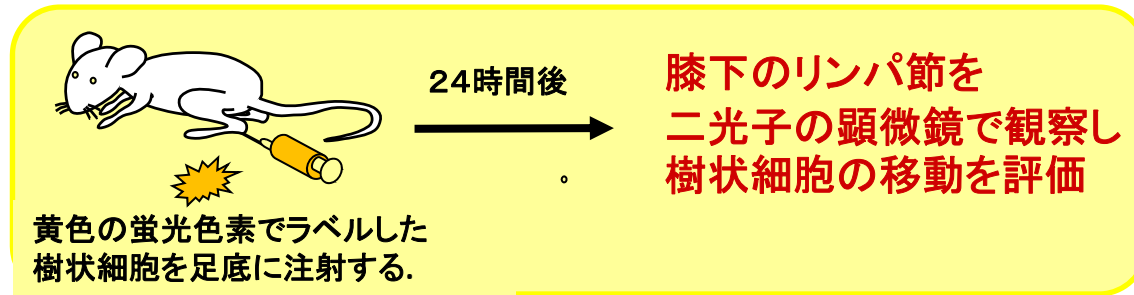
本研究では、研究者が見いだしたセマフォリンの有する生体内及び細胞内(細胞移動と小胞輸送)におけるナビゲーション機構の解明を行う。これまでの解析で、セマフォリンの免疫細胞移動制御機構は細胞のケモカインなどの細胞の先端部に作用する既知の遊走因子の作用メカニズムとは異なることが示唆されている(図)。

セマフォリンは「疾患の鍵分子」であることから、本研究によってセマフォリンによる細胞移動・物質輸送の制御メカニズムが解明することにより、「新たな治療戦略に基づいた難病の治療法開発」によってライフ・イノベーションの推進に繋げる。

樹状細胞はリンパ管から分泌されるSema3Aを細胞の後端部で感知している
→ケモカイン等との先端部に作用する既知のメカニズムとは異なる新しい細胞移動制御機構



セマフォリンは樹状細胞をリンパ節へナビゲーションしている



セマフォリン受容体を欠損した樹状細胞はリンパ節へ到達出来ない！

(Nat Immunol. 11:594, 2010)