

課題番号	LS077
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	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
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	熊ノ郷 淳

1. 当該年度の研究目的

「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」のために、平成23年度は、セマフォリンによる免疫細胞移動制御機構シグナル分子の同定を行うとともに、セマフォリンによる細胞内の小胞輸送を司るシグナル分子の同定を行うことを目的に研究を行った。

2. 研究の実施状況

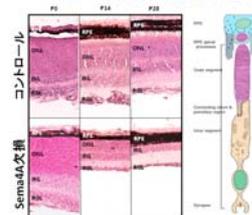
(1) 生体内の免疫細胞移動におけるセマフォリンのナビゲーション機構の解明

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いまだ不明であった。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 $\alpha\beta1$ インテグリンを介して、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)。

(2) 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領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

Sema4Aが無いと網膜は光を浴びると脱落する



様式19 別紙1

生存に必要なプロホシの細胞外への輸送、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。また従来細胞外の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)。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み—査読有り) 計7件
計 11 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toyofuku T, Nojima S, Ishikawa T, Takamatsu T, Tsujimura T, Uemura A, Matsuda J, Seki T, <u>Kumanogoh A.</u> Endosomal sorting by Semaphorin 4A in retinal pigment epithelium supports photoreceptor survival. Genes Dev. 26:816-29. 2012 2. Minami T, Kijima T, Otani Y, Kohmo S, Takahashi R, Nagatomo I, Hirata H, Suzuki M, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, <u>Kumanogoh A.</u> HER2 As Therapeutic Target for Overcoming ATP-Binding Cassette Transporter-Mediated Chemoresistance in Small Cell Lung Cancer. Mol Cancer Ther. 11:830-41 2012. 3. Takamatsu H, <u>Kumanogoh A.</u> Diverse roles of semaphorin-plexin signaling in the immune system. Trends Immunol. 33:127-35. 2012. 4. Kang S, Okuno T, Takegahara N, Takamatsu H, Nojima S, Kimura T, Yoshida Y, Ito D, Ohmae S, You DJ, Toyofuku T, Jang MH, <u>Kumanogoh A.</u> Intestinal epithelial cell-derived semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via $\alpha v \beta 1$ integrin. J. Immunol. 188:1108-16.2012. 5. Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, Myoui A, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, <u>Kumanogoh A.</u> Sugiyama H. Biased usage of T cell receptor β-chain variable region genes of Wilms' tumor gene (WT1)-specific CD8(+) T cells in patients with solid tumors and healthy donors. Cancer Sci. 103:408-414. 2012. 6. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I, Shimosegawa E, Inoue A, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Goya S, Kijima T, Yoshida M, Kumagai T, <u>Kumanogoh A.</u> Okumura M, Hatazawa J, Kawase I. Early [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography at two days of gefitinib treatment predicts clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the lung.. Clin Cancer Res. 18:220-8. 2012. 7. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, <u>Kumanogoh A.</u> Tanaka T. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. Joint Bone Spine. 79:85-7. 2012.
	(掲載済み—査読無し) 計 0 件
	(未掲載—査読有り) 計 4 件
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Takamatsu H, Nojima S, Kimura T, Kang S, Ito D, Nakagawa Y, Toyofuku T, Takata K, Nakano M, Kubo M, Suzuki S, Matsui-Hasumi A, Uto-Konomi A, Ogata A, Mochizuki H, Sakoda S, and <u>Kumanogoh A.</u> Elevation of Sema4A implicates T helper cell skewing and the efficacy of interferon-β therapy in multiple sclerosis. J. Immunol. (in press).

様式19 別紙1

	<p>2. Hosen N, Matsuoka Y, Kishida S, Nakata J, Mizutani Y, Hasegawa K, Mugitani A, Ichihara H, Aoyama Y, Nishida S, Tsuboi A, Fujiki F, Tatsumi N, Nakajima H, Hino M, Kimura T, Yata K, Abe M, Oka Y, Oji Y, <u>Kumanogoh A</u>, Sugiyama H. CD138-negative clonogenic cells are plasma cells but not B cells in some multiple myeloma patients. Leukemia. (in press).</p> <p>3. Ihara S, Kida H, Arase H, Tripathi LP, Chen Y-A, Yoshida M, Kashiwa Y, Hirata H, Fukamizu R, Inoue R, Goya S, Takahashi R, Minami T, Tsujino K, Suzuki M, Kohmo S, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Mizuguchi K, Tachibana I, <u>Kumanogoh A</u>. Inhibitory roles of signal transducer and activator of transcription 3 in anti-tumor immunity during carcinogen-induced lung tumorigenesis. Cancer Res. (in press).</p> <p>4. Kuwajima T, Yoshida Y, Takegahara N, <u>Kumanogoh A</u>, Petros Tj, Jessell TM, Sakurai T, Mason C. Optic chiasm presentation of Semaphorin6D in the context of Plexin-A1 and Nr-CAM promotes retinal axon midline crossing. Neuron (in press).</p>
<p>会議発表 計3件</p>	<p>専門家向け 計3件</p> <p>*Kumanogoh A. Immune Regulation by Semaphorins and Their Receptors. Cold Spring harbor. 11/Sep/2011 in China.</p> <p>*Kumanogoh A. Regulation of Immune Responses by Semaphorins and Their Receptors. Joint Symposium of CRCID (IFReC & IBB) 19Dec/2011 in Korea.</p> <p>*Kumanogoh A. Regulation of Immune Cell Responses by Semaphorins and Their Receptors. BRIC/GARN meeting. 16/Nov/2011 in Tokyo.</p> <p>一般向け 0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科・感染病態グループ(最先端・次世代研究開発支援プログラム) http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/imed3/immunopathology/</p> <p>大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next</p> <p>大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html</p>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>* 全国1200の高校の保健室の健康ポスター及び高校生及びその保護者対象の健康マンガ「もっと知ろうからだのこと 18 免疫のしくみ」、さらに健康解説冊子を監修した。これらは、双方向を意識して、質問を受け付けるようにしており、全国から問い合わせがきている。</p> <p>http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/info/20110822_kumanogou.html</p> <p>更に、そのマンガ解説の中で、「～国の大型研究プロジェクトとして、最先端研究開発プログラム(審良静男:免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立)や、最先端・次世代研究開発支援プログラム(熊ノ郷淳: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)などが、同センターや阪大医学部を中心に行われています。」との広報活動も行った。</p> <p>* 平成 24 年 3 月 10 日に川西市の医師会主催で一般市民も参加できる講演会を開催し、「新しい疾患の鍵分子—セマフォリン—」のタイトルで講演を行った(川西市保健所)。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計 3 件</p>	<p>* 平成 24 年 3 月 31 日 日本経済新聞 「網膜色素変性症 失明を起こす原因遺伝子発見」の記事掲載(朝刊 6 面)</p> <p>* 平成 23 年 5 月 26 日 日経産業新聞「先端人」のコラムで「免疫研究に邁進」として取り上げられる。</p> <p>* 平成 23 年 5 月 Nature Japan 誌の WEB 上で「免疫・炎症細胞やがん細胞の動態を可視化して、病気の解明や医薬品の開発につなげる」として取り上げられる。</p> <p>http://www.natureasia.com/japan/jobs/tokushu/detail.php?id=556</p>
<p>その他</p>	<p>特になし</p>

4. その他特記事項

平成 23 年度 文部科学大臣表彰・科学技術賞(研究部門)受賞

平成 23 年度 大阪大学功績賞受賞

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	128,000,000	52,000,000	0	76,000,000	0
間接経費	38,400,000	15,600,000	0	22,800,000	0
合計	166,400,000	67,600,000	0	98,800,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	49,246,971	0	0	49,246,971	37,713,778	11,533,193	0
間接経費	15,600,000	0	0	15,600,000	8,156,004	7,443,996	0
合計	64,846,971	0	0	64,846,971	45,869,782	18,977,189	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	31,939,865	抗体、試薬、測定キット等購入費
旅費	488,110	学会出張費
謝金・人件費等	2,938,371	研究補助員、研究員雇用
その他	2,347,432	組織標本作製、実験動物施設利用費など
直接経費計	37,713,778	
間接経費計	8,156,004	
合計	45,869,782	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
なし				0		
				0		
				0		