

課題番号 3

## 生体内金属溶出と金属アレルギーの誘発機構の研究

### [1] 組織

代表者：平澤 典保

(東北大学大学院薬学研究科)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費3万円

### [2] 研究経過

近年、高齢化が進むとともに、医工学の進歩により、機能不全に陥った器官の代替や治療のために、生体材料として金属を含む医療機器を体内に埋植する機会が増加している。しかしこの先進医療の問題点として、金属系生体材料からの金属イオンの溶出が生じ、機器の機能不全が生じること、そして、溶出した金属イオンによる炎症反応や金属アレルギー応答の誘発が生じることが指摘されている。したがって、先進医療を推進する上でも、医療材料からの金属溶出の制御機構、ならびに溶出した金属イオンによる炎症誘発機構を明らかにし、その予防ならびに抑制する方法論を確立することは重要である。

我々は金属溶出における生体と金属の相互作用に着目し、薬学的にこれを防止するための研究を進め、すでに、申請者らは金属溶出機構、溶出した金属イオンによる炎症応答について解析している。平成28年度の本プロジェクトにおいて、これまで金属イオンによる炎症反応ならびにアレルギー反応に関わる共通分子として、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)を見いだした。すなわち、金属イオンによりCOX-2が誘導され、その結果産生誘導されるプロスタグランジンが金属溶出、炎症反応ならびにアレルギー反応に寄与することを明らかにした。さらに平成29年度には、ニッケルイオンは、亜鉛イオンと同じイオンチャネルを通じて細胞内に入ること、また細胞内に流入したニッケルイオンは、HIF-1の安定化を誘導するだけでなく、HSP90と相互作用して、HIF-1の転写活性を増大させることを明らかにした。これらの結果から、溶出したニッケルイオンは炎症性細胞内に流入し、HIF-1を活性化して、COX-2やIL-8などの炎症性タンパク質の産生を誘導し、その結果としてさらに炎症を増強する。この炎症反応の増強がさらなるニッケルイオン

の溶出を促進するという増悪化機構があることを明らかにした。そこで本研究期間では、ニッケルイオンの細胞内流入を抑制する薬物を探索した。またニッケルイオンにより安定化・活性化するHIF-1/HIF-2の新たな機能を見出した。

研究活動状況の概要は以下のとおりである。本研究は、主として薬学研究科で実施した。金属濃度の測定、炎症応答の解析、免疫応答の解析等、情報交換をしながら、研究を推進した。研究打合わせは主としてE-mailで行なった。

### [3] 成果 (以下10.5ポイント)

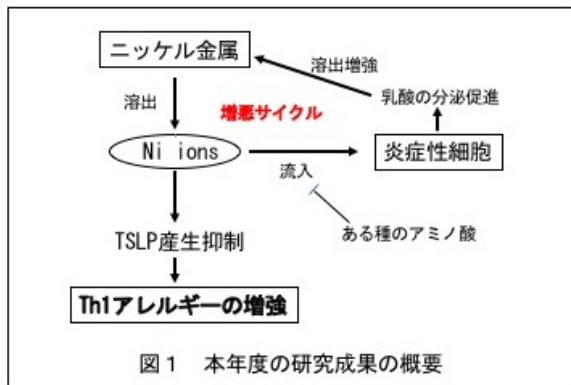
#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

- (1) ヒト単球系細胞株 THP-1 を用いて、ニッケルイオンの細胞内流入を指標として、ニッケルイオン阻害化合物のスクリーニング系を確立した。
- (2) 上記の系において、化合物ライブラリー用いたスクリーニングをおこなった。その結果、ある種のアミノ酸が強くニッケル流入を阻害し、そのIL-8の産生を抑制することを明らかにした。
- (3) 炎症性細胞がニッケル溶出を促進する機序の一つとして、HIF-1による解糖系関連酵素の誘導による乳酸産生・分泌の増加があることを示唆された。
- (4) ニッケルイオンのアレルギー制御機構について解析し、ニッケルイオンはTh2応答を増強し、またTregの誘導に関わるサイトカインTSLPの産生を阻害すること、これにはHIFが関与していることを明らかにした。

以上の結果の概要を図1に示した。これらの結果から、ニッケルイオンは細胞内に流入すると、サイトカインの産生を誘発するとともに、乳酸の生成・分泌を促進し、周囲組織の酸性化を誘導することによりニッケルの溶出を促進すること、ある種のアミノ酸はニッケルイオンの細胞内取り込みを抑制することにより、ニッケル炎症の増悪化サイクルを抑制する作用が期待できることが明らかになった。またニッケルはHIFを増大することによりTSLPの

産生を抑制するという新しい機構を発見した。



### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究成果は、金属アレルギーの治療並びに予防に関わる創薬に発展するものである。さらに、ニッケルイオンには TSLP 産生抑制を介した新たな Th1 型免疫増強作用があることを示唆し、新たな免疫制御機構の解明に発展することが期待される。

### [4] 成果資料 (以下10.5ポイント)

(1) Ryo Onodera, Sanki Asakawa, Ryosuke Segawa, Natsumi Mizuno, Kouetsu Ogasawara, Masahiro Hiratsuka, Noriyasu Hirasawa. Zinc ions attenuate Ni ion-induced inflammation. Scientific Reports 8: 2911 (2018)

(2) Sanki Asakawa, Ryo Onodera, Yu Kishimoto, Taiki Sato, Ryosuke Segawa, Natsumi Mizuno, Kouetsu Ogasawara, Takahiro Moriya, Masahiro Hiratsuka, Noriyasu Hirasawa. Nickel ions bind to HSP90 $\beta$  and enhance HIF-1 $\alpha$ -mediated IL-8 expression. Toxicology 395: 45-53 (2018)