

論 文 内 容 要 旨

題 目 Effect of Semaphorin7A during the Effector Phase of Nickel Allergy
(ニッケルアレルギー惹起相におけるセマフォリン7Aの効果)

著 者

南 憲一

内容要旨

我が国における補綴歯科治療にはいまだ広く金属材料が用いられている。金属に対する過敏反応は歯科治療における問題の一つであり、なかでもニッケルに対するアレルギーはその抗原性の高さから高頻度に見られる。金属アレルギーは細胞、サイトカイン、ケモカインや環境といった様々な要因から成立するが、近年、皮膚を構成する角化細胞はバリア機能を担うだけでなく、免疫機構においても重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。また軸索の誘導因子として発見されたセマフォリンの免疫機構における役割も明らかとなっており、活性化 T 細胞に発現するセマフォリン7A (Sema7A) が皮膚の炎症と関わるということが報告されている。しかし角化細胞における役割は不明であり、今回、ニッケルアレルギーの症状を Sema7A がどう調節しているかを示すこととした。

方法としては、まずマウス角化細胞株 PAM2.12 を NiCl_2 水溶液で処理し、Sema7A の発現を解析した。次に、雌の C57BL/6J マウスを用い、 NiCl_2 に対するアレルギー反応に Sema7A が関わるか、Sema7A 発現を抑制した群と比較することで解析した。

まず、PAM2.12 において NiCl_2 の濃度が培養上清中 100 μM 以下であれば生存に影響が見られなかったため、100 μM 以下の濃度にて Sema7A 発現を検討したところ、10 μM において有意に最も発現が強かった。そこで、10 μM の NiCl_2 を加えた PAM2.12 における Sema7A 発現をリアルタイム PCR 法、ウエスタンブロット法にて解析したところ、容量依存的・時間依存的に増強した。また NiCl_2 で刺激した PAM2.12 の培養上清を ELISA にて確認したところ対照群と比較して TNF- α 産生が有意に増加しており、これは siRNA による Sema7A の抑制により低下した。ニッケルアレルギーモデルマウスにおける検討では、 NiCl_2 を投与した 48 時間後の耳介の厚みが、耳介の Sema7A 抑制により有意に低下していた。

本研究では、 NiCl_2 により Sema7A の発現が増強し、Sema7A の抑制によりニッケルアレルギーの症状が減少することを示した。Sema7A は様々な骨髄系・リンパ系の細胞に発現しており、T 細胞に発現する Sema7A はマクロファージの $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンと結合し、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生することで炎症を引き起こすこと、角化細胞に発現する Sema7A が T 細胞性媒介性の炎症反応にかかわることが報告されている。障害のある皮膚においては T 細胞やマクロファージといった細胞から様々な炎症性サイトカインが

産生され、それらは角化細胞の **Sema7A** 発現を増加させる。活性化した角化細胞は **TNF- α** を産生するため、これらは自己分泌による角化細胞の **Sema7A** の発現を誘導しうる。また最近の研究では、乾癬は金属アレルギーと関係があるかもしれないと示唆されている。乾癬患者の病変部の表皮には単球由来の樹状表皮細胞 (**IDEC**) 存在し、これが角化細胞に発現する **Sema7A** により、 **β 1** インテグリンを介して活性化されて皮膚の炎症を増強しているとの報告もあり、今回の **NiCl₂** に対するアレルギー反応が減少した結果は乾癬の病理とも関係している可能性がある。

以上より、**Sema7A** はニッケルアレルギー発症の、特に惹起相において重要な役割を果たし、 **α 1 β 1** インテグリンとの相互作用が様々な皮膚疾患において炎症を起こしていることから、**Sema7A** と **α 1 β 1** インテグリンとの相互作用が金属アレルギーにおける治療の標的となりうることが示唆された。