

環境学、医学の両方向からアレルギーの制圧・撲滅をめざす総合的、系統的研究

Comprehensive and systematic study for control/eradication of allergic diseases via environmental and medical approaches

課題番号：16H06308

高野 裕久 (Takano, Hirohisa)

京都大学・大学院地球環境学堂・教授



研究の概要（4行以内）

環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの本質・根源を、生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で明らかにし、アレルギーの医学的制圧・対策に役立っています。一方、環境中のアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、環境学的制圧・対策に役立っています。以上により、今や新国民病ともいえるアレルギーを、医学、環境学の両方向から、総合的に制圧することに貢献します。

研究分野：環境学

キーワード：アレルギー・喘息、環境、衛生、社会医学、免疫

1. 研究開始当初の背景

アレルギー（気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等）が激増し、その一因として環境汚染の果たす役割が注目されています。我々は、大気中微小粒子（PM_{2.5}）の代表であるディーゼル排気微粒子（DEP）、プラスチック可塑剤等の化学物質など、多数の環境汚染物質がアレルギーを悪化させることを報告し、そのメカニズムの一部を解明してきました。環境汚染が広く蔓延する現代社会において、アレルギーを制圧するためには、医学的対策のみならず、環境汚染物質対策（環境学的対策）が不可欠となっています。

2. 研究の目的

環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの本質・根源を、*in vivo*、*ex vivo*、*in vitro* の系統的研究により生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で明らかにします。これにより、現実的・日常的な（環境汚染物質とアレルゲンの）複合曝露の下に治療の標的となる分子を同定し、アレルギーの医学的制圧・対策に役立っています。

一方、身の回りの環境汚染物質の影響評価を実践することにより、生活環境中のアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、その環境学的制圧・対策に役立っています。

以上により、今や国民の数分の一が苦しむア

レルギーを、医学、環境学の両方向から、総合的に制圧することに貢献します（下図）。



3. 研究の方法

個体、臓器・システム、細胞レベルの系統的研究により、環境汚染物質によるアレルギー（喘息、アトピー性皮膚炎等）悪化メカニズムを解析します。特に、生体・免疫応答の源流に位置する上皮細胞や抗原提示細胞、種々の免疫細胞に注目し、悪化の鍵を握る細胞や細胞間相互作用と、それらで重要な役割を演ずる細胞内や表面の分子、液性因子を同定します。アレルギー病変の局所だけでなく、脳や骨髄における変化も解析します。

一方、同定した細胞や分子を用いた簡易影響評価系によりスクリーニングした物質について、疾患モデルで悪化作用の存在を確認してゆく「アレルギー悪化影響評価システム」

を構築します。これにより環境中のアレルギー悪化要因や物質を同定します。

4. これまでの成果

まず、環境汚染物質によるアレルギー悪化の鍵を握る分子を同定し、創薬の新たな標的として**医学的対策**を提案することをめざしました。

粒子と多種の化学物質の複合体ともいえるDEPを経気道曝露すると、過去の報告同様、アレルギー性気管支喘息は悪化しました。この時、生体・免疫応答の下流では、アレルゲン特異的なIgEやIgG抗体が一層上昇しました。生体・免疫応答を上流に遡り検討すると、肺において、Th2というリンパ球に関連する分子であるインターロイキン(IL)-4、IL-5およびIL-13、エオタキシンというたんぱく質をはじめ、その他数種類の分子が悪化の鍵を握っていることが示唆されました。さらに、細胞の発生・分化を源流に遡り、種々の細胞の源である骨髄における変化を検討したところ、骨髄を構成する細胞やその分子のバランスがかく乱されることが、アレルギー悪化の鍵を握っていることも示唆されました。

また、樹脂原料の代表であるビスフェノールA(BPA)や近年使用が増加しているリン系難燃剤であるリン酸トリス(2-ブトキシエチル:TBEPE)についても、その経口曝露がアレルギー性気管支喘息に及ぼす影響を検討しました。これらの物質は、経口的に曝露された時でさえも、好酸球性気道炎症、抗体産生等、アレルゲンによる気管支喘息の諸病態を悪化させることがわかりました。生体・免疫応答の上流では、リンパ節における免疫担当細胞の活性化が顕著となり、骨髄では、細胞の数や形態、細胞を遊走させる因子の存在状況等、骨髄環境が変化することによりアレルギーが悪化している可能性が示されました。

環境汚染物質とアレルギーが中枢神経系に及ぼす複合的な影響にも注目し、BPAとアレルゲンが脳に及ぼす影響について検討を進めました。この結果、脳神経の免疫や炎症反応に関与するいくつかの分子の発現が脳の重要な部分で上昇し、環境汚染とアレルギーが中枢神経系にも複合的な影響をおよぼしている可能性が示されました。

アトピー性皮膚炎についても、臭素系難燃剤によるアレルギー悪化のメカニズムを提示し、現在、可塑剤の代表であるフタル酸エステル類を対象に、生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの本質的・根源的な解明を進めているところです。

一方、身の回りのアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、その**環境学的対策**を提案することをめざしました。

我々は、多くの環境汚染物質について、

【アレルギー悪化の鍵を握ると思われる分子】の*in vivo*と*in vitro*における結果の相関を検討し、抗原提示細胞の特定の分子、脾細胞・リンパ球の特定の分子や増殖、上皮細胞の特定の分子が、*in vivo*(疾患モデル)におけるアレルギー悪化作用と相関性が高く、簡易*in vitro*影響評価に有用であることを既に示しています。本計画では、これらの有用性を再確認しつつ、複数の環境汚染物質、消費者製品(ナノ粒子や種々の環境化学物質を含有する洗剤、柔軟剤、洗髪剤、消臭・芳香剤、制汗剤等)の影響評価を進めました。

環境汚染物質の代表として、身の回りに広く存在し、代表的な大気環境中の有機汚染物質である多環芳香族化合物を対象としたところ、約30種の対象のうちの3物質が、上皮細胞の特定の分子を増加させることがわかりました。消費者製品としては、調査したうちの数種類が、上皮細胞あるいは抗原提示細胞の特定の分子を増加させることも示されました。

5. 今後の計画

対象とする環境汚染物質をさらに増やし、アレルギー治療の標的となる分子を同定することで、**アレルギーの医学的制圧に貢献**します。特に、環境汚染物質によるアレルギー悪化の根源が骨髄にあるという仮説を検証していきたいと考えています。一方、より多くの環境汚染物質や消費者製品、環境サンプルを対象に簡易*in vitro*影響評価を実施し、疑わしいものについて*in vivo*の疾患モデルで悪化作用を確認することで、生活環境中のアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、その削減対策等を介して**アレルギーの環境学的制圧に貢献**したいと考えています。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1. Tanaka M, Inoue K, Shimada A, Takano H: Physiological effects of brominated flame retardants on NC/Nga mice. Immunopharmacology and immunotoxicology 40(1):1-5, 2018.
2. Takano H, Inoue K: Environmental pollution and allergies. Journal of Toxicologic Pathology 30(3): 193-197, 2017.

7. ホームページ等

1. アカデミックデイ 2018: なぜ、アレルギーは増えているの?
http://research.kyoto-u.ac.jp/academic-day/2018/hirohisa_takano/
2. 環境衛生学講座ホームページ
http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/index.html