

差が認められた (図 16a)。他の OVA 免疫後ホルムアルデヒド曝露を行ったマウス群 (図 16b) と高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫、低濃度曝露のマウス群 (図 16c) では顕著な差はみられていない。TGF β 産生量においては、図 17 にみられるように低濃度ホルムアルデヒド曝露群 (a)、OVA 免疫とホルムアルデヒド曝露群 (b)、高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫、低濃度曝露群 (c) のいずれにおいても顕著な差はみられなかった。

5. 考察

これまでの大気中の有害化学物質の曝露では、肺においては肺組織における粘液分泌の亢進や繊毛細胞の脱落などとともに炎症性細胞の集積がみられていた。そこに、アレルゲンとしての抗原情報が加わることにより炎症反応がさらに増強し、慢性化される結果がしばしば報告されている。今回の低濃度ホルムアルデヒド曝露においてはほとんど顕著な炎症反応はみられなかった。ただし、低濃度ホルムアルデヒド曝露により肺胞マクロファージの数においては濃度に依存した有意な増加であった。OVA 免疫とホルムアルデヒド曝露を行った群では、肺胞マクロファージの増加に差がみられず、OVA 免疫による活性化がホルムアルデヒドによる増加分を吸収した可能性が考えられる。また、脾臓や血中でのリンパ球集団においてはほとんど変化がみられなかった。低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露に関する報告では、サル、ラット、ハムスターへの 0.19, 0.98, 2.95 ppm 濃度で 1 日 22 時間、26 週間曝露の例があるが、2.95 ppm ホルムアルデヒド曝露で鼻部における扁平上皮化生がラットとサルに観察されたが下気道には変化がみられていない。¹⁾ このような中で、脾臓におけるサイトカイン産生と血中での抗体価のレベルの変化では、2000ppb のホルムアルデヒド曝露による Th1 タイプの反応の抑制が顕著であり、細胞性免疫が関与する遅延型過敏反応の抑制が示唆される。ホルムアルデヒドによるアレルギー反応の修飾作用については、マウスでの皮膚において接触性のアレルゲンとしての役割²⁾、1.6 ppm でのマウスへの曝露により抗原特異的 IgE 産生の増強³⁾ やハムスターにおける吸入抗原に対する感作の増強⁴⁾ などが報告されている。一般的に、ホルムアルデヒドの過敏症への影響としては、ホルムアルデヒド喘息や血中での抗ホルムアルデヒド IgE 抗体の検出が稀であることなどから、直接作用より間接的に気道の炎症反応に関与していることが示唆され⁵⁾、本研究のような低濃度、長期ではアレルギーに密接な IgE 抗体については、いずれの曝露条件でも有意な差は認められず、IgE の産生反応には影響が少ないと思われる。しかしながら、室内環境でみられるように多種類の化学物質の複合曝露についてどのように過敏症にむすびつくのか不明である。

IL-1 は、リンパ球の活性化のみならず急性期の炎症反応の誘導や他のサイトカイン産生の促進に関与している。さらに、視床下部での corticotropin-releasing factor (CRF) の産生増強や下垂体からの β -エンドルフィンの産生亢進など脳内でも重要な働きをしている。今回 TNF α と IL-6 産生量には差がなく、IL-1 β レベルの増加が 2000ppb の低濃度

ホルムアルデヒド曝露によりみられたことは、脳内でのなんらかの変化を示唆するもの
と考えるが、過敏反応との関連は不明である。

6. 参考文献

- 1) Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 68,329-343.
- 2) Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. (1996) Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food and Chem Toxicol* 34,571-578.
- 3) Tarkowski M, Gorski P. (1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 106,422-424.
- 4) Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CHL. (1996) Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 51,94-99.
- 5) Sakamoto T, Coi S, Torii S. (1999) Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutants, on the airway. *Allergology international* 48,151-160.

7. Abstract

To determine the effects of formaldehyde inhalation on the immune response, C3H/He mice were exposed to 0 (controls), 80, 400 and 2000 ppb formaldehyde for 12 weeks. In another experiment, intraperitoneal sensitization with ovalbumin (OVA) was conducted immediately before formaldehyde inhalation. On day 77, these mice were boosted with OVA and blood, bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, and spleens were collected on day 84. In BAL fluid, proinflammatory cytokine production in formaldehyde-exposed and control mice remained basically the same. In vitro antigen-stimulated interleukin(IL)-4 and IL-5 production in spleen cells of exposed mice were not affected. In vitro interferon- γ and IL-2 production in formaldehyde-exposed mice decreased markedly. Anti-OVA IgE production in the plasma of mice exposed to formaldehyde was the same level as for controls. Although anti-OVA IgG2a production in formaldehyde-exposed mice was not affected, total IgG2a production was significantly reduced in formaldehyde-exposed mice. Low dose formaldehyde inhalation is thus shown to adversely affect the cytokine and antibody production.

表1 C3H マウスへのホルムアルデヒド曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	3.8 ± 0.2	3.69 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01
80	6.6 ± 2.1	6.24 ± 0.06*	0.12 ± 0.02	0.20 ± 0.06
400	9.0 ± 2.0	8.66 ± 0.04*	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03
2000	9.4 ± 1.3	9.08 ± 0.03*	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.02

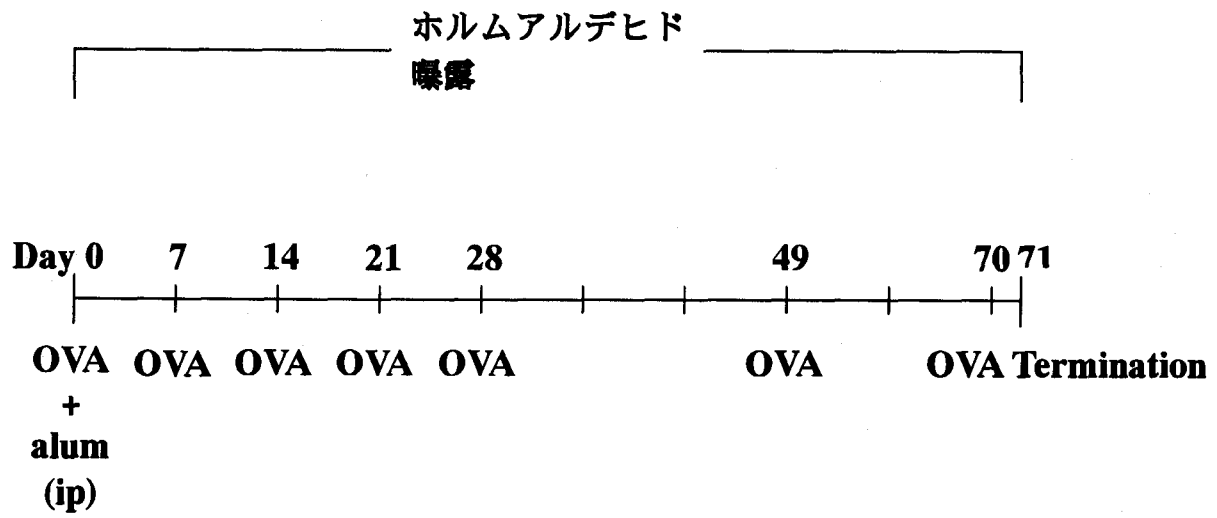
表2 OVA抗原で感作したC3H マウスへのホルムアルデヒド曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	5.8 ± 0.5	5.45 ± 0.05	0.16 ± 0.04	0.12 ± 0.02
80	4.2 ± 0.3	4.03 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02
400	5.0 ± 0.3	4.74 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.12 ± 0.02
2000	5.2 ± 0.3	4.93 ± 0.03	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.02

表3 OVA抗原で感作したC3H マウスへのホルムアルデヒド前投与と曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	4.3 \pm 0.3	4.13 \pm 0.02	0.04 \pm 0.01	0.09 \pm 0.02
80	4.8 \pm 0.5	4.59 \pm 0.05*	0.03 \pm 0.01	0.13 \pm 0.03
400	5.7 \pm 0.4	5.29 \pm 0.06*	0.04 \pm 0.01	0.20 \pm 0.03
2000	6.5 \pm 0.4*	6.30 \pm 0.03*	0.02 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02

図1 ホルムアルデヒド曝露と免疫



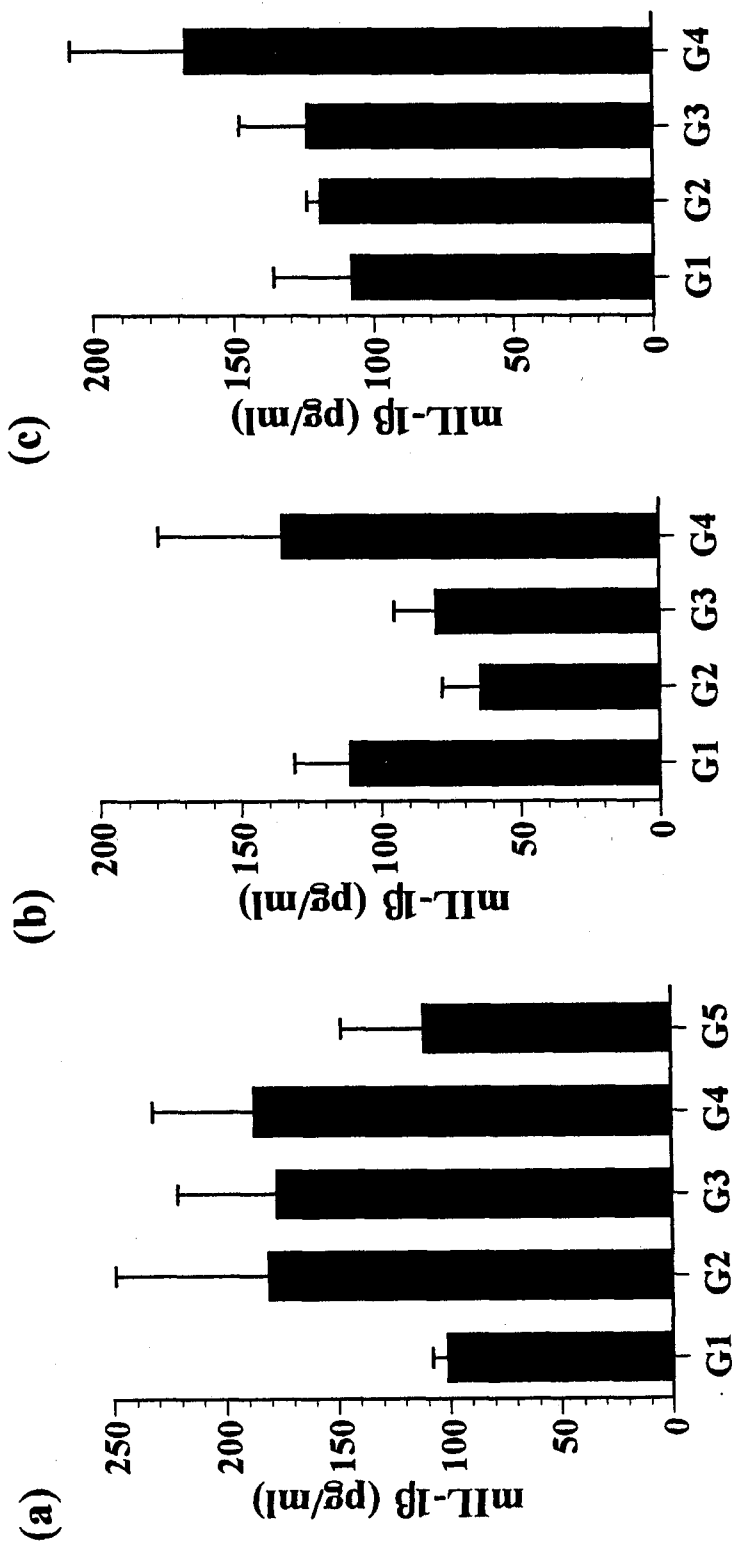


図2 肺胞洗浄液中のIL-1 β 産生量

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫そして低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1:0 ppb, G2:80 ppb, G3:400 ppb, G4:2000 ppb, G5: ルームコントロール)

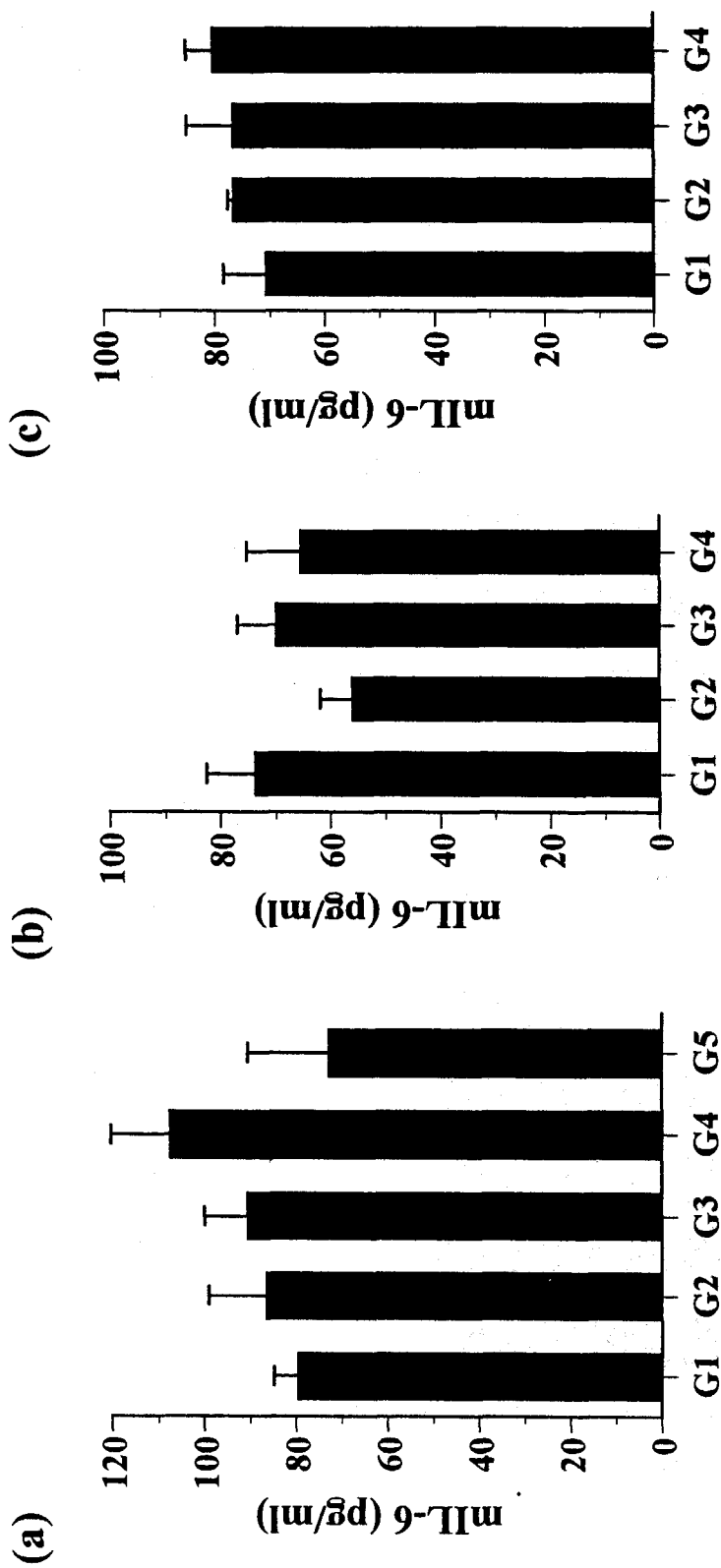


図3 肺胞洗浄液中のIL-6産生量
 (a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫として低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

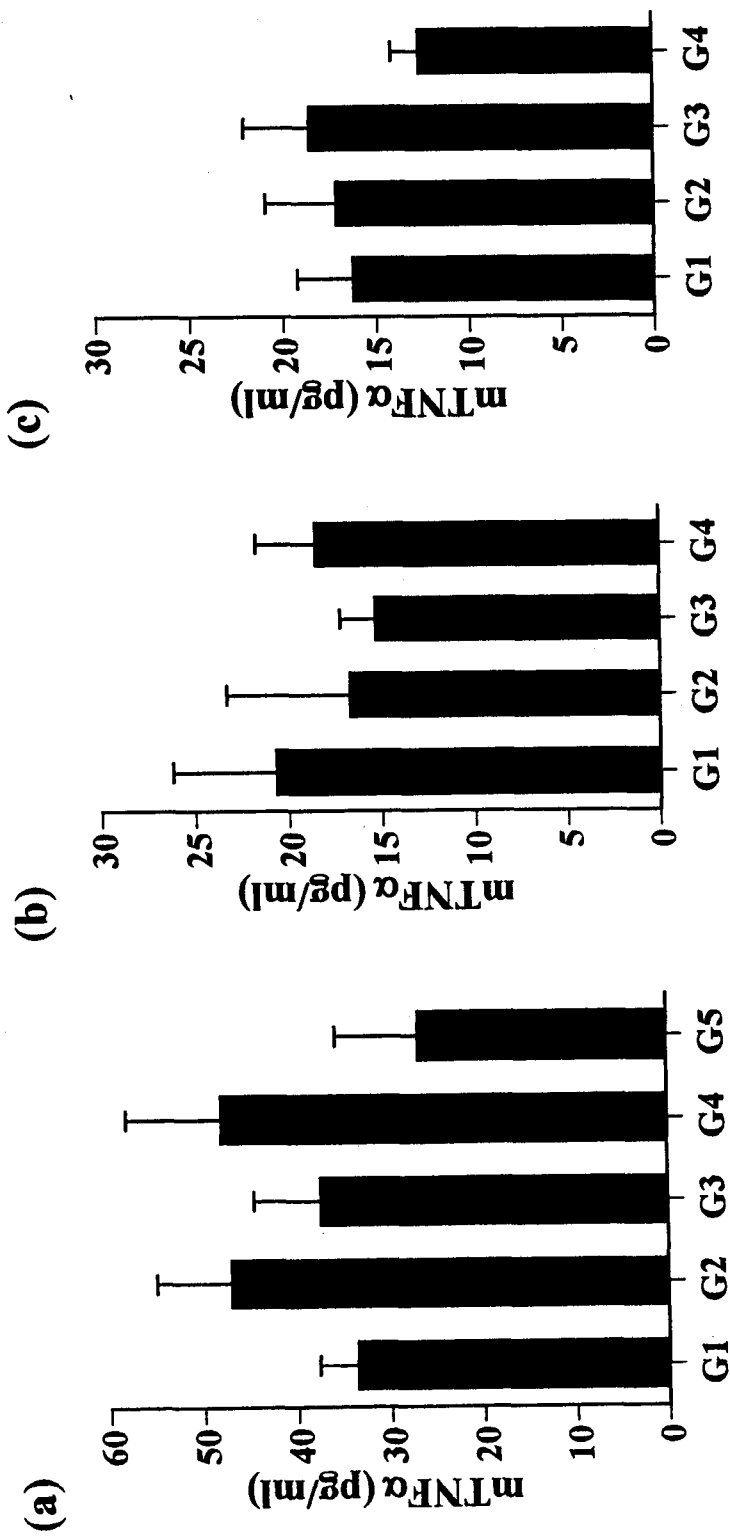


図4 肺胞洗浄液中のTNF α 産生量

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫そして低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1:0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

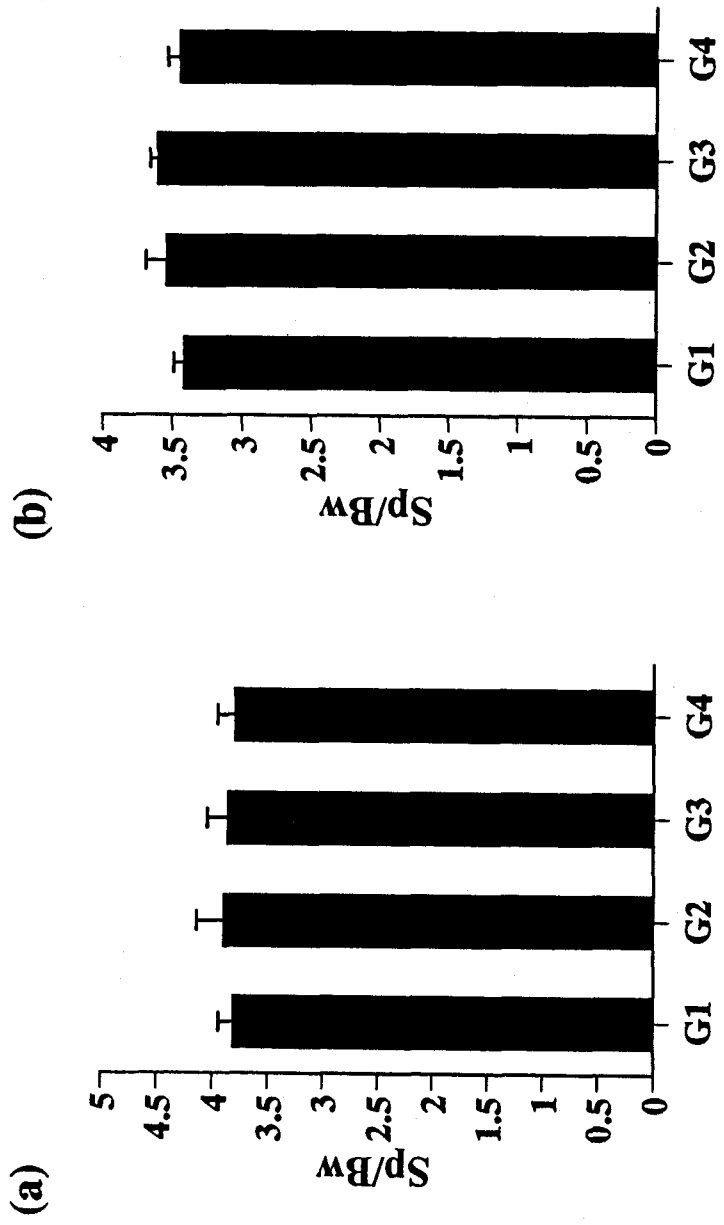


図5 体重あたりの脾臓重量比
 (a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

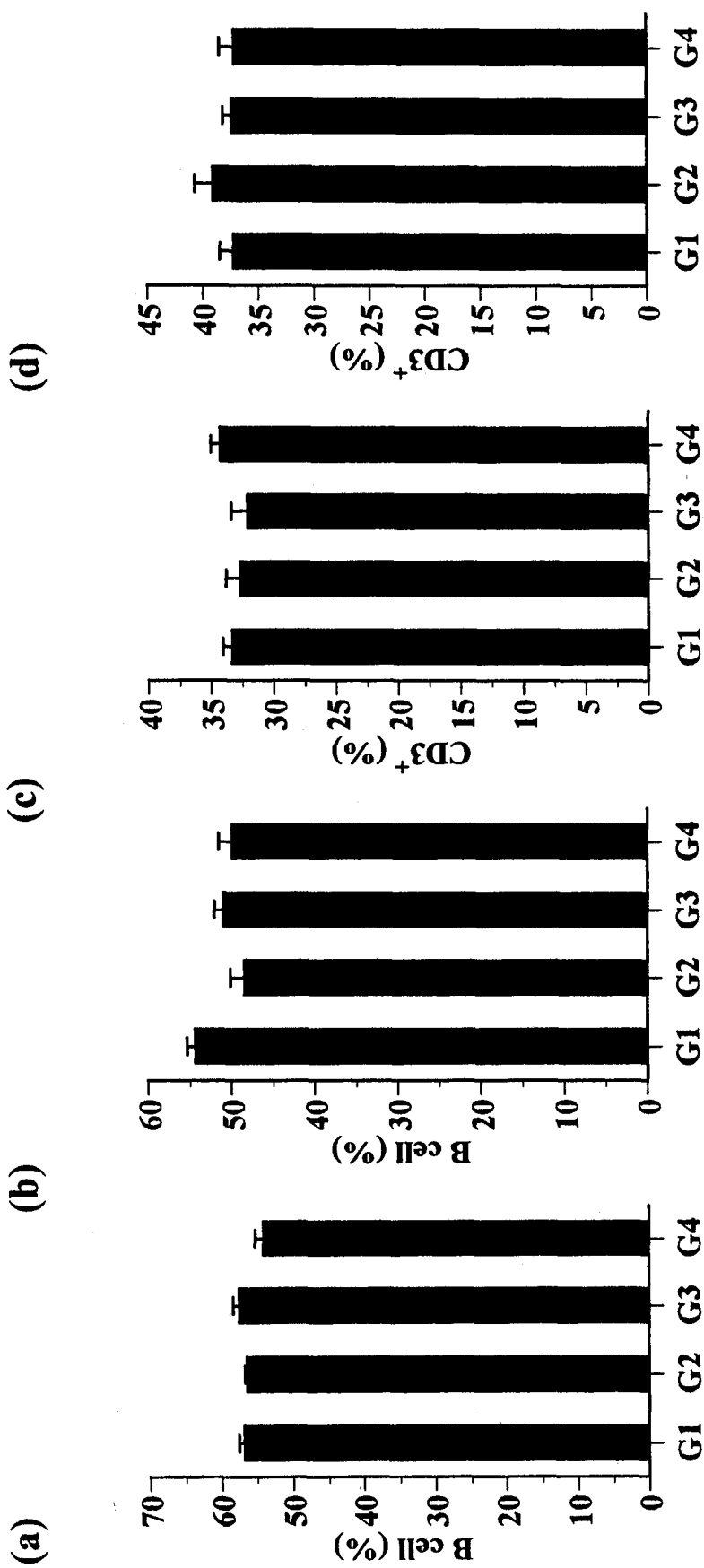


図6 脾臓でのB細胞とCD3陽性細胞の変動
 (a)(c)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)(d)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)