

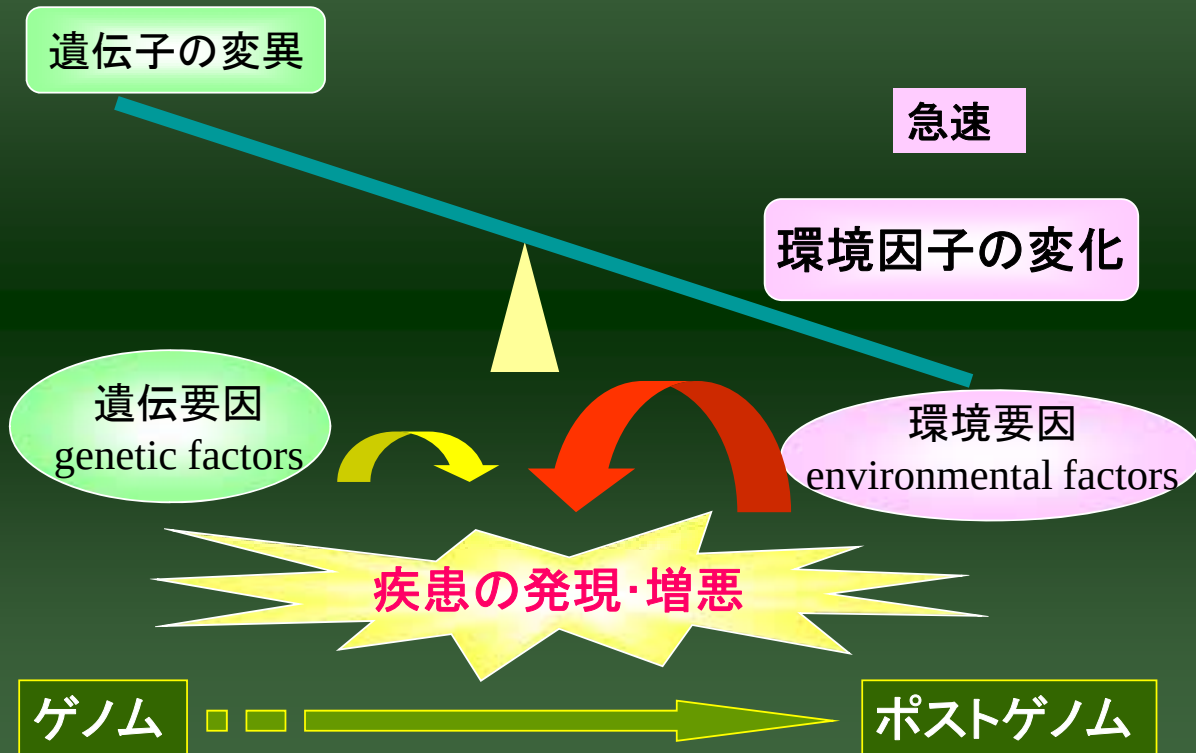
環境化学物質によるアレルギーの修飾 (Environmental chemicals can modify allergic diseases and reaction)

独立行政法人 国立環境研究所
環境健康研究領域
(National Institute for Environmental Studies)

高野裕久
(Hirohisa Takano)

環境因子と疾患 (Environmental factors and diseases)

現代病(生活習慣病・アレルギー疾患) 急増の原因は？



環境因子 (Environmental factors)

公害病

広義の環境因子

生活環境病
(アレルギー疾患等)

狭義の環境因子

(環境汚染物質)

(environmental pollutants)

人工産物等による水・大気・土壌の汚染
自動車排気、工場排気・排水、農薬、
化学物質、等

生活環境 (living environment)

病原体
アレルゲン

生活習慣 (life habit)

運動
ライフスタイル
食物
喫煙・飲酒

精神的ストレス
物理的ストレス
等々

生活習慣病

環境汚染物質と

生活環境病、生活習慣病の関連は？

(Environmental pollutants and life habit- or living environment-related diseases)

生活環境病

感染症、
アレルギー疾患
(allergic diseases)、
等

生活習慣病

糖尿病 (DM)、
肥満 (obesity)、
脂肪肝 (fatty liver)、
高脂血症、
等

狭義の環境因子
(環境汚染物質)

ディーゼル排気 (DEP)
化学物質
(environmental chemicals)



アレルギーの急増に関わる環境要因

(Environmental factors related to the increased incidence of allergy)

広義の環境要因の変化

- 居住環境の変化(居住空間の密閉化によるアレルギーの増加、建材中の化学物質の使用、等)
- 社会衛生環境の変化(結核や細菌感染症、寄生虫疾患の減少、抗菌化学物質の使用、等)
- 食環境の変化(食生活の欧米化と多様化、食品添加物等の化学物質の多用、等)

狭義の環境要因の変化

- 環境汚染(大気汚染、特に浮遊粒子状物質、化学物質汚染、等)

浮遊粒子状物質

Suspended particulate matter : SPM

大気中を浮遊する極めて小さな粒子

PM₁₀ : 直径2.5-10ミクロン程度の粗大粒子
土壌や海塩に起源する自然由来の粒子が多い
疫学的にも健康影響は少ない

PM_{2.5} : 直径2.5ミクロン未満の微小粒子
種々の燃焼に起源する人工産物が多い
芳香族炭化水素等の化学物質、金属成分、イオン成分
等多くの物質を含む 肺の深部まで到達し、健康影響大

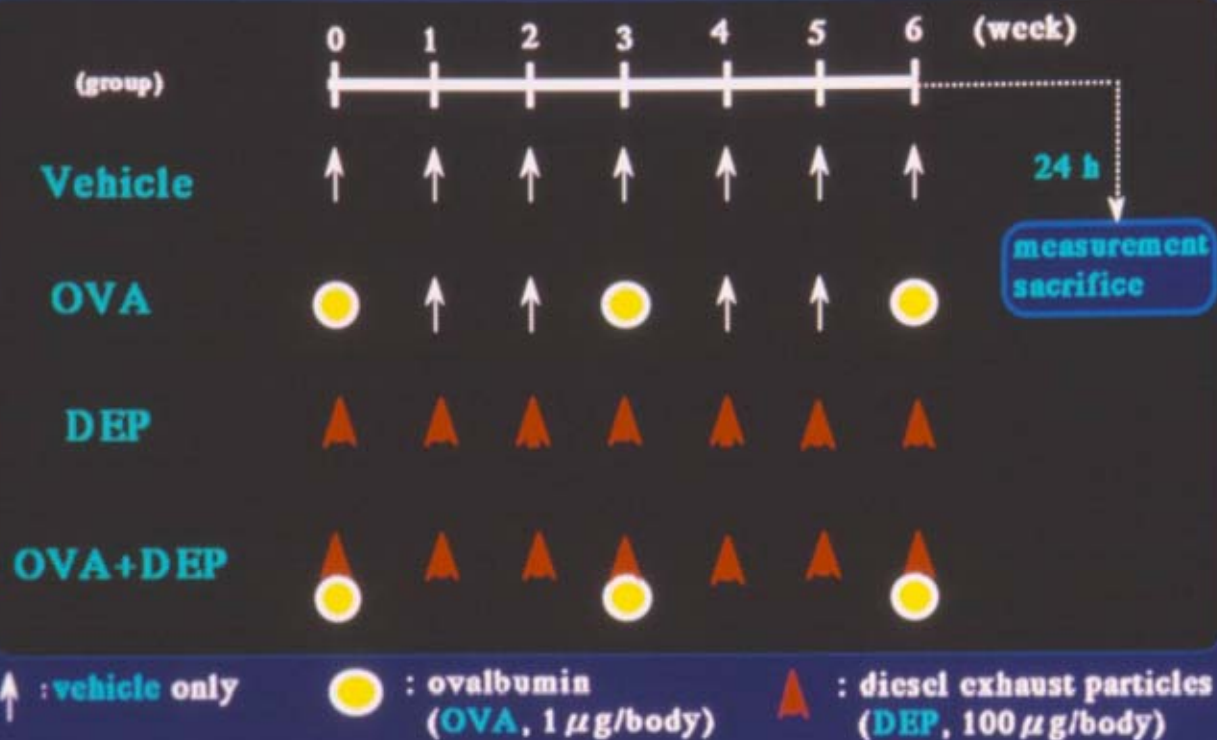
ディーゼル排気粒子(diesel exhaust particles : DEP)の
平均直径は0.2ミクロン程度(最近はより微小に！！)
大都市のPM_{2.5}の多くの部分を占める

PM・DEPに関する最近の疫学的報告

(Recent epidemiological studies on SPM)

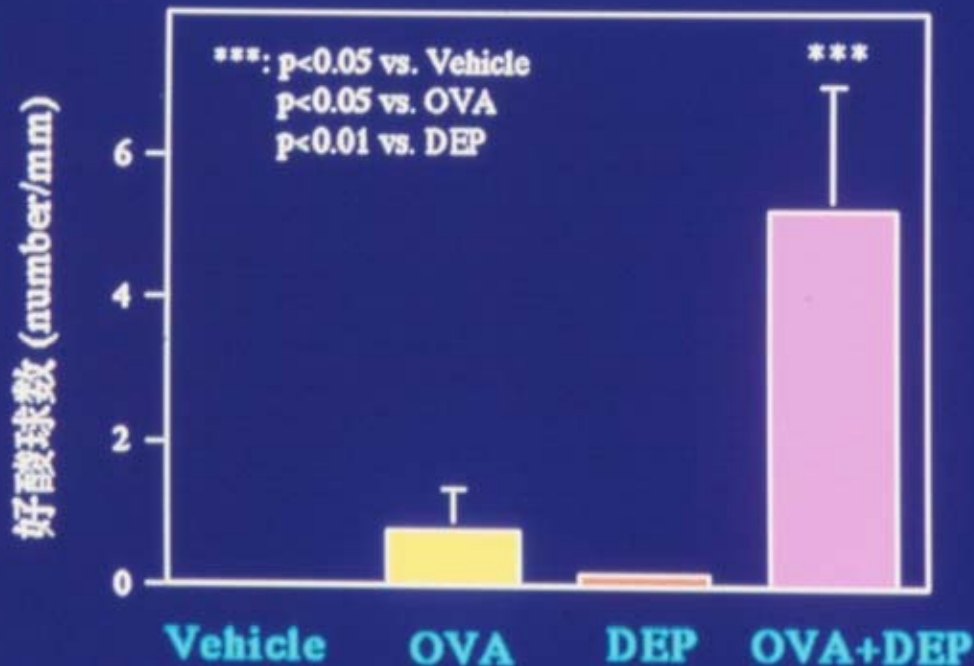
- 1) 全死亡率、慢性閉塞性肺疾患、心疾患による死亡率
- 2) 高齢者の全死亡率、心肺疾患による死亡率、
呼吸器疾患による救急受診数、脳血管障害に基づく入院数
- 3) 小児の死亡率、呼吸器疾患による死亡率、突然死数、
呼吸器疾患による救急受診数
- 4) アレルギー(allergy)素因を持つ小児の呼吸器症状(respiratory symptom)、喘息(bronchial asthma)の症状、病態(薬剤の使用や検査値の増悪)
- 5) 上気道感染症、気管支炎、喘息による受診数

Experimental protocol



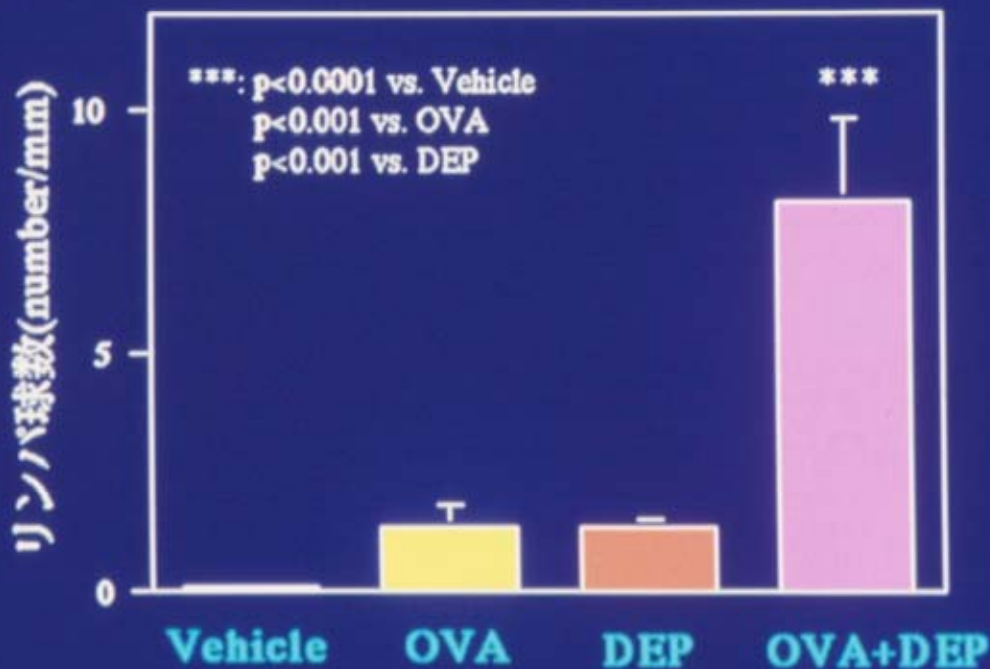
Eosinophilic (allergic) inflammation

気道周囲の好酸球浸潤数



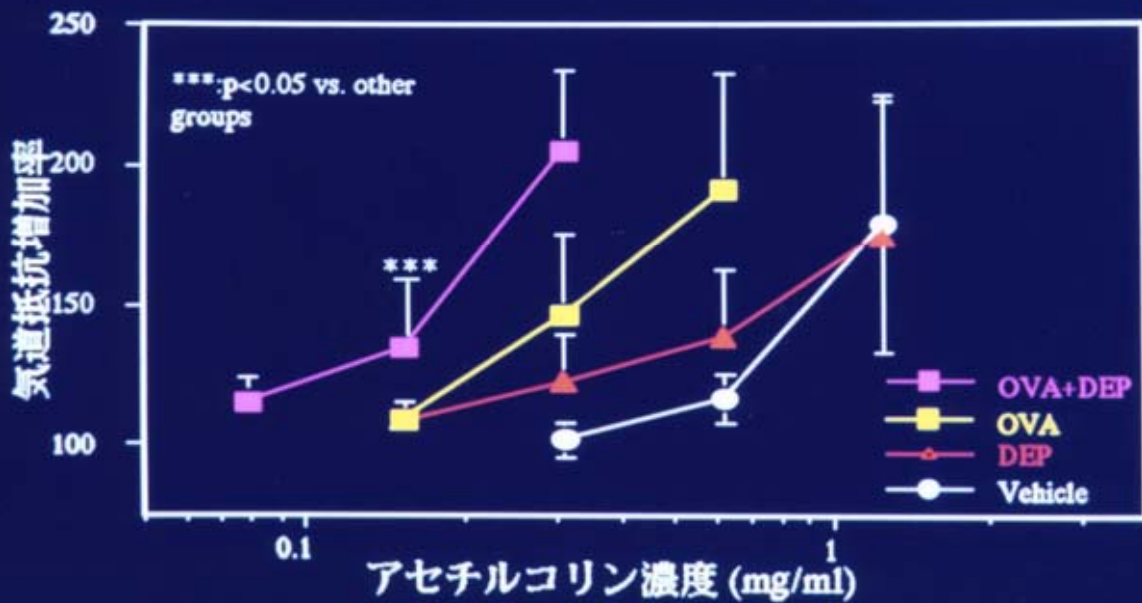
Lymphocyte infiltration

気道周囲のリンパ球浸潤数



Airway hyperresponsiveness

アセチルコリン吸入に対する気道反応性



Allergen-specific immunoglobulins

アレルギー特異的免疫グロブリン抗体価

Group	IgG1		IgE	
	6w	9w	6w	9w
Vehicle	111±6.0	100±0	16.0±0	16.0±0
OVA	176±25	30300±13200 ^{##}	16.3±0.2	23.1±7
DEP	132±21	105±5	16.0±0	16.0±0
OVA+DEP	1480±450 ^{***}	57200±12700 ^{###}	16.0±0	41.6±8 ⁺⁺⁺

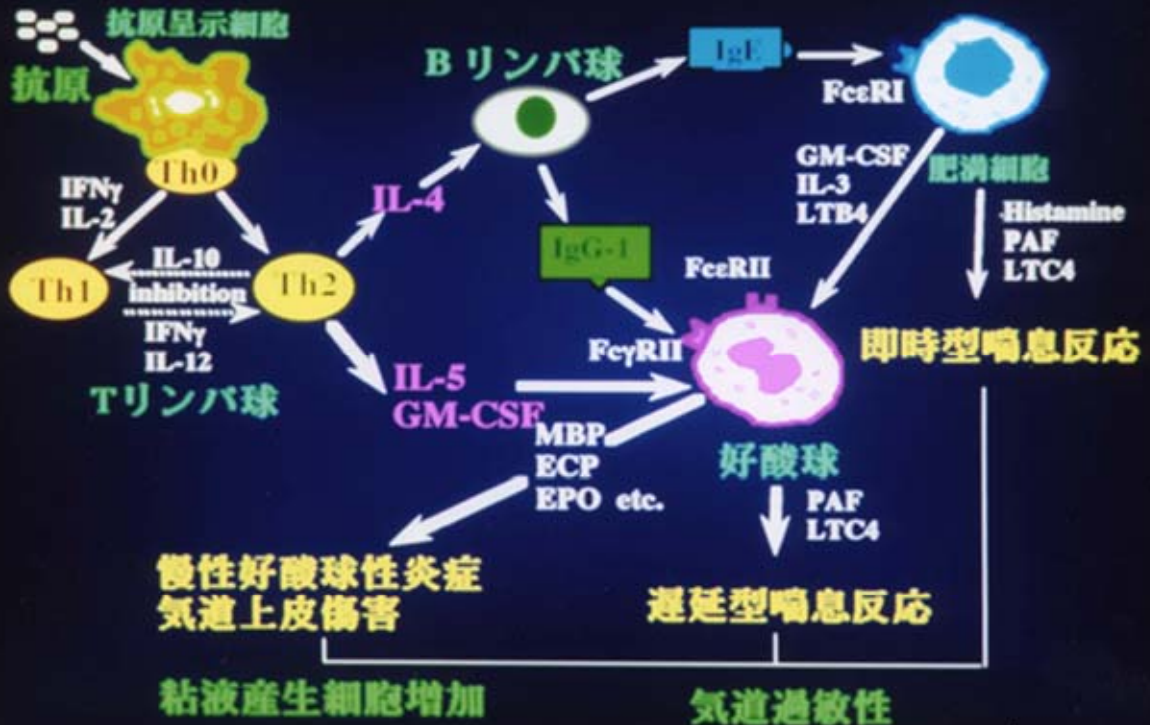
***: p<0.01 vs. Vehicle, OVA, DEP

##: p<0.05 vs. Vehicle, DEP

###: p<0.0001 vs. Vehicle, DEP ; p<0.05 vs. OVA

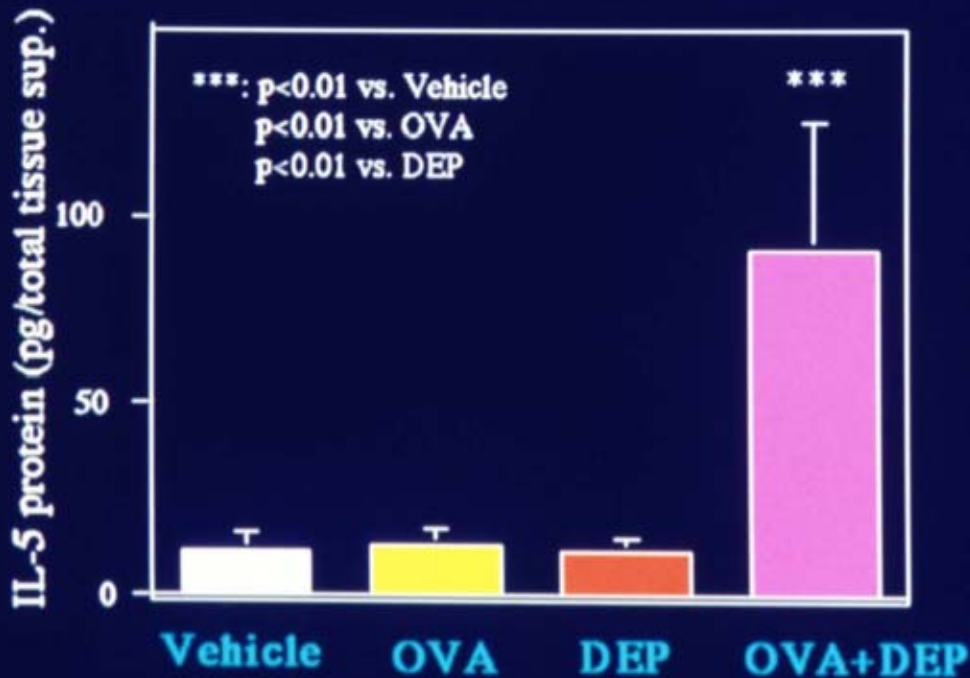
+++: p<0.01 vs. Vehicle; p<0.05 vs. OVA; p<0.01 vs. DEP

Scheme for allergic diseases



Lung expression of IL-5

肺組織におけるIL-5濃度



Summary

まとめ

DEPは

- 1) 抗原特異的IgG1およびIgE産生を増加
- 2) 好酸球性気道炎症を増悪
- 3) 粘液産生細胞出現を増加
- 4) 気道過敏性を増悪

マウスアレルギー性喘息モデルの病態発現を加速する

この効果は局所のサイトカイン、特にIL-5の
発現亢進を介していると考えられる。

ディーゼル排気の構成 (components of DE)

一酸化窒素
二酸化窒素
二酸化硫黄
三酸化炭素
一酸化炭素

メタン
アルコール
芳香族
ケトン
ギ酸
ハロゲン化物
その他

複素環炭化水素
アルデヒド
アセチレン
トルエン
ベンゼン
キノン
その他

元素状炭素

ガス状成分
(gas)

ガス状成分 (gas)

多くの化学物質が含有されている
(a vast number of chemicals!)

粒子状成分 (particles)
ディーゼル排気微粒子

● 多環芳香族炭化水素

✚ 芳香族酸

✱ キノン

● 硝酸塩

✚ 硫酸塩

✱ スルホン酸塩

● 金属

✚ シクロアルカン

✱ ダイオキシン

● アルコール

✚ ケトン

✱ ハロゲン化物

● 飽和脂肪酸

✚ エステル

✱ その他

ディーゼル排気微粒子の構成成分が アレルギー性気管支喘息に及ぼす影響に関する研究 (DEP components and allergic asthma)

我々は、ディーゼル排気微粒子の経気道暴露が、アレルギー性気管支喘息モデルを増悪することを明らかにしている (DEP enhance allergic asthma. Takano H, et al.: Am J Respir Crit Care Med, 1997.)。

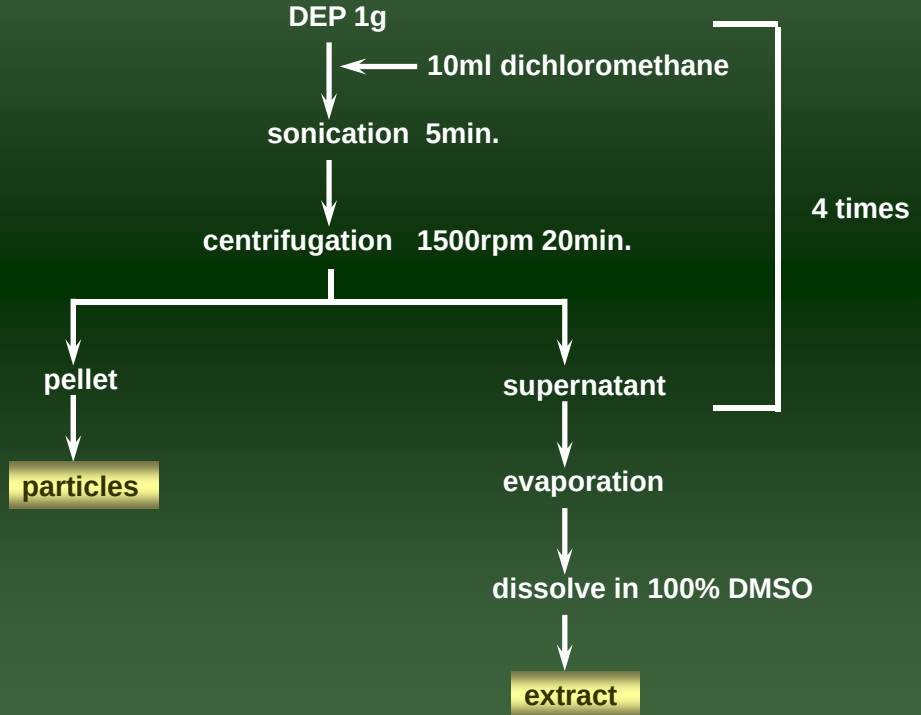
ディーゼル排気微粒子には、元素状炭素からなる核と、核の周囲や内部に種々の脂溶性化学物質成分が存在するため、アレルギーの増悪をきたす主たる成分は特定されていなかった。

そこで、ディーゼル排気微粒子を脂溶性化学物質成分 (Ah receptorを活性化しフリーラジカルも生成するという特徴も持つ) と残渣粒子に分画し、いかなる成分がアレルギー性喘息を増悪するかを検討した。

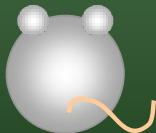
方法

Protocol

(Extraction of DEP)



対象と方法 Protocol



ICR ♂ 6w 28-32g

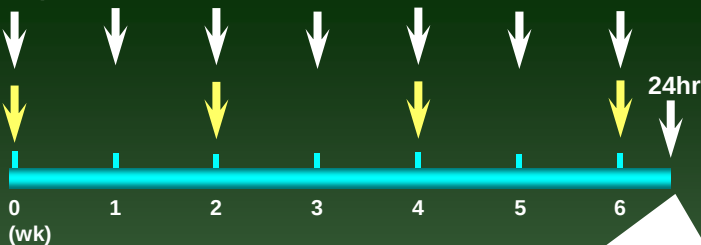
Group

- 1) vehicle(PBS(pH7.4)-0.025%Tween80-0.25%DMSO)
- 2) DEP-OC (50 μ g/body)
- 3) washed DEP (50 μ g/body)
- 4) whole DEP (DEP-OC+washed DEP)
- 5) Ovalubmin (OVA) (1 μ g/body)
- 6) DEP-OC (50 μ g) + OVA (1 μ g)
- 7) washed DEP (50 μ g/body) + OVA (1 μ g)
- 8) whole DEP + OVA

i.t. 100 μ l

vehicle, DEP-OC
washed DEP, whole DEP

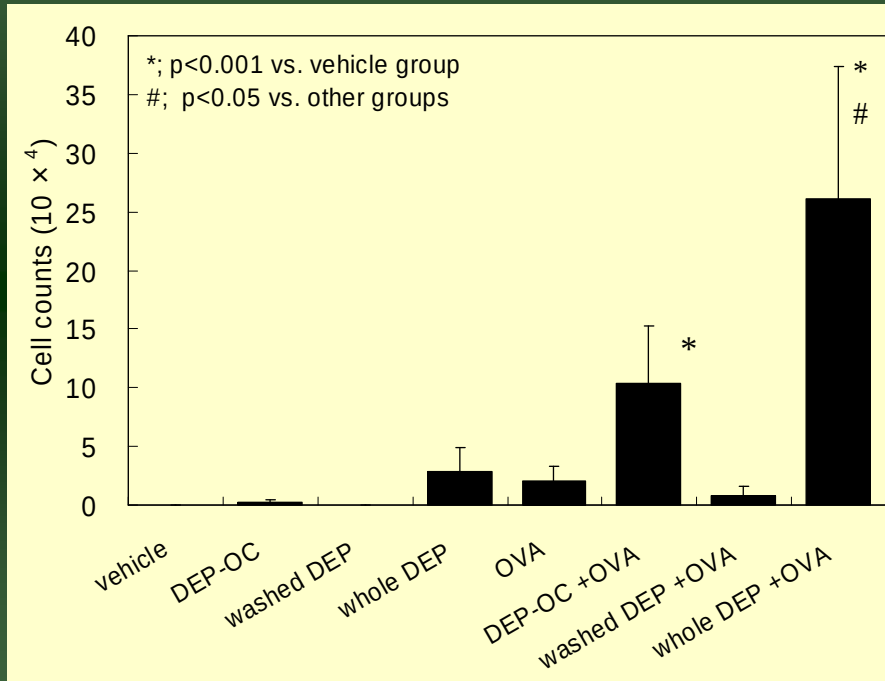
OVA



cell count (neutrophils, eosinophils, macrophages)
OVA-specific IgE and IgG1 in serum
Histology, expression of cytokines and chemokines

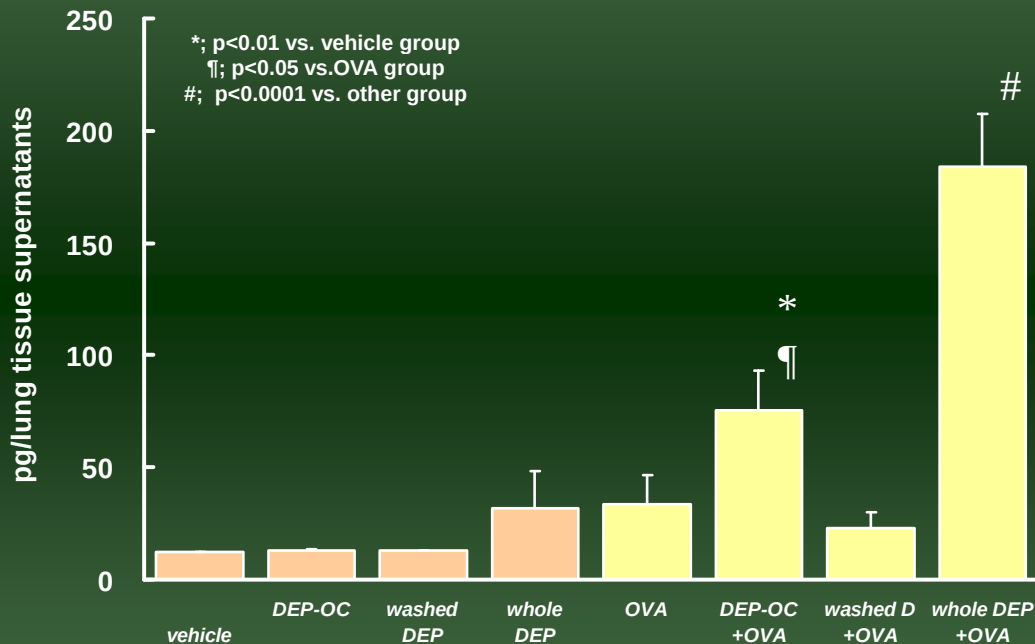
好酸球性(アレルギー性)炎症の程度

Eosinophils in BALF



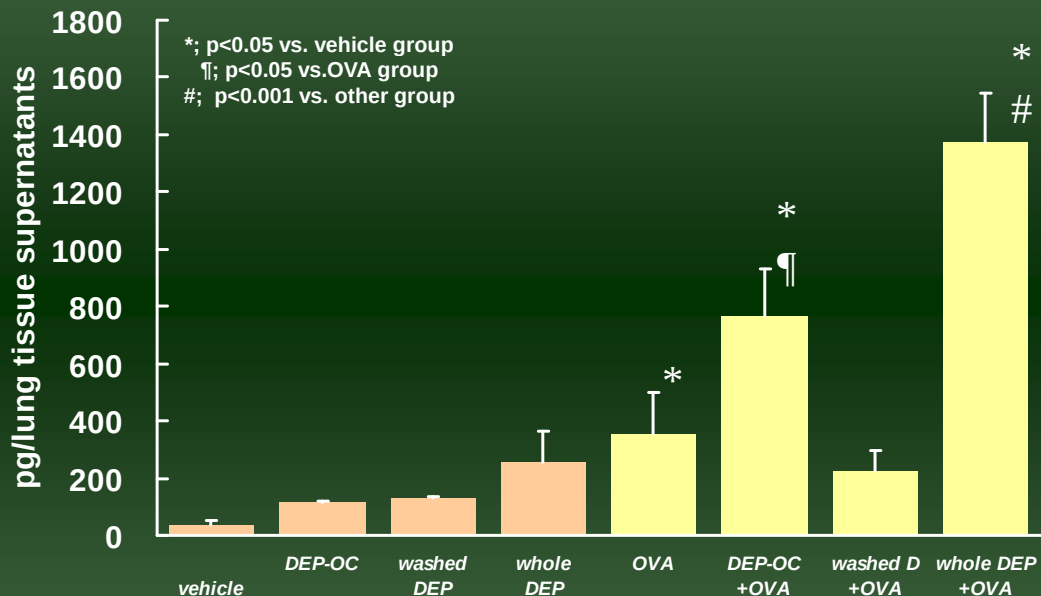
IL-5の肺における発現

Expression of IL-5 in lung



エオタキシンの肺における発現

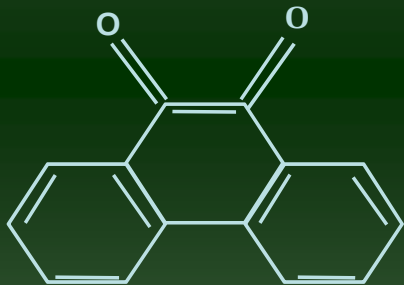
Expression of Eotaxin in lung



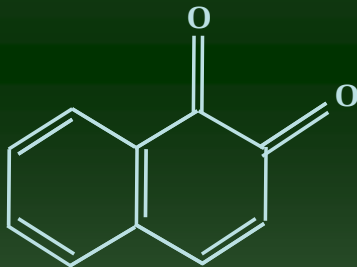
ディーゼル排気微粒子に含有され、
フリーラジカルを生成するキノン化合物のみで、
アレルギー性気管支喘息の
増悪は全て説明しうるのか？

(Can quinons in DEP exclusively
enhance allergic asthma?)

フェナントラキノン(PQ)



ナフトキノン(NQ)



ナフタレンの代謝過程でも生成

対象と方法

Protocol

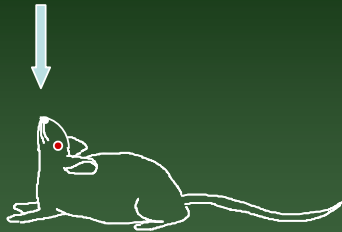
実験動物：ICR 雄性マウス

投与方法：気管内投与 (PBS(pH 7.4)-0.025% Tween 80-0.5%DMSO) 0.1 ml

PQ : 2.5 ng/body (毎週)

OVA 1 μ g/body (2週に1

回)



評価項目：BALF中の炎症細胞数

肺組織中のサイトカイン及びケモカイン

血中特異的 IgG1、IgE

肺組織所見

好酸球性炎症

Number of Eosinophils in BALF

