

【目的】 関節リウマチ (RA) は破壊性の慢性関節炎である。近年、生物学的製剤の登場によりその関節予後は改善したが、依然として寛解に至らない例がある。本研究は新規治療ターゲットを探索する目的で、メトトレキサート治療前後の RA 患者から CD4 陽性 T 細胞を採取し、その遺伝子発現の変化を検討したところ、Semaphorin3G の発現が有意に変動した。そこで RA 病態における Semaphorin3G の役割を解明することを目的とした。

【方法】 1. 関節炎病態における Semaphorin3G 産生細胞と応答細胞を同定するため、コラーゲン誘導性関節炎モデルを用いて解析した。2. 関節炎病態における Semaphorin3G の役割を解明するため、Semaphorin3G 欠損マウスを用いてコラーゲン誘導性関節炎を解析した。3. マクロファージにおける Semaphorin3G-Nrp2 シグナルで誘導される遺伝子を解析した。

【結果】 1. コラーゲン誘導性関節炎を惹起したマウスの関節において Semaphorin3G は CD2 陽性 CD11b 陽性の小型の細胞により産生されていた。また、Semaphorin3G の受容体である Nrp2 は主に F4/80 陽性のマクロファージに発現していた。2. Semaphorin3G 欠損マウスはコラーゲン誘導性関節炎に抵抗性であった。3. Bone marrow derived macrophage を IFN γ で刺激すると Nrp2 の発現が強く誘導された。LPS で刺激した Bone marrow derived macrophage にリコンビナント Semaphorin3G を添加したところ、TNF α の産生が亢進した。

Semaphorin3G はマクロファージを活性化し、関節炎病態を悪化させる

