

## 分担研究報告書

### 長崎県油症認定患者におけるセマフォリン 7A(Sema7A)の検討

研究分担者 室田 浩之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授  
研究協力者 神尾 芳幸 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

#### 研究要旨

平成 29 年度は油症患者における血清セマフォリン 3A(Sema3A)の変化を検討した。その結果、油症認定患者では Sema3A が高値であることが判明した。Sema3A は神経系への影響のみならず、免疫調節機構への関与も報告されており、油症患者へ何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。平成 30 年度はサイトカイン産生と T 細胞の制御に関わり、アレルギー性疾患に寄与するとされるセマフォリン 7A(Sema7A)について解析し認定患者(N=31)と健常人(N=31)で比較、検討した。その結果、油症患者と健常人とに統計上の有意差を認めなかった( $p=0.833$ )。Sema7A と PCB、PCQ、PCDF を比較したところ、PCB のみ Sema7A と有意な相関を認めた。

#### A. 研究目的

油症発生から 50 年が経過し、皮膚症状、眼症状を呈する患者は減少傾向にあるが、依然として油症患者血中には高濃度のダイオキシンが残留している。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB) , Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている<sup>[1]</sup>。

セマフォリンは神経軸索ガイダンスなど生体内で様々な情報伝達を担うタンパク質である。構造の違いにより Sema1 から Sema8 まで 8 種類のサブファミリーに分かれており、Sema7A は神経軸索ガイダンスのほかに単核球の活性化など免疫セマフォリンとしてもはたらく。Sema7A は活性化した T 細胞より多量に放出される。平成 29 年度の研究で Sema3A は油症患者において有意に高値であったことから、ほかの免疫セマフォリンも

Sema3A と同様に油症患者で変動している可能性を考えた。

そこで、我々は、油症患者血清中の Sema7A 濃度について検討を行った。

#### B. 研究方法

対象：2005 年から 2009 年に施行された長崎県油症検診受診者のうち、同意を得られ、かつ PCB、PCQ、PCDF の測定を行った油症認定患者 31 名および年齢を合わせた健常人 31 名を対象とした。検診時に採血を行い、凍結保存し Sema7A 測定用サンプルとした。

Sema7A の測定：ヒト Sema7AELISA キット (LifeSpan BioSciences 社製)を用いてサンプル血清中の Sema7A を測定した。

Sema7A と各種ダイオキシン濃度との相関：油症患者データベースを元に、で算出した値と同一患者の血清採取時の PCB、PCQ、PCDF 濃度との相関を検討した。

統計処理：油症認定患者と健常人における Sema7A 値の比較には

Mann-WhitneyのU検定を、油症認定患者におけるダイオキシン濃度と Sema7A 値の相関には Spearman の順位相関係数の検定を用いた。p<0.05 を統計学的有意とした。

### C. 研究結果

長崎県の油症認定患者 (Pt) 31 名、および健常人 (CON) 31 名の平均年齢はそれぞれ 72.0±8.6 歳、および 67.9 ±11 歳で有意差は認めなかった。それぞれの群における血清中 Sema7A の比較を図 1 に示す。油症患者と健常人とに有意な差は認めなかった (P=0.83)。また、認定患者における Sema7A と各種ダイオキシン濃度との spearman 順位相関係数をみたところ、PCB と有意 (P=0.024) に相関していた (図 2)。PCDF と PCQ とは有意な相関を認めなかった。

### D. 考察

Sema7A はほかのセマフォリンファミリーと異なり、GPI アンカー型の分子である。Sema7A はリンパ球や好酸球、骨髄細胞、骨細胞、神経、表皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞など多くの細胞に発現している<sup>[1]</sup>。免疫のエフェクターフェーズで T 細胞がマクロファージと相互作用する際に、T 細胞に発現する Sema7A が 1 1 インテグリンを介してマクロファージを活性化し、TNF などの炎症性サイトカインの産生を促す<sup>[2]</sup>。さらに、Sema7A はアレルギー性疾患の病態に関与している可能性が示唆されている<sup>[3]</sup>。平成 29 年度の研究で Sema3A が油症患者で有意に高値となっていたことから、同じ免疫セマフォリンの一つである Sema7A でも同様に油症患者で変動がある可能性を推測した。しかし、油症患者と健常人において血清 Sema7A の

変動に差を認めなかった。油症認定患者と健常人との比較では Sema7A の変動の差に有意差はなかったが、油症患者において Sema7A と血中 PCB 濃度には有意な正の相関関係を認めており、PCB が Sema7A の産生に何らかの影響を与えている可能性が示唆される。

### E. 結論

セマフォリンファミリーとダイオキシン、油症患者の免疫応答との関連については、これまでに詳細な報告はなく、今回の結果が油症患者の免疫応答における病態解明の発展の一助となることを期待する。

#### 謝辞

これまでの油症研究にお力添え頂いた関係者の皆様、快く血液をご提供下さった油症患者の皆様に深謝致します。

### 参考文献

1. Holmes et al., 2002; Sato and Takahashi, 1998; Mine et al., 2000; Esnault et al., 2014
2. 高松 漂太、熊ノ郷 淳, 生化学 第 83 巻 第 12 号, 1103-1109, 2011
3. N.Mizutani et al, European Journal of Pharmacology 764 2015, 149-156

### F. 研究発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

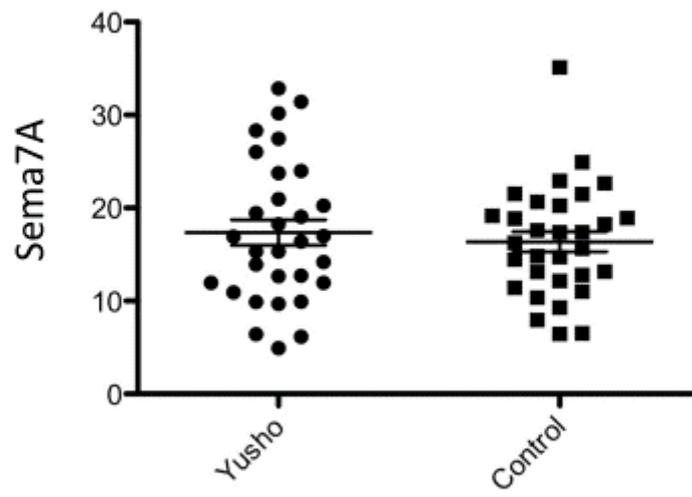


図2

