

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 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

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

くまのごう あつし
熊ノ郷 淳

研究課題番号：18H05282 研究者番号：10294125

キーワード：免疫代謝、神経ガイダンス因子、慢性炎症疾患

【研究の背景・目的】

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、互いに密接に関連・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た。本研究では、「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」という新たな概念（図1）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すくみの関連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。

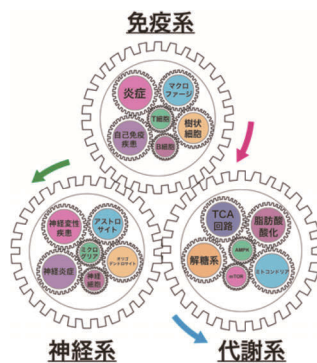


図1 神経免疫代謝の関連

【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。

【期待される成果と意義】

免疫系・神経系・代謝系の中の2つの系に着目した研究は注目を集め始めている。しかしながら、これらの3つの系の関連・相互作用を一つの「窓」で検討するような研究は端緒についたばかりである。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つの系の関連・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、関連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。（図2）

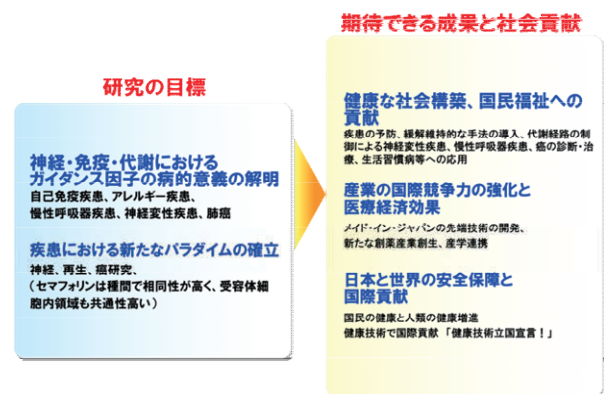


図2 研究目標および期待される成果

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kang S, Nakanishi Y, Kumanogoh A et al. (2018) Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. *Nature Immunology*, 19, 561-570.
- ・ Hosen N, Kumanogoh A et al. (2017) The activated conformation of integrin $\beta 7$ is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nature Medicine*, 12, 1436-1443.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
147,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/>