平成28年度終了課題研究成果報告会

問題対応型研究領域課題

黄砂とPM2.5による複合大気汚染の肺炎・アレルギー疾患増悪作用とメカニズム解明

課題番号 5-1457 (行政推薦課題) 研究期間:平成26年度~28年度

累積予算:151,685千円

研究代表者	大分県立看護科学大学	市瀬 孝道
分担者	大分県立看護科学大学 産業医科大学 京都大学 東京女子医科大学	吉田 成一 定金 香里 嵐谷 奎一 吉田 安宏 高野 裕久 本田 晶子 三村 達哉
研究協力者	東京理科大学環境安全センター 中国医科大学 国立保健医療科学院 国立環境研究所 金沢医科大学	西川 雅高 賀 淼 戸次 加奈江 伊藤 智彦 小林 誠

【研究体制】担当機関とサブテーマ・研究目的

サブテーマ(1) 大分県立看護科学大学(市瀬孝道・吉田成一・定金香里)

「黄砂・PM2.5粒子と吸着成分の相互作用による肺の炎症・アレルギー喘息 増悪作用とそのメカニズム解明」

目的: PM曝露による肺の炎症誘導とアレルギー増悪メカニズムを解明する.

サブテーマ(2) 産業医科大学(吉田安宏・嵐谷奎一)

「黄砂とPM2.5の肺炎・アレルギー喘息増悪機構における細胞ダメージ 関連分子の関与に関する研究」

目的: PM曝露によって生じた炎症性物質の免疫細胞への影響を解明する.

サブテーマ(3) 京都大学(高野裕久・本田晶子)

「気道上皮細胞と免疫担当細胞を用いた黄砂とPM2.5の肺炎・アレルギー 増悪因子の探索とその増悪分子機構の解明」

目的:化学物質とPM曝露による気道上皮と抗原提示細胞への影響を解明する.

サブテーマ(4) 東京女子医科大学(三村達哉)

「黄砂とPM2.5のアレルギー性結膜炎の増悪作用とそのメカニズム解明」目的: PM曝露によるアレルギー性結膜炎と増悪メカニズム解明を解明する.

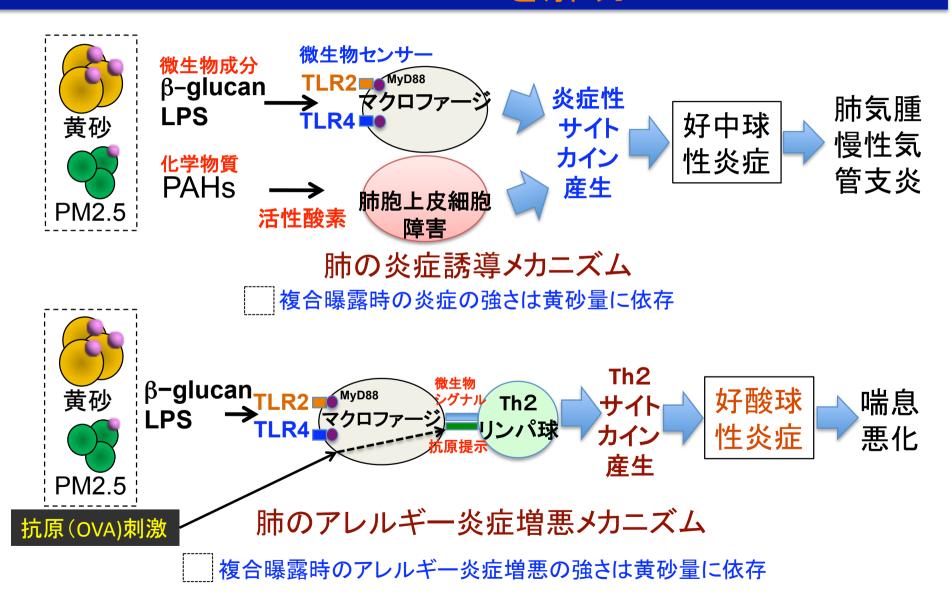
【研究体制】担当機関とサブテーマ・研究目的

サブテーマ(1) 大分県立看護科学大学(市瀬孝道・吉田成一・定金香里)

具 全体の研究目的としては 黄砂とPM2.5の肺や結膜の サ 炎症・アレルギー炎症増悪作用の メカニズム解明と、免疫系への影響、 黄砂とPM2.5の複合曝露の影響を 明らかにすること サ

目的:PM曝露によるアレルギー性結膜炎と増悪メカニズム解明を解明する.

PM曝露による肺の炎症誘導とアレルギー増悪サブテーマ(1) メカニズムを解明 見出されたこと

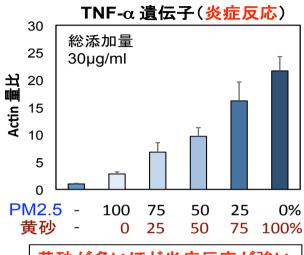


PM2.5と黄砂の複合曝露による炎症反応と肺のアレルギー炎症の増悪

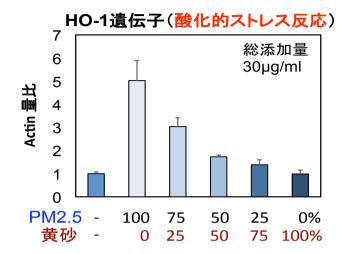
マクロファージ 細胞培養実験

PM2.5は瀋陽の サンプルを使用 黄砂は国環研 のスタンダード 黄砂を使用

BALB/cマウス 曝露実験

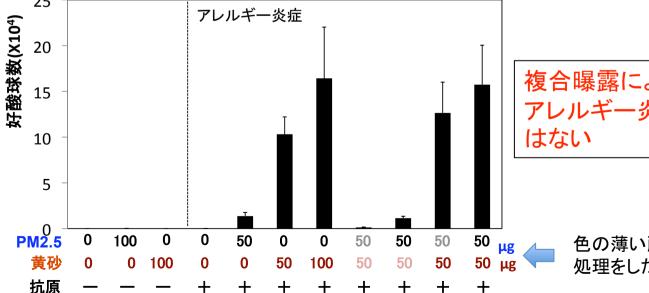


黄砂が多いほど炎症反応が強い



PM2.5が多いほど酸化的ストレス反応が強い

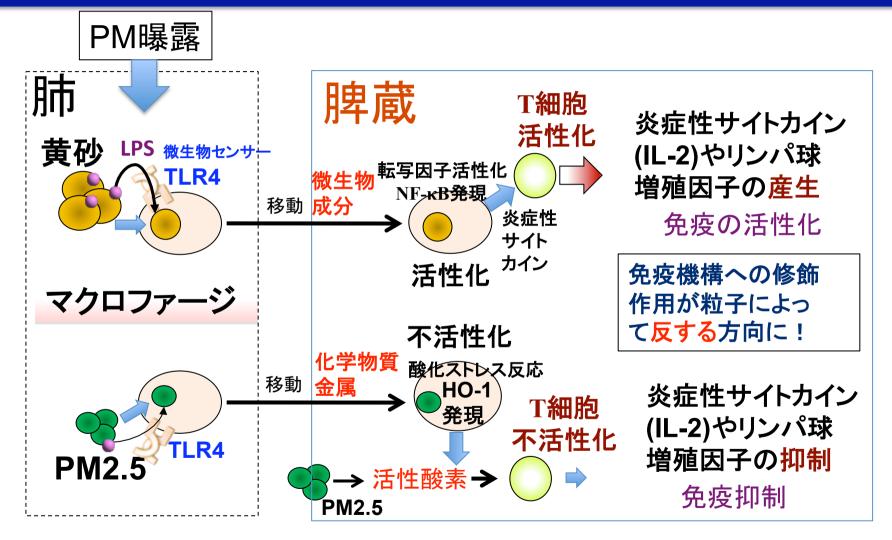




複合曝露による更なる アレルギー炎症の増悪

> 色の薄い所は加熱 処理をした粒子

PM曝露によって生じた炎症性物質のサブテーマ(2) 免疫細胞への影響解明 見出されたこと

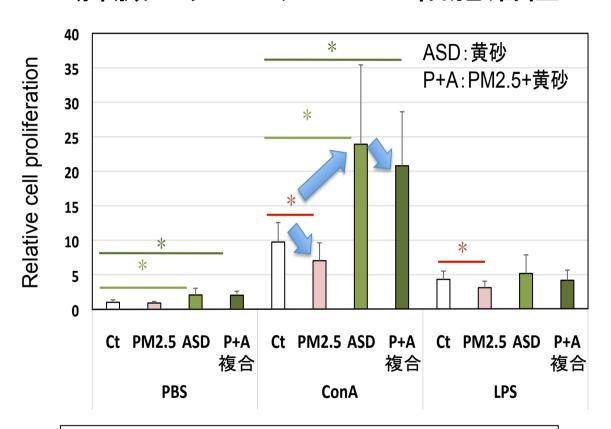


黄砂とPM2.5の免疫機構への修飾メカニズム

□ 複合曝露時の修飾作用は含まれる黄砂量に依存する

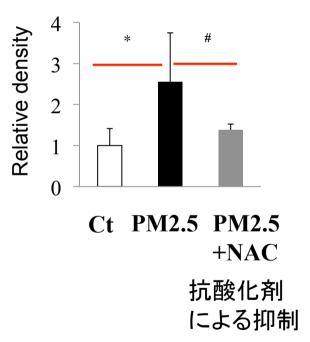
PM2.5と黄砂の複合曝露による脾細胞の細胞活性

脾臓マクロファージの細胞活性



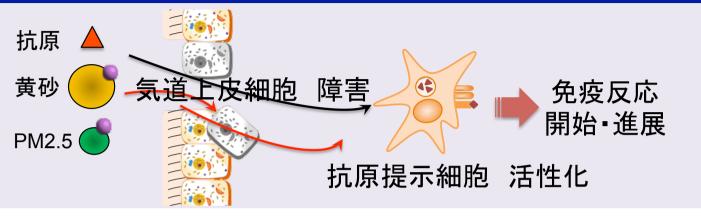
PM2.5は脾細胞(マクロファージ)の細胞活性を下げるが、黄砂は逆に細胞を活性化する複合曝露は両方の影響が見られた.

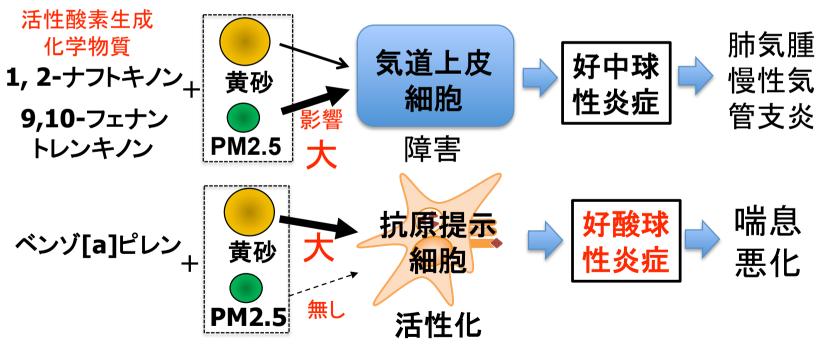
酸化的ストレス反応 HO-1発現



PM2.5曝露はHO-1を誘導し 細胞活性を下げる

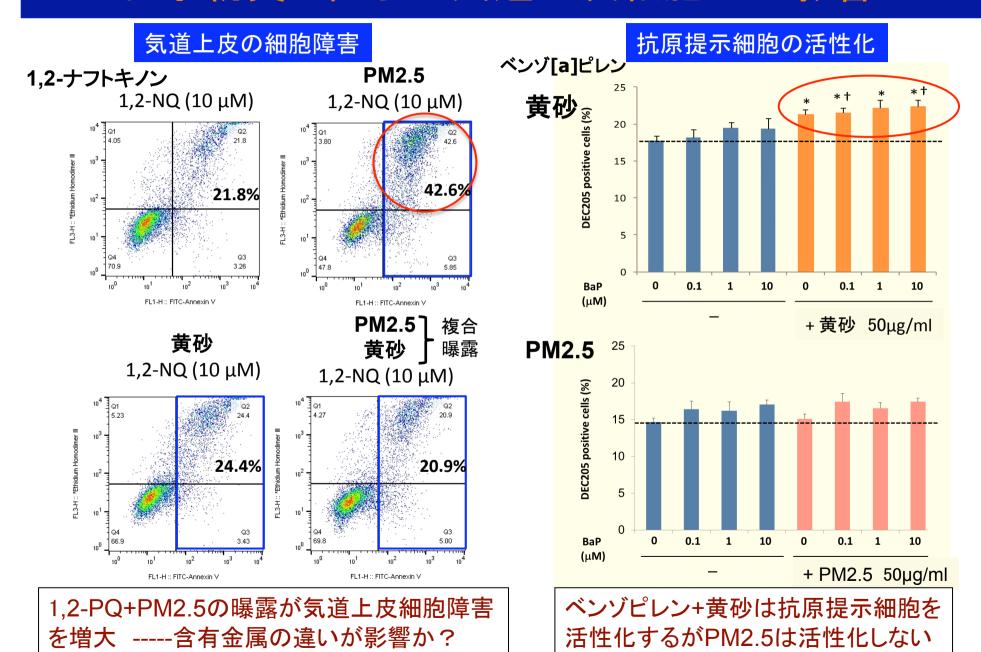
化学物質とPM曝露による気道上皮と抗原提示サブテーマ(3) 細胞への影響を解明 見出されたこと



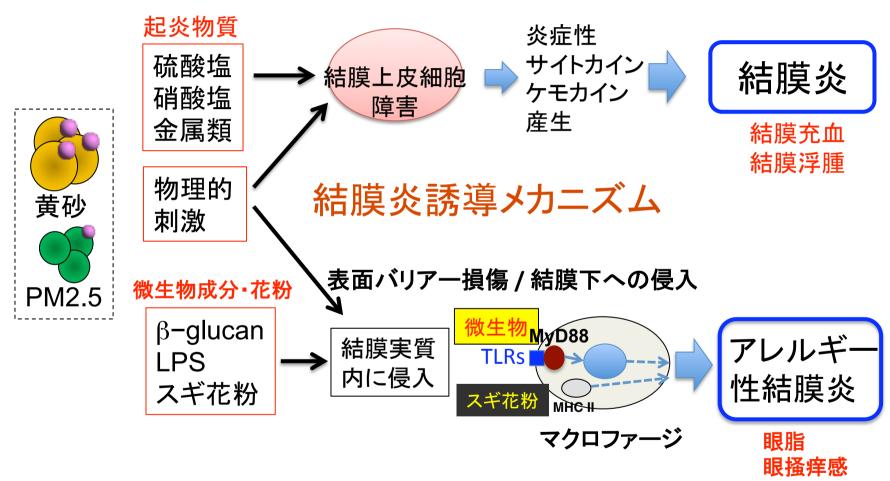


複合曝露による気道上皮の障害の増強作用はない

化学物質と粒子の気道上皮細胞への影響



PM曝露によるアレルギー性結膜炎と増悪メカニズム解明サブテーマ(4) 見出されたこと



アレルギー性結膜炎増悪メカニズム

□ 複合曝露時のアレルギー増悪作用は黄砂の量に依存する

PM2.5と黄砂の眼の結膜への影響

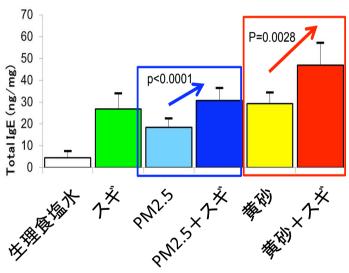
結膜組織学的所見 (24時間)

(Gimsa染色 X4) スギ PM2.5 黄砂 結膜上皮なし 結膜上皮 結膜上皮 強膜 強膜 結膜上皮 正常 正常(薄い) ++細胞浸潤 +/-好酸球 +++

アレルギー炎症の悪化

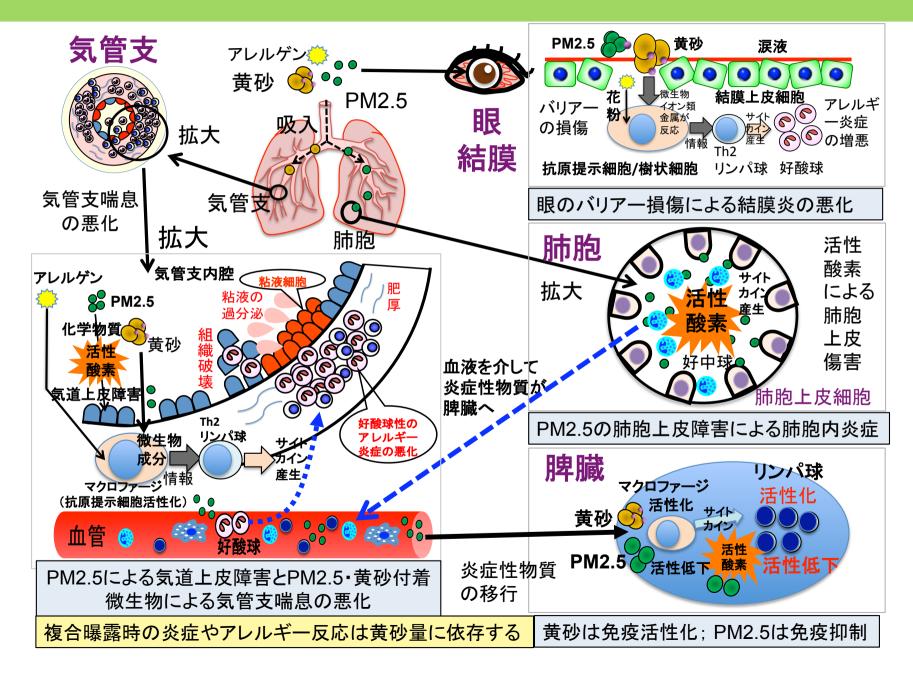
黄砂は結膜上皮を剥がし、花粉抗原や微生物 成分を結膜下へ侵入しやすくし、好酸球性の 炎症を誘導する.

結膜中のTotal IgE



結膜のIgEもPM2.5よりは 黄砂の方が高い

研究成果の全体像

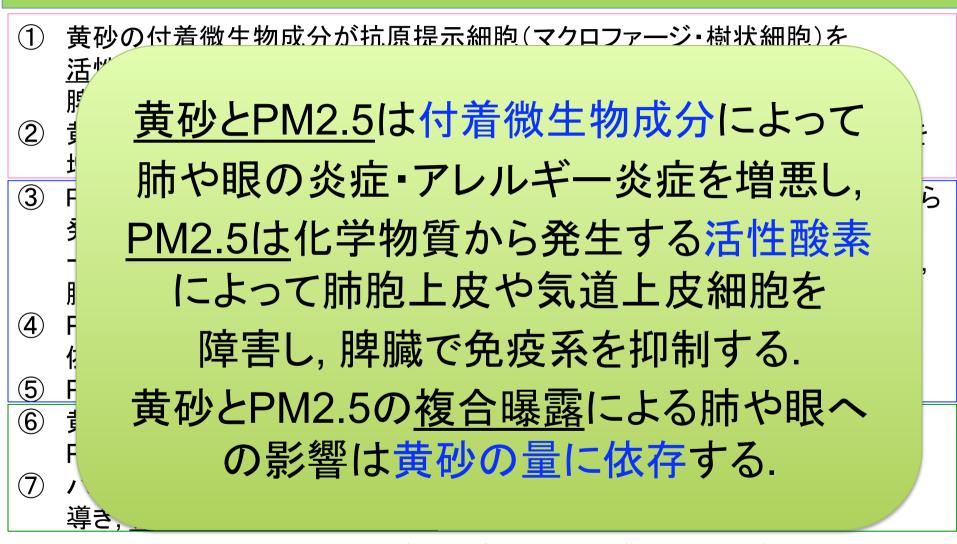


本研究成果の科学的意義

- ① 黄砂の<u>付着微生物成分</u>が<u>抗原提示細胞</u>(マクロファージ・樹状細胞)を <u>活性化</u>し, <u>肺の炎症</u>や<u>アレルギー増悪作用</u>を起こす. このマクロファージは 脾臓のT 細胞を活性化し, 免疫系を活性化する.
- ② 黄砂とPM2.5の<u>複合曝露</u>は,<u>黄砂量に依存</u>して肺の炎症やアレルギー炎症を 増悪する.
- ③ PM2.5は,<u>肺胞上皮細胞や気道上皮細胞</u>をターゲット細胞として, 化学物質から発生する<u>活性酸素</u>によって<u>細胞を障害</u>し, <u>肺胞炎や気道炎症を誘導</u>する. 一方, マクロファージは活性酸素に強く, 障害を受けないが<u>細胞活性が低下</u>し, 脾臓の<u>T 細胞活性を低下</u>させ, <u>免疫機能を低下させる</u>.
- ④ PM2.5の肺のアレルギー炎症増悪作用は化学成分量よりは<u>微生物成分量</u>に 依存し, 黄砂に比較すると微生物成分量が少ないことからその作用は弱い.
- ⑤ PM2.5と黄砂の複合曝露は, 気道上皮障害を増強しない.
- ⑥ 黄砂とPM2.5は結膜の<u>バリアーの損傷</u>を起こし,この損傷は黄砂の方が PM2.5より強い.
- ⑦ バリアーの損傷は<u>花粉抗原や微生物成分</u>をより深くにいる<u>抗原提示細胞</u>に 導き,<u>アレルギー性結膜炎を悪化</u>させる.

以上, 黄砂とPM2.5の生体への影響を比較し, 複合影響を調べた成果はこれまで世界にはなく, 極めて貴重な成果であり, 科学的に意義あるものである.

本研究成果の科学的意義



以上, 黄砂とPM2.5の生体への影響を比較し, 複合影響を調べた成果はこれまで 世界にはなく, 極めて貴重な成果であり, 科学的に意義あるものである.

環境政策への貢献

- 1. 本研究成果は、行政によるPM2.5や黄砂の健康影響や健康被害 <u>を見極めるための知見</u>となり、またその<u>原因物質を軽減</u>するため の基礎資料となりえる.
- 2. 本研究成果は、環境基準値や健康被害の未然防止策などに関連する環境政策に貢献できる基礎資料となりうると考える.
- 3. 本研究の成果は、環境省や気象庁の<u>黄砂・PM2.5情報に付加価値</u>を付けるものであり、また地方都市のPM2.5・黄砂情報提供事業にも貢献できる.
- 4. PM2.5や黄砂による肺の炎症誘導やアレルギー炎症増悪作用の メカニズムが明らかになったことから, <u>治療に応用</u>できると考え る. 眼ではPM2.5や黄砂の回避と抗アレルギー治療が有効である.
- 5. 本研究成果を科学雑誌に公表し、健康影響に関する<u>国際的共通理</u> 解を形成することができる.

研究成果を用いた、
 日本
 国民との科学・科学技術対話の活動(研究開始~プレゼン前日まで)

②地域の科学講座・市民講座での研究成果の講演

実施日	主催者名	講座名	開催地	参加者数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H27.12.17	大分県立看 護科学大学	市民講座	大分県 日田市	30名	・「PM2.5と黄砂の健康への影響」という成果につき講演。

③大学・研究機関の一般公開での研究成果の講演

実施日	主催者名	講座名	開催地	参加者 数	講演した「研究成果」、「参加者との対話の結果」等
H27.4.18	京耳会	平成27年 春季研修 会	京都	25名	・「PM2.5と黄砂の喘息、鼻アレルギー増悪作用」につき 講演。
H27.12.12	田辺三菱製 薬株式会社 東海支店	第42回東 海花粉症 研究会	名古屋	50名	・「黄砂とPM2.5の炎症誘導とアレルギー増悪作用について」につき講演。
H28.1.16	杏林製薬株 式会社	アレルギー 性鼻炎治 療戦略 2015	福岡	100名	・「黄砂とPM2.5の炎症誘導とアレルギー増悪作用」に つき講演。
H28.1.29	MSD株式会 社	第70回大 分喘息懇 話会	大分	20名	・「黄砂とPM2.5の炎症誘導とアレルギー増悪作用」に つき講演。
H29.2.12	吹田市公害 健康被害認 定審査会	第46回大 気汚染公 害認定研 究会	大阪	60名	・「大気中の粒子状物質の肺の炎症誘導とアレルギー 増悪作用」につき講演。

研究成果を用いた、<u>日本</u>国民との科学・科学技術対話の活動(研究開始~プレゼン前日まで)

⑤インターネット上での研究成果の継続的な発信

開始日	種類	アクセス/参加者数	発信した「研究成果」等
H27.11.9	大学ホームページ	名	・「大気中の粒子状物質による肺の炎症誘導」という成果につき発信。

本課題の成果に係る「査読付」論文(国際誌・国内誌)の発表

執筆者名	発行年	論文タイトル	ジャーナル名等
He M, Ichinose T,et al.	2016	Differences in allergic inflammatory responses between urban PM2.5 and fine particle derived from desert-dust in murine lungs	Toxicol. Appl. Pharmacol, 297:41-55
He M, Ichinose T,et al.	2016	Desert dust induces TLRs signaling to trigger Th2-dominant lung allergic inflammation <i>via</i> a MyD88-dependent signaling pathway	Toxicol. Appl. Pharmacol, 296:61-72

他12本。 以上は全て、脚注又は謝辞に「環境省」・「環境研究総合推進費」・「課題番号」を記載。

本課題の成果に係る「査読付論文に準ずる成果発表」論文の発表 又は 本の出版

執筆者名	発行年	タイトル	ジャーナル・出版社名等
なし			

マスコミ発表(プレスリリース、新聞掲載、TV出演、報道機関への情報提供等)

種類	年月	概要	その他特記事項(あれば)
なし			

国内外における口頭発表(学会等)

学会等名称	年月	発表タイトル	その他特記事項(あれば)
第57回大気環 境学会	2016.9	PM2.5のTLR2, 4とMyD88シグナル経路を介した肺のアレルギー増悪作用	
フォーラム 2016: 衛生薬学 環境トキシコロ ジー	2016.9	PM2.5による炎症反応におけるLPSと酸化的ストレスの関与	

他21件。 以上は全て「環境省」・「環境研究総合推進費」・「課題番号」を明示。

	知的財産権	
知的財産権の種類	概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
なし		

行政ニーズに即した 環境政策への貢献事例	
概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
なし	

行政ニーズに即した 今後の環境政策への貢献「見込み」

概要(簡潔に)	その他特記事項(あれば)
①行政によるPM2.5や黄砂の健康影響・健康被害を見極めるための知見となり、また、 その原因物質を軽減するための基礎資料として貢献できる.	
②黄砂とPM2.5の生体影響メカニズムが明らかになったことで粒子状物質の環境基準値や健康被害の未然防止などに関連する環境政策のための基礎資料として貢献できる.	