

〈2〉マセフォリンをターゲットにした破骨細胞機能制御法の研究

熊ノ郷 淳

大阪大学微生物病研究所感染病態分野

近年、社会の高齢化に伴い加齢とともに女性に発現する骨粗鬆症などの骨代謝制御の重要性が認識されるとともに、RANKLなどのサイトカインを中心とした研究から免疫系と骨代謝の密接な関係が注目を集めている。

セマフォリンファミリーは1990年代初頭より、発生過程での神経ガイダンス因子として同定されてきた分子群であるが、我々はセマフォリンSema6D及びその受容体Plexin-A1がリンパ組織や骨組織に発現していることを見出すとともに、Sema6Dの受容体であるPlexin-A1欠損マウスの作成・解析から、Plexin-A1欠損マウスでは免疫機能の低下と大理石骨病を発症するとの所見を得た（*Nat Cell Biol.*8:54, 2006）。またPlexin-A1が免疫系（特に樹状細胞）と骨組織（破骨細胞）において機能する際、Trem-2/DAP12分子と機能的な受容体complexを形成することも明らかにしている。さらにSema6D, Plexin-A1と同様、免疫系及び骨組織に高発現するセマフォリンSema7Aの機能解析を行い、活性化T細胞に発現誘導するSema7AがインテグリンVLA-1を介して、単球・マクロファージからの炎症性サイトカインの産生を誘導することも見出している（*Nature* 446:680, 2007）。従来神経ガイダンス因子として同定されてきたセマフォリン分子群が、免疫系と骨代謝の二つの系において重要な役割を担っていることが明らかとなった。

参考文献

- 1 . Kikutani H, et al. Immune semaphorins: Increasing members and their diverse roles. *Adv. Immunol.*, 93: 121, 2007.
- 2 . Suzuki, et al. Semaphorin 7A initiates T cell-mediated inflammatory responses through $\alpha 1\beta 1$ integrin. *Nature*, 680: 446, 2007.