

セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発

代表機関：大阪大学微生物病研究所（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）
代表研究者：熊ノ郷 淳

背景

- セマフォリンというタンパク質群は、神経再生・血管新生・がんの進行などに関与している
- セマフォリン研究により、多様な疾患の治療薬を開発できる可能性がある

成果

- Sema6A の細胞外領域の立体構造解析に世界で初めて成功した
- 免疫機能と心・血管系発生におけるセマフォリンの重要な役割を解明した
- マウス実験で、Sema3A がアトピー性皮膚炎を改善することを確認

セマフォリンは、「セマドメイン」と呼ばれるアミノ酸配列をもったタンパク質のグループです。神経再生・血管新生・がんの進行・骨代謝疾患・免疫疾患などに関与していることが知られており、さまざまな治療薬のターゲットとして注目されています。しかし、糖鎖に富んだ大きな細胞外領域をもつ膜タンパク質であるため、立体構造解析がとて難しく、研究の進展が阻まれていました。

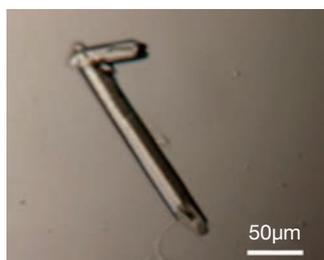
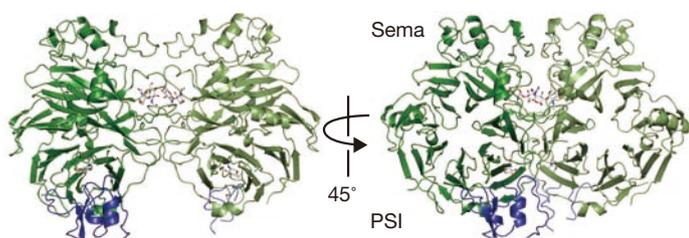
そこで、私たちはセマフォリンの構造解析に挑戦しました。さまざまな検討を重ね、まず、Sema6Aの細胞外領域の立体構造解析に成功しました。これは6型セマフォリ

ンとしては、世界で初めてのことです。その後、解析の精度を高め、Sema6A細胞外領域が二量体の状態で存在することと二量体形成のしくみを明らかにしました。また、Sema6Aの受容体であるプレキシシン-A2の細胞外領域の構造決定にも成功し、Sema6Aとプレキシシン-A2の複合体の構造も解析が進んでいます。これらにより、セマフォリンと受容体の間のシグナル伝達のしくみが明らかになり、シグナル伝達を制御する化合物を合理的に設計できるようになると期待しています。

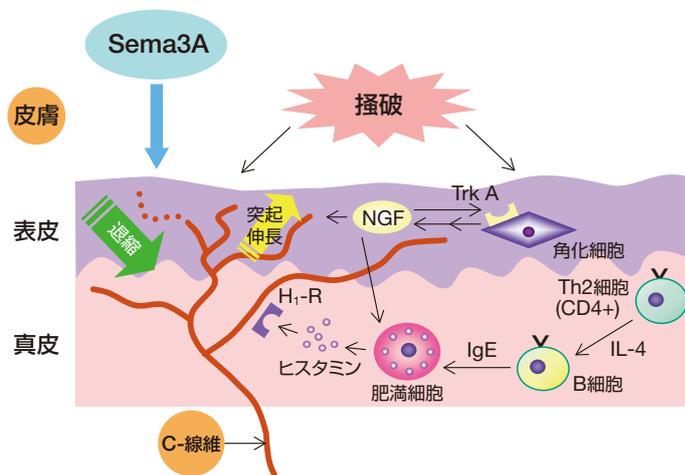
機能解析では、セマフォリンおよび受容体がアトピー性皮膚炎、多発性硬化症、担

がん時を含む種々の免疫病態にどのように関与しているかを詳細に解明しました。また、6型セマフォリン分子群およびプレキシシン-A分子群が、心・血管系発生の際に重要なはたらきをすることを世界で初めて証明しました。

さらに、マウスによる実験で、Sema3Aを皮内注射するとアトピー性皮膚炎の症状が改善することを確かめました。アトピー性皮膚炎では、皮膚のかゆいところを掻くとそこに神経が伸び、伸びた神経のせいかゆみに対して過敏になり、また掻いてしまうという悪循環が起きます。この悪循環には、神経が伸びるのを抑えるSema3Aが効くのではないかと発想が見事的中しました。この成果は多くのメディアで取り上げられています。また、私たち自身も、これを創薬に発展させるべく、「制御C1」グループと共同でライブラリーのスクリーニングを行い、Sema3Aと同様のはたらきをする物質や、Sema3Aのはたらきを強める物質を見いだしています。



Sema6Aの細胞外領域の結晶構造。
図版提供：大阪大学蛋白質研究所
高木淳一（分担研究者）



Sema3Aはアトピー性皮膚炎表皮へ神経が伸びるのを抑え、かゆみが強くなるのを防ぐ。
図版提供：横浜市立大学医学研究科 五嶋良郎（分担研究者）