

低用量曝露による健康障害の免疫学的側面

坂部 貢

北里研究所、北里大学

ご紹介ありがとうございました。最初に、本日はこのようなお話をさせていただく機会を与えてくださいました主催者、あるいは関係諸氏に厚く御礼を申し上げます。本日、私はいわゆる Low Dose Exposure Syndrome (低用量曝露症候群、LDES) の免疫学的な側面について、臨床家としての立場からお話しさせていただきます。

最初に少し、Low Dose Exposure Syndrome について啓蒙的な話をさせていただきます。低用量曝露に関する人の健康障害の話をするときは、医学的な定義と、哲学的あるいは政治的な要素が絡むので、いろいろなことに気を遣いながら話さないといけません。今回はこの LDES とは何であるか、その原因は何であるかということ、特に免疫と絡めて少しお話するにとどめ、実際の臨床症状やどのように患者さんを診断するか、ケアしていくかに関してはお話ししないでおきます。

米国などですと、LDES に関していろいろな本が出ておりまして、内分泌攪乱に関しては、ジレット先生の本にも、LDES のことが書いてあります。日本では LEDES を扱った本はいろいろ出ていますが、残念ながら系統的に記述した専門家向けの本は出ていないのが現状です。

それでは、この LDES とはいったい何であるか、その実体は何であるかということに入りましょう。LEDES は医学的な立場、その中でも臨床的な立場と基礎医学的な立場、あるいは疫学的な立場、行政の立場など、さまざまな立場からそれぞれ自分たちのフィールドに一番フィットするように、様々な言葉で表現されています。

日本で最も一般的に言われているのは、Chemical Sensitivity、化学物質過敏症という言葉で、皆さん、いろいろな方面でお聞きになっていると思います。それと関連する用語として Sick Building Syndrome があります。日本ではこれをシックハウス症候群と呼んでいます。特に室内空気汚染 (indoor air pollution) に関係する症状・症候群に対して、この用語が用いられます。外国、特に米国では LDES について、Chemical Intolerance という言葉を使ったりもしています。例えばアリゾナ大学のアイリス・ベルなどもこの用語を用いています。Chemical Hypersensitivity とか MCSS (Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: 多種類化学物質過敏症候群) などの用語は、低用量刺激症候群や大量の急性中毒では説明できない現象について、用いられています。

それから、南カリフォルニア大学のキルバーンなどは、こういった低用量症候群は、いわゆる Chemical Brain Injury であるとしています。この用語は、低用量曝露症候群は、化学物質による、特に脳を中心とした中枢神経系のダメージによって起こるものであることを表現しています。この見方はどちらかというと、神経学的な立場から chemical exposure を見えています。免疫学者から見ると、これは慢性的な免疫システムの activation によって起こるものであるとして、Chronic Immune System Activation という用語も用いられます。あるいは、Total Allergy Syndrome という表現もあります。

いずれにしても、いろいろな専門的立場の方が様々な用語をつけて、この病気に対していろいろなリサーチをしているのが現状です。今日は、日本で現在最も一般的に用いられる化学物質過敏症 (chemical sensitivity) という言葉でお話をさせていただきます。

病気の中には、日本語でいうと「病気」「疾患」「障害」「症候群」と、いろいろな呼び方があります。disease、disorder、illness や syndrome 等の表現がありますが、こういった化学物質過敏症は、この中のどれにも当てはまらない。あるいはどれにも当てはまるとも言えます。しかし、現段階ではこれらの用語に当てはめていくのが難しい。そういうことで、いろいろな症状の集まりですから、現在は「症候群」という言葉で表現しています。

最初の話に戻って、この化学物質過敏症とはいったい何であるかについて話したいと思います。これは 1999 年の“Archives of Environmental Health”に、1999 年の多種類化学物質過敏症に対する合意ということで、一応、定義づけられております。要するに化学物質過敏症は一般の人たちでは特に影

響を受けない、あるいは評価できる毒性としての影響が出ないぐらいの非常に低いレベル (low dose exposure) で起こってくる慢性的な状態であるということです。

多くの化学物質過敏症の患者さんは、化学物質としての構造は共通性のない、非常に拡散したかたちで、いろいろな化学物質に反応してしまうという特徴があるということです。これを特に multiple という言葉をつけて、多種類化学物質過敏症と定義されております。

この化学物質過敏症が成立するためには、現在、2ステップのメカニズムが考えられております。これはボストンのMITのAshfordと、University of Texas, San Antonio校のMillerらが1998年に提唱しています。2つとは、initiationとelicitationがあるということです。つまり、最初は比較的大量の曝露がある、あるいは大量ではないが比較的継続した曝露があって、例えば内分泌攪乱化学物質を含んだ殺虫剤・農薬や揮発性有機化合物への曝露がある。それがきっかけとなって、その後に非常に微量な、通常では毒性作用のないレベルで、いろいろな臨床症状が出てしまう。こういった2ステップの過程があると現在、理解されております。

いわゆる外来性の環境化学物質が、非常にlow doseで我々の体に影響した場合に、1つは神経系に対して影響が起こる。もう1つは今日のお話ですが、免疫系に影響が起こる。sensitizationという言葉は、日本語に訳すのは難しいのですが、こういったものによって神経に可塑性変化が生じる、神経系あるいは免疫系が感受性を持つと理解していただければいいのです。免疫系と神経系はお互いにクロストークしていますので、化学物質過敏症が成立するだろうという1つのモデルがあるわけです。ですから、神経の方から見ればchemical brain injuryであるし、免疫の方から見ればchronic immune system activationであると理解できるわけです。

大量の急性中毒であれば、臨床症状に結びつけるのに非常に簡単ですが、low dose exposureとなると、なかなか難しい。何が難しいかというと、症状を出す人、つまり影響が症状として出る人と、出ない人が必ず出てくるということです。1つの原因として、もちろん遺伝的な化学物質に対する解毒能力もありますが、それ以外に、あるものが体に影響したときの生物学的あるいは物理的な、あるいは心理社会的な要因が非常に重要になってきます。

つまり、こういった化学物質の影響を体が受けるときに、その人が例えばすでに糖尿病であるとか、高血圧であるとか、何かほかの基礎疾患がある。あるいはもともと非常に強いアトピーがあったとか、喘息があったとか、そういったバイオリジカルな要因は当然、ある化学物質の影響度を考えるときに、考慮せねばならない要因です。ほかに物理的な刺激としては、例えば気温が暑い・寒いとか、気圧が高い・低いといった要因が当然、関与して影響が出てくるわけです。また臨床的な立場から見ると、こういった病気の成立には、非常にpsychosocial (心理社会的) な要因、特にストレスの強さが臨床症状に対して非常に影響を及ぼすことが現在、わかっております。

免疫の観点から、環境化学物質による曝露の影響を見た場合、現在いろいろなことがわかっております。1つはいわゆるアレルギー疾患との関連性で、環境化学物質によってアレルギーが引き起こされる場合もありますし、あるいはアトピーや喘息などのアレルギー疾患の症状が非常に悪くなる場合があります。もう1つ重要なのはautoimmunity、いわゆる自己免疫疾患との関連性です。これは内分泌攪乱化学物質も含めて、我々はこれまで96~97年ぐらいから精力的に基礎研究をしております。内分泌攪乱化学物質は、人間の免疫のシステムを、autoimmuneの方に向かわせることはおそらくまちがいのない事実だろうと思います。そのほかいろいろ免疫学的な現象があり、このスライドで示しました。つまり、こういった環境化学物質は、明らかに免疫系のいろいろな疾患やシステムに影響を及ぼすことが現在、かなりわかってきたこととなります。

少し基礎的なところで、我々のこれまでの研究報告、これは本日のテーマである化学物質過敏症というよりも、どちらかというと環境化学物質の免疫系に対する動物実験の結果についてお話しします。少なくとも動物実験、あるいは一部人間も含めて、まず1つよくわかっているのは、胸腺に対して、つまり一次免疫中枢としての胸腺におけるT細胞の分化成熟に、内分泌攪乱化学物質も含めたxenobiotics (非生物物質・外来異物) が影響を及ぼすことが、かなりわかってきました。これは、このあとのダイオキシンの話などいろいろなところでも出てくることかと思えます。

末梢の T リンパ球、いろいろなサブセットに関しても、こういった xenobiotics は非常に影響を及ぼすだろうことも、かなりわかってきました。それから、B リンパ球系についても影響があるだろうことは、動物実験ではよくわかっています。人ではなかなかそれを見出すことが難しいのですが、動物実験ではかなりこの影響が出ています。

さらに大事なことが、自己免疫疾患との関連性で、このような環境化学物質が自己免疫疾患を引き起こすかたちに免疫を変化させる。より強い autoimmune を引き起こすことが、これまでにわかっております。

我々は 1994 年ぐらいから、それ以前から sex steroid (性ホルモン) と免疫のことで、いろいろ実験をやってきました。特に内分泌攪乱化学物質、あるいは性ホルモンと関連させたところで、比較的我々が力を入れてやったのが、このスライドに示した 4 つの研究です。

そのうちの 1 つは 98 年のもので、いわゆるエストロゲン作用を持つ化学物質が、ヒューマンの末梢リンパ球の mitogen の signal cascade に影響を及ぼすことを報告しております。

もう 1 つは胸腺の上皮細胞、これは胸腺の中で T リンパ球に対して、いろいろな教育を担当している細胞です。こういったいわゆる胸腺の上皮細胞から出てくるようなホルモンの分泌に、環境中のエストロゲン作用を持った化学物質が抑制的な作用を及ぼすことを、これまでに報告しました。

これは先日 9 月に開催されました免疫毒性学会で発表した動物実験の結果です。例えば正常のネズミの胸腺を走査電顕で見ますと、このようにリンパ球がいっぱい詰まっている状況が観察できます。それにフタル酸エステル類の 1 つであるジブチルフタレートを投与しますと、リンパ球の数が減ってきて、胸腺がかなりすかすかになって著しくアポトーシスが誘導され、ブレブ形成の見られるリンパ球アポトーシスが見られます。

同時に開催されている環境ホルモン学会で、北里大学の川上先生が、二次リンパ中枢である腸管に関連した免疫システムで、この場合はジェニスタイン投与ですが、これを比較的長い間投与しておく、この辺にアポトーシスが著しく誘導されます。これを透過型電顕で見ますと、動物実験ではこういったマクロファージに食べられた非常に強い免疫系に対するアポトーシスの誘導作用がよく観察されます。

では人間の LDES の患者さんで、こういった免疫系がどのように disruption されているかを少しお話ししたいと思います。臨床的な立場から見ますと、非常に細かい免疫の分析、サブセットの分析が、動物を使った場合にはできるわけです。人の場合は必ず、これは医療という 1 つの制約の中で、患者さんという相手を通していろいろ調べますから、当然、調べられる要素は限られてきます。健康保険の問題など様々な制約があるので、動物実験で行っているような細かい解析が人でできれば理想的ですが、なかなか現実はそのようなわけにはいかないわけです。

ですから、今日は少なくともこの CD4/CD8 比、それからリンパ球の百分率、あるいは末梢リンパ球の DNA のヒストグラムなどで、こういった low dose exposure の患者さんがどのような影響を受けているかをお示ししたいと思います。

これは代表的な患者さんで、性別と年齢が書いてあります。こういった患者さんの原因は、ほとんどがいわゆる indoor air pollution (室内空気汚染) によるもので、例えばホルムアルデヒドやトルエンなど、いろいろなものがあるわけです。中にはフタル酸エステル類のようなプラスチックの可塑剤として、アロマで空気中に出てくるようなものもあります。

これは low dose exposure の患者さんの、総白血球数やリンパ球の百分率、あるいは CD4/CD8 比という非常に限られた情報です。その中で見たかぎりでは、もちろん正常な方もいらっしゃるわけですが、CD4/CD8 比が非常に高くなっています。全体的に見て言えることは、LDES の患者さんには CD4/CD8 比が高い患者さんが多いこと、また総リンパ球が非常に少なくなっている患者さんが多いということです。

このスライドは 2 名の患者さんの例ですが、こちら側は日本語で書いてあります。これが low で、これが high です。これが CD4+、それからダブルネガティブです。それから CD8+、続いてダブルポジティブ。それから CD4/CD8 比で出ています。このケースは CD4+が高くなって、CD8+が低く

なって、結果的に CD4/CD8 比が高くなっているというケースです。次のケースは CD4+ は基準値の中に入っていますが、CD8+ が非常に抑制されているために、結果的に CD4/CD8 比が高くなっている。こういったパターンを示す方が、LDES の患者さんには多いです。

これはそれぞれの実験の結果ですが、いずれにしても CD4+ が高くなって、CD8+ が低くなって、それらの比が高くなる。どちらかという、*autoimmune* の方に向かっていくような免疫のプロファイルがよく観察されるわけです。

最初の抄録に出ております数値と、もう一度、洗い直した部分がありますので、若干数値が変わっている部分があるかと思いますが、基本的な内容は変わっておりません。この数値が、我々の北里研究所に来られた LDES の患者さんの、221 名の結果です。

それから、これは米国のテキサス州のダラスに Environmental Health Center (EHC) という臨床環境センターの統計です。日本と米国で症例数が違うことと測定機器も若干違うことにより、センシティブ性の違いなどがあるため、若干数値が異なる部分があります。いずれにしても、CD8+ が非常に低くなっている方が多いということです。結果的に CD4+ が高くて、これらを組み合わせますと、結局、CD4/CD8 の比が高い患者さんが、米国でも 5 分の 1 強ぐらいあるということです。

こういった病気の方すべてが免疫異常を起こすということではありませんが、正常な方たちで検査をしますと、大体、こういった *low-high* を起こすのは 5% とか、多くても 6% 以下ですから、明らかに LDES の患者さんは免疫のバランスが非常に偏っていると考えられるわけです。

もう 1 つ、これももう一度細かく見たので、抄録に書いてあるパーセンテージよりも若干増えています。一つは末梢リンパ球の DNA のヒストグラムを取りますと、通常の方はほとんどが 1 ピークの、いわゆる $2n$ の人の DNA コンテントとして、1 ピークで出てくるわけです。こういった LDES の患者さんは、ここに 1 つ出てきますが、いわゆる $2n$ のピークのほかに異数性のピークが出てきます。その程度はいろいろですが、少なくともこういった異数性が出てくる方が、全体の患者さんの 2 割近くいらっしゃるということです。これは非常に興味深く、この結果だけを見ると、白血病などと同じ様な特徴です。どこが違うかという、こういった曝露から離れ、患者さんの状態がよくなっていく経過で、こうした数値が正常に戻っていく、元に戻るという現象が観察されるわけです。ですから、この末梢リンパ球の DNA ヒストグラムは、Low Dose Exposure Syndrome の患者さんのフォローアップにも非常に有効であるということがあります。

こういった免疫システムの攪乱は、神経系との関連が当然あるわけです。この免疫系のこういった化学物質に対する感作・感受性は、免疫系や、神経系そのものからもサイトカインは作られるという話が先程ありましたが、いずれにしても、その患者さんのビヘイビア（行動・活動）に対して強い影響を及ぼします。特に *general activity* や、あるいは社会的なビヘイビア、セクシャル・ビヘイビア、あるいは食事・食欲や水分の摂取といったもの。また *brain self stimulation* や、ボディ・ケア、あるいは学習能力や記憶力などが非常に落ちるということです。いわゆる慢性疲労のような状況が起こって、非常に疲れやすかったり、一言で言えば非常にやる気がなくなるということです。

化学物質の影響が、どのようにシグナルとして伝わっていくかということについてですが、1 つは外来性の環境因子が、まず免疫系・システム（免疫系）のレスポンス（応答）に関連します。もう 1 つは当然、内分泌系にも影響を及ぼします。さらにもう 1 つは神経系にも影響を及ぼすことになるわけです。免疫系と神経系はお互いにクロストークしています。結果的に自律神経系（*autonomic*）の調節に障害が起こり、*emotion* や *cognition*、*coordination* などに、いわゆる神経系の症状が出てくると同時に、免疫系の異常が出てきます。こういったかたちで 1 つずつ見ていくと、理解ができるのではないかと思います。

もう少し詳しく言いますと、こういった環境化学物質は、1 つは免疫系を *disruption* する。そこから出されたサイトカインが、求心性の神経を通して中枢神経系に影響を及ぼす。もちろん、ここでもいろいろなサイトカインが産生されるわけですが、それがいわゆる *limbic system* にある海馬（*hippocampus*）など影響を及ぼせばこれはビヘイビアの変化につながります。それが視床下部の方に行けば、もちろん発熱もそうですし、内分泌攪乱につながっていきます。あるいはこれが脊髄

(spinal)の方に影響を及ぼすと、いわゆる痛みなどに影響を及ぼしてくることになるわけです。ですから、こういった単に1つの免疫系の攪乱が、最終的にはヒトの神経系や内分泌系にも影響を及ぼしてくるという、実に重要な一つのカスケードがあるわけです。

こういった話の非常に基礎的なことで、文献を1つご紹介しておきます。一つは Claudia S. Miller が書いております、“Toxicant-induced Loss of Tolerance”という文献。もう一つはアリゾナ大学の Iris R. Bell が書いたもので、特に Neural Sensitization に関して化学物質過敏症を書いています (“Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence”)。この2つの文献は、この LDES を理解するのに非常にいい文献です。

まとめますと、結論的にはこういった LDES の方では、CD8+のレベルが非常に低くなって、結果的に比が非常に上がるということです。しかし残念ながら、臨床的なところだけでそれを観察してきたので、なぜそういうことが起こるのかの詳細を解明することが、今後の課題になります。

今回、共同研究者である北里の石川先生、相澤先生、宮田先生のほかに、旭川医科大学の吉田先生、自治医科大学の香山先生、東海大学の相川先生、アリゾナ大学のアイリス・ベル、テキサスのクラウド・ディア・ミラー、ダラスのウィリアム・レイ。それと私の米国での師匠であるタフツ大学のアナ・ソトとカルロス・ソンネンシャインの皆さんに、謝辞を述べたいと思います。

質疑応答

野原：ありがとうございました。では、ディスカッションを行いたいと思います。フロアから質問がありましたらお願い致します。

質問：先生の患者の中には、ホルムアルデヒドなどの室内汚染物質による化学物質過敏症の人がいるという話をされたと思いますが、そうした患者さんたちは、過敏症をどのように現わしているのですか。そして、それがホルムアルデヒドによるものであることは、どのようにすれば確認できるのですか。

坂部：我々は複合汚染の中で生きていますから、ホルムアルデヒドだけ、あるいはトルエンだけ、あるいはフタル酸エステル類だけという具合に、その人の臨床症状だけで、ホルムアルデヒドなのかどうかというのは難しいです。しかし、室内空気汚染の中の、例えば何がどのくらい高く、何が低いかという測定は、技術的にはできるわけです。その中で、こういった患者さんが来られたときは、その人の生活環境中でこういったものが高く、こういったものが低いのかを調べることです。そのあと、それぞれの化学物質に対して、高い物質から優先的にその患者さんに負荷試験をして、臨床症状が出てくるかどうかを見るというのが、現在、行われていることです。

野原：1つ伺いたいのですが、先生の示されたケミカル・センシティブティの患者さんで CD4/CD8 のバランスで、CD4 が高くなっていると。先生はそれに関して、それが結果であるか、原因であるか、どちらとお考えですか。CD4 が高い人が、センシティブティが高くなるということなのか。感受性が高い人が曝露されているうちに、CD4 が高いという傾向が出てくるのか。どちらとお考えなのでしょう。

坂部：結論からいうと、両方だと思います。もちろん化学物質によって免疫系に対する作用のメカニズムが違ってきますので、例えば *endocrine disrupters* だけを考えれば、CD8 は非常に女性ホルモンに対する受容体が多い。ですから、CD8 がそういったものの攻撃を受け、影響を受けてしまう。ですから、相対的に CD4 優位の免疫バランスになっていくことが、一つはあると思います。

それと、こういった病気の方はもともと、アトピー性皮膚炎があったり喘息があったり、子どものころから免疫系に対する何らかの病気をお持ちの方が多いため、そういった *genetic* まではいかにしても、もともと少し免疫のバランスが悪くて、それに環境因子が加わってくると、症状がよりひどくなってくることもあると思います。