

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10157

研究課題名（和文）レジンによるアレルギーおよび免疫増強効果の機序解明

研究課題名（英文）Mechanisms of resin allergy and adjuvant effect

研究代表者

坂東 加南（Bando, Kanan）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20772198

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：レジン医療現場や日常生活に広く利用され、直接生体に触れる機会が多い。その一方で、副作用であるレジナルアレルギーが多数報告され大きな問題となっているが、未だに発症機序は明らかになっておらず適切な治療法も確立されていない。アレルギーの発症については、様々な条件を検討したが、確立できなかった。免疫増強効果については、Th2型皮膚炎では、感作相および惹起相の両相において、免疫増強効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レジン医療現場において歯科治療や人工関節、日常生活においてジェルネイルなどに広く利用され、直接生体に触れる機会が多い。その一方で、副作用であるレジナルアレルギーが多数報告され大きな問題となっているが、未だに発症機序は明らかになっておらず適切な治療法も確立されていない。そのため、本研究成果により、同症の病態解明をめざし、予防法および治療法を提供することを目的とする。

研究成果の概要（英文）：Resin is widely used in the medical field and in daily life for gel nail polish and other applications, and has many opportunities to come into direct contact with the human body. On the other hand, many reports of resin allergies, which are side effects, have become a major problem, but the mechanism of onset has not yet been clarified and appropriate treatment methods have not yet been established.

The pathogenesis of resin allergy could not be established, although various conditions were examined. As for the adjuvant effect of resin, in FITC-induced dermatitis, a Th2-type skin inflammation, it showed adjuvant effects in both sensitization and elicitation phases.

研究分野：歯科

キーワード：アレルギー

1. 研究開始当初の背景

レジン操作性の良さやコストパフォーマンスの良さから、医療現場において必要不可欠な材料である。矯正・小児歯科分野では、口腔衛生管理のしやすさから、レジン床装置を長期的に用いることが多い。また、患者だけでなく医療従事者も常にレジンの曝露される環境下におり、事実、歯科医療従事者において、皮膚疾患をもつ人の64%はレジンアレルギーがあったとの報告もある。レジンアレルギーは、レジンに触れることで発赤・かゆみを伴う皮膚炎といったIV型、揮発したレジン吸引することで鼻炎や喘息といったI型などを発症すると考えられており、適切な歯科治療を受けられないだけでなく、全身的な治療が必要となりQOLの低下が問題となっている。レジンアレルギーはレジンモノマーに感作され発症する と考えられているが、その病態や機序についてはだれも明確に報告していないため、未だ適切な治療法がない。その理由として、レジン細胞刺激性は強いが、アレルゲンとしての強さが弱いため、レジンアレルギーの動物モデルがなく、研究が進んでいない現状である。申請者は、レジンの細胞刺激性に注目し、レジンモノマーがアレルゲンではなく、免疫増強剤として金属アレルギーを悪化させるという知見をえた(Bando et al, JDR 2014)。これは、レジンによるアレルギーが実際は他のアレルギーと混同している可能性を示し、臨床の場において、誤診や不適切な治療を招く恐れを示唆している。本研究では、レジンによるアレルギーをアレルゲンおよび免疫増強剤としての2つの新しい視点から解析することにより、同症の病態解明をめざし、適切な診断・治療法を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、レジンアレルギーのマウスモデルの確立およびレジンによる免疫増強効果の機序解明により、「アレルゲン」および「免疫増強剤」としての2つの新しい視点から、レジンによるアレルギーの病態および機序を明らかにし、予防法および治療法を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) レジンアレルギーマウスモデルの確立

申請者は、一般的なアレルゲンと同様に、レジン皮膚へ塗布したが、感作成立を確認できなかった。そこで、申請者らが行ってきたアレルギー誘導法を参考に、以下の条件を検討する。

①レジン:methacrylate(MMA),hydroxyethyl methacrylate(HEMA) ②投与経路:テープストリッピング後の皮膚塗布・皮内投与・鼻腔内投与・腹腔内投与 ③免疫増強剤併用:フロイントアジュバント・水酸化アルミニウム・LPS ④投与形態:モノマー・ナノ粒子(PMMA) を組み合わせて投与する。感作成立の確認は、感作7日後に、レジン耳介部に投与(塗布または皮内投与)することで惹起し、耳の腫脹を測定する。

(2) IV型アレルギーに対するレジンによる免疫増強効果の検討

申請者は、レジンが歯科材料レジンに含有している重合防止剤ハイドロキノンによる接触性皮膚炎を悪化させることを明らかにしてきたが(Bando et al, J Invest Dermatol 2017)、他の接触性皮膚炎への効果については検討していない。IV型接触性皮膚炎は、発症機序がアレルゲンにより異なるため、病態が明らかになっているアレルゲン(Th1細胞型:DNFB Th2細胞型:FITC)を用いて、感作相におけるレジンの免疫増強効果を検討する。Th1細胞型:0.3% DNFBをアセトンまたはレジンモノマーに溶解し、マウス腹部に塗布することで感作を行う。感作5日後に、DNFBをアセトンまたはレジンモノマーに溶解し、マウス耳介部に塗布することで惹起を行

う。惹起48時間後に、耳介部の腫脹を測定する。Th2細胞型 : 0.5% FITCをアセトンまたはレジジンモノマーに溶解し、マウス腹部に塗布することで感作を行う。感作5日後に、FITCをアセトンまたはレジジンモノマーに溶解し、マウス耳介部に塗布することで惹起を行う。惹起48時間後に、耳介部の腫脹を測定する。

(3) レジンによる免疫増強効果の機序解析

免疫増強効果の機序は、抗原提示細胞(樹状細胞、マクロファージ)が活性化され、その遊走や成熟、抗原提示能や補助シグナル分子の発現を促進し、T、B細胞の抗原特異的な活性化を増強することが報告されている。そこで、レジンがこれら作用を有するかを抗原提示アッセイ、細胞遊走アッセイおよびフローサイトメトリーによる細胞表面、細胞内抗原分子発現の変化を解析する。2% FITCをアセトンまたはレジジンモノマーに溶解し、マウス耳介部に塗布する。48時間後に所属リンパ節を採取し、コラゲナーゼ処理して細胞を回収し、細胞染色しフローサイトメトリー解析を行った。

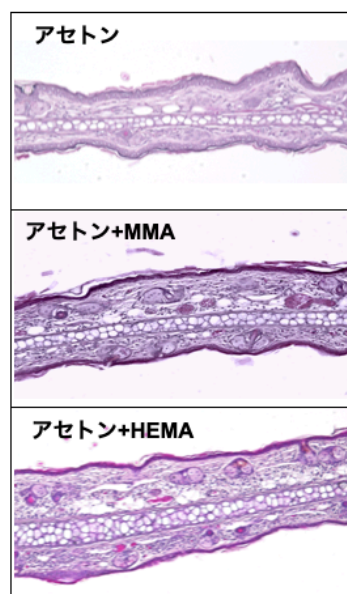
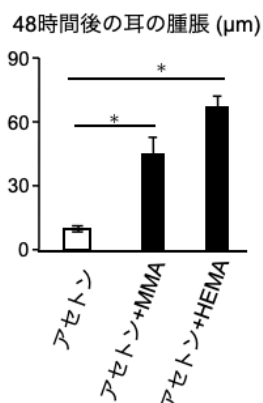
4. 研究成果

(1) レジンアレルギーマウスモデルの確立

レジンの種類(methacrylate(MMA),hydroxyethyl mathacrylate(HEMA))、投与方法(皮内投与・腹腔内投与)、免疫増強剤併用(フロイントアジュバント・LPS)、投与形態(モノマー・ナノ粒子)を組み合わせてマウスに投与し、感作する。7日後に、これらアレルギーを耳介部に接触性皮膚炎を誘導し、耳介部の腫脹を測定した。これらの条件の組み合わせでは、レジンアレルギーを発症することはできなかった。

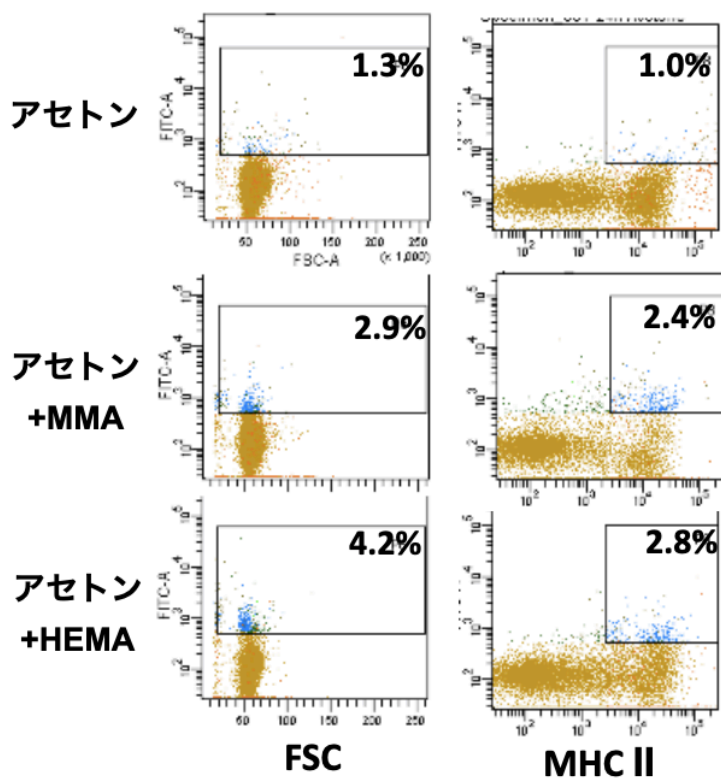
(2) IV型アレルギーに対するレジンによる免疫増強効果の検討

IV型アレルギーに対するレジンによる免疫増強効果の検討した。マウスの背部にアレルギーとして、Th1細胞型である DNFBおよび Th2細胞型であるFITCを塗布し、感作する。7日後に、これらアレルギーを耳介部に接触性皮膚炎を誘導し、耳介部の腫脹を測定した。レジンであるメチルメタクリレートをこれらアレルギーと同時に感作相および惹起相の両相に投与した。感作相および惹起相の両相において、免疫増強効果を示した(下図)。



(3) レジンによる免疫増強効果の機序解析

レジンにより抗原提示細胞の遊走に影響をあたえるかを検討した。MMAおよびHEMAにより、樹状細胞(MHCII陽性細胞)の遊走能が上昇することが確認できた(下図)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yasuda M, Tanaka Y, Bando K, Sugawara S, Mizuta K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Lipopolysaccharide Priming Exacerbates Anaphylatoxin C5a-Induced Anaphylaxis in Mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 432-439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00766.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bando K, Tanaka Y, Saka W, Sugawara S, Mizoguchi I, Endo Y.	4. 巻 72
2. 論文標題 IL-33 induces histidine decarboxylase, especially in c-kit+ cells and mast cells, and roles of histamine include negative regulation of IL-33-induced eosinophilia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation research	6. 最初と最後の頁 651-667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00011-023-01699-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bando K, Tanaka Y, Takahashi T, Sugawara S, Mizoguchi I, Endo Y.	4. 巻 71
2. 論文標題 Histamine acts via H4-receptor stimulation to cause augmented inflammation when lipopolysaccharide is co-administered with a nitrogen-containing bisphosphonate.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation research	6. 最初と最後の頁 1603-1617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00011-022-01650-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bando Kanan, Kuroishi Toshinobu, Tada Hiroyuki, Oizumi Takefumi, Tanaka Yukinori, Takahashi Tetsu, Mizoguchi Itaru, Sugawara Shunji, Endo Yasuo.	4. 巻 36
2. 論文標題 Nitrogen-containing Bisphosphonates and Lipopolysaccharide Mutually Augment Inflammation via ATP- and IL-1 -mediated Production of NETs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of bone and mineral research	6. 最初と最後の頁 1866-1878
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbmr.4384	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bando Kanan, Oizumi Takefumi, Takahashi Tetsu, Mizoguchi Itaru, Sugawara Shunji, Endo Yasuo.	4. 巻 44
2. 論文標題 Release of Nitrogen-Containing Bisphosphonates (NBPs) from Hydroxyapatite by Non-NBPs and by Pyrophosphate.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1670-1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒石 智誠 (Kuroishi Toshinobu) (30400261)	東北大学・歯学研究科・講師 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------