2011年 12月〕 1103

物質の存在も予想される.

#### 6. おわりに

筆者らは、TRPM2 活性化が単球/マクロファージにおけるケモカインの産生促進に関わっていること、さらにマウス潰瘍性大腸炎モデルマウスにおいて、TRPM2 活性化が炎症反応の増幅を介して病態を悪化させることを明らかにした. しかしながら、TRPM2 の活性化機構には不明な点が多く残されている. 今後、TRPM2 の活性化機構や様々な病態モデルにおける TRPM2 の役割について解析を進めることにより生体内における TRPM2 の役割がさらに明らかになっていくであろう.

#### 謝辞

本研究は、京都大学大学院工学研究科・森泰生教授との 共同研究により行なったものである。また、ここに示した 多くの研究は、京都大学大学院薬学研究科・山本伸一郎博士、昭和大学薬学部・石井正和博士をはじめとする多くの メンバーにより行なわれたものである。この場を借りて、 あらためて感謝する。

- Hara, Y., Wakamori, M., Ishii, M., Maeno, E., Nishida, M., Yoshida, T., Yamada, H., Shimizu, S., Mori, E., Kudo, J., Shimizu, N., Kurose, H., Okada, Y., Imoto, K., & Mori, Y. (2002) Mol. Cell, 9, 163-173.
- Tóth, B. & Csanády, L. (2010) J. Biol. Chem., 285, 30091– 30102.
- Yamamoto, S., Shimizu, S., Kiyonaka, S., Takahashi, N., Wajima, T., Hara, Y., Negoro, T., Hiroi, T., Kiuchi, Y., Okada, T., Kaneko, S., Lange, I., Fleig, A., Penner, R., Nishi, M., Takeshima, H., & Mori, Y. (2008) *Nat. Med.*, 14, 738–747.
- Wehrhahn, J., Kraft, R., Harteneck, C., & Hauschildt, S. (2010) J. Immunol., 184, 2386–2393.
- Perraud, A.L., Fleig, A., Dunn, C.A., Baqley, L.A., Launay, P., Schmitz, C., Strokes, A.J., Zhu, Q., Bessman, M.J., Penner, R., Kinet, J.P., & Scharenberg, A.M. (2001) *Nature*, 411, 595– 599.
- Ishii, M., Shimizu, S., Hara, Y., Hagiwara, T., Miyazaki, A., Mori, Y., & Kiuchi, Y. (2006) Cell Calcium, 39, 487–494.
- Perraud, A.L., Takanishi, C.L., Shen, B., Kang, S., Smith, M. K., Schmitz, C., Knowles, H.M., Ferraris, D., Li, W., Zhang, J., Stoddard, B.L., & Scharenberg, A.M. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280, 6138–6148.
- 8) Zhang, J., Ziegler, M., Schneider, R., Klocker, H., Auer, B., & Schweiger, M. (1995) FEBS Lett., 377, 530-534.
- Peralta-Leal, A., Rodriguez-Vargas, J.M., Aguilar-Quesada, R., Rodriguez, M.I., Linares, J.L., de Almodóvar, M.R., & Oliver, F.J. (2009) Free Radic. Biol. Med., 47, 13–26.
- Fonfria, E., Marshall, I.C., Benham, C.D., Boyfield, I., Brown, J.D., Hill, K., Hughes, J.P., Skaper, S.D., & McNulty, S.

(2004) Br. J. Pharmacol., 143, 186-192.

- Buelow, B., Song, Y., & Scharenberg, A.M. (2008) J. Biol. Chem., 283, 24571–24583.
- 12) Zhang, W., Chu, X., Tong, Q., Cheung, J.Y., Conrad, K., Masker, K., & Miller, B.A. (2003) J. Biol. Chem., 278, 16222–16229.
- 13) Kolisek, M., Beck, A., Fleig, A., & Penner, R. (2005) Mol. Cell, 18, 61–69.
- 14) Josse, C., Boelaert, J.R., Best-Belpomme, M., & Piette, J. (2001) Biochem. J., 360, 321–333.
- Whittem, C.G., Williams, A.D., Williama, C.S. (2010) J. Vis. Exp., pii: 1652. doi: 10.3791/1652.

清水 俊一

(昭和大学薬学部病態生理学教室)

Aggravation of inflammatory response through oxidative stress-sensitive Ca<sup>2+</sup>-permeable channel TRPM2 activation Shunichi Shimizu (Department of Pathophysiology, Showa University School of Pharmacy, 1–5–8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan)

## セマフォリンによる免疫制御

#### はじめに

セマフォリン (semaphorin) は、船や列車の水先案内人が振る"手旗信号"にその名の由来を認め、従来、神経軸索の伸長方向を決定する神経ガイダンス因子の代表的な分子として知られてきた。ところが、近年、器官形成、血管形成、癌の進展など神経系以外への関与も明らかになり、セマフォリンの多彩な機能が注目されている。さらに、ここ数年の我々の研究により、免疫系で機能する一群のセマフォリン分子群の存在が明らかになり、免疫系で機能するセマフォリンは"免疫セマフォリン"と呼ばれている」。

免疫系におけるセマフォリンの主要な機能は、免疫細胞の相互作用におけるいわば副刺激分子様の機能と、免疫細胞の移動制御機能である。本稿では、セマフォリンとその受容体、細胞間相互作用において機能するセマフォリン、免疫細胞の移動を制御するセマフォリンについて最新の知見を交えて紹介する。

### 1. セマフォリンとセマフォリン受容体

セマフォリンの歴史は、1992年に後根神経節細胞の成 長円錐の退縮活性を有する分子をニワトリの脳から単離

し、コラプシン(collapsin)と命名したことより始まる<sup>2</sup>. セマフォリン分子群は、膜型と分泌型の2種類のタンパク質があり、細胞外領域にSemaドメインと呼ばれるファミリー間で共通の領域を持ち、Semaドメインに続くC末端領域の構造上の特徴から、さらに八つのサブクラスに分類されている。I、II型セマフォリンは無脊椎動物に、VIII型はウイルスにコードされたセマフォリンが同定されてい乳類では、IIIからVII型のセマフォリンが同定されてい

る. II, III, VIII 型セマフォリンが分泌型で、それ以外は 膜型のセマフォリンである $^{3}$  (図 1).

セマフォリンの主要な受容体としては、plexinファミリーと Neuropilin (Nrp) ファミリーが知られている。plexinファミリーは、plexin-Aから Dまでの四つのサブクラスに分類され、細胞外領域に Semaドメインを有する。セマフォリンの多くは直接 Semaドメインを介して plexin と結合するが、III 型セマフォリンの多くは Nrp と結合し、

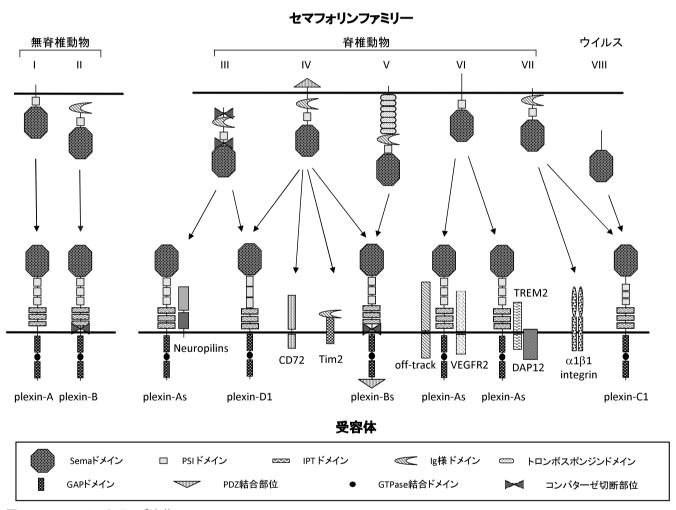


図1 セマフォリンとその受容体

セマフォリン分子群は細胞外領域に Sema ドメインを有し、構造上の特徴から八つのサブクラスに分類される。II、III、VIII 型が分泌型、それ以外が 1 回膜貫通型タンパクで、I、II 型は無脊椎動物、III から VII 型は脊椎動物、VIII 型はウイルスにコードされている。plexin ファミリー分子群は主要なセマフォリンの受容体分子で、細胞外領域に Sema ドメインを有し、互いの Sema ドメインによる相互作用によりシグナルを伝える。III 型セマフォリンの多くは直接 plexin と結合せず Neuropilin と結合し、Neuropilin/plexin 受容体複合体を介してシグナルを伝える。IV 型セマフォリンは plexin-Bs,D1 と結合するほか、免疫系においては CD72 や Tim2 を 受容体とする。VI 型セマフォリンは直接 plexin-As と結合するが、plexin-A1 は心臓においては off-track や VEGFR2 と、免疫系においては TREM2/DAP12 と受容体複合体を形成してそのシグナルを伝える。VII 型セマフォリンは plexin-C1 及びインテグリンを受容 体とする。

2011年 12月〕 1105

Nrp/plexin 受容体複合体を介してシグナルを伝える. しかしながら、セマフォリンと受容体の関係は非常に複雑で、例えば、III 型セマフォリンの Sema3A は Nrp-1/plexin-A1 受容体複合体と結合するが、plexin-A2 とも直接結合することができ $^{0}$ 、 Sema3E は Nrp 非依存的に plexin-D1 と結合する $^{50}$ . また、セマフォリンの受容体として、plexinや Nrp ファミリー以外にも多くの受容体が報告されている。例えば、VII 型セマフォリンの Sema7A は、免疫系及び嗅神経の発生過程においてインテグリンを受容体とし $^{6}$ 、IV型セマフォリンの Sema4D/CD100 は CD72 を $^{7}$ 、 Sema4Aは TIM-2(T-cell immunoglobulin and mucin domain containing protein-2)を $^{8}$ 、免疫系における受容体としている。

セマフォリンとその受容体との結合により、small GTPase やさまざまなタンパクキナーゼが plexin の細胞内 領域に結合し、インテグリンによる細胞接着や、アクトミオシンを介した細胞収縮、微小管の安定化などが制御される<sup>®</sup>. また plexin は、細胞あるいは組織によって異なった 受容体と受容体複合体を形成することで、セマフォリンの多彩な機能を生んでいる。例えば、plexin-A1 は心臓の発生過程において、受容体型チロシンキナーゼである off-

track, あるいは VEGF 受容体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) と受容体複合体を形成して、心臓形成や弁形成に関与する<sup>10)</sup>. また、骨代謝においては、TREM-2 (triggering receptor expressed on myeloid cell) / DAP12 (DNAX-activating protein 12) と受容体複合体を形成して、破骨細胞の分化に関与する<sup>11)</sup>.

#### 2. 細胞間相互作用において機能するセマフォリン

免疫細胞は相互に作用することでその機能を獲得したり 発揮したりする。最近、免疫反応の様々なフェーズにおい て、セマフォリンは免疫細胞同士の相互作用を調節してい ることが明らかになってきた(図 2).

1) Sema4D: B細胞/樹状細胞の活性化を促すセマフォリン 膜型セマフォリンの Sema4D は免疫系では T 細胞に高 発現し、リンパ球の活性化に伴い膜表面で shedding を受 けて可溶型としても存在する。この可溶型 Sema4D は自己 免疫疾患を自然発症する MRL/lpr マウスの血清中で検出 され、その値は自己抗体価の上昇と強い相関を示す<sup>12)</sup>。ま た最近、全身性の強皮症患者血清中においても可溶型 Sema4D の上昇が報告され<sup>13)</sup>、自己免疫疾患の進行に関与

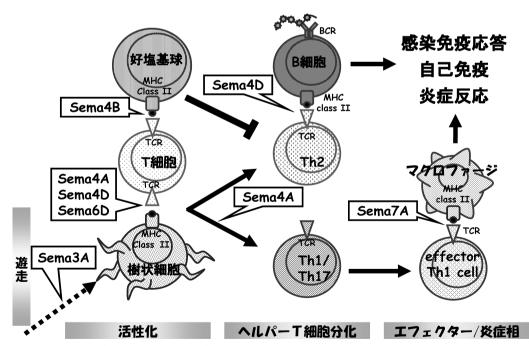


図2 さまざまな免疫応答を制御する免疫セマフォリン Sema3A は樹状細胞の所属リンパ節への遊走に関与する. Sema4A, Sema4D, Sema6D は樹状細胞による T細胞の活性化(T細胞プライミング)に関与する. Sema4A はヘルパー T細胞の Th1/Th2 細胞への分化を制御する. Sema4D は T細胞による B細胞の活性化に関与する. Sema4B は好塩基球による Th2 反応の制御に関与する. Sema7A はエフェクター相におけるマクロファージの活性化に関与する.

している可能性が示唆されている。Sema4D 欠損マウスでは  $in\ vivo$  における抗体産生や、抗原特異的な T 細胞の産生 (T 細胞プライミング)が障害され、ヒトの多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)にも抵抗性を示した $^{140}$ . CD72 が Sema4D の免疫系における受容体であることが知られている。CD72 は細胞内領域にITIM(immunoreceptor tyrosin-based inhibitory motif)を有し、チロシンホスファターゼである SHP-1 と会合している。Sema4D と CD72 の結合により、負の制御因子である SHP-1 が CD72 から解離することで活性化シグナルが入るというモデルが提唱されている $^{70}$ .

## 2) Sema4A:T 細胞の活性化と Th1/Th2 分化を制御する セマフォリン

Sema4A は免疫細胞においては樹状細胞に高発現し、へ ルパーT細胞がTh1型のヘルパーT細胞に分化するとT 細胞にも発現が誘導される. 樹状細胞由来の Sema4A は in vivo における T細胞プライミングに関与する. 一方, T細 胞由来の Sema4A はヘルパー T 細胞の Th1/Th2 分化の制 御に関与する. すなわち, in vitro においてナイーブ CD4<sup>+</sup> T細胞を Th1 あるいは Th2 細胞へ分化誘導すると, Sema4A 欠損マウス由来 T 細胞は Th1 細胞への分化が著明に障害 される<sup>15)</sup>. 実際, Th2 反応優位な系統である BALB/c マウ スにおいて Sema4A 遺伝子を欠損させると、アトピー性皮 膚炎様の湿疹を自然発症する.また,Th1やTh17反応に よって惹起されると考えられている EAE に対して, Sema4A 欠損マウスは抵抗性を示す. Sema4A の受容体と しては TIM-2 が報告されている<sup>8</sup>. TIM-2 は Th2 細胞に発 現が認められ, Th2 細胞の活性制御に関与することが報告 されている. しかし、Sema4A 欠損マウスと TIM-2 欠損マ ウスは、その表現系に若干の違いが認められるため、 plexin-B ファミリーや plexin-D1 なども Sema4A の受容体 として機能している可能性が示唆される.

## 3) Sema4B: 好塩基球の活性を制御するセマフォリン

Sema4B は免疫系においてはリンパ球に発現が認められ、最近、T細胞-好塩基球相互作用において機能していることが見出された膜型セマフォリンである $^{16}$ . 好塩基球は抗原提示細胞としてT細胞を活性化し、IL-4の産生によってヘルパーT細胞をTh2細胞へ分化誘導するほか、Th2型の抗体である IgE を介した免疫記憶に関与していることが知られている $^{17}$ . リコンビナント Sema4B は好塩基球による IL-4 の産生を抑制し、Sema4B 欠損 T細胞は好塩基球との共培養において Th2 細胞への分化が亢進していた。また、Sema4B 欠損マウスは加齢に伴い血清 IgE 値の

上昇が認められ、Sema4B 欠損マウスを OVA で免疫すると、好塩基球の存在下で血清 OVA 特異的 IgE 値の上昇が認められた<sup>16</sup>. T細胞に発現する Sema4B が好塩基球の活性を負に制御することで、T細胞の Th2 への分化及び、IgE を介した免疫記憶を制御しているものと思われる.

# 4) Sema6D—plexin-A1:樹状細胞の活性化と破骨細胞の 分化を制御するセマフォリン

Plexin-A1 はセマフォリンの主要な受容体で、III 型セマフォリンと VI 型セマフォリンの受容体として機能する. 免疫系において、plexin-A1 は樹状細胞やマクロファージに発現を認め、アダプター分子である TREM ファミリー分子及び、細胞内領域に ITAM(immunoreceptor tyrosinbased activating motif)を有する DAP12 と受容体複合体を形成する. Sema6D は plexin-A1 を介して、樹状細胞からの IL-12、I 型インターフェロンの産生や破骨細胞の分化を誘導する  $^{11.18}$ . plexin-A1 欠損マウスは、T 細胞プライミングが障害され、EAE に対し抵抗性を示し、破骨細胞の分化を誘導する  $^{11.18}$ . plexin-A1 欠損マウスは、T 細胞プライミングが障害され、EAE に対し抵抗性を示し、破骨細胞の分化障害に伴う骨大理石症を発症した  $^{110}$ . 興味深いことに、骨大理石症を呈する Nasu-Hakola 病というヒトの疾患において、DAP12 や TREM-2 遺伝子の点突然変異が報告されていることから  $^{19}$ 、この疾患におけるセマフォリンの関与が示唆される.

#### 5) Sema7A:マクロファージを活性化するセマフォリン

VII 型セマフォリンである Sema7A は GPI アンカー型のセマフォリンで,インテグリンとの結合に重要なアルギニン-グリシン-アスパラギン酸からなる RGD モチーフを有する.免疫のエフェクターフェーズで T 細胞がマクロファージと相互作用する際に,T 細胞に発現する Sema7A が  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 インテグリンを介してマクロファージを活性化し,TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの産生を促す.Sema7A 欠損マウスは EAE に対して抵抗性を示し,ハプテンを用いた接触性皮膚炎モデルにおいても抵抗性を示す®.

# 6) Neuropilin-1: III 型セマフォリンと VEGF の受容体と しての機能

Nrp-1 はもともと III 型セマフォリンの受容体として同定されたが、血管内皮細胞やがん細胞において、VEGFの受容体としても機能していることが明らかにされた。免疫系において Nrp-1 は,CD4 $^+$ CD25 $^+$ 制御性 T 細胞に発現が認められ、樹状細胞と T 細胞の接触面に集積する。最近、制御性 T 細胞に発現する Nrp-1 が、制御性 T 細胞と樹状細胞との接触時間を維持し、その結果、T 細胞の活性化を抑制しているとの知見が報告された $^{20}$ . また、Nrp-1 陽性制御性 T 細胞は Sema3A 刺激により IL-10 を産生する $^{21}$ .

2011年 12月] 1107

活性化T細胞では、Nrp-1 は plexin-A4 と受容体複合体を 形成して Sema3A のシグナルを伝える。Sema3A が結合で きない変異型 Nrp-1 を発現する T細胞や、plexin-A4 の遺 伝子欠損 T細胞では、CD3 刺激に対する T細胞の増殖が 亢進しており<sup>22</sup>、Nrp-1 は T細胞の活性を抑制している。

Nrp-1 はがん細胞にも発現が認められ、Nrp-1 陽性がん細胞は VEGF の刺激によって増殖し、臨床的に予後不良因子の一つであることが示唆されている。一方、がん細胞やがんの微小環境を形成するマクロファージや繊維芽細胞などから分泌される Sema3A や Sema3Fが、VEGFシグナルと拮抗して、がんの接着やがん栄養血管の新生などに作用し、がんの進展を抑制しているとの報告がなされ、セマフォリンによるがんの進展制御の可能性が示唆されている<sup>23</sup>.

#### 3. 免疫細胞の移動を制御するセマフォリン

神経系や心血管系において、セマフォリンは細胞接着や細胞収縮を主に制御している。それゆえ、免疫系においても、細胞骨格制御に伴う細胞移動への関与が示唆されていたが、最近セマフォリンによる免疫細胞移動制御に関する報告がなされた。

#### 1) 胸腺細胞の移動を制御するセマフォリン

胸腺はT細胞の分化および、正・負の選択によるTリンパ球の教育を行っている器官である。胸腺細胞は分化の過程で、胸腺皮質や髄質に存在する上皮細胞や樹状細胞を渡り歩き、それらと相互作用することにより分化する。したがって、ケモカインや S1P(sphingosine-1-phosphate),接着分子などが、胸腺細胞の分化にはとりわけ重要な役割を果たしている $^{24}$ .

Sema3E は、Nrp-1 非依存的に直接 plexin-D1 と結合する分泌型セマフォリンであるが、最近、胸腺細胞の分化を制御していることが明らかにされた<sup>25)</sup>.胸腺被膜直下で正の選択に成功した CD69 陽性の CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (double-positive, DP) 胸腺細胞は、CCR9、CCR7 依存的に皮質から皮髄境界領域を経て髄質に移動し、single-positive (SP) 胸腺細胞になる。plexin-D1 は DP 胸腺細胞に発現を認め、SP 胸腺細胞ではその発現が減弱する。Sema3E は皮質よりも髄質に発現が強く認められ、CCR9のリガンドである CCL25による DP 胸腺細胞の移動を抑制した。また、plexin-D1由来の造血幹細胞を移植されたキメラマウスや、Sema3E 欠損マウスの胸腺では、皮髄境界領域が崩れ DP 胸腺細胞の移動を制御するセマフォリンの存在が明らかにさ

れた

#### 2) 樹状細胞の移動を制御するセマフォリン

われわれは最近、樹状細胞の移動を制御するセマフォリンの機能とその作用メカニズムについて明らかにした<sup>26)</sup>. そのメカニズムは、移動する細胞の後方から作用するというユニークなものであった.

皮膚などの末梢組織において炎症や外来抗原などの危険信号を関知すると、樹状細胞は活性化され、真皮内に存在するリンパ管から分泌されるケモカインに反応して遊走する。更にそれらはリンパ管内皮細胞を transmigration してリンパ管腔内に入り (intravasation),所属リンパ節に遊走して細胞に抗原提示を行う。これまで樹状細胞による intravasation の過程はリンパ管内皮細胞の解剖学的特徴から、血管内から組織へ出る extravasation の過程とは異なり、受動的に行われているものと考えられてきた。しかし、接着因子や細胞骨格制御分子、ケモカインや炎症性サイトカインが intravasation に関与するとの報告がなされ、この過程も能動的なメカニズムにより制御されている可能性が示唆されていた。

セマフォリンの主要な受容体の一つである plexin-A1 は、その遺伝子欠損マウスの解析から樹状細胞による T 細胞プライミングに重要であることが明らかにされてい る<sup>11)</sup>. plexin-A1 欠損樹状細胞はケモカインに対する遊走 能に異常を認めなかったが、蛍光標識した樹状細胞の移入 実験から、樹状細胞がリンパ管腔内に入る過程に障害をみ とめた. transwell に内皮細胞をレイヤーし, 免疫細胞がそ のレイヤーを越えて遊走するのを評価する transendothelial migration アッセイにおいても、樹状細胞の transmigration に plexin-A1 が必須であることが分かった. ところで plexin-A1 は分泌型の III 型セマフォリンと膜型の VI 型セ マフォリンの受容体として機能する. これら plexin-A1 の リガンドはリンパ管内皮細胞に発現が認められる. そこで plexin-A1 関連セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いて樹 状細胞の移入実験を行うと、樹状細胞の移動においては III 型セマフォリンである Sema3A が plexin-A1 の機能的リ ガンドであることが分かった<sup>26)</sup>.

Sema3A はこれまで神経軸索の反兆因子として、その進展に対し抑制性に作用することが知られていた。また、単純な transwell を用いた実験では、Sema3A はヒトの単球やリンパ球の遊走を抑制するとの報告がなされている。しかしながら、in vivo の樹状細胞移動においては、Sema3A やplexin-A1 がないと樹状細胞の移動が障害されることから、Sema3A は樹状細胞の移動を促進していることが示唆され

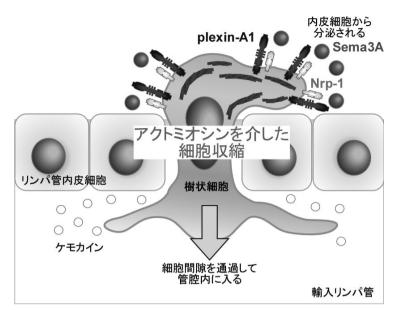


図3 Sema3A による樹状細胞の移動制御機構 末梢組織で抗原を捕捉した樹状細胞は、リンパ管内皮細胞を transmigration してリンパ管腔内に入り、所属リンパ節へ遊走する. その際、リン パ管内皮細胞から分泌される Sema3A が樹状細胞の後方から neuropilin-1 (Nrp-1)/plexin-A1 受容体複合体に作用し、アクトミオシンを介して細胞 の収縮を促すことで transmigration を促進している.

た. そこで Sema3A が機能する際には作用する方向が重要であると考え、樹状細胞移動時の plexin-A1 の局在について検討した. 抗 plexin-A1 抗体を用いた免疫染色法や、蛍光標識した plexin-A1 を樹状細胞に導入し、ケモカインに反応して遊走している樹状細胞をリアルタイムに観察した結果、plexin-A1 は遊走する樹状細胞の後方に存在していることが分かった. 更に Sema3A をケモカインの濃度勾配に逆らって添加すると、すなわち樹状細胞の後方から作用させると、樹状細胞の移動速度が顕著に亢進した. このことから Sema3A は樹状細胞の後方から作用することで運動を促進していることが分かった.

最近, in vivo や 3 次元コラーゲンマトリクスのような密な空間を樹状細胞が移動する際には、ミオシン軽鎖のリン酸化によるアクトミオシンを介した細胞収縮が重要であることが明らかにされた<sup>27)</sup>. 樹状細胞をリコンビナントSema3A蛋白で刺激すると、ミオシン軽鎖がリン酸化され、3 次元マトリックス内における樹状細胞の運動速度が亢進する. この Sema3A による運動促進効果は myosin II 阻害剤にて消失した. 樹状細胞がリンパ管内皮細胞をtransmigration する際には、顕著な細胞骨格の変化を伴うことが知られており<sup>28)</sup>、今回の知見と総合すると、樹状細

胞が細胞間隙のような狭いスペースを通過する際には、内皮細胞から分泌される Sema3A が、樹状細胞のミオシン軽鎖をリン酸化し、アクトミオシンを介した細胞収縮を促すことで、その通過を促進しているものと推測された(図3).

#### おわりに

本稿ではこれまでに明らかにされている免疫セマフォリンの機能について簡単に解説したが、免疫セマフォリンの役割については未解決の課題が数多く存在する。例えば、副刺激分子様の作用を持った膜型セマフォリンが、どのようなメカニズムで細胞の活性を制御しているのか、その詳細は不明である。また、細胞移動に関しても、血管内から組織へ浸潤する extravasation の過程における役割については不明である。免疫細胞は、伸長、接着、収縮の運動モードを駆使して、さまざまな細胞外環境に自身の運動モードを適応させて移動しているが、セマフォリンがどのように細胞の運動モードを制御しているのか、その点についてもほとんど分かっていない。近年、多光子励起レーザー顕微鏡を用いて、生体内における免疫細胞の移動を可視化できるようになってきた。新しいデバイスを用いることで、今後免疫細胞の移動メカニズムと、それに関するセマフォリ

2011年 12月〕 1109

ンの役割について解明されることが期待される. さらに, がんや自己免疫疾患において, セマフォリンを標的とした 治療開発への発展が期待される.

- Suzuki, K., Kumanogoh, A., & Kikutani, H. (2008) Nat. Immunol., 9, 17–23.
- 2) Luo, Y., Raible, D., & Raper, J.A. (1993) Cell, 75, 217-227.
- Pasterkamp, R.J. & Kolodkin, A.L. (2003) Curr. Opin. Neurobiol., 13, 79–89.
- 4) Nogi, T. et al. (2010) *Nature*, 467, 1123–1127.
- 5) Gu, C. et al. (2005) Science, 307, 265-268.
- 6) Suzuki, K. et al. (2007) Nature, 446, 680-684.
- 7) Kumanogoh, A. et al. (2000) *Immunity*, 13, 621–631.
- 8) Kumanogoh, A. et al. (2002) Nature, 419, 629-633.
- Kruger, R.P., Aurandt, J., & Guan, K.L. (2005) Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 6, 789–800.
- 10) Toyofuku, T. et al. (2004) Genes Dev., 18, 435-447.
- 11) Takegahara, N. et al. (2006) Nat. Cell Biol., 8, 615-622.
- 12) Wang, X. et al. (2001) Blood, 97, 3498–3504.
- 13) Besliu, A. et al. (2011) Autoimmunity, 44, 427–436.
- 14) Shi, W. et al. (2000) *Immunity*, 13, 633–642.
- 15) Kumanogoh, A. et al. (2005) *Immunity*, 22, 305–316.
- 16) Nakagawa, Y. et al. (2011) J. Immunol., 186, 2881-2888.
- 17) Karasuyama, H. et al. (2011) Annu. Rev. Immunol., 29, 45-69.
- 18) Watarai, H. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 105, 2993–2998.
- 19) Kaifu, T. et al. (2003) J. Clin. Invest., 111, 323-332.
- 20) Sarris, M. et al. (2008) Immunity, 28, 402-413.
- 21) Catalano, A. (2010) J. Immunol., 185, 6373-6383.
- 22) Yamamoto, M. et al. (2008) Int. Immunol., 20, 413-420.
- 23) Serini, G. et al. (2009) Angiogenesis, 12, 187-193.
- 24) Takahama, Y. (2006) Nat. Rev. Immunol., 6, 127-135.
- 25) Choi, Y.I. et al. (2008) Immunity, 29, 888-898.
- 26) Takamatsu, H. et al. (2010) Nat. Immunol., 11, 594-600.
- 27) Lammermann, T. et al. (2008) Nature, 453, 51-55.
- 28) Stoitzner, P. et al. (2002) J. Invest. Dermatol., 118, 117-125.

高松 漂太<sup>1</sup>, 熊ノ郷 淳<sup>2</sup> (<sup>1</sup>大阪大学医学部呼吸器・免疫アレルギー内科, 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 感染病態分野,

<sup>2</sup> 大阪大学医学部呼吸器・免疫アレルギー内科, 大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

Involvement of semaphorins in immune regulations Hyota Takamatsu¹ and Atsushi Kumanogoh² (¹Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Disease, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2–2 Yamada-oka, Suita, Osaka, 565–0871, Japan; ²Department of Immunopathology, World Premium International Research Center, Immunology Frontier Research Center, Osaka University)

# アレルギー発症における thymic stromal lymphopoietin(TSLP)の作用

#### 1. アレルギー疾患は Th2 型免疫応答により生じる

われわれの免疫系は生体へ侵入した抗原の種類によって 適切な免疫応答を選択することができる. 外来抗原を認識 して免疫応答の誘導を担っているのが樹状細胞(dendritic cell, DC) である. DC には機能的可塑性があり、認識す る病原体や組織からの環境シグナルに応じて異なる免疫応 答を誘導する10. 例えばウイルスや細胞内寄生細菌が侵入 してきた場合は細胞傷害性応答を高めるためのインター フェロン (IFN)-γを分泌する Th1 型細胞を誘導し, 寄生 虫の侵入に対しては虫体排除に有用な IgE と好酸球動員に 必要なインターロイキン (IL)-4,5,13 を分泌する Th2 型 細胞を誘導する.アレルギーとは本来無害な外来抗原(= アレルゲン) に対し生体が過敏に反応する状態である. 気 管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患はアレ ルゲンに対して免疫系が Th2 型応答をすることによって 引き起こされるが、アレルゲンを認識した DC による Th2 型免疫応答誘導機構は完全には解明されていない。

DC に Th2 型免疫応答を誘導させるような組織からの環境シグナルとして上皮細胞が産生するサイトカイン thymic stromal lymphopoietin (TSLP) が注目されている. TSLP はアレルギー疾患患者の病変組織で高発現しており、また遺伝子改変マウスを用いた解析により TSLP の作用が抗原特異的アレルギー疾患モデルに必要であることが明らかにされてきた<sup>3,4)</sup>. しかしながら、TSLP の細胞内シグナル伝達の解析はこれまで十分ではなく、実際にどのような分子基盤が Th2 型免疫応答誘導を担っているのかは不明であった.

#### 2. TSLP とその受容体

TSLP は IL-2 ファミリーに属するサイトカインであり、IL-7 に最も相同性が高い. 主な産生細胞は胸腺、扁桃、気管、皮膚、消化管上皮細胞などの上皮細胞である. 産生は炎症性サイトカインと Th2 サイトカインとの協調作用や Toll 様受容体(TLR)リガンド刺激、物理的ストレスなどで広く誘導される50. また、タンパク質アレルゲンの一種としても知られるパパインによるプロテアーゼ受容体(protease activated receptor-2, PAR-2)の活性化によって好