

歯科金属アレルギー発症における T細胞と他の免疫細胞との相互作用

[1] 組織

代表者：片倉 朗

(東京歯科大学口腔デザイン・口腔外科学)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：浮地 賢一郎

(東京歯科大学口腔デザイン・口腔外科学)

井口 直彦

(東京歯科大学大学院歯学研究科)

研究費：物件費 35 万 1 千円，旅費 4 万 9 千円

[2] 研究経過

生体材料として金属は多用されており，金属アレルギーは増加の一途にある。特に，歯科は，医科に比べ金属の利用が圧倒的に多い。そのため歯科金属は，金属アレルギーの発症原因の1つとして指摘されている。

しかし，金属アレルギー発症においてT細胞が重要な役割を担うことは知られているが，適切な動物モデルが存在しなかったことから，詳しい分子機構は未だ不明であり解明が求められている。

歯科金属の大部分は材料学的には安定な金属とされているが，口腔内の状況は，温度変化，摩耗，pH変化など，物理的，化学的に苛酷な状況にさらされており，金属イオンとして生体内に取り込まれる可能性も高い。

そこで，本共同研究では，歯科金属の代表的金属であるパラジウム (Pd) において小笠原教授らが樹立した金属アレルギーモデルマウスを用いて，歯科金属アレルギー発症の時系列的な解析を行い，金属に特異的に反応するT細胞を特定し他の免疫細胞との相互作用を解明し，その結果に基づきアレルギーの診断・予防・治療に役立つ理論的基盤の確立を目指すことを目的とする。

以下，研究活動状況の概要を記す。

研究において分担者の井口が特別研究学生として

東北大学加齢医学研究所に在籍し，Pdアレルギーモデルマウス作製およびFACS解析などを行った。

研究打ち合わせは，主に井口と小笠原教授がデータの解釈，議論を行い，研究を円滑に進行する体制をとった。

また，平成26年11月27日には東京歯科大学研究代表者の片倉，分担者の浮地を交え東北大学にて進捗状態の報告と今後の研究内容に関する協議を行った。

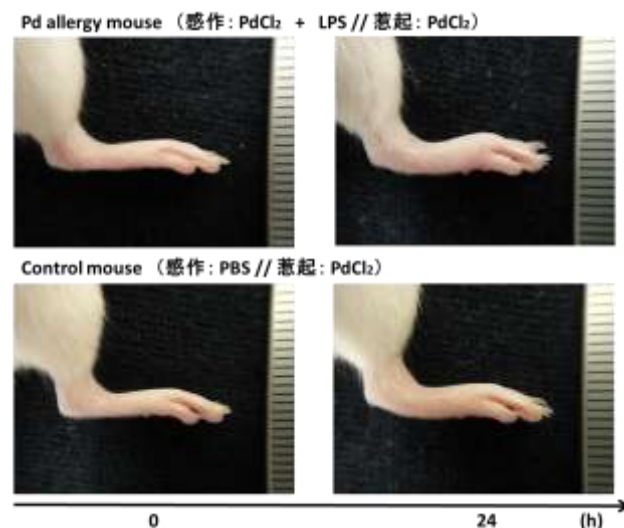


図1 金属アレルギーモデルマウスの構築
横軸：Pd惹起後経過時間

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は，以下に示す研究成果を得た。

1) 金属アレルギーモデルマウスの構築
金属アレルギーモデルマウス構築において，歯科金属の代表的金属であるパラジウム (Pd) とアジュバントとしてグラム陰性菌の細胞膜成分であるリポポリサッカライド (LPS) の混合液をマウス腹腔内に投与して感作を行い，マウス足蹠にPd溶液のみを皮内注射することで金属アレルギーを誘導することができた (図1)。

2) 金属アレルギー発症の分子機構の解明

金属アレルギーに関わる病原性細胞を絞り込むため、マウスモデルを用いて所属リンパ節リンパ球をヌードマウスに養子移入した。金属暴露後、さらに所属リンパ節リンパ球を別のヌードマウスに移入し、金属暴露と養子移入を繰り返すことで、病原性細胞を濃縮することを試みた。濃縮された細胞集団をFACSおよび蛍光組織染色により評価した。

その結果、CD8/CD4比が変化し、TCR β ⁺/CD8⁺細胞が濃縮されることが半明した。また、CD8⁺細胞はNKG2Dを発現するようになった。さらに、養子移入前のBALB/cマウスリンパ球は、特定のV β をもったCD8⁺細胞がTCR $\alpha\beta$ ⁺細胞の中で優位に存在していたが、金属暴露、養子移入を繰り返すことにより、特定のV β をもったCD8⁺T細胞はほとんど存在しなくなり、T細胞受容体(TCR)レパートリーが変化することが半明した。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、金属アレルギーに関する基礎研究が動物実験モデルを通じて行われることは、時系列的な解析を可能とし、新規診断・予防法の開発に展開できる。また、本共同研究で明らかになった病原性T細胞の解明は、TCRレパートリー解析という新しい研究領域の開拓に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

- 1) 武田裕利、井口直彦、山口佳宏、高橋哲、小笠原康悦：
「金属アレルギーを引き起こす病原性T細胞」
バイオマテリアル - 生体材料 in press