

## PCB 類の健康への作用：免疫系

ヘンク ヴァン ロバレン  
オランダ 国立保健環境研究所

野原先生、ありがとうございます。本日のこのシンポジウムにお招きいただいたことを、先生と主催者の方々にお礼を申し上げます。私は、野生生物個体群とヒトにおける TCDD や PCB の影響についてお話しするよう依頼を受けました。

このスライドは、環境化学物質、薬物、天然毒性物質など、免疫系に影響を及ぼす化学物質の全体像です。これらの物質の一部は、胸腺を介して作用することが共通しています。胸腺の退縮は、例えば TCDD や PCB 類による影響の形態学的特徴になっています。

このスライドは、TCDD に曝露したラット胸腺の肉眼解剖です。正常の胸腺がほとんど残っていません。TCDD や PCB 類といった化学物質は、芳香族炭化水素受容体 (Ah) を介して作用します。胸腺にはこの受容体が非常に多量に存在します。次のスライドでは、PCB に曝露したモルモットの胸腺の断面をご覧頂きますが、皮質では胸腺細胞が実際に枯渇しているのが見て取れます。

胸腺は、ご存知の通り、T 細胞の成熟が行われる場です。前駆細胞が被膜下領域から皮質に侵入し、ここで成熟の全過程が進み、前駆 T 細胞にさまざまな受容体が現れたり消えたりして、最終的には成熟 T 細胞である CD4 や CD8T 細胞になっていきます。これらの成熟 T 細胞は、T 細胞抗原受容体を完全に発現しています。いろいろな化学物質、少なくとも PCB 類や TCDD に曝露すると、この過程がある程度妨害されてパターンが変化して、CD8 ポジティブ細胞が相対的に多くなり、CD4 細胞が少なくなります。

このスライドは、胸腺について今の事柄を別の図で描いたものです。前駆 T 細胞が胸腺に入り成熟過程が起こり、最後には T 細胞は胸腺から離れて、循環血液中に入りますが、この過程が進行している間に淘汰が行われて、望ましくない特異性を発現した細胞は負の淘汰を受けてアポトーシスによって死滅し、それ以外の、望ましい特異性を有した細胞は正の淘汰を受けます。

この過程を含めた一連の過程は、胸腺上皮細胞を介して行われます。胸腺上皮細胞は、TCDD と PCB 類の非常に重要な標的であることをここで述べておきます。曝露した動物においては、これら胸腺上皮細胞が最終分化へと駆りたてられてケラチン型になり、胸腺細胞の成熟過程を支持する機能を喪失します。

これら上皮細胞においては Ah 受容体の密度が比較的高く存在しており、それゆえにこれら上皮細胞はこうした物質の標的になっています。また、胸腺細胞自身もこうした Ah 受容体を発現しており、TCDD や PCB 類と相互作用することができます。したがって、胸腺細胞自身もこれら物質の標的に最もなりやすいもののひとつです。

TCDD とコンジナー (同属) 類、特に PCB のような平面型コンジナー類は、Ah 受容体に結合し、胸腺に影響を及ぼして、細胞性免疫に悪影響を起すことがあります。機能面へのこうした影響は、実験動物が感染症に罹りやすくなるなどといった例で実証することができます。実験動物を、PCB や TCDD に曝露させた後に実験的に感染症に曝露させると、抵抗力が低下していることが容易に観察できます。

PCB 類や TCDD が免疫系に及ぼす影響について注意しておかなければならないことのひとつが、その影響は曝露が胎生期に起こるとより強く現れるということです。これはおそらくは、胸腺が免疫抑制作用の調節により強く関与しているという事実を反映していると言えます。明らかに胸腺は、一生の内の初期段階において最も強く関与する、すなわち活動します。げっ歯類でもヒトでも成体には痕跡的な胸腺が依然として有り、ある程度は活動をしています。一生のうちの初期段階ほどの活動はしていません。

ヒトをダイオキシン類にわざと曝露させて、胸腺への影響を調べるなどということは、当然できることではありません。その代わりになる方法としては、胎児の胸腺組織を使い、それを、リンパ球前駆細胞の供給源となる胎児の肝組織とともに、SCID マウスの腎臓被膜下に移植するという方法があります。SCID マウスは重度の複合免疫不全を持つマウスで、異種移植片を拒絶しませんので、ヒトの胸腺組織を拒絶しません。そして、ご覧のように、2 週間後には腎臓被膜下で胸腺組織が増殖し、正常の胸腺組織に実によく似た姿になります。

移植された組織においては、髄質の区画の間に皮質が明瞭に見られ、胸腺細胞が分布しているのも見られます。これはヒトの胸腺にとってもそっくりです。胎児の胸腺組織は中絶胎児から入手します。成人の胸腺組織は事故死した遺体から入手します。移植組織における CD4/CD8 ダブル陽性細胞、ダブル陰性細胞、一方だけが陽性の細胞の割合は、ヒトの場合と同じです。このように構成しておくことで、試験したい物質のいろいろな濃度に容易に曝露させることができ、ヒト胸腺組織への影響について容易に調べることができるようになります。

実際、ヒトの胸腺組織と同じように、ラットの胸腺組織も SCID マウスの腎臓被膜下に移植して増殖させることが可能です。そうすれば、正常ラットの胸腺に非常によく似たラットの胸腺を、SCID マウスの腎臓被膜下で得ることができます。本来の胸腺への影響は移植胸腺への影響とは明らかに異なっているかもしれないので、こうした実験をすることで、ラットで見られる影響と、ヒトで見られる影響との比較が可能になります。

次のスライドで曝露の影響について示します。これは SCID マウスに移植したヒトの正常組織で、こちらは TCDD 曝露後の移植組織です。ご覧になって分かるように、皮質がごく小さくなっています。ラット移植組織への TCDD の影響も同じようであり、減少しているのが分かります。分散が若干大きいので、統計的有意性はありませんが、その傾向は、個体としての正常ラットで見られるものにきわめてよく似ていると思います。次のスライドは、このデータを、髄質に対する皮質の相対比として表したものです。SCID マウスに移植されたヒト胸腺で見られる影響を、正常個体ラットの胸腺で見られる影響に対比させたものです。こうした種類の情報を利用することで、正常個体のラットで見られることのヒトへの外挿が可能になります。ラット、SCID に移植したラットの胸腺そして SCID に移植したヒトの胸腺を比較したものがこれで、ここからヒトの状態に関する情報が得られます。これらの影響は非常に似かよっており、このことから、ラット胸腺とヒト胸腺、そしておそらくはラットの免疫系とヒトの免疫系は、TCDD と PCB 類に対してだいたい同程度の感受性を持っているということが分かります。これがこの研究の結論です。

オランダの研究者グループが、PCB 類の曝露量と免疫系への影響との関係を調べるための疫学調査を行いました。彼らは小児を対象にして、臍帯血中の PCB 類と、それがおたふくかぜ、麻疹、風疹の予防接種に及ぼす影響について調べました。すると、これら予防接種のすべてにおいて負の相関が見られましたが、統計的に有意であったのは麻疹の場合のみでした。すなわち、麻疹ワクチンの力価の低下と、臍帯血中の PCB 類曝露量との間に相関があったのです。ここで注意しておかなければならないのは、麻疹のワクチンは非常に T 細胞依存性であることです。身体の抗体反応は B 細胞/形質細胞依存性の反応ですが、それは T 細胞、特にヘルパー T 細胞の働きに大きく支配されています。このことは、この場合のように例え最終的な出力が液性反応であったとしても、PCB 類と TCDD は T 細胞性免疫反応に対して抑制的に作用するという考えに合致します。ただ、予防接種に対する影響が観察されたとしても、防御能力が阻害されたことにはなりません。実際、予防接種が実施されていますので、ある程度の変動では防御能力は影響を受けません。しかし、予防接種の力価に影響があると、機能面での影響が顕在化してきます。そうした作用によって、予防接種がされていない病原体に対する抵抗力が影響される可能性があります。同じ研究者グループが、いろいろな病理現象について調べたところ、特に中耳炎について発見がありました。24 ヶ月間の PCB 類への曝露量が高いと、中耳炎発生率が増加するという関連性が見つかり、このことから、予防接種の反応性に対する影響は、この中耳炎の事例では抵抗力の面に現れているのだと考えられます。

予防接種の反応に大きな影響があったことは、高い曝露レベルに伴って、感染、この場合は中耳感染に対して実際に抵抗する免疫系の機能が抑制されたことを示しています。後者の研究は疫学研究ですので、因果関係の証明には当然なりません。前者の所見と合わせて考えると、環境レベルの PCB 類への曝露による免疫機能への影響に人々は直面していると考えることができ、重要な発見と言えます。

実験研究は、通常、因果関係を明らかにすることができます。変数の制御を高度に行うことができますが、当然のことながら、そのデータをヒトの状況に外挿する必要があります。それが難しいのが常であり、妥当性が常に確保できるとは限りません。疫学研究は、明らかに妥当性が高いものです。ヒト集団そのものを研究対象にするからです。しかし変数の制御が事実上行えなかったり、非常に困難であったりするた

めに、因果関係に関する証拠能力がそれほど強くありません。もちろん、実験研究と疫学研究の両方を行って、両方とも同じ方向を示しているならば、証拠能力が高まります。

中間的な形式の研究方法として、半フィールド研究というものがあります。これは、変数がある程度は制御しながら、ある程度の妥当性も確保するというものです。その妥当性は、ヒト集団そのものと同じ程度にはならないでしょうが、研究形式としていわば両極端にあたる2種類の形式の間を埋めることができます。そうした半フィールド研究でオランダで行われたものに、ゼニガタアザラシの研究があります。この研究では、2群のアザラシをオランダ北部の水域に移し、バルト海と大西洋で獲れたニシンを2年半の間、餌として与えました。バルト海産のニシンは大西洋産のニシンに比べて、有機塩素化合物によってとても強く汚染されています。アザラシはスコットランドの海岸で捕獲されたもので、曝露の程度が比較的低く、比較的清潔な動物です。この研究が行われることになったのは、ワッデン海のアザラシにおいて大量死があったからです。ワッデン海はオランダの北部に位置し、ドイツとデンマークの海岸線につながっています。アザラシのこの大量死は、アザラシジステンパーウイルス (phocid distemper virus) によるもので、個体群の半数近くがいちどきに病死しました。それ以降、個体数は回復したのですが、今回、とても残念なことを皆さんに報告しなければなりません。あの災厄が再び始まったのです。それはともかくとして80年代中頃のことに話を戻しますと、アザラシ群におけるこのウイルス病流行の程度は、少なくとも部分的には、アザラシが生息しているワッデン海の化学物質汚染に関係がありました。アザラシはワッデン海の汚染された魚を食べ、おそらくは免疫系が抑制されたことで、ウイルス病の激烈さが助長されたのでしょう。

時間が押し詰まってきましたので、少し先を急ぎましょう。次のスライドに、使用したニシンの汚染濃度と、最終的にアザラシの脂肪組織に見られた濃度を示しました。この後の何枚かのスライドをご覧ください。この後に分かりますように、アザラシの免疫系の数多くのパラメーターが抑制されました。例えば、バルト海産ニシンの群では、T細胞依存性反応のひとつである、卵白アルブミン感作に対する遅延型過敏反応が、大西洋産ニシン群よりも抑制されました。また、やはりT細胞依存性現象である、卵白アルブミンに対する抗体の産生量は非常に大きく抑制されました。ConA、アメリカヤマゴボウマイトゲン (PWM)、フィトヘマグルチニン (PAH) に対するマイトゲン反応性は全体的に、大西洋群に比べてバルト海群のほうが有意に抑制されましたが、B細胞マイトゲンであるリポ多糖類 (LPS) に対しては抑制されませんでした。予防接種の反応性については、狂犬病ワクチンおよび破傷風毒素ワクチンの予防接種後の細胞性リンパ球増殖反応は抑制されましたが、ワクチンに対する抗体反応は抑制されませんでした。ナチュラルキラー細胞活性も同様に、大西洋産ニシンを摂食した群に比べて、バルト海群ではたいへん強く抑制されました。以上の結果は、バルト海産ニシンを摂食したアザラシの免疫機能が抑制されたことを示しています。とはいえ、アザラシの抵抗力が抑制されたとは必ずしも言えません。これらの動物を実験的に感染させるということは許されませんので、私たちは、ニシンまたはニシン魚油をフリーズドライし、それをPVGラットの若年成体個体または周産期に曝露させました。曝露レベルは、アザラシの曝露レベルに相当するものとし、つづいて、これらのラットをラットサイトメガロウイルス (RCMV) に感染させました。

すると、バルト海産ニシン群のラットの抵抗力が低下するという結果が出ました。実験的に感染させると、体内のウイルス量に差が出たのです。実は、ラットの通常の餌でも影響が現れます。このことは、我々がここで話しているリスクの正確な理解につながります。

今回の私の話の結論です。PCB類をはじめとする有機塩素化合物は、ヒトや野生生物において、免疫抑制を引き起し、感染症への感受性を増大させます。実験動物を用いた実験レベル、アザラシを対象とした半フィールド研究、ヒトを対象にした疫学研究という3つの段階からなる根拠に基づき、このことを確信を持って結論づけることができます。

そうした作用の一部は、胸腺に影響が及んだことによるものです。直接的には胸腺上皮細胞や胸腺細胞に対する影響であると思われませんが、B細胞への影響もあります。濃度は一般的にはもう少し高いですが、これらは胸腺とは関係ないと説明されてきました。

その他の作用が存在する可能性があります。先ほどのベセドフスキー博士の講演にあったような神経内分泌系との相互作用を介した二次作用によって、そうした影響がもたらされているのかもしれませんが、特に、発達

中の免疫系は曝露の影響を受けやすく、私たちの周囲の環境で見られる曝露レベルで、そうした影響が現れうる  
ことが、注目されます。ありがとうございました。

## 質疑応答

野原：ヴァン ロバレン先生、たいへんありがとうございました。

では、フロアからの質問を受けます。

松崎：たいへん興味深い結果でした。発達中の免疫系は、いわゆる生体異物である PCB 類などの化学物質に対する感受性が特に高いという点が印象的でした。ですが、これから述べることについて先生はどのようにお考えですか。我々の生態系は食物連鎖で構成されており、我々が獲得した免疫系はこの生態系の連鎖の中で維持されて来たものです。お示しになったような化学物質でアザラシが直接的に影響を受けるよりも、生態系内の微生物・小生物のほうが最初に影響を受けます。つまり、我々はこうした細かい食物連鎖の中で、我々が獲得した免疫系が少しずつ破壊されていっているというふうにお考えですか。

ヴァン ロバレン：あなたのご質問をきちんと理解できたかどうか分かりませんが、おっしゃりたいのは、こうした化学物質によって食物連鎖全体が影響を受け、それが最終的には、例えばアザラシといった食物連鎖の頂上まで上ってくる、ということだと思えます。それはまったく正しいです。

化学物質が、そうした動物の免疫系に直接的に相互作用することは、今回お見せしましたし、アザラシの場合には、バルト海と大西洋で獲れたニシンを人工的に給餌していますから、食物連鎖は問題になりません。とはいえ、食物連鎖との相互作用によって、その食物連鎖の頂上にいる動物が障害される懸念があることには同意します。ヒトも食物連鎖の頂上にいると言えます。これでご質問の答えになっているでしょうか。

松崎：ええ。先生の経験に関して先生が言わんとしていたことは理解しています。では、後ほど個別に議論しましょう。ありがとうございました。

鈴木：今の質問はかなり哲学的でしたが、私のは実質的な質問です。ヒトの麻疹ウイルスと、バルト海アザラシが感染したウイルスは、感染力とか、免疫反応やその誘導とかの点で、どのくらい類似しているのでしょうか。

ヴァン ロバレン：私はウイルスの専門家でありませんので、正確に答えることはできませんが、私が理解している限りでは、それらのウイルスは同じ科に属しており、アザラシにおいて同様の反応を引き起こします。

鈴木：その両方のウイルスで特に共通する特徴は何かありますか。

ヴァン ロバレン：細胞傷害性 T 細胞を強く誘導するウイルスです。麻疹ウイルスとジステンパーウイルスは、どちらもそうです。また、免疫抑制の性質が非常に似かよっていますし、同じ綱に属しています。ただ申し上げたように私はウイルスの専門家ではないので、これくらいのことしか言えません。

鈴木：ありがとうございました。

野原：どうぞ。

ラング：BBL サイエンスのジム・ラングです。ジステンパーの大流行がもう一回あったと言っておられませんでしたか。

ヴァン ロバレン：はい。今まさに進行中です。

ラング：その今回の大流行に関係すると思われる化学物質なり病原因子なりについて調べていますか。

ヴァン ロバレン：集団免疫を持たない個体群では、免疫系の機能が正常であっても、ウイルスの蔓延や、個体の大量死が起こりうるということを私たちは認識しておくべきでしょう。有機塩素化合物によるワッデン海の汚染は、まだ現在も継続していますが、80 年代中葉以降は減少しつつあり、同じ程度ではありません。今のところ、アザラシの現況についての調査の計画はありません。大流行はまだ継続しており、夏に始まっておよそ 3 ヶ月間続いています。

野原：ヴァン ロバレン先生、たいへんありがとうございました。