

生する過程では、いろいろな細胞が増殖・分化して、神経、血管、脳、心臓や肝臓といった臓器などが作られていきます。セマフォリンというのは“旗振り役”という意味の言葉で、増殖・分化のとき、神経の方向を決めたりネットワークづくりに関わる分子(蛋白質)であることがすでに知られていました。例えば脳のなかで、視覚領はここ、記憶領はあっちというように、神経の領域が整然と住み分けられているのは、ある特定の神経を誘導する因子と、その神経が入ってこないよう反発する因子のふたつが作用しているからで、それをガイドダンスしている一つがセマフォリンというわけです。1997年から阪大の微生物病研究所で免疫の病気に関わる研究をしようとしていた私は、あるとき免疫不全症関連遺伝子の中に、このセマフォリンがあるのを見つけました。本来は発生段階で神経系を作るためのセマフォリンが、どうして体を作り終えた後になって免疫系のなかに存在しているのか。疑問に思った私は、このセマフォリンについて詳しく調べました。こうして2000年に世界で初めて、免疫系で非常に重要な働きをするSema4Dというセマフォリンの存在を明らかにしました。

## さまざまな病気治療に貢献

熊ノ郷 私たちの研究がきっかけになり、セマフォリンは免疫疾患だけではなくさまざまな病気の鍵分子であることが世界中で注目されてきました。日本では慶応義塾大学循環器内科の福田恵一教授のグループが、心臓の不整脈による突然死の原因にセマフォリンが関係していると発表して大きな話題になりましたし、横浜市立大学の五嶋良郎教授らのグループがアトピー性皮膚炎に対する治療効果を指摘してテレビ番組にも取り上げられました。さらには癌や骨粗鬆症の治療に貢献するセマフォリン、アルツハイマーや統合失調症といった神経の病気と関わるセマフォリンなど、さまざまな領域でセマフォリンが研究されてきています。

堀井 そのセマフォリンが、どのようにして病気治療に役立つのでしょうか。

熊ノ郷 専門的な話になりますので、画像を使ってご説明いたします。免疫システ

ムには、Bリンパ球や樹状細胞などのさまざまな種類の免疫細胞があり、そのひとつに免疫体質を決めるヘルパーT細胞というのがあります。このヘルパーT細胞は、インフルエンザウイルスやO-157細菌などに感染したときに働くタイプと、寄生虫などに感染したときに働くタイプの2つがあります。大事なことは、この2タイプのバランスを保つことで、これが崩れることでさまざまな病気が引き起こされます。そこで、Sema4Aというセマフォリンが、ヘルパーT細胞のバランスを制御する重要な役割を果たしているというわけです。とはいえ、Sema4Aが少なすぎても、多すぎてもこのバランスは保てません。少なすぎるとアトピー性皮膚炎などのアレルギーを発症します。私たちは実験で、Sema4Aの遺伝子を持たないマウスが、アトピー性皮膚炎を発症することを確認しました(画像A)。また、Sema4Aが多すぎると、例えば中枢神経が炎症を起して視力障害や運動マヒを起す多発性硬化症のような、自己免疫疾患を発症します。私たちは、神経内科の先生方と共同で、多発性硬化症の患者さんの血清中のSema4Aを測定するシステムを開発し、脳炎や脊髄小脳変性といった神経疾患に比べて、多発

(画像A)



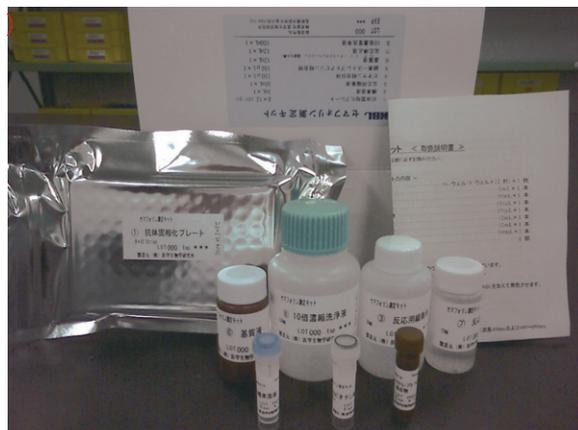
Sema4Aの遺伝子を持たないためにアトピー性皮膚炎を発症したマウス(上)と通常のマウス(下)

性硬化症の患者さんのSema4Aが過剰であることを突き止めました。さらに、臨床の現場でSema4Aを簡単に測定できるキット(画像B)を開発することで、診断を非常に簡便にし、多発性硬化症の患者さんの早期診断に役立てたいと考えています。こうした研究から、今後、Sema4AをコントロールしてヘルパーT細胞のバランスを保つことで、病気の治療に繋がっていきたいと考えています。

堀井 少なすぎたり多すぎたりするSema4Aを、どのようにコントロールするのですか。

熊ノ郷 Sema4Aが少ない場合は投与します。アトピー性皮膚炎を発症したマウスにSema4Aを投与したら、皮膚の状態がかなり改善されました。一方、過剰なSema4Aを抑えるために、私たちは現在、民間の製薬会社と共同で、過剰なSema4Aをブロックする抗体医薬の

(画像B)



熊ノ郷教授らが開発したセマフォリン測定キット