

## 神経・免疫・代謝におけるガイダンス因子の病的意義の解明とその制御

Investigation on pathological implications of guidance molecules in neuro-immune-metabolisms.

課題番号：18H05282

熊ノ郷 淳 (KUMANOGOH, ATSUSHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授



### 研究の概要（4行以内）

神経ガイダンス因子とされてきたセマフォリン及びその関連分子を「窓」に「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」という、これまで明らかにされてこなかった免疫系・神経系・代謝系の3すくみの連関メカニズムを解明するとともに、その制御機構の破綻により生じる疾患の診断及び治療の確立に繋がる成果を目指す。

研究分野：免疫学

キーワード：免疫代謝、神経ガイダンス因子、慢性炎症疾患

### 1. 研究開始当初の背景

免疫系・神経系・代謝系は生体の恒常性維持に必須とされる。独立して研究が進められてきたこれらの3つの系は、互いに密接に連関・相互作用していることが近年明らかになってきたが、その詳細なメカニズムは不明である。当グループはこれまで神経系と免疫系双方で機能する分子群（セマフォリン分子群）の存在を明らかにすると同時に、セマフォリン及びその関連分子の発現が代謝系シグナルで制御され、その破綻が血管炎、多発性硬化症等の慢性炎症性疾患、脊髄神経走行異常、肥満、脂肪肝などの代謝性疾患、肺癌、骨髄腫等の悪性疾患の病態形成に関与していることを示唆する知見を得ていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」という新たな概念を確立することにより、これまで明らかにされてこなかった免疫系・神経系・代謝系の3すくみの連関メカニズムを解明するとともに、その制御機構の破綻により生じる疾患の診断及び治療の確立に繋がる成果を目指す。

### 3. 研究の方法

「神経免疫代謝制御メカニズムの解明とその制御」の解明のため以下の2つの視点で、基礎的アプローチと臨床的アプローチの融合を積極的に図る中で研究目的を達成する（“Bench to Bed”と“Bed to Bench”の双方向アプローチ）。

- (1) 「神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明」

セマフォリン関連分子の欠損・変異マウス、mTOR 制御分子である Lamtor1 の免疫細胞特異的欠損マウスなどを用いて神経免疫代謝を包括的に理解する「窓」となる分子の探索、およびその機能解析を行う。

- (2) 「セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御」

これまで我々が得た知見をもとに、セマフォリン分子欠損マウスや抗セマフォリン抗体を用いて自己免疫疾患、神経変性疾患、悪性腫瘍（肺がん、骨髄腫）の病態解明についての検討を加える。

### 4. これまでの成果

本研究は、「神経免疫代謝制御メカニズムの解明とその制御」の解明のため

- 1) 神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明

- 2) セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御

の2つの視点で、研究を行った。

その中で、免疫代謝に関わる分子のシグナル解析により、セマフォリン受容体のプレキシニンに会合する LRRK2 が小胞体—ミトコンドリア連関

を介して神経細胞内のミトコンドリア代謝を制御することを見出した (**EMBO J**, 2020)。また、免疫・炎症細胞分化に関わる細胞内代謝変化の解析については、mTOR-Sema6D-PPAR $\gamma$ 経路を介した細胞内脂質代謝の活性化が抑制性マクロファージ分化時に必須であり、腸炎発症を抑制することを明らかにしている (**Nature Immunol** 2018)。セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与については、SLE患者血清で IFN-I の生物学的活性が高いことを確認すると同時に、SLE 患者由来 AdMVs には dsDNA が多く存在し、健常者 PBMC に対する IFN-I 誘導活性を発見した (**Ann Rheum Dis**. 2018)。また、悪性腫瘍と免疫代謝については、治療後の末梢血 T 細胞に結合している治療抗体を抗 IgG4 抗体で検出する手法を開発した (**JCI insight**. 2018)。さらに、肺癌細胞の代謝に関わる mTOR シグナルによって誘導される Sema7A がインテグリン  $\beta 1$  を介したシグナルによって細胞増殖が誘導され、EGFR 分子標的治療の耐性化を促進することを見出した (**JCI Insight**. 2018)。また、アレルギー疾患である好酸球性副鼻腔炎の疾患の特徴である「好酸球を多く含んだ難治性ポリープ形成」に SEMA4D が寄与することが報告した (**J Allergy Clin Immunol**. 2020)。

#### 5. 今後の計画

神経系による免疫系、代謝系への影響を各種炎症モデル (高脂肪食負荷、敗血症モデル、腫瘍自然発症モデル)、臨床検体 (免疫難病、肺癌) を用いて解析する。免疫系・神経系・本研究においては、「神経免疫代謝: Neuro-Immune-Metabolism」という独自の概念を確立することにより、これらの3つの系の連関・相互作用をセマフォリンおよびその関連分子という「窓」で検討し、連関メカニズムを解明するとともに、その制御機構の破綻により生じる疾患の診断及び治療の確立に繋がる成果を目指す。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1) Tsuda T, Nishide M, (この間 2 3 名) and Kumanogoh A. Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis. **J Allergy Clin Immunol**. (in press).

2) Toyofuku T, Okamoto Y, Ishikawa T, Sasawatari S, Kumanogoh A. LRRK2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK-mediated ubiquitination pathway. **EMBO J**. 39(2):e100875.2020.

3) Kinehara Y, Nagatomo I, (この間 3 2 名) and Kumanogoh A. Semaphorin 7A promotes EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma cells. **JCI Insight**. 3(24). pii: 123093. 2018.

4) Osa A, Uenami T, (この間 3 0 名) and Kumanogoh A. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. **JCI Insight**. 3(19). pii: 59125. 2018.

7. ホームページ等  
<http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/>