

**特 集**

「第17回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム」 (臨床環境17:95~101, 2008)

**環境化学物質によるアレルギー疾患の増悪**

高野裕久

独立行政法人 国立環境研究所 環境健康研究領域

**Environmental chemicals enhance allergic diseases**

Hirohisa Takano

Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies

**要約**

近年のアレルギー疾患の増加・増悪には遺伝要因よりも環境要因の変化が重要と考えられている。また、居住環境、衛生環境、食環境、水・土壌・大気環境等、多くの環境の変化に化学物質の増加という背景がある。我々は、環境化学物質が実験的に種々のアレルギー疾患を増悪しうることを明らかにしてきた。たとえば、粒子と多数の化学物質の集合体であるディーゼル排気微粒子はアレルギー性気管支喘息を増悪する。この増悪には化学物質成分が重要である。また、プラスチックの可塑剤として汎用されているフタル酸ジエチルヘキシルは、アトピー性皮膚炎を増悪する。これらの増悪メカニズムにはTh2へのシフトが重要な役割を演じていると考えられる。今後、アレルギー疾患を制圧するためには、環境化学物質に対する対策も考慮すべきと考えられる。

《キーワード》環境化学物質、アレルギー疾患、ディーゼル排気微粒子

**Abstract**

Changes in environmental factors, rather than those in genetic factors, are thought to be responsible for the recent increase in allergic diseases. An increase in environmental chemicals can be involved in the recent changes in the environment. We have reported that diesel exhaust particles (DEP) can enhance allergic asthma. Organic chemicals in DEP predominantly enhance allergic inflammation. Furthermore, di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as a plasticizer also enhances allergic inflammation. Evaluation of the enhancing effects of environmental chemicals on allergic diseases should be important for the remedy of allergic diseases.

《Key words》Environmental chemicals, allergic diseases, diesel exhaust particles

別刷請求宛先：高野裕久

〒305-8506 つくば市小野川16-2 独立行政法人 国立環境研究所 環境健康研究領域

Reprint Requests to Hirohisa Takano, Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies, 16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8506 Japan

## I. はじめに

アトピー性皮膚炎、花粉症、気管支喘息などのアレルギー疾患が若年者、先進国、都市部を中心に激増し、人類の健康や社会経済に大きな損失をもたらしている。このため、アレルギー疾患の増加・増悪要因を解明し、適切な対策を講ずることが急がれている。

一般に、疾患の発現、増加、増悪をもたらす二大要因として、遺伝因子と環境因子が列挙される。遺伝因子は我々の遺伝子により規定される要因であり、種々の遺伝形式により遺伝因子単独でもある種の疾患は惹起される。一方、アレルギー疾患等の common diseases に悩む多くの人々には、遺伝子の顕著な異常はまず認められない。しかし、ある疾患になりやすい個人とそうでない個人が存在することは臨床的にもしばしば経験され、その理由を説明する事象のひとつとして一塩基多形 (single nucleotide polymorphism: SNP) の概念等があげられている。これは、遺伝子を構成する莫大な数の核酸のわずかひとつが変異することにより、ある疾患に対するかかりやすさ (高感受性) が規定され、その上に種々の外的要因が加わることにより疾患が発症、増悪するという考え方である。この発症や増悪の誘因となる外的要因が環境因子といえることができる。

## II. アレルギー疾患の増加・増悪に関わる環境因子

近年急速に増加した、あるいは、増加している疾患の急増要因を考えてみると、我々の遺伝子が急速に、かつ、多くの人々に共通して変異をきたすということは考えにくい。一方、われわれを取り巻く環境に関しては、それが急速に、かつ、大きく変化している。そのため、アレルギー疾患の急増原因としては、遺伝因子の変化より環境因子の急変が重要であるものと一般に考えられている。そして、アレルギー疾患の急増に関わりうる環境因子としては、以下のようなものが挙げられている。

### 1. 居住環境の変化

最近の家屋は、アルミサッシの使用やコンクリー

ト住宅化、気密化工法の導入等により、居住環境は密閉化されてきている。また、空調の使用により室温が定常化され、ダニの繁殖に適した温度条件が経年的に生じやすくなっている。これらの諸条件によりダニに関連するアレルゲンが増加し、アレルギー疾患が増加している可能性があるという考えもある。一方、木材、建材の防腐や防虫を企図した種々の化学物質の使用や、壁紙、塗料、接着剤、パーティクルボード等インテリア製品や一般家電製品、各種事務設備・機器にも多くの化学物質が使用されるようになり、これらの環境化学物質への曝露機会の増加も危惧されている。

### 2. 食環境の変化

流通が飛躍的に向上し、食生活の多様化も急速に進んでいる。かつてない食材をわれわれが食する機会も増加している。新たな食材に含まれる成分は新たなアレルゲンとなる可能性を否定できない。しかし、現在急増しているアレルギー疾患患者さんの多くは、ダニ、スギ花粉、卵、牛乳、小麦、等の昔から存在するアレルゲンに対し特異的な反応を示している場合が多く、新たなアレルゲンの遭遇がアレルギー疾患を急増させているとは必ずしも考えられない。一方、食生活の欧米化がアレルギー疾患増加の一因とも考えられている。肉食の増加と魚食の低下がその代表であろう。そして、もう一つの変化として、食物やその容器に対する添加物 (化学物質) の使用が挙げられている。食品の劣化、腐食や食中毒の防止のための防腐剤、酸化を防止するための抗酸化剤、色合いを引き立たせるための着色剤等、様々な化学物質が食品に使用されている。さらに、食品原材料の効率的な生育・飼育のために、植物に対する農薬や除草剤、動物に対する抗生物質やホルモン製剤も使用される場合が指摘されている。また、利便性や経済性のためにディスプレイの食器や容器がしばしば使用されるが、この原材料であるプラスチックやビニールを形成するためには可塑剤としていくつかの化学物質が使用されており、この溶出による曝露を我々は受ける可能性がある。特に、脂溶性の高い可塑材は、食品に含まれる脂肪分に溶出し、容易に経口的に曝露される可能性が

ある。また、自然界における捕食ピラミッドの上位にある大型魚類等には、有機スズ、水銀やダイオキシン等、水質あるいは底質の汚染物質が濃縮して存在する可能性もあるため、われわれは食物等を介して、これらの環境化学物質を経口的に摂取している可能性がある。

### 3. 衛生環境の変化

寄生虫疾患や細菌感染症の減少も、アレルギー疾患増加の一因と考えられている。しかし、近年、寄生虫疾患の罹患が、逆に、他のアレルギーによるアレルギー疾患を増悪したという報告もなされ、結論は出ていない。一方、細菌感染症の減少とアレルギー疾患の増加の関連に関しては、以下のような考え方が代表的である。多くのアレルギー疾患は、一般に、Th2細胞というリンパ球が中心的役割を演じている病態である。一方、過去に多数みられた感染症の代表的存在である結核等では、Th1リンパ球（Th2リンパ球としばしば拮抗する）が主役を演じている場合が多い。これらの感染症が減少したため、Th1が減弱し、Th2細胞が相対的に有意になり、アレルギー反応や疾患が発症・増悪しやすくなったという考え方である。しかし、これについても、結核等の感染症は必ずしも減少していないこと、感染症によりアレルギーが逆に増悪されるケースなどもあることから、議論が残っている。そして、もう一つの重要な変容は、抗生物質、抗菌性化学物質等の化学物質の使用であろう。われわれは抗菌的化学物質の曝露を生活の中で受けている可能性がある。

### 4. 水・大気・土壌環境の変化

水・大気・土壌環境等、狭義の環境因子の変化（いわゆる環境汚染）がアレルギー疾患の増加、増悪に関与するという考え方やその論拠も多い。たとえば、疫学的にも、浮遊粒子状物質による大気汚染が気管支喘息やアレルギー症状の増悪と正相関を示すという報告は多い。われわれは、都市における浮遊粒子状物質の代表であるディーゼル排気微粒子（diesel exhaust particles: DEP）やディーゼル排気（diesel exhaust: DE）がアレルギー性気管支喘息を増悪させることをこれまでに明らかにしてきた。

## III. ディーゼル排気微粒子とその化学物質によるアレルギー性気管支喘息の増悪

DEP や DE はアレルギーによる好酸球性気道炎症、粘液産生増加、気道反応性亢進、アレルギー特異的抗体産生というアレルギー性気管支喘息の諸病態をさらに増悪する<sup>1)</sup>。また、DEP は、アレルギーの存在下で多種のサイトカインの局所発現を増強するが、中でも Th2リンパ球由来の interleukin (IL)-5 の発現を加速することによりアレルギー性気管支喘息を悪化しているものと考えることができた。我々の実験モデルでは、IL-5 により誘導、活性化された好酸球が、IL-4 や IL-2 という他のサイトカインにより産生へと導かれた抗体やその他の炎症性分子の刺激により脱顆粒し、顆粒に含まれる酵素等の活性物質により気道の傷害や粘液産生細胞の増生などが引き起こされるといふアレルギー性気管支喘息増悪のシナリオも推測された。

さて、DE の組成は、粒子成分とガス成分の二種類に大別される。ガス成分には、炭化水素 (C1-C10) とその誘導体、アルデヒド、ケトン、ギ酸、アセチレン、ジカルボニル、飽和脂肪酸、アルカン、アルケン、芳香族酸、メタン、メタノール、トルエン、ベンゼン、キノン、ハロゲン化物、スルホン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、一酸化窒素、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素、二酸化炭素、水分等が含まれる。粒子成分 (DEP) は、元素状炭素を核として持つことが多いが、沸点の高い炭化水素からなることもある。一般に、核の周囲や内部に、分子量の大きな炭化水素 (C14-C35) とその誘導体、多環芳香族炭化水素、スルホン酸塩、ケトン、アルコール、飽和脂肪酸、シクロアルカン、芳香族酸、キノン、硝酸塩、硫酸塩、金属等の非常に多くの物質が存在する (図1)。すなわち、「DEP は、粒子と莫大な数の化学物質の集合体である。」ということも可能であり、ここでも化学物質というキーワードがアレルギーの増悪と関連して出現していることに気付かされる。そこで、DEP のアレルギー増悪成分につき、環境化学物質に注目して検討を進めると、アレルギー性気管支喘息を増悪させる DEP の主たる構成成分

分は、DEPに含まれる脂溶性化学物質（群）であり、脂溶性化学物質を抽出後の残渣粒子と脂溶性化学物質群が共存することによりアレルギー性炎症は相乗的に増悪することが明らかになった<sup>2)</sup>。

また、アレルギー性気管支喘息の増悪メカニズムとしては、好酸球を活性化するサイトカインであるIL-5と好酸球を遊走させるケモカインであるeotaxinの肺における発現増強が非常に重要な役



図1 デーゼル排気の構成

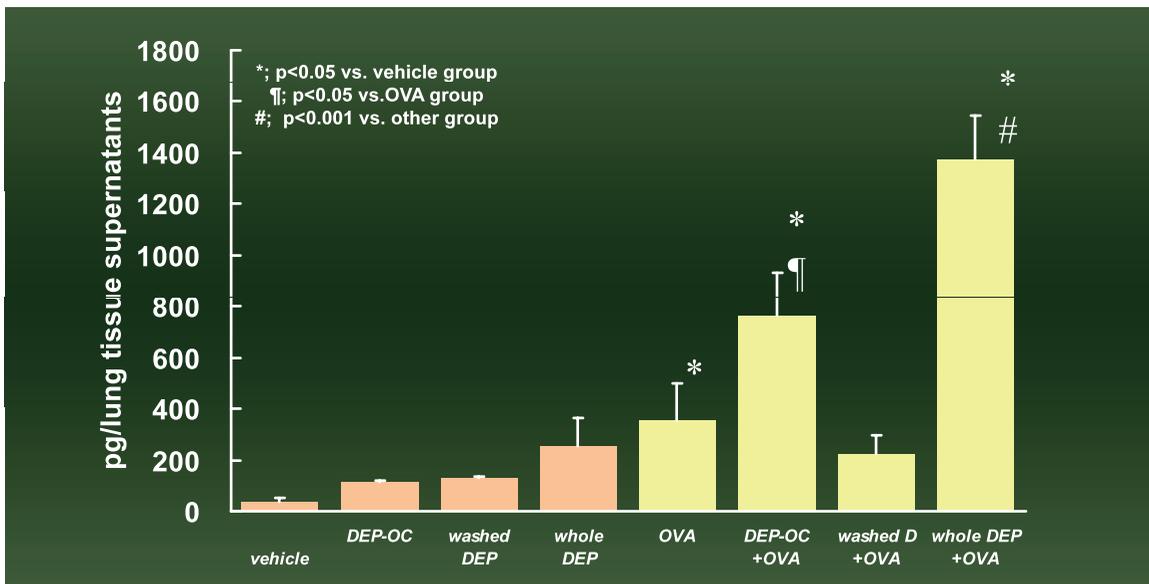


図2 好酸球遊走因子の発現

割を演じていた(図2)。また、粘液産生細胞の増加効果を持つIL-13の発現増強、単核球や好中球の遊走効果を持つMCP-1やMIP-1 $\alpha$ の発現亢進も重要な役割を演じていると考えられた。

さらに、DEPに含有される環境化学物質である9,10-フェナントラキノンの経気道曝露が、アレルギー特異的IgE抗体およびIgG抗体の産生を増強することも明らかになった<sup>3)</sup>。また、同じくDEPに含有される環境化学物質である1,2-ナフトキノンの経気道曝露も、アレルギー性気道炎症と粘液産生細胞の増加を有意かつ濃度依存性に増悪し、1,2-ナフトキノンのアレルギー性気管支喘息増悪影響は、9,10-フェナントラキノンの比較すると、より大きいものであることが示された<sup>4)</sup>。

#### IV. 環境化学物質によるアレルギー疾患の増悪

環境化学物質の曝露経路には、経気道曝露、経口曝露、経皮曝露が存在する。一方、アレルギー

疾患には、気管支喘息を代表とする気道炎症以外の疾患も含まれる。次に、我々は、全身的に摂取(経口曝露)される環境化学物質が、若年者を中心に激増しているアトピー性皮膚炎に及ぼす影響に注目した。ここでは、プラスチックの可塑剤として汎用され、ヒト臍帯でも検出されているフタル酸ジエチルヘキシルの例を示す。ダニアレルギーをアトピー体質を有するマウスの耳介皮内に投与することにより誘導した皮膚炎モデルに対し、フタル酸ジエチルヘキシル(4.8、24、120、600  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )を全身投与し検討を行ったところ、皮膚炎の重症度は、フタル酸ジエチルヘキシルの低用量曝露(24もしくは120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )で増悪した<sup>5)</sup>(図3)。逆に、高用量曝露では増悪影響は目立たなくなった。肉眼所見は好酸球の浸潤や肥満細胞の脱顆粒と非常によく相関していた(図4)。このような量-反応関係(inverted U shape)は環境ホルモン作用でもしばしば観察される現象であることから、フタル酸ジエチルヘキシルのアレルギー増悪作用は環境ホルモン作用と

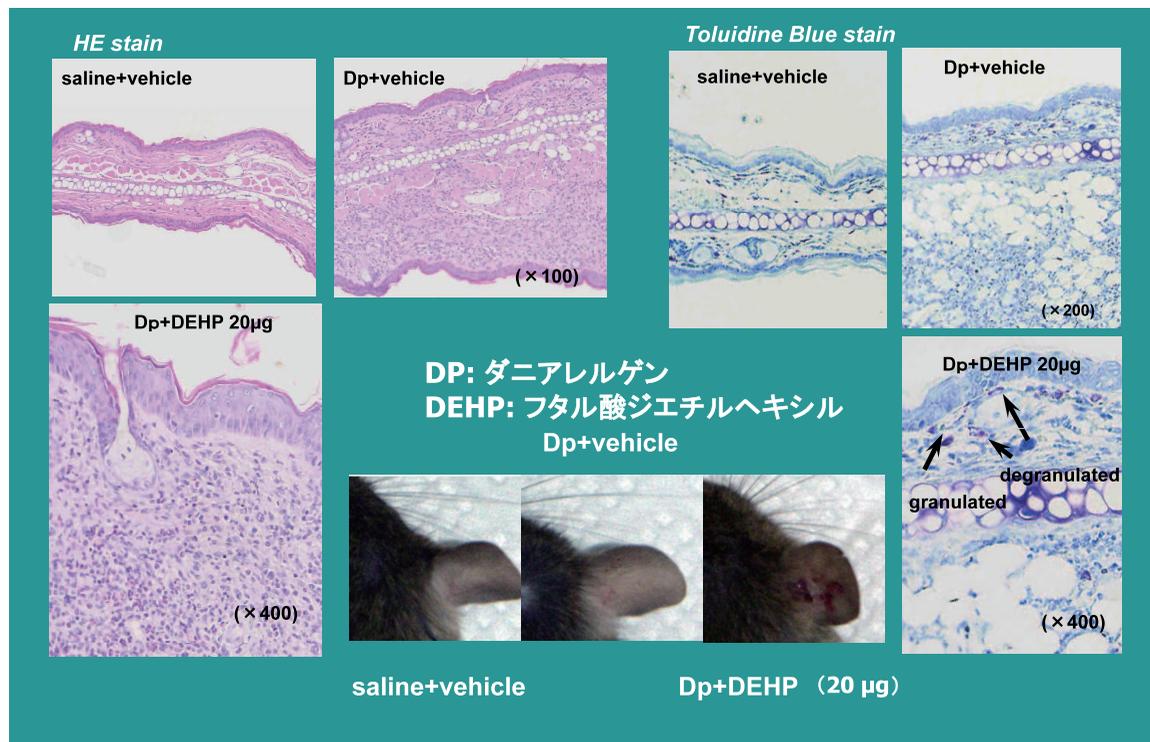


図3 フタル酸ジエチルヘキシルはアトピー性皮膚炎を増悪する

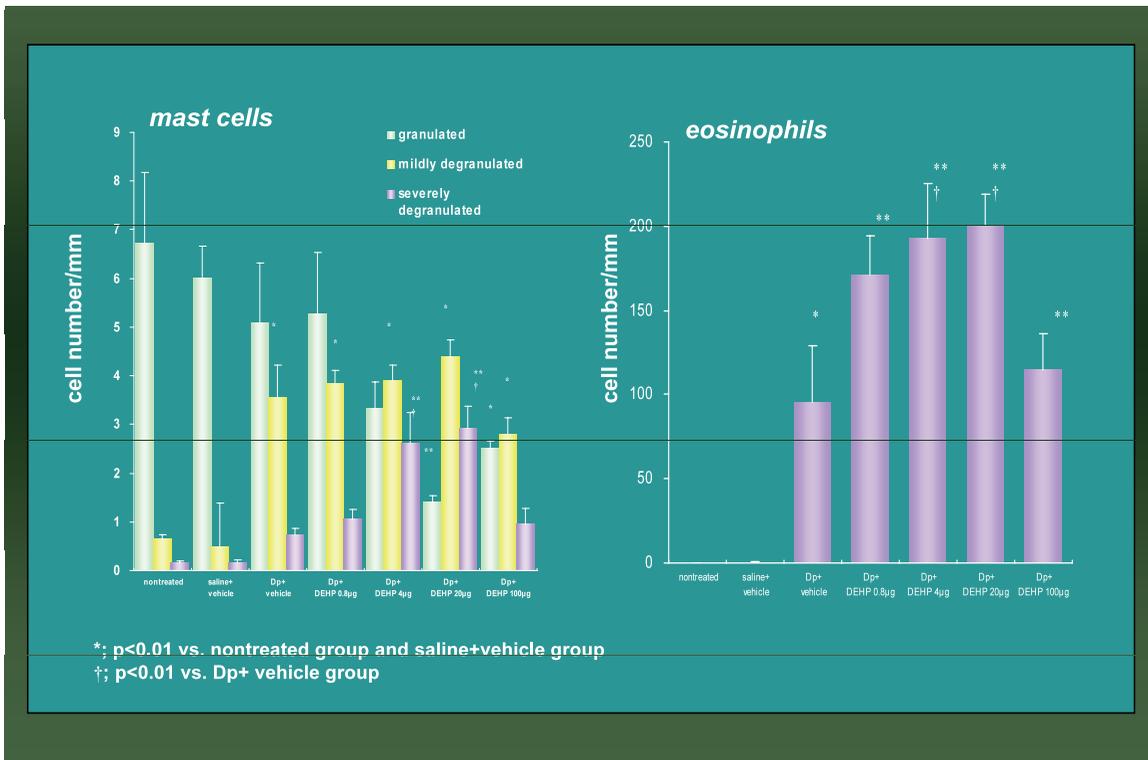


図4 フタル酸ジエチルヘキシルはアトピー性皮膚炎の病理組織学的変化も増悪する

類似したメカニズムを介している可能性が示唆された。また、フタル酸ジエチルヘキシルによるアレルギー性炎症の増悪に関わるメカニズムとして、IL-5や eotaxin 等の皮膚における発現が重要と考えられた。なお、本実験でアトピー性皮膚炎を増悪させたフタル酸ジエチルヘキシルの曝露量は、肝臓に病理学的変化をもたらす量に比較し、かなり少ない量であるということは特筆すべき知見といえる。なお、フタル酸ジエチルヘキシル曝露とアレルギーの有意な関連は、疫学的にも報告されている。我々は、このアトピー性皮膚炎モデルを用いて、種々の環境化学物質のアレルギー増悪影響を評価しつつある。

#### V. アレルギー増悪影響の簡易スクリーニング手法の開発

環境化学物質は日々刻々と増加しているため、これらのアレルギー増悪作用を簡易かつ迅速に評価することが重要である。アトピー性皮膚炎を用

いた *in vivo* における評価は、実際の病態増悪をエンドポイントにしているという利点を持つが、約3-4週の評価期間を必要とし、対象とできる化学物質数も限られている。そこで、われわれは、より簡易かつ迅速なスクリーニング手法の開発を試みている。ここでは、培養細胞系を用いた簡易スクリーニング手法の開発について簡単に紹介する。免疫・アレルギー反応や疾患に深く関わる樹状細胞、脾細胞の単独、あるいは、複合培養系を用い、*in vivo* でのアレルギー増悪作用をよく反映する *in vitro* スクリーニング手法の開発が可能か否か検討し、その簡便性、普及性を含め、総合的に有用性を検討している。具体的には、NC/Nga マウスより、骨髄由来樹状細胞、脾細胞、脾臓由来 T 細胞等を採取し対象として用いた。抗原提示細胞については MHC class II, CD80, CD86, CD11c, DEC205等の発現、T 細胞については TCR, CD3, CD28, IL-4R 等の発現、また、サイトカイン・ケモカインの産生を環境化

学物質の存在下、非存在下で比較検討したところ、総じて、樹状細胞における CD86 の発現増加、脾細胞における TCR の発現および IL-4 産生、抗原刺激による細胞増殖の増強は、*in vivo* におけるアレルギー増悪影響をよく反映し、*in vitro* スクリーニング系、及び、指標として非常に有用であると考えられた。

## VI. おわりに

疫学的にも実験的にも環境化学物質がアレルギー疾患を増悪させる可能性は十分に存在する。我々は、現在、ダニアレルゲン誘発アトピー性皮膚炎モデルを「*in vivo* スクリーニングモデル」として用い、短期間で環境化学物質のアレルギー増悪影響を評価する試みを進めている。また、より多くの環境化学物質のアレルギー増悪影響を簡易かつ短期に評価するために、免疫担当細胞（群）を用いた「*in vitro* スクリーニングモデル」の開発をめざし、研究を進めている。

## 文献

- 1) Takano H, Yoshikawa T, et al: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 36-42, 1997
- 2) Yanagisawa R, Takano H, et al: Components of diesel exhaust particles differentially affect Th1/Th2 response in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 36: 386-395, 2006
- 3) Hiyoshi K, Takano H, et al: Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 35: 1243-1248, 2005
- 4) Inoue K, Takano H, et al: Naphthoquinone enhances antigen-related airway inflammation in mice. *Eur Respir J* 29: 259-267, 2007
- 5) Takano H, Yanagisawa R, et al: Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Environ Health Persp* 114: 1266-1269, 2006