

リンパ球移動のナビゲーション機構の発見

最新のイメージング技術を用いた可視化によって
免疫難病治療薬・がん治療薬開発のための新しい作用点が見つかる
—「細胞の動き」を標的にした新たな治療法開発時代の幕開け—

大阪大学免疫学フロンティア研究センター・微生物病研究所
教授・熊ノ郷 淳、 助教・高松漂太

タイトル: Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics via activating myosin II.
Nature Immunology 誌の Advanced Online Publication (AOP)
(5月30日 (18:00 London time/13:00 US Eastern time))

(1) 研究背景

免疫細胞は体の中を絶えず動き回り、お互い相互作用しながらウイルスや細菌などの病原体から体を守っている。ひとたび病原体が体内に侵入すると樹状細胞と呼ばれるリンパ球が伝令役としてリンパ節に移動し T リンパ球に危険信号を伝える (図1)。樹状細胞によって危険を知らされた T リンパ球は直ちに病巣に移動してこれを退治する。これまで、危険を感知した樹状細胞がどのようにして速やかに、そして行き先を間違えることなく「T リンパ球との出会いの場」であるリンパ節に移動できるのか謎であった。

(2) 概略

今回我々の研究グループは、二光子顕微鏡、共焦点顕微鏡などの最新のイメージング技術を駆使することによって、リンパ管 (リンパ球専用の通り道) から分泌されるセマフォリン (Sema3A) と呼ばれる物質が、樹状細胞が「T リンパ球との出会いの場」であるリンパ節へ移動するためのナビゲーター役 (道案内) を果たしていることを発見した。

(3) 具体的な方法と結果

セマフォリンの信号が伝わらなくしたマウスを作成し、そのマウスの体の中の免疫反応を調べてみると、ヒトの免疫難病の一つである多発性硬化症の実験モデルで病気が起こらないなど、T リンパ球の活性化がうまくいかないことが分かった (図2)。

その原因を最新の二光子顕微鏡や共焦点顕微鏡などの最新のイメージング技術を用いて、時間経過を追って詳しく調べてみると、T リンパ球に危険を伝達する樹状細胞が T リンパ球との出会いの場であるリンパ節に全く移動できていないことが分かった (図3)。

さらに詳しく調べると、リンパ球の専用道であるリンパ管から Sema3A というセマフォリン分子が分泌され、樹状細胞は Sema3A を後端部で感知しながら (図4) リンパ管の間隙を通過して、リンパ節に

移動していることが明らかとなった。

(4) 今回の発見の意義

～免疫難病治療薬・がん治療薬開発のための新しい作用点の発見～

- ・関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患
- ・喘息、アトピー、化粧品アレルギーなどのアレルギー疾患
- ・がんの転移

などは、いずれも細胞が病巣に移動することによって引き起こされる。従って、セマフォリンを阻害することでこれらの病気の治療につながる。逆に、細胞のリンパ節への「動き」をセマフォリンで促進することにより免疫反応を強めワクチンの効果を強めることも出来る。

これまでの治療薬開発は、細胞が増える・減る、がんが大きくなる・小さくなる等を目安に、ある時点での現象を切り取って、評価・開発されてきた（「**写真集の時代**」）。

しかしながら、最新のイメージング技術を用いて可視化することにより、実際の体の中で起こっている現象を、時間経過を追って観察する（体の中の細胞の動きをビデオでライブで撮影する）ことが可能になってきた（「**ライブ映像・DVDの時代**」）。このような技術革新により、従来は不可能だった「**細胞の動き**」をターゲットにした薬の開発が可能になった（図5）。

イメージングという技術革新の中で、今後免疫細胞やがん細胞の「**動き**」を作用点とした**新しい薬剤開発の時代に突入**することが予想される（図5）。

(補足説明)

セマフォリン：1990年代初頭から神経の報告を決定するガイドンス因子として見つかった物質群。語源は手旗信号を意味する **semaphore** に由来する。我々の研究グループによって、免疫反応・炎症反応に重要であることが世界に先駆けて明らかになり(Nature 2002, Nature Review Immunology 2003, Nature Cell Biology 2006, Nature 2007, Nature Immunology 2008 等)、現在免疫で働くセマフォリンは「免疫セマフォリン, Immune semaphorins」の名称で呼ばれ、「我が国から発信された新しい免疫パラダイム」として国際的にも高く評価されている。我々の研究が契機となり、セマフォリンがいろいろなヒトの病気の鍵分子であることも明らかになり（図6）、現在新たな創薬ターゲットして注目を集めている。

(連絡先)

大阪大学免疫学フロンティア研究センター／微生物病研究所・感染病態分野・熊ノ郷淳

Tel: 06-6879-8331 Fax: 06-6879-8332 E-mail: kumanogo@ragtime.biken.osaka-u.ac.jp

図1 皮膚や粘膜で樹状細胞はウイルスや細菌などの病原体の侵入を監視している。病原体の侵入を感知すると、ただちにTリンパ球にSOSを伝えるために、Tリンパ球との出会いの場であるリンパ節に移動する。この際リンパ球の専用道であるリンパ管を通過する。

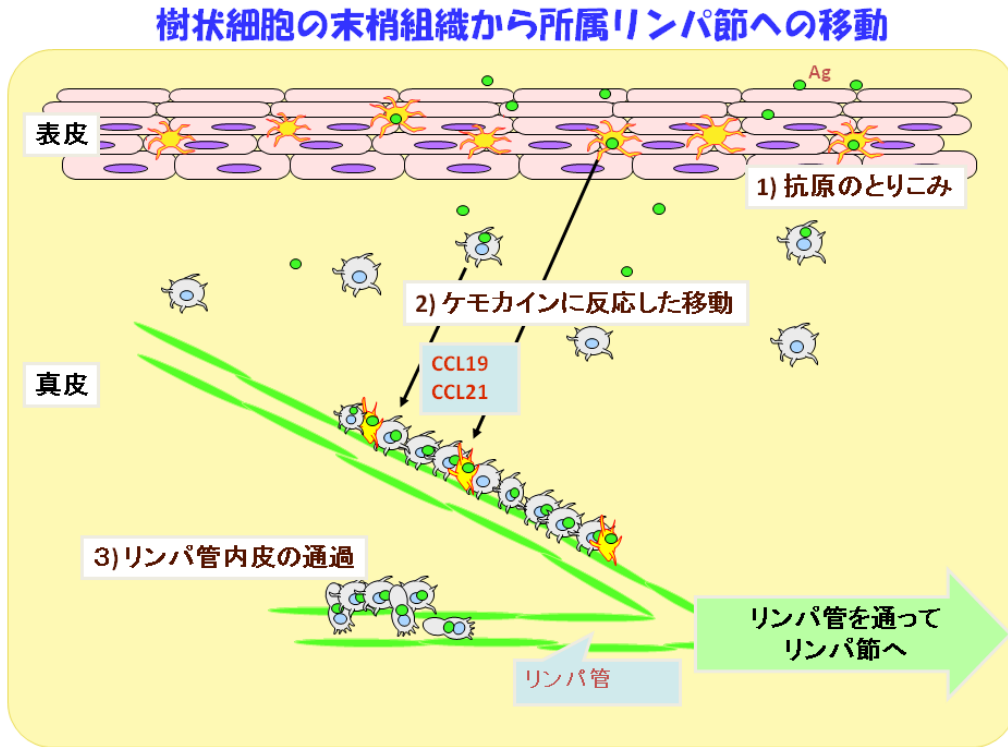


図2 セマフォリンシグナルが伝わらないマウスは、Tリンパ球の活性化が起こらず、例えばヒトの多発性硬化症動物モデルは炎症が起こらず発症しない。

**セマフォリンシグナルが伝わらないマウスは
Tリンパ球の活性化が起こらず
多発性硬化症モデルで炎症が起こらない**

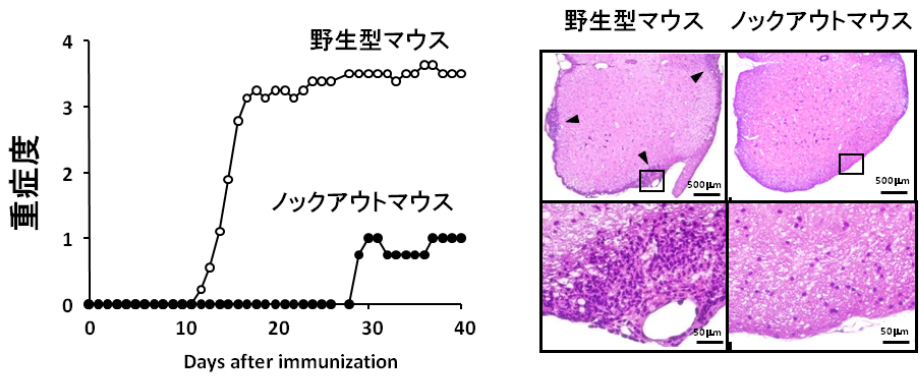


図3 セマフォリンのシグナルが伝わらない樹状細胞はT細胞との出会いの場であるリンパ節に移動できない。

黄色の色素をつけた樹状細胞がリンパ節に移動している様子。下段はセマフォリンシグナルが伝わらないマウスで、リンパ節に樹状細胞が移動できていない。

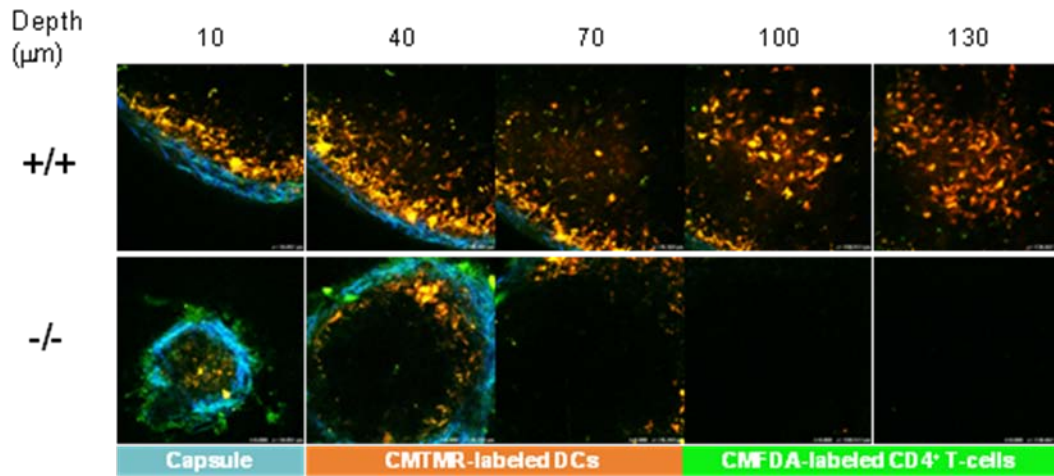


図4 セマフォリンにより樹状細胞の移動がナビゲーションされる様子
樹状細胞の中で蛍光が光っている後端部が、セマフォリンを感知している場所。

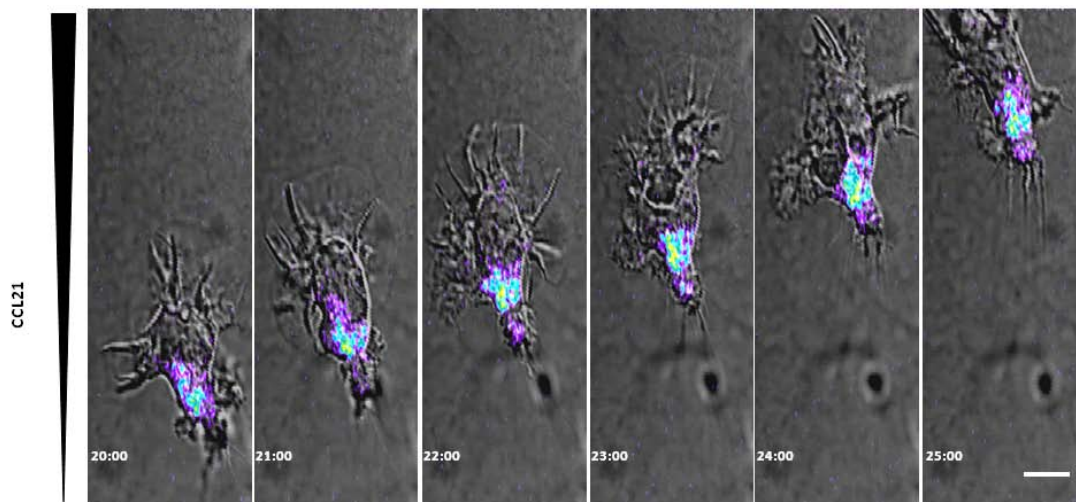


図5 イメージング技術により可視化により、時間経過をおって生体内の細胞の動きを追えるようになってきた。今後「細胞の動き」を作用点にした新しい薬剤開発の時代に突入する予想される。

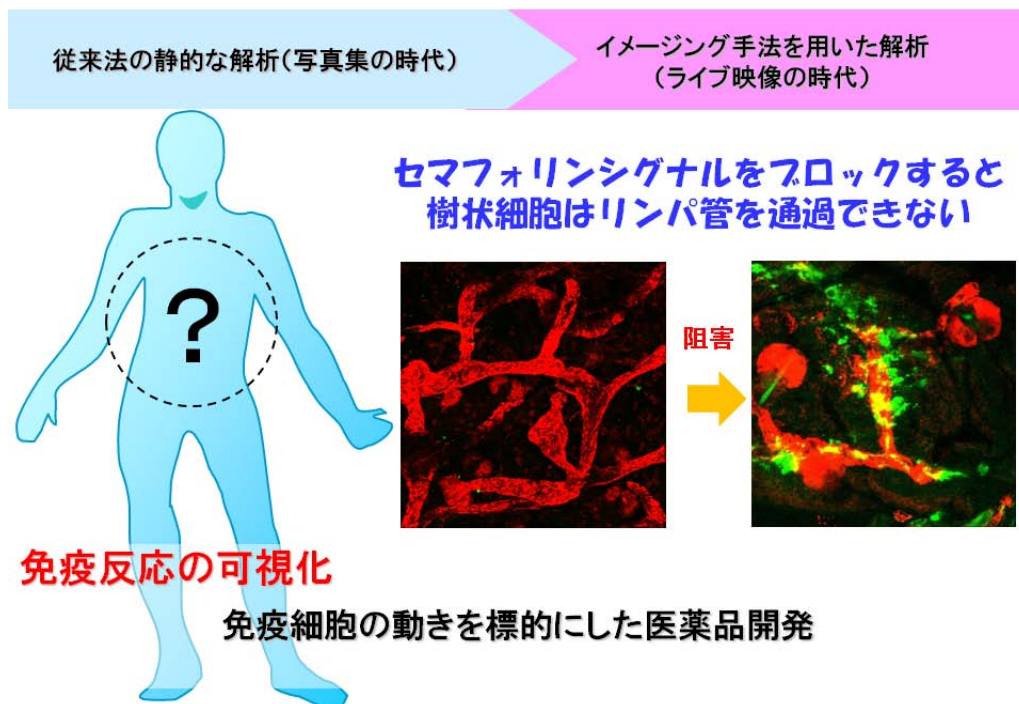


図6 セマフォリン分子群は種々の病気の鍵分子であり、疾患治療の新たな創薬ターゲットとして注目を集めている。

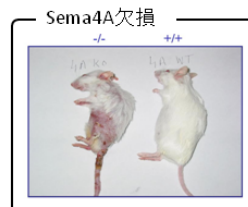
セマフォリンは病気の鍵分子である

クラス3型

Sema3A欠損: 心臓の交感神経分布異常→突然死の原因(*Nat Med*, 2007)、アトピー性皮膚炎
Sema3B, Sema3F: 肺がんのがん抑制遺伝子の一つ

クラス4型

Sema4A欠損: アトピー性皮膚炎(*Immunity* 2005), 多発性硬化症
Sema4D欠損: 免疫不全症(*Immunity* 2000)

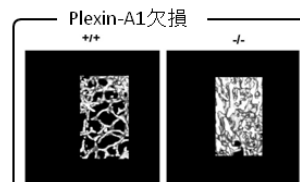


クラス7型

Sema7A欠損: 神経走行異常、接触性皮膚炎抵抗性(*Nature* 2003, *Nature* 2007)

セマフォリン受容体

Plexin-A1欠損: 骨代謝異常(*Nat Cell Biol* 2006)
統合失調症



セマフォリンシグナル

Crmp1欠損: 統合失調症様症状(*J Neurosci* 2006)