

清浄空気曝露群に比し、0.1、0.3、1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露群いずれにおいてもくしゃみ回数の有意な増加は見いだされなかった (Fig. 11-13)。

#### 8) NO<sub>2</sub> 曝露が抗原投与による鼻汁分泌量に及ぼす影響

NO<sub>2</sub> 曝露が抗原投与による鼻汁分泌量に及ぼす影響を検討した結果を Fig. 14-16 に示した。

清浄空気曝露群に比し、0.1、0.3、1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露群いずれにおいても鼻汁分泌量の有意な増加は見いだされなかった (Fig. 14-16)。

#### 9) NO<sub>2</sub> 曝露が生理食塩水投与による物理的刺激に対する鼻粘膜の反応性に及ぼす影響

NO<sub>2</sub> 曝露が生理食塩水投与による物理的刺激に対する鼻粘膜の反応性に及ぼす影響をくしゃみおよび鼻汁分泌量を指標に検討した結果を Fig. 17-22 に示した。

清浄空気曝露群に比し、0.1、0.3、1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露群いずれにおいてもくしゃみ回数の有意な増加は見られなかった (Fig. 17-19)。また、鼻汁分泌量においても、0.1、0.3、1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露群いずれも有意な増加は見られなかった (Fig. 20-22)。

### D. 考察

実験結果から、DE 曝露によって、抗原により誘発されるくしゃみ (Fig. 4)、及び鼻汁量 (Fig. 5) の有意な増加が見いだされた。また、DEG 曝露によって、鼻汁分泌量の有意な増加が見いだされた (Fig. 5)。これらのことから、DE および DEG 曝露によって、鼻アレルギー反応が増悪されることが明らかとなった。NO<sub>2</sub> を含むガス状成分に多少ばらつきはあったが、DE 曝露に比し、DEG 曝露群では鼻アレルギー様病態の増悪作用が弱まるということも明らかとなった。増悪作用の要因としては、抗体価の上昇、炎症細胞の浸潤、上皮の透過性の増加等の可能性がある。鼻粘膜の反応性は、生理食塩水のみを点鼻投与することにより誘発されるくしゃみ回数及び鼻汁分泌量を指標に検討したが、DE、DEG 曝露群では生理食塩水に対する物理的刺激での反応性の亢進は見いだされなかった (Fig. 6-7)。抗体価は、OVA 特異的 IgG<sub>1</sub> 抗体価について検討した。DE 曝露群では、IgG<sub>1</sub> 抗体価の増加傾向が見いだされた。DEG 曝露群においては、IgG<sub>1</sub> 抗体価の有意な増加は見られなかった (Fig. 8)。このことから、ガス状成分のみの DEG 曝露群に対し、ガス状成分と粒子状成分との混合物である DE は、より影響が強かった為抗体を介した反応が増加した可能性が考えられる。炎症細胞は、アレルギー性炎症の中心となる好酸球について検討を行った。DE、DEG 曝露群において、鼻中隔上皮、上皮下への好酸球浸潤数の顕著な増加が見いだされた (Fig. 9-10)。好酸球は、メジャーベーシックプロテインや好酸球カチオンプロテインなどを放出し上皮等に損傷を与えることが知られている。また、好酸球は IL-3、IL-5、GM-CSF などのサイトカイン産生による好酸球産生の増幅作用やロイコトリエン C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub> の産生による血管透過性や粘液分泌の亢進作用、顆粒蛋白やフリーラジカルの放出による肥満細胞の脱顆粒などを誘発し、アレルギー反応においての組織傷害の原因となる。上皮の損傷は透過性を上昇させ、刺激に対して過敏に反応しアレルギー反応を増悪させる可能性がある。

光学顕微鏡による観察の結果では清浄空気曝露群に比べ、DE、DEG 曝露をされたモルモットの鼻上皮の損傷が見られた (Fig. 10)。DE、DEG 曝露が、上皮に損傷を与えることで、上皮の透過性が増加することが考えられる。今回の実験では5週間という長時間曝露である為、透過性が上がり、刺激性物質や抗原である OVA が上皮を通過しやすい状況になり、その結果過敏や抗体産生の亢進が

おきる可能性が考えられる。

以上の事から、DE、DEG 曝露は、鼻粘膜に損傷を与え反応性の増加を引き起こし、それによって抗原刺激に反応しやすい状態となる。また、抗体が肥満細胞上に結合することで、抗原がくることにより脱顆粒を起こしやすい状態にさせる。また、好酸球の浸潤が増加することにより、上皮の損傷やそれに伴う透過性の増加をさらにひきおこす可能性がある。これらの反応により鼻アレルギー反応の増悪が引き起こされると考えられる。

低濃度のNO<sub>2</sub> (0.1, 0.3, 1 ppm) の曝露によって、抗原により誘発されるくしゃみ (Fig. 11-13)、及び鼻汁量 (Fig. 14-16) の増加傾向は有るものの有意な増加ではなかった。これらのことから、低濃度のNO<sub>2</sub> 曝露では、鼻アレルギー反応は増悪されないことが示唆された。高濃度のNO<sub>2</sub> (3, 10 ppm) の曝露では鼻アレルギー反応の増加が見られたことから、鼻アレルギー反応は濃度依存的に増悪することが示唆された。

鼻粘膜の反応性は、生理食塩水のみを点鼻投与することによる物理的刺激で誘発されるくしゃみ回数及び鼻汁分泌量を指標に検討した。清浄空気曝露群に対し、0.1, 0.3, 1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露では、生理食塩水に対する物理的刺激での反応性の亢進は見られなかった (Fig. 17-22)。

1 ppm NO<sub>2</sub> 曝露群においては前回の曝露時においては増悪作用が見いだされたが、今回は見いだされなかった。閾値に近いところでは一貫した結果が出ないこともあることがあるが、再度検討する必要があると考えている。

## E. 結論

DE、DEG 曝露群いずれにおいても鼻アレルギー反応増悪作用がおきることが判明した。また、NO<sub>x</sub> を含むガス状成分に多少ばらつきはあったが、DE 曝露群に対し、粒子を取り除いた DEG 曝露群では鼻アレルギー増悪作用が弱まるということが明らかとなった。NO<sub>2</sub> 曝露群では、濃度が低いところでは鼻アレルギー増悪作用がなくなることが示唆された。また、NO<sub>2</sub> 曝露群の影響については濃度依存的な変化が見られることから、閾値濃度の推定が今後の重要な課題であると考えられる。

## F. 研究発表

Kobayashi, T., Exposure to diesel exhaust aggravates nasal allergic reaction in guinea pigs. *Am.J. Respir. Crit.Care Med.*, 162: 352-356 (2000).

## G. 英文アブストラクト

**Exposure to diesel exhaust or gaseous component aggravates nasal allergic response induced by repeated antigen administration.**

Takahiro Kobayashi<sup>\*</sup>, and Mariko K. Iijima<sup>#</sup> \* Environ. Health Sci. Div., National Inst. for Environ. Studies, Tsukuba 305-0053, #Dept. of Medicine, Tsukuba Univ., Tsukuba 305-8575, Japan

It has been reported that exposure to diesel exhaust (DE) aggravates nasal allergic response. There were no reports whether gaseous component of DE could aggravate nasal allergic response induced by repeated antigen administration. The present study designed to clarify whether DE and gaseous component of DE (DEG) could aggravate nasal allergic response. *Methods:* Male hartley guinea pigs were exposed to filtered air, DE (containing 1.6 mg/m<sup>3</sup> of particulates) or DEG for 5 weeks. During the exposure guinea pigs were challenged by inhalation of OVA or saline (6 times; once a week). Sneezes and nasal secretion were measured as an index of nasal allergic