

難治性アレルギー疾患に対するセマフォリンをターゲットとした病態解明および新規治療法の開発

医学系研究科 呼吸器免疫内科学教室

教授 熊ノ郷 淳



▶ 特徴・独自性

セマフォリンは神経軸索のガイダンス因子として発見された分子であり、近年血管新生や腫瘍浸潤、免疫への関与とその機能は多岐に渡ることが報告されている。またアトピー性皮膚炎や気管支喘息など様々なアレルギー疾患との関連についても報告されている。

一方、好酸球性副鼻腔炎は慢性副鼻腔炎の1種であり膿性鼻汁・鼻閉・嗅覚障害を症状とする。国民の約20万人が罹患しており、そのうち2万人前後が中等症から重症とされる。気管支喘息を合併することも多く、QOLを著しく低下させることから、厚生労働省から指定難病とされている。治療法は手術やステロイドの内服療法が行われているが、易再発性や治療副作用の観点から病態解明および新たな治療法の確立が重要である。

▶ 社会実装と実用化への可能性

血清セマフォリン濃度は様々な疾患のバイオマーカーとして有用であることが報告されている。またセマフォリン中和抗体の効果を評価するために複数の臨床試験が行われており、多様な疾患に対する新規治療法として期待されている。

セマフォリン

- 神経が伸長する際、セマフォリンを遊離誘導分子側に伸びていく
- セマフォリンには複数のサブクラスがあり様々な機能を持つことが明らかになっている

Cellular & Molecular Immunology (2010) 7, 83-88; Regulation of immune cell responses by semaphorins and their receptors Hyota Takamatsu et al.

副鼻腔疾患患者の血中SEMA4D濃度

- 好酸球性副鼻腔炎患者では血中の遊離型SEMA4D濃度が上昇している
- 血中SEMA4D濃度は副鼻腔炎の重症度と相関する

ECRS: 好酸球性副鼻腔炎
NECRS: 非好酸球性副鼻腔炎
Others: その他副鼻腔疾患
HC: 健康者

遊離型SEMA4Dが果たす役割: 血管への作用

- 遊離型SEMA4Dは血管内皮細胞に作用し透過性を亢進する (Ann Rheum Dis. 2017 Aug 76(8):1440-1448)
- 透過性の亢進に伴い、好酸球が局所に移動しやすくなる

マウスに対するSEMA4D中和抗体の投与

- 好酸球性副鼻腔炎マウスにSEMA4D中和抗体を投与すると炎症が軽減する

特許

Kang S, Kumanogoh A. et al. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. Nat Immunol. 2018 Jun;19(6):561-570.

論文

Hosen N, Kumanogoh A. et al. The activated conformation of integrin $\beta 7$ is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. Nat Med. 2017 Dec;23(12):1436-1443.
Tsuda T, Kumanogoh A. et al. Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan 16. pii: S0091-6749(19)32598-9.

参考 URL

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

キーワード

セマフォリン、アレルギー制御、喘息、アトピー、好酸球性副鼻腔炎