

【5C-1155】黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質の生体影響とそのメカニズム解明に関する研究  
 (H23～H25；累計予算額 115,612 千円)  
 市瀬 孝道 (大分県立看護科学大学)

1. 研究実施体制

- (1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器系・生殖器系・免疫系への影響とそのメカニズム解明
  - (1) -1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器・免疫系への影響とそのメカニズム解明 (大分県立看護科学大学)
  - (1) -2) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による生殖器系への影響とそのメカニズム解明 (大分県立看護科学大学)
  - (1) -3) 免疫担当細胞と気管支上皮細胞における黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質の影響解明 ( (独) 国立環境研究所、京都大学)
- (2) 黄砂付着微生物の解析とその毒性物質の検出に関する研究 (金沢大学)
- (3) 黄砂エアロゾルに含まれる化学物質の計測とその細胞毒性に関する研究 (産業医科大学)

「黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質の生体影響とそのメカニズム解明に関する研究」

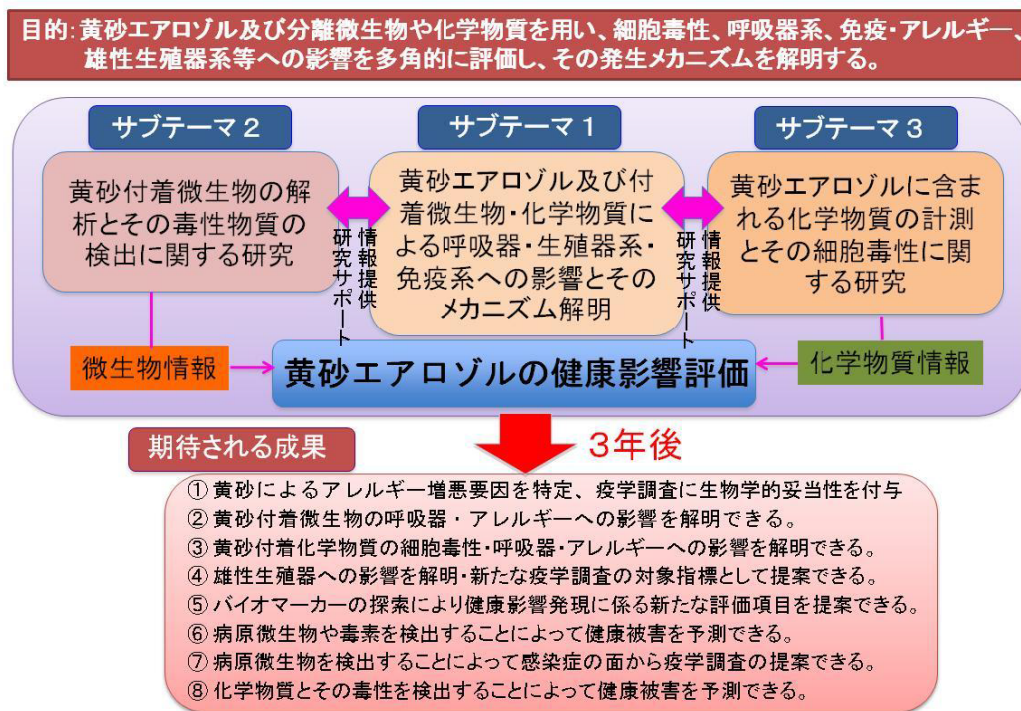


図 研究のイメージ

2. 研究開発目的

本プロジェクト研究では、黄砂エアロゾル及び分離微生物や化学物質を用い、細胞毒性、呼吸器系、免疫・アレルギー系への影響、雄性生殖器系等への影響を評価し、黄砂エアロゾルによる種々の生体影響を生物学的・化学的・物理的側面から多角的に解析して、その発生メカニズムを解明することを目的とする。

サブテーマ 1-1) の呼吸器系においては、①黄砂分離微生物の炎症性サイトカイン誘導能を抗

原提示細胞によって調査すること、②イベントの異なる黄砂のアレルギー喘息への影響を評価すること、③黄砂に付着している微生物成分（LPS、真菌）や化学物質（タール成分）のアレルギー喘息や花粉症への影響を評価すること、④アレルギー喘息等の増悪メカニズムを、病原体分子パターン認識受容体（Toll様レセプター：TLRs）ノックアウトマウスを用いて解明することを目的とした。

サブテーマ1-2)の生殖器系では、①複数のイベント時の黄砂による雄性生殖機能への影響を評価すること、②黄砂粒子本体あるいは黄砂に付着する黄砂構成成分による影響を評価することにより、影響規程因子の絞り込みを行うこと、③胎仔期黄砂曝露による雄性出生仔の生殖機能への影響を解明することを目的とした。

サブテーマ1-3)の免疫担当細胞と気管支上皮細胞の評価系では、①複数のイベント時の黄砂を気道上皮細胞や免疫応答を担う免疫担当細胞に曝露し、健康影響の異同を評価すること、②黄砂に付着する熱易変性の生物学的要因や化学的要因の役割を評価すること、③黄砂関連生物成分である真菌の影響を評価することにより、影響規定要因の絞り込みと影響発現メカニズム解明を図ることを目的とした。

サブテーマ2では、上空のバイオエアロゾルを直接採集し、生物分析から人に影響を及ぼす微生物の検索を行うこと、直接採集サンプルを用いてアレルギーに関係のある微生物由来物質の定量および毒素遺伝子の検出を行うこと、サブテーマ1と連携し、直接採集した黄砂バイオエアロゾルをサブテーマ1に提供し、微生物の生体影響とメカニズム解明をサポートすることを研究開発目的とした。

サブテーマ3では、中国大陸から飛来する黄砂エアロゾルの化学的・物理的性状を究明するために、黄砂の元素成分、イオン類、多環芳香族炭化水素（PAHs）、ニトロ多環芳香族炭化水素（nitro-PAHs）等の分析、微生物成分、粒径分布や形態観察を行い、ヒトへの健康影響のリスク評価を行う有用な指標の探索をおこなう。また、黄砂エアロゾル及び抽出化学成分（タール）の免疫担当細胞に対する毒性試験によって影響評価を行うことを目的とした。

### 3. 本研究により得られた主な成果（研究者による記載）

#### (1) 科学的意義

(1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器系・生殖器系・免疫系への影響とそのメカニズム解明

(1) -1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器・免疫系への影響とそのメカニズム解明

イベントが異なる2つの黄砂を比較するとシリカの多い黄砂よりもPM2.5や微生物成分（LPS、 $\beta$ -グルカン）の多い黄砂の方がアレルギー炎症を増悪することが明らかになり、黄砂イベントによって健康影響が異なる可能性を示したことは科学的に意義が大きい。黄砂エアロゾルに含まれる真菌（*Bjerkandera*）がアレルギー炎症を誘導し、黄砂と共同してアレルギー喘息や花粉症を増悪することを突きとめた。黄砂と挙動をともにする*Bjerkandera*担子菌は真菌関連慢性咳漱との関連が示唆されていることから、今回の結果は健康問題を考える上では科学的な意義が大きい。また、黄砂に付着している化石燃料燃焼由来のタール（Tar）成分がアレルギー喘息や鼻炎を悪化する因子であることを突きとめ、微生物以外の有機化学物質もアレルギーの増悪に関わっていることを明らかにしたことは科学的意義が大きい。飛来黄砂は抗原提示細胞の病原体分子パターン認識受容体（TLRs）のTLR2とTLR4によって認識され、黄砂のアレルギー増悪作用はTLRのアダプター分子MyD88を介して起こり、TLR2とTLR4のリガンドであるLPSや $\beta$ -グルカンが増悪因子である可能性を示した。この黄砂のアレルギー増悪メカニズムを解明できたことは一連の研究の中では最も価値ある科学的な知見である。また、市販のLPSを用いた再現実験からも黄砂に含まれる微量レベルのLPSがアレルギー喘息を増悪することを確認できたことは科学的価値

が高い。この一連の実験の中で、付着物を除いた黄砂粒子本体にもアレルギー反応を高める作用があることを見出したことも価値ある科学的知見である。

#### (1) -2) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による生殖器系への影響とそのメカニズム解明

イベントの異なる黄砂は雄性生殖機能への影響に相違があること、影響因子として黄砂粒子本体や、各種構成成分が関与することを明らかにした。さらに、妊娠期に黄砂に曝露されると、雄の出生率を低下させると共に雄の生殖機能を低下させることを科学的明らかにしたことは、次世代を考える上で意義が大きい知見である。

#### (1) -3) 免疫担当細胞と気管支上皮細胞における黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質の影響解明

熱易変性の黄砂付着微生物や化学物質の含有量の相違が健康影響の相違に寄与する可能性を、呼吸器系と黄砂の最初の物理化学的接点である気道上皮細胞、樹状細胞や脾臓細胞などの免疫担当細胞を用いた実験研究によって明らかにできた。この結果は、黄砂イベントによって健康影響に相違がある可能性を示唆するもので、学術的に価値ある知見である。また、黄砂と挙動を共にする *Bjerkandera* 真菌が健康影響に関与する可能性を、その作用点である細胞・分子レベルで明らかにすることができた。この真菌が黄砂日のバイオマーカー候補として上げられたことは、人の健康影響を考える上で価値ある。

#### (2) 黄砂付着微生物の解析とその毒性物質の検出に関する研究

健康影響評価が難しかった黄砂バイオエアロゾルに関して、係留気球や航空機を用いた直接採集と多角的生物分析により、黄砂日には微生物種や微生物数が増大し、黄砂イベントによって微生物数が異なること、また、アレルギーに影響するLPSをもつグラム陰性菌やペプチドグリカンを持つグラム陽性菌、 $\beta$ -グルカンを持つ *Bjerkandera* 真菌が大気中に著しく増加することを証明することができた。この成果は、定点観測、大気DNA濃度測定やリアルタイムPCRを用いた毒素遺伝子検出によって、これまでの大気中の微生物解析になかった健康影響評価が可能になったことを意味し、人の健康影響を考える上で学術的に価値ある。

#### (3) 黄砂エアロゾルに含まれる化学物質の計測とその細胞毒性に関する研究

黄砂イベントごとに黄砂に吸着した有機化学物質 (PAHs) 濃度に違いがあり、また、これらが黄砂日に大気中に著しく増加することから、PAHsがヒトへの健康影響評価を行う有用な指標となりうることを提示した。また、黄砂が体内のリンパ組織に対し影響を及ぼすことが示唆され、特に末梢血リンパ球のNF- $\kappa$ B活性をヒトの影響評価指標として活用できるエビデンスは学術的に価値あるものである。

### (2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

(1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器系・生殖器系・免疫系への影響とそのメカニズム解明

(1) -1) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器・免疫系への影響とそのメカニズム解明

1) アレルギー喘息や花粉症における黄砂のアレルギー増悪要因が黄砂に付着した微生物成分 (LPS、 $\beta$ -グルカン、ペプチドグリカン) や大気汚染物質由来の有機化学物質であること、黄

砂から有機成分を取り除いた黄砂粒子本体にアレルギー反応を高める作用があることを提示した。これらのエビデンスは、黄砂現象時にアレルギー疾患が悪化するという疫学調査の結果に生物学的妥当性を付与するものであり、行政による黄砂の健康影響や健康被害を見極めるための科学的な根拠資料として役立てることができる。と考える。

- 2) 黄砂付着微生物のアレルギー増悪メカニズムを解明し、提示することができた。この成果は健康被害の未然防止策・軽減策に関連する環境政策の基礎資料として貢献できると考える。
- 3) 黄砂と挙動を共にするビルカンデラ真菌はアレルギー抗原と増悪因子なりうることを提示することができたことから、国民に黄砂の危険性を警鐘・周知することで、黄砂飛来時の自己防衛に繋げると共に、国民の安全と安心に寄与することができる。
- 4) これらの研究成果を多くの科学雑誌に講評したことで、健康影響に関する国際的共通理解を形成することができたと考える。今後も多くの成果を公表し黄砂の危険性を警鐘して、国際的な黄砂発生の低減策の取組みに繋げたい。また、本研究の成果は国内や国際的な黄砂問題を解決するための環境政策上の基礎資料として役立てることができる。と考える。

#### (1) -2) 黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による生殖器系への影響とそのメカニズム解明

- 1) これまで黄砂の健康影響として、呼吸器系、循環器系や免疫系への影響を中心に評価が進んできたが、それ以外に、雄性生殖系に影響を与えることを明らかにした。
- 2) 胎仔期に黄砂曝露を受けると雄性出生仔の生殖機能が低下することを明らかにした。
- 3) これらの実験研究の知見をもとに、ヒトにおける健康影響評価を行い、次世代影響を含めた健康被害予防対策や関連する政策の立案等に役立てたい。

#### (1) -3) 免疫担当細胞と気管支上皮細胞における黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質の影響

- 1) 細胞・分子レベルにおける研究成果から、イベントの異なる黄砂や成分の相違が、健康影響の相違や変動に寄与する可能性を提示した。この成果は、分子・細胞レベルから疫学調査結果に生物学的妥当性を付与するものである。
- 2) この研究において *Bjerkandera* 真菌がヒトの健康影響要因であることを明らかにしたが、今後も免疫担当細胞や気管支上皮細胞を用いて影響要因を絞り込み、明らかにできれば、黄砂に付着した成分の健康影響要因を決定することができ、今後の予防対策の確立等にも役立てることができる。さらに、国内や国際的な黄砂問題を解決するための政策上の基礎資料としても役立つと考える。

#### (2) 黄砂付着微生物の解析とその毒性物質の検出に関する研究

- 1) 黄砂日には微生物種や微生物数が大気中に増大し、黄砂イベントごとにこれらが異なること、また、アレルギー増悪に関わる LPS を菌体成分にもつグラム陰性菌やペプチドグリカンを持つグラム陽性菌、慢性咳嗽に関わる *Bjerkandera* 真菌が大気中に著しく増加することを見出した。これらの微生物が黄砂と挙動を共にすることはアレルギー疾患にとっては不利益な問題であり、黄砂付着菌や黄砂の発生を抑えるなどの健康被害予防対策が必要である。
- 2) 今後、中国大陸から運ばれて来る種々多様な微生物や人畜の健康に影響をおよぼす微生物を解析・毒素遺伝子を検出することが出来れば、黄砂付着微生物による健康被害を予測・防止することができ、行政ニーズに答えることができると考えられる。我々は黄砂に付着した微生物の侵入を防ぐための黄砂付着微生物用マスクを開発した。

#### (3) 黄砂エアロゾルに含まれる化学物質の計測とその細胞毒性に関する研究

- 1) 黄砂イベントによって黄砂の物理学的、化学的、生物学的な性状に違いがあること、特にアレ

ルギー増悪や発がん性がある多環芳香族炭化水素類の PAHs や nitro-PAHs が吸着していること、これらが黄砂日に大気中に著しく増加することから、黄砂日には行政による注意喚起や個人レベルでの予防対策が必要と考えられる。

2) 免疫毒性の面からは、末梢血リンパ球の NF- $\kappa$ B などの分子レベルの指標を測定することで黄砂曝露のリスク評価ができる可能性が考えられ、このパラメーター値が環境行政や政策に活用できるかも知れない。

全体としては、

- ①黄砂の健康影響の科学的知見を行政や国民に提示することができた。
- ②本成果は疫学調査結果に対する生物学的な妥当性を証明するものであり、行政による健康影響の見極めの基礎資料となるものである。
- ③黄砂の増悪因子や増悪メカニズムの一部が解明できたことは、健康被害の未然防止策・軽減策に関連する環境政策、SPM 濃度上昇時の注意喚起や行動指針などの基礎資料として貢献できると考える。
- ④国際的な黄砂問題を解決するための日中韓三カ国環境大臣会合や三カ国黄砂局長会合等の基礎資料として役立てることができると考えられる。

#### 4. 委員の指摘及び提言概要

黄砂の人体への影響は黄砂粒子自身より、黄砂に付着する微生物粒子や PAHs などの化学物質による影響が大きいことなど、黄砂の影響及びメカニズムを明らかにしたことは評価できる。外部への論文発表が多いことや、具体的提言もある程度まとめられていることも評価できる。

一方で、今回の結果が、単なる調査地点のデータにとどまるのか、大陸から移流する黄砂に共通な特徴といえるのか、環境政策への貢献に向けてはこの点を明らかにする必要がある。

#### 5. 評点

総合評点：A