

Sema6D 逆行性シグナルは脂質代謝を介して抑制性マクロファージ分化を促進する

Nat Immunol. 2018 Jun;19(6):561-570.

Sujin Kang*, Yoshimitsu Nakanishi*, Yoshiyuki Kioi, Daisuke Okuzaki, Tetsuya Kimura, Hyota Takamatsu, Shohei Koyama, Satoshi Nojima, Masayuki Nishide, Yoshitomo Hayama, Yuhei Kinehara, Yasuhiro Kato, Takeshi Nakatani, Tomomi Shimogori, Junichi Takagi, Toshihiko Toyofuku and Atsushi Kumanogoh

*Equally contributed

マクロファージの分化, 成熟には **mechanical target of rapamycin (mTOR)** を介した細胞内代謝の変容が必要である. しかし, その詳細な分子機構は未解明の点が多い. 本研究において我々は, 神経ガイダンス因子である **mTOR–Semaphorin 6D (Sema6D)–Peroxisome proliferator receptor γ (PPAR γ)** を介した脂質代謝制御が抑制性マクロファージ分化を担うことを明らかにした. 抑制性マクロファージへの分化において, Sema6D は mTOR 活性依存的に発現誘導され, Sema6D 欠損により抑制性マクロファージ分化は阻害された. Sema6D は Plexin A4 との結合によって, 細胞内領域に c-Abl をリクルートし, PPAR γ を介した脂肪酸代謝を亢進させることで, 抑制性マクロファージ分化を促進していた. さらに, *Sema6d* 欠損マウスでは腸管常在抑制性マクロファージの機能低下, デキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎の増悪を認め, Sema6D が腸管恒常性維持に重要であることが明らかとなった. 以上の結果から Plexin-A4 をリガンドとする Sema6D 逆行性シグナルは抑制性マクロファージへの分化に必須であり, その背景には PPAR γ を介した脂質代謝の亢進という代謝変化が存在することが明らかとなった.

