

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463003

研究課題名(和文)チタンアレルギーの解明と予防法の検討

研究課題名(英文)Investigation of titanium allergy, elucidation and prevention methods

研究代表者

細木 真紀 (HOSOKI, Maki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：10228421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：チタンは耐食性にすぐれ、生体親和性が高く、アレルギーを起こすことが少ない金属材料であるものの、近年になってチタンによるアレルギーが疑われる症例が報告されてきている。そこで本研究は、チタンに対するアレルギーについて疫学調査を行った。その結果、チタンアレルギーは頻度は低いことが認められた。次に、チタンアレルギーモデルマウスの作製を行い、組織学的検討を行うとともに、遺伝子発現を検討した。

研究成果の概要(英文)：Although titanium is known to possess high bio-compatibility and used in various types of bio-materials. Recently, however, several studies have reported cases of allergic symptoms caused by titanium-containing materials. We investigated the prevalence of titanium allergy from surveillance of individuals with suspected dental metal allergy. The results of this surveillance showed that titanium allergy exists, even if the number was small. We performed to establish a mouse model for the evaluation of titanium allergy.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：金属アレルギー チタン

1. 研究開始当初の背景

近年、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎など、アレルギー疾患の患者数は著しく増加している。2006年の全国一般住民調査では日本人一般成人の約50%の者に何らかのアレルギー様症状があったと報告されている。本研究者は1989年から歯科用金属アレルギー外来で診断と治療にあたり、パッチテスト結果やアレルギー症状、治療成績等の実態調査を継続して行い、その結果を日本補綴歯科学会やIADR等で発表してきた。我々の外来を受診する患者数も2000年代には1990年代の約2倍になり、アレルギー陽性率も約70%と高率になっている。

一方、チタンは耐食性にすぐれ、生体親和性が高く、アレルギーを起こすことが少ない金属材料として、日用品から整形外科用の固定プレートや歯科用インプラントなどの医療材料として広く用いられている。しかし、近年になってチタンによるアレルギーが疑われる症例が医科・歯科の各分野から報告されてきており、我々の歯科用金属アレルギー外来においても、チタンアレルギーが疑われる症例が認められるようになってきた。

2. 研究の目的

チタンアレルギーは増加しているのか、そうであれば、どうすればチタンアレルギーの増加を押さえることが出来るのか、チタンの持つ危険性を明らかにするために、チタンに対するアレルギー陽性率を疫学的に検討するとともに、動物モデルを用いアレルギーを起こす条件を検討し、その結果を予防のためのエビデンスとして利用することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1)チタンアレルギーの疫学的検討方法としては、徳島大学病院、歯科用金属アレルギー外来を歯科用金属アレルギーの疑いにて受診した患者群を調査対象とし、パッチテストを実施することで、感作陽性率の調査を行った。感作の有無はICDRG基準に従った皮膚反応の判定により行った。

(2)動物モデルによる検討として、金属アレルギーの発現頻度が高いニッケルを用いてアレルギーモデルマウスを新たに作製し、炎症性サイトカインの遺伝子発現量を解析することと免疫組織学的検討によって、ニッケルアレルギーの感作発現の特性について検討した。作製したマウスがアレルギーモデルとして適切であることを確認した上で、同手法を用いて、チタンに対するアレルギーモデルマウスを作製し、組織学的に検討した。

4. 研究成果

(1)2013～2015年度に当科専門外来を受診した患者数は、男性47名、女性186名の計233名(平均54.7歳、5～82歳)であった。このうちTi系試薬に陽性を示したものは、男性3

名、女性8名の計11名(4.7%)であった。この陽性率はニッケルやパラジウムやコバルトなどの金属元素の陽性率と比較して低かった。また、整形外科手術とチタン製歯科インプラントが関与したと考えられるアレルギー性接触皮膚炎症例をCase ReportとしてJurnal of Prothodontic Researchに報告した。歯科用金属アレルギーの疑いを持つ患者数は経年的に増加しており、増潜在的な患者群はさらに多いことが予想される。チタンは使用頻度が増加しており、今後アレルギーが増加する可能性もある。医師、歯科医師など医療従事者や、さらに一般社会へ情報提供を行うことで、本疾患に対する認識を広めることが必要になると考えられた。

(2)濃度の異なる硫酸ニッケル試薬をマウスの背部に塗布することによって感作を試みた。また、コントロールにはワセリンを塗布した。その上でfoodpadに塩化ニッケルで惹起し、肥厚率を計測した結果、塗布した硫酸ニッケル濃度が高い方がより肥厚する傾向が認められた(図1)。

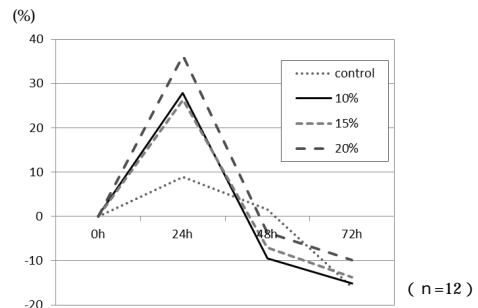


図1 foodpadの肥厚率

炎症性サイトカインであるIFN- γ 、TNF- α 等の遺伝子発現量をマウス足底部を検体とし、リアルタイムPCR法にて解析した結果、IFN- γ の発現量は、硫酸ニッケル塗布群がワセリン塗布群より有意に上昇していた(図2)。

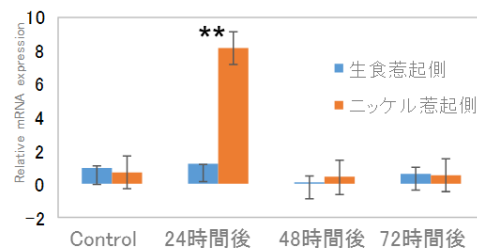


図2 IFN- γ の発現量

また、同様のモデルマウスを用い、タンパク質の発現を免疫組織化学的に検討することで、金属アレルギーの感作発現の特性を検討した結果、免疫組織化学的にリンパ系細胞が認められた。遺伝子発現量と同様の結果が

示されたことより、本研究で作成したモデルマウスはニッケルに対するアレルギーを発症していることが確認出来た。

次に、同手法を用いてチタンに対するアレルギーモデルマウスの作製を試みた。酸化チタンやシュウ酸チタンカリウムで感作した群のアレルギー反応は、我々が過去に作製したニッケルアレルギーモデルマウスの反応より弱かった。しかし、酸化チタンやシュウ酸チタンカリウムで感作した群においては、ワセリンで感作し生理食塩水で惹起した対照群と比較して、免疫組織化学的にリンパ系細胞が認められ、本研究で作成したモデルマウスはチタンに対するアレルギーを発症していることが確認出来た。

今後本方法を用いて、詳細な解析を行い、金属アレルギーの感作発現の特性を検討していく予定である。

<引用文献>

Asherson GL, Ptak W. Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology*. 1968;15(3):405-16.

丸山登久子、片岡裕美、扇間昌規、伊藤誉志男、マウスにおけるニッケルアレルギーの評価. *YAKUGAKU ZASSHI*, 2003;123(8):707-715.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Hosoki M, Nishigawa K, Miyamoto Y, Ohe G, Matsuka Y, Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants, *Journal of Prosthodontic Research*, 査読有、In Press 2016
DOI;10.1016/j.jpor.2015.12.004

細木 眞紀, 田島 登誉子, 西川 啓介, 竹内 久裕, 松香 芳三, 久保 宜明, ニッケル含有ピアスによる金属アレルギー発症の危険性について、*Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology*, 査読有、vol 8, No1, 2014, 12-20

細木 眞紀, 松香 芳三, 金属アレルギーと歯科, 8020 推進財団 会誌, 査読無, 13 巻, 2014, 52-57

[学会発表](計8件)

細木 眞紀, チタンアレルギーモデルマウスの作成について、平成 27 年度第 2 回四国 5 大学連携女性研究者研究交流発表会、2016 年 02 月 02 日、エクシブ鳴門

(徳島県・鳴門市)

細木 眞紀, 経皮感作による金属アレルギーモデルマウスの作成、四国 5 大学連携女性研究者活躍推進シンポジウム 2015、2015 年 12 月 08 日、徳島大学(徳島県・徳島市)

細木 眞紀, 久保 宜明, 田島 登誉子, 松香 芳三, 経皮感作による金属アレルギーモデルマウスの作成について、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、2015 年 11 月 20 日~2015 年 11 月 22 日、島根県民会館(島根県・松江市)

福本 美緒, 細木 眞紀, 井上 美穂, 西川 啓介, 田島 登誉子, 重本 貴穂, 上枝 麻友, 清水さとみ, 福田 政司, 安村 博, 松香 芳三, ニッケルアレルギーモデルマウスの感作特性の検討、日本補綴歯科学会中国・四国支部学術大会、2015 年 09 月 05 日~2015 年 09 月 06 日、くにびきメッセ(島根県・松江市)

細木 眞紀, 西川 啓介, 大本 勝弘, 上枝 麻友, 田島 登誉子, 松香 芳三, ニッケルアレルギーモデルマウスの作製と炎症局所のサイトカイン活性について、日本補綴歯科学会、2015 年 05 月 30 日~2015 年 05 月 31 日、大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

細木 眞紀, 田島 登誉子, 久保 宜明, チタン製歯科インプラントが関与したアレルギー性接触皮膚炎の 1 例、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会、2014 年 11 月 21 日~2014 年 11 月 23 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

Hosoki M, Tajima T, Nishigawa K, Ueda M, Matsuka Y, Clinical Investigation of Titanium Allergy Prevalence, Indonesia Japan Prosthodontic Society Joint Meeting 2014, 2014 年 10 月 31 日、Grand Nikko Bali(Bali・Indonesia)

細木 眞紀, 田島 登誉子, 久保 宜明, ピアスと金属アレルギー-健常者を対象とした感作状況調査-, 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会、2013 年 11 月 30 日、舩日航金沢(石川県・金沢市)

[図書](計1件)

細木 眞紀, 医歯薬出版株式会社、歯界展望、Vol.126, No.5 金属アレルギーの臨床的対応の実際、2016, 208 (892-901)

〔産業財産権〕
出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細木 真紀（HOSOKI, Maki）
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号：10228421

(2) 研究分担者

西川 啓介（NISHIGAWA, Keisuke）
徳島大学・病院・講師
研究者番号：10202235

山下 菊治（YAMASHITA, Kikuji）
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号：30182497

田島 登誉子（TAJIMA, Toyoko）
徳島大学・病院・助教
研究者番号：80335801

松香 芳三（MATSUKA, Yoshizou）
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号：90243477

平成26年3月18日より
上枝 麻友（UEDA, Mayu）
徳島大学・病院・助教
研究者番号：20625719

平成26年3月18日まで
竹内 久裕（TAKEUCHI, Hisahiro）
徳島大学・病院・講師
研究者番号：10222093