



令和3年12月27日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

歯科金属アレルギーにおけるアレルギー抗原の発現機構を解明

【発表のポイント】

- ・培養細胞に金属アレルギーの原因金属の一つであるパラジウムの溶液を加えると、免疫反応に重要な MHC^{注1}クラス I が一過性に細胞内に取り込まれ、その後細胞表面へ再出現することが判明しました。
- ・MHC クラス I の一過性の細胞内在化に伴い、MHC クラス I 上に提示される抗原ペプチドが置き換わることが明らかになりました。
- ・パラジウムによる抗原ペプチド置換によりアレルギー抗原が発現し、アレルギー性 T 細胞が活性化されることが明らかになりました。
- ・パラジウムによる MHC クラス I の内在化を抑制することが歯科金属アレルギーの予防・治療法の開発につながるものと期待されます。

【概要】

金銀パラジウム合金は保険診療での歯科金属材料として、歯科治療で広く用いられています。銀歯の治療は、患者の QOL の向上に大きく貢献している一方で、歯科金属アレルギーの増加が問題でした。歯科金属アレルギーは、パラジウムが一因であるとされてきましたが、パラジウムは材料学的に安定な貴金属で、なぜ病気の原因となるのか不明でした。

東北大学加齢医学研究所 生体防御学分野 伊藤甲雄助教らは、札幌医科大学大学院医学研究科 病理学講座、東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野と共同で、パラジウムによる MHC の一過性の細胞内在化を発見し、それに伴う抗原ペプチドの置換により、アレルギー抗原が発現して病原性 T 細胞の活性化がおり、金属アレルギーが発症することを明らかにしました。これまで金属アレルギーの治療は、その原因が不明だったため、原因金属の置換や抗炎症薬投与などの対症療法にとどまっています。本研究成果をもとに、金属アレルギーの新しい治療法の開発が期待されます。本研究は 2021 年 12 月 23 日に *Frontier in Immunology* に掲載されました。

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所 生体防御学分野
担当 教授 小笠原康悦
電話 022-717-8579
E-mail: immunobiology@grp.tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

本邦における歯科金属アレルギーの調査(2006年-2016年)において、調査対象のおよそ半数が何らかの金属に対して反応を示すことが判明し、金属アレルギー予備軍であると考えられました。陽性率の高かった金属はニッケル(Ni)、パラジウム(Pd)、亜鉛(Zn)でした(J. Prosthodont Res 2019)。パラジウムは金銀パラジウム合金として健康保険適用材料であり、歯科治療において広く使われていますが、金属アレルギーを引き起こすことが問題でした。

金属アレルギーは、金属製品から汗や唾液などによって溶出した金属イオンが、皮膚や粘膜から浸透して体内の自己タンパク質と結合することが発症のきっかけと考えられています。歯科金属の場合、酸性の食物、口内に残った食べ物の分解、口腔細菌の代謝産物によって溶出しやすいと考えられます。溶け出した金属は、抗原提示に何らかの影響を与え、病原性 T 細胞を活性化させることで金属アレルギーを引き起こすと考えられていましたが、金属によるアレルギー性 T 細胞の活性化のしくみは不明でした。今回、パラジウムによるアレルギー抗原の発現機構について研究しました。

本研究では、樹状細胞^{注2}株にパラジウム溶液を添加することにより、

- (1) MHC クラス I が一時的に細胞内に取り込まれ、その後、再発現すること、
- (2) パラジウムによって MHC クラス I 上の抗原ペプチドが置き換わりアレルギー抗原となること、
- (3) パラジウムによる MHC クラス I 内在化を阻害することによって、アレルギー性 T 細胞の活性化が低下すること

を明らかにしました(図)。

本研究ではこれまでに明らかにされていなかったパラジウムアレルギーにおいて、樹状細胞がアレルギー抗原を提示するメカニズムを明らかにしました。パラジウムによって引き起こされる MHC クラス I の内在化を抑制すること、抗原ペプチドの置換を防ぐこと、アレルギーの原因となる抗原ペプチドを特定することなどにより、金属アレルギーの新しい治療法が開発できると期待されます。

本研究は、東北大学加齢医学研究所 生体防御学分野 伊藤甲雄助教、小笠原康悦教授 を中心に、札幌医科大学大学院医学研究科 病理学講座の鳥越俊彦教授、金関貴幸講師、時田芹奈研究員ならびに東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野 平澤典保教授 との共同研究により行われました。また本研究は文部科学省科学研究費 新学術領域研究(研究領域提案型)「金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構」、基盤研究(B)「金属アレルギーの新規診断・治療法の開発基盤研究」(小笠原康悦)、基盤研究(B)「Long non-coding RNA 由来がん抗原の HLA 提示メカニズム解析」、挑戦的研究(萌芽)「pHLA 立体構造モデリングによる新規ネオアンチゲン免疫原性予測アルゴリズム開発」、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)「プロテオゲノミクスによる lncRNA がん抗原を標的とした革新的免疫治療

の開発」(金関貴幸)、東北大学加齢医学研究所共同利用・共同研究(平澤典保)の支援を受けて行われました。

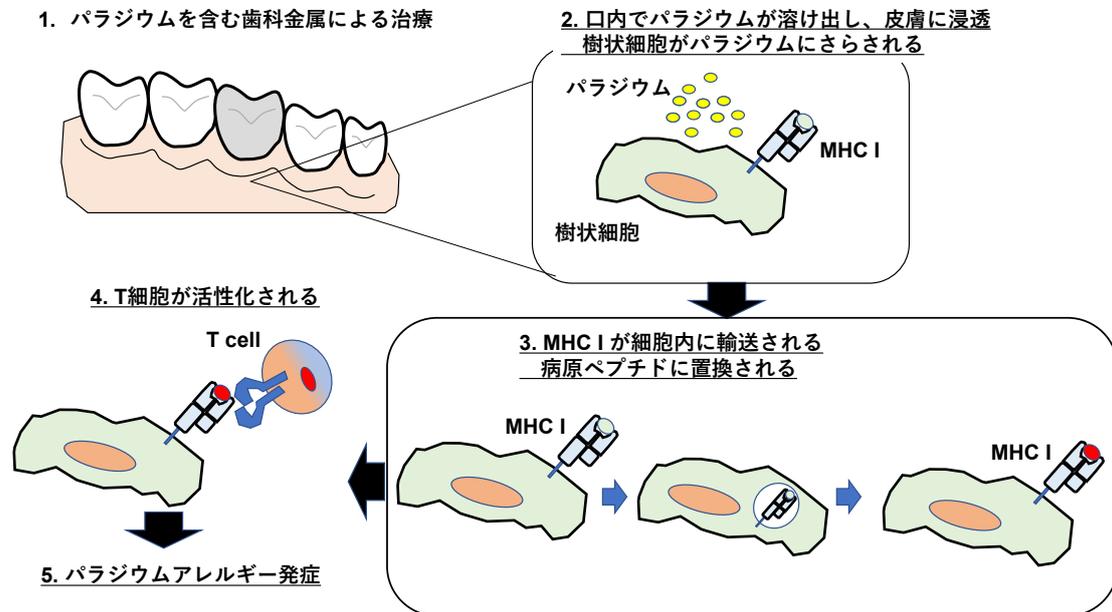


図. パラジウムによる金属アレルギー誘導機構

[用語説明]

注1 MHC: 主要組織適合性遺伝子複合体。様々なタンパク質を細胞内で短い断片(ペプチド)に加工した後に、MHC 上に提示することで、免疫反応を引き起こす。クラス I とクラス II があり、それぞれ CD8, CD4 T 細胞を活性化させることにより、病原体排除など免疫反応に寄与するが、アレルギー抗原を提示した場合は、アレルギーを引き起こす。

注2 樹状細胞: 抗原提示細胞のひとつ。病原体を取り込んだ後に、病原体由来のタンパク質を加工して、MHC 分子上にペプチドを提示する。これによって、T 細胞は病原体を認識して活性化する。これによって病原体を排除することができるようになる。アレルギーやリウマチなどの自己免疫疾患では、アレルギー抗原や自己抗原に T 細胞が過剰に活性化することによって炎症が起こる。

[論文題目]

Title: Palladium-induced temporal internalization of MHC Class I contributes to T cell-mediated antigenicity

Authors: Koyu Ito, Takayuki Kanaseki, Serina Tokita, Toshihiko Torigoe,

Noriyasu Hirasawa, Kouetsu Ogasawara

タイトル: 「パラジウムによる MHC クラス I の一過的な内在化は、T 細胞に対する抗原性を付与する」

著者: 伊藤甲雄、金関貴幸、時田芹奈、鳥越俊彦、平澤典保、小笠原康悦

掲載誌名: Frontiers in Immunology

DOI: 10.3389/fimmu.2021.736936

[http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.736936/full?utm_source=Email to authors &utm_medium=Email&utm_content=T1 11.5e1 author&utm_campaign=Email publication&field=&journalName=Frontiers in Immunology&id=736936](http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.736936/full?utm_source=Email%20to%20authors%20&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Immunology&id=736936)