

論文名：金属アレルギーと乾癬との関連に関する基礎的研究（要約）

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 高岡 由梨那

ここから記入

緒言：乾癬は炎症性皮膚炎に分類され、全身の皮膚に紅斑、肥厚、鱗屑などの症状を呈し、かゆみや紅斑によって、患者の生活の質(QOL; quality of life)を低下させる。発症原因は不明で、難治性皮膚疾患と考えられている。乾癬は真皮樹状細胞が TNF/iNOS 産生樹状細胞 (TIP-DC)となり、17型ヘルパーT(Th17)細胞分化を誘導し、インターロイキン(IL)-17がケラチノサイトを活性化することで病態が形成される。一方、乾癬を発症している患者のうち、金属アレルギーを疑う患者では、口腔内のアレルギー被疑金属を除去することで乾癬症状が改善したとする報告がある。しかし、歯科金属アレルギー被疑金属除去置換療法と乾癬症状改善の関連や、機序は不明である。金属アレルギーの原因や発症機序はほとんど不明であるが、ニッケルアレルギーモデル動物による実験では、ニッケル溶液によって金属アレルギーを惹起させたマウスの表皮に TIP-DC や IL-17 が集積することが示されている。乾癬に対する金属アレルギーの関与はこれまで明らかにされていないが、TIP-DC や IL-17 の関与が両者共通に認められることから、乾癬発症や増悪に金属アレルギーが関与している可能性が考えられる。したがって、本研究では金属アレルギーが乾癬病態の増悪因子として働くという仮説を立て、ニッケルを用いた金属アレルギーモデル動物と、乾癬様症状を発症するイミキモド誘導性乾癬モデル動物を使用して検証した。

材料と方法：実験には雌性SDラットを使用した。金属アレルギーモデルは塩化ニッケル溶液を4週齢ラット腹腔内に注射して感作させることにより作製した。感作から7日目に塩化ニッケル溶液を耳介に注射することでアレルギー反応が惹起できた。また5週齢ラットの背部皮膚を剃毛してイミキモドクリームを1日1回、6日間連続塗布することで、イミキモド誘導性乾癬モデルを作製した。ニッケルアレルギーと乾癬様症状を複合したモデルでは、4週齢ラットのニッケルによる感作後7日目に耳介への塩化ニッケル溶液注射による惹

起と、背部皮膚剃毛後のイミキモドクリーム塗布を開始した。評価としては、背部皮膚剃毛部の肉眼的観察、同部位パラフィン切片のヘマトキシリン-エオジン染色、蛍光免疫組織染色を行った。さらに背部皮膚、脾臓における IL-17, IL-23 の遺伝子発現を解析した。

結果：イミキモド塗布群では、背部皮膚の乾癬様症状がイミキモドクリーム塗布後 3 日より肉眼的に観察され、塗布終了後 3 日以降には症状の寛解傾向が認められた。一方、ニッケルアレルギー惹起・イミキモド塗布群では、背部皮膚における乾癬様症状がイミキモドクリーム塗布終了後 12 日まで維持された。組織学的観察では、ニッケルアレルギー惹起・イミキモド塗布群では表皮の肥厚、真皮の CD11c 陽性細胞数および IL-17 陽性細胞数の増加が塗布終了後も継続していることが確認された。ニッケルアレルギー惹起・イミキモド塗布群において、背部皮膚と脾臓における IL-17, IL-23 の遺伝子発現上昇が確認された。

考察：本研究ではニッケルアレルギー惹起により、イミキモドクリーム塗布による乾癬様症状の延長が観察されたが、PASI score および組織学的観察では乾癬症状の増悪・重症化は認められなかった。免疫染色の結果、真皮の CD11c 陽性細胞、IL-17 陽性細胞の出現がニッケルアレルギー惹起により延長され、表皮と真皮の乾癬様症状延長はこれらの細胞によるものと推測される。遺伝子発現解析より、真皮における CD11c 陽性細胞、IL-17 陽性細胞発現上昇がニッケルアレルギー惹起による脾臓由来の IL-23, IL-17 の遊走、またはこれらのサイトカイン産生能を有する細胞の遊走が原因である可能性が示唆された。

結論：本研究における限られた条件下では、金属アレルギーと乾癬症状延長との関係性を十分に説明するには至らないが、本研究結果から、ニッケルアレルギーが TIP-DC より産生される IL-23, Th17 細胞より産生される IL-17 を介してニッケルアレルギーが乾癬病態の延長因子となっている可能性が示唆された。また、IL-23 や IL-17 が乾癬の発症に関連することから、少なくともニッケルアレルギーが乾癬発症そのものにも関与している可能性がある。今後は他の金属イオンによる接触性皮膚炎においても、TIP-DC や Th17 細胞の集積が見られるかを検証する必要がある。