

平成 29 年 5 月 1 日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

ニッケルアレルギー発症に関わるニッケル結合タンパク質を発見

- 金属アレルギーの予防・治療への応用に期待 -

【研究概要】

東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野の黒石智誠助教と菅原俊二教授らのグループは、ニッケルアレルギーの発症に関わるニッケル結合タンパク質はケモカイン^{注1}の1種である CXCL4 であることを発見しました。

身の回りにある金属製品から溶出した金属イオンは、生体内に侵入すると金属アレルギーを引き起こし、接触性皮膚炎などのアレルギー症状を誘発します。様々な金属の内、ニッケルは抗原性検査における陽性率の高さなどから最も重要視されています。生体内に侵入したニッケルイオンは、何らかの自己分子に結合することにより免疫システムに認識されるハプテン^{注2}の1種であると考えられています。そのパートナー分子などの詳細は明らかになっていませんでした。

本研究では、実験動物（マウス）の血清から新規ニッケル結合タンパク質として CXCL4 を精製しました。さらに、ニッケルアレルギーモデルマウスを用いた動物実験により、CXCL4 がニッケルアレルギーを増強することを明らかにしました。本研究はニッケルアレルギーの発症機構を解明する重要な基礎研究であり、ニッケルアレルギー、ひいては金属アレルギーの予防・治療法への応用が期待されます。

この成果は平成 29 年 4 月 22 日に英国アレルギー臨床免疫学会誌「Clinical & Experimental Allergy」電子版に掲載されました。

【研究のポイント】

- ・ 新規ニッケル結合タンパク質として CXCL4 を発見した。
- ・ CXCL4 はニッケルアレルギーを増強した。
- ・ CXCL4 がニッケルアレルギーの予防・治療法への応用の可能性が期待される。

【本研究の背景】

免疫システムは外来微生物や異物を識別し排除するための生体防御機構です。この免疫システムの過剰な活性化によって引き起こされるのが「アレルギー」であり、現代社会において、多種多様な物質がアレルギー性疾患を引き起こすことが知られています。アレルギー反応は、アレルギーの原因物質である抗原に対する免疫応答が誘導される「感作相」と、抗原が再び生体内に侵入することにより様々なアレルギー症状を発症する「惹起相」の2段階に分けられます。

身の回りにある金属製品から溶出した金属イオンは、生体内に侵入すると金属アレルギーを引き起こし、接触性皮膚炎^{注3}などのアレルギー症状を誘発します。様々な金属の内、ニッケルは抗原性検査における陽性率の高さなどから最も重要視されている金属の一つです。その一方、金属イオン単独では免疫システムに認識されるには小さすぎるため、何らかの自己分子に結合して複合体を形成することにより免疫システムに認識されるハプテンの1種と考えられています。しかしながら、パートナー分子などの詳細は明らかになっていませんでした。

【本研究の成果】

本研究では、研究グループが開発したニッケルアレルギーマウスモデルを用いました。このマウスモデルでは、細菌の菌体成分の1種であるリポ多糖^{注4}とニッケルイオンの混合溶液をマウスに注射することにより、ニッケルに対する免疫応答を誘導します（感作相）。そして、マウスの耳にニッケル溶液を注射することにより引き起こされる耳の腫れを指標として、ニッケルアレルギーの程度を測定します（惹起相）（図1）。

これまでの研究から、リポ多糖がニッケルアレルギーを増強することが明らかになっていました。そこで、このリポ多糖を注射したマウスの血清についてニッケルアレルギー増強活性を調べました。その結果、単独では耳の腫れを引き起こすことの無い低濃度のニッケル溶液であっても、上記の血清と混合することにより、耳の腫れを誘導することが分かりました。そこで、「耳の腫れを誘導する活性」を指標として血清中のタンパク質を精製したところ、ニッケル結合タンパク質を含む画分^{注5}にこの活性が含まれることが判明しました（図2）。この画分に特異的に含まれるタンパク質について、質量分析法により解析した結果、ケモカインの1種であるCXCL4であることが判明しました。さらに、遺伝子組換えCXCL4を用いた解析から、CXCL4はニッケルアレルギーの惹起相だけではなく、感作相も増強することが明らかになりました（図3）。

CXCL4は60年以上前に発見されたタンパク質ですが、金属アレルギーとの関連性は知られていませんでした。ニッケルイオンとの結合性やニッケルアレルギー増強活性は本研究が世界で初めて報告しました。

本研究の概要を図4に示します。本研究は、ニッケルアレルギー、ひいては金属アレルギーの発症メカニズムを解明する重要な基礎研究であり、CXCL4を用いたニッケルアレルギーの予防・治療法開発への応用が期待されます。

なお、本研究は、武田科学振興財団および日本学術振興会科学研究費補助金の助成を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. ケモカイン：白血球などを局所に呼び寄せるタンパク質であり、炎症の形成に関与する。様々な細胞が産生する。
- 注2. ハプテン：不完全抗原。分子サイズが小さいため単独では免疫システムに認識されず、何らかの自己分子と結合することにより、免疫原性を持つ完全抗原となる物質。代表的なハプテンとして、ペニシリン（薬物アレルギー）やウルシオール（漆かぶれ）などがある。
- 注3. 接触性皮膚炎：何らかの物質が皮膚に接触したことにより引き起こされる、急性の皮膚炎症。かぶれ。
- 注4. リポ多糖：細菌の細胞壁構成成分の1種。様々な免疫細胞を活性化してショック症状を引き起こす。内毒素、エンドトキシン。
- 注5. 画分：混合物を各構成成分に分けて得られた、それぞれの成分。

【論文題目】

CXCL4 is a novel nickel-binding protein and augments nickel allergy

「CXCL4は新規ニッケル結合タンパク質でありニッケルアレルギーを増強する」

著者名：Kuroishi T, Bando K, Tanaka Y, Shishido K, Kinbara M, Ogawa T, Muramoto K, Endo Y and Sugawara S

黒石智誠、坂東加南、田中志典、宍戸 香、金原正敬、小川智久、村本光二、遠藤康男、菅原俊二

掲載雑誌：Clinical & Experimental Allergy

Doi: 10.1111/cea.12926.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東北大学大学院歯学研究科 口腔分子制御学分野
助教 黒石 智誠(くろいし としのぶ)

Tel:022-717-8321

E-mail:toshinobu.kuroishi.e1@tohoku.ac.jp

<報道に関すること>

東北大学大学院歯学研究科 総務係
堀田 さつき(ほりた さつき)

Tel:022-717-8244

E-mail:den-syom@grp.tohoku.ac.jp

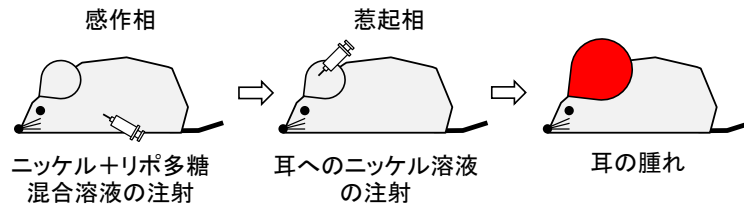


図 1：ニッケルアレルギーマウスモデル

細菌の菌体成分の 1 種であるリポ多糖とニッケルイオンの混合溶液をマウスに注射することにより、ニッケルに対する免疫応答を誘導する（感作相）。そして、マウスの耳にニッケル溶液を注射することにより引き起こされる耳の腫れを指標として、ニッケルアレルギーの程度を測定する（惹起相）。

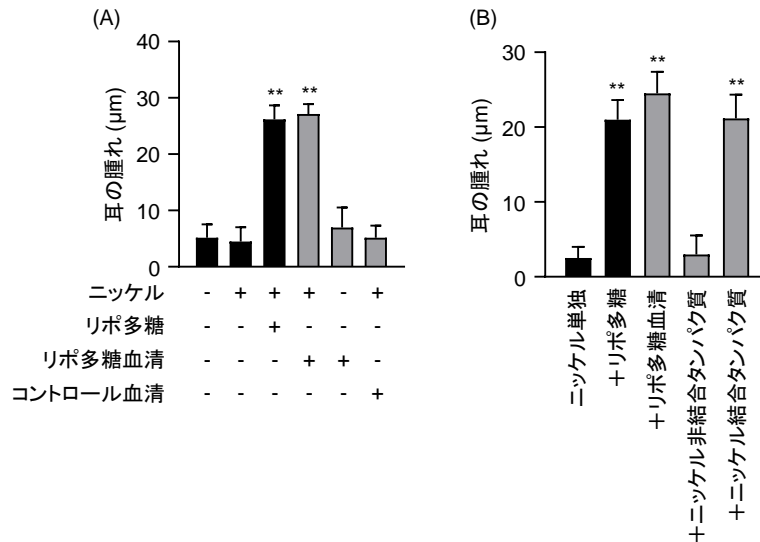


図 2：CXCL4 によるニッケルアレルギーの増強

(A) ニッケル感作マウスの耳にニッケルと血清の混合溶液を注射し、48 時間後のアレルギー症状（耳の腫れ）を測定した。単独ではアレルギー症状を引き起こすことができない低濃度のニッケル溶液であっても、リポ多糖を注射したマウスから調整した血清（リポ多糖血清）が存在することによりアレルギー症状が引き起こされた。これに対し、リポ多糖を注射していないマウスから調整したコントロール血清ではアレルギー症状は引き起こされなかった。

(B) ニッケル感作マウスの耳にニッケルと各タンパク質の混合溶液を注射し、48 時間後のアレルギー症状（耳の腫れ）を測定した。単独ではアレルギー症状を引き起こすことができない低濃度のニッケル溶液であっても、リポ多糖血清から精製したニッケル結合タンパク質が存在することによりアレルギー症状が引き起こされた。これに対し、ニッケル非結合タンパク質ではアレルギー症状は引き起こされなかった。

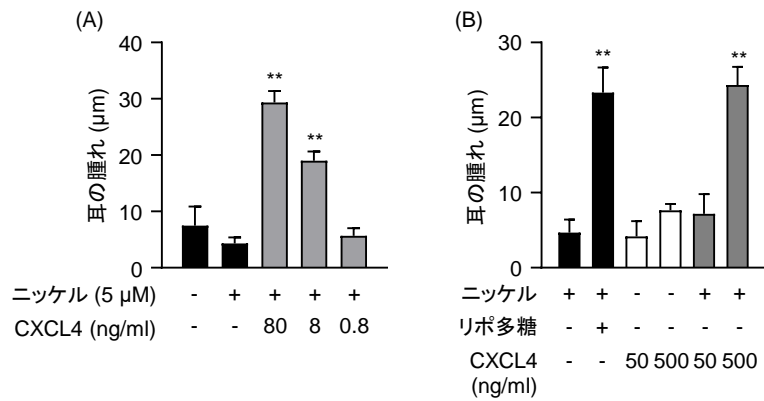


図 3 : CXCL4 によるニッケルアレルギーの増強

(A) ニッケル感作マウスの耳にニッケルと CXCL4 の混合溶液を注射し、48 時間後のアレルギー症状（耳の腫れ）を測定した。単独ではアレルギー症状を引き起こすことができない低濃度のニッケル溶液であっても、CXCL4 が存在することによりアレルギー症状が引き起こされた。

(B) マウスにニッケルとリポ多糖もしくは CXCL4 の混合溶液を注射し、ニッケルに対する感作を行った。その後、マウスの耳にニッケル溶液を注射し、48 時間後のアレルギー症状（耳の腫れ）を測定した。ニッケルと CXCL4 を注射することにより、ニッケルに対する感作が成立し、ニッケルアレルギーが誘導された。

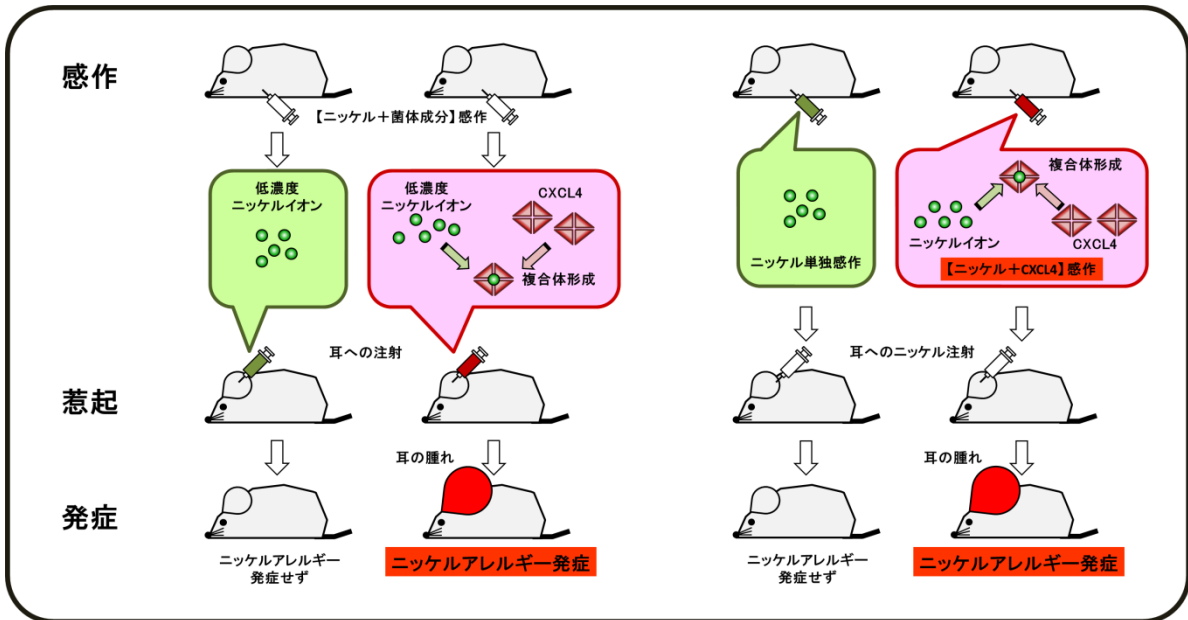


図 4 : CXCL4 によるニッケルアレルギーの増強

(左) ニッケル感作マウスの耳に【ニッケル+CXCL4 混合溶液】を注射することによりニッケルアレルギーが発症した。

(右) 【ニッケル+CXCL4 混合溶液】で感作することにより、ニッケルアレルギーが発症した。