

## 金属アレルギー発症における免疫細胞との相互作用の解析

### [1] 組織

代表者：野村 武史  
(東京歯科大学トータルデザイン・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：井口 直彦  
(東京歯科大学トータルデザイン・口腔外科学)

研究費：物件費 35 万円

### [2] 研究経過

金属アレルギーは、IV型アレルギー、つまり遅延型過敏反応に分類される。金属アレルギーの原因として、ピアス、ネックレスなどの装飾品が代表的であるが、歯科金属、人工関節などの医療用金属材料も指摘されている。特に、歯科は、医科に比べ金属の使用が圧倒的に多い。一方で、このような金属系生体材料による炎症反応や金属アレルギーが増加し問題となっている。

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せず未だ詳しい分子機構は不明である。また、近年、Histamineが免疫応答におけるT細胞の機能を調節することが報告されている。

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分子機構、Histamineの関与についてT細胞に着目し検証する。さらに、病原性T細胞の特定を通して、他の細胞との相互作用を追究する。加えて、その臨床応用研究を展開し、診断・予防・治療法の開発を目指す。

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。

### [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) 金属アレルギー発症と Histamine の関与

小笠原教授らの前研究より金属アレルギー発症におけるCD8+T細胞およびIFN- $\gamma$ 産生の重要性が示唆されており、これを元に薬剤：Histamine、抗Histamine薬 (OLP : Olopatadine Hydrochloride) 介入の有無によるCD4+T細胞、CD8+T細胞の継続的な存在比の変動およびIFN- $\gamma$ との関連をflow cytometry, RT-PCRにて解析した。

その結果、PdアレルギーマウスモデルにおいてHistamineがT細胞からのIFN- $\gamma$ 産生を調節していることがin vitro, in vivoで確認された。これらの結果から、HistamineがT細胞からのIFN- $\gamma$ 産生を促進し、Pdアレルギー発症に関与していることが有意差をもって確認された。また、H1受容体の遮断によりIFN- $\gamma$ 産生およびPdアレルギーマウスの足蹠腫脹を抑制することができた (図1)。

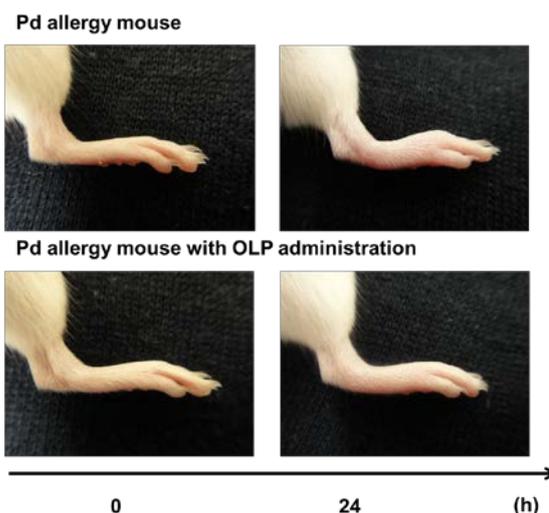


図1 抗Histamine薬投与による金属アレルギーモデルマウスの変化  
横軸：Pd惹起後経過時間

## 2) 金属アレルギー発症の分子機構の解明

小笠原教授らの研究で IFN- $\gamma$  を産生する NKG2D+CD8+T 細胞が金属アレルギーの病原性 T 細胞であることが明らかになった。さらに次世代シークエンサーでの T 細胞受容体 (TCR) レパートリー解析にて特定の V $\alpha$  配列を持った TCR の変動を確認した。

### (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 バイオマテリアル・生体材料 2015; 33(2): 140-143
- 2) 武田裕利、井口直彦、山口佳宏、高橋哲、小笠原康悦 「金属アレルギーと病原性T細胞」 臨床免疫・アレルギー科 Clinical immunology & Allergy 2015; 64(3): 270-274
- 3) Iguchi N et al. The antihistamine Olopatadine regulates T cell activation in Palladium allergy. *International Immunopharmacology* : Volume35,June2016,pages 70-76.