

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月13日現在

機関番号：27501

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22241011

研究課題名：黄砂の呼吸器疾患への影響調査と遺伝子解析によるアレルギーの増悪・感受性要因の解明

研究課題名：Effects of Asian sand dust on airway diseases and genetic susceptibility factors for exacerbation of allergic diseases

研究代表者

市瀬 孝道（ICHINOSE TAKAMICHI）

大分県立看護科学大学・看護学部・教授

研究者番号：50124334

研究成果の概要（和文）：

本研究では、黄砂がスギ花粉症、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の病態を炎症性メディエータの発現を伴って増悪させることを動物実験で実証した。また黄砂が炎症誘導にあずかる転写因や遺伝子群の発現を変化させることを明らかにした。黄砂の継続的な曝露では、黄砂は一旦アレルギー気道炎症を悪化させるが、曝露の長期化につれて TGF- β 誘導による免疫寛容が起こり、アレルギー気道炎症が減弱化することが分かった。調査研究では、黄砂飛来時に花粉症を持った人、あるいは持たない人の眼、鼻、咽頭等に影響が見られた。慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者では黄砂日と呼吸機能や症状の変化との間に関連性が見られなかった。黄砂日における来院患者には鼻炎や花粉症患者が多く、続いて気管支喘息患者で、主訴は咳が最も多く半数を超えていた。以上の結果から、黄砂はアレルギー疾患を増悪する環境要因であることが判明した。

研究成果の概要（英文）：

This study demonstrated that Asian sand dust aggravated allergic airway inflammation, Japanese cedar pollinosis and atopic dermatitis along with the expression of pro-inflammatory mediators in experimental animal studies. Moreover, ASD caused the changes of inflammatory transcription factors and genetic susceptibility factors for exacerbation of allergic diseases. ASD aggravates allergic airway inflammation along with fibrous thickening of the subepithelial layer in the airway, whereas long-term sensitization attenuates these changes, suggesting that long-term sensitization may cause immune tolerance mediated by TGF- β . In epidemiology study, ASD event aggravated nasal, eye and pharyngeal symptoms in young adults with and without allergic rhinitis. As for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the relation with ASD was not observed. Also ASD event caused an increase of clinic visits for allergic rhinitis, Japanese cedar pollinosis and asthma. These results suggest ASD is an environmental agent which aggravates allergic diseases including Japanese cedar pollinosis and asthma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	12,900,000	3,870,000	16,770,000
2011年度	12,900,000	3,870,000	16,770,000
2012年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
総計	36,800,000	11,040,000	47,840,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・健康影響評価

キーワード：黄砂・花粉症・喘息・呼吸器疾患患者調査・アトピー性皮膚炎・免疫、アレルギー・遺伝子解析・マウスモデル

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書**1. 研究開始当初の背景**

中国内陸部・モンゴルを発生源とする黄砂現象は、今や東アジア一帯の経済・産業・農業・健康面で国境をまたぐ環境問題となっている。申請者らが行った黄砂の健康調査では、健康人よりもアレルギー疾患を持つ対象者に影響があることが分かり、益々黄砂の健康影響を解明する必要性が高まった。

そこで本研究では、花粉症や呼吸器疾患患者を中心に黄砂の影響調査を行う。これに併せて動物実験では花粉症や喘息、アトピー性皮膚炎をもつ動物に対して黄砂の影響を調べ、さらに気道のリモデリング（喘息の慢性化・難治化）の面から影響を調べる。またアレルギー疾患の増悪と感受性要因を明らかにするために、炎症を誘導する各種転写因子を調べるとともに、SNPs（一塩基多型：体質や病気のかかりやすさの個人差）を検出し、症例対照相関解析（ヒトゲノム DNA 解析）を行う。これらによって黄砂のヒトへの影響を評価する。

2. 研究の目的**2-1) 黄砂のサンプリングと成分分析：**

動物実験と細胞培養実験に用いるための黄砂をサンプリングする。また動物実験と細胞培養実験の影響評価のために黄砂の成分分析を行うことを目的とした。

2-2) 風送黄砂がスギ花粉症に与える影響：黄砂飛来時にスギ花粉症が悪化することが報告されている。そこで本研究では、マウスを用いてスギ花粉症を発症させ、そこに風送黄砂を曝露して、スギ花粉症の病態が悪化するかどうかを調べた。

2-3) アレルゲンで事前感作したマウスの気管支喘息病態に対する黄砂の影響：

黄砂は健康な人よりもアレルギー疾患（気管支喘息や花粉症）を持った人において強く影響を及ぼすことが報告されている。そこで、事前にアレルゲンで感作して喘息病態を発症させたマウスに黄砂を曝露し、喘息病態が悪化するかどうかを明らかにすることを目的とした。

2-4) 黄砂の長期曝露による気管支喘息病態における気道リモデリングへの影響：

喘息患者において難治性の気管支喘息（気道のリモデリング：不可逆的気道障害）が問題となっている。本研究では、黄砂の長期曝露が気道のリモデリングを誘導するかどうかを明らかにすることを目的とする。

2-5) 黄砂の免疫担当細胞への影響（転写因子への影響）：黄砂による肺の炎症や気管支喘息等のアレルギー疾患への影響が報告されている。そこで炎症やアレルギー反応に

関わる免疫担当細胞への黄砂の影響を検討した。

2-6) 遺伝子解析による黄砂のアレルギーの増悪・感受性要因の解明：近年、呼吸器疾患、アレルギー疾患の環境要因として黄砂が注目されている。本研究は気道上皮において、黄砂により誘導される遺伝子群を同定し、黄砂による呼吸器・アレルギー疾患の増悪の病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。近年、網羅的遺伝子発現解析を用いて病態のメカニズムの解明が急速に進んでいる。我々は黄砂の気道上皮細胞に対する作用を解明するため、マイクロアレイの手法を用いて発現解析を行なった。

2-7) アトピー性皮膚炎に対する黄砂の影響：黄砂飛来時にアトピー性皮膚炎の悪化が疫学調査によって報告されている。研究ではダニ抗原および黄砂を用いて NC/Nga マウスにアトピー性皮膚炎症状を誘発し、黄砂がアトピー性皮膚炎症状に関与するかについての検討を行った。

2-8) 2010・2011 年の北九州市における黄砂が健康に及ぼす影響の疫学調査：黄砂飛来時に健康な人でも眼、鼻、呼吸器系に異常を感じる人が多い。そこで、本研究では通常の健康な人を対象に、黄砂飛来による鼻、眼、咽喉頭・下気道症状の影響を調査した。

2-9) 黄砂の健康に及ぼす調査（慢性閉塞性肺疾患（COPD）に及ぼす影響）：黄砂現象時に COPD 急性増悪による受診や入院が増加したという報告が散見されるが、黄砂現象が COPD 患者の症状や呼吸機能に及ぼす影響を詳細に検討した臨床研究はこれまでに報告がない。本研究では黄砂現象が COPD の症状及び呼吸機能に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

2-10) 福岡市の呼吸器系内科を受診した新患者の黄砂の影響調査：2008 年の 9 月～12 月に受診した新患者で初診問診時に 520 例中 5 名（18.3%）が黄砂の影響を受けているとの回答があった。そこで、引き続き当院を受診した新患者の黄砂飛来時の影響を調査することを目的とした。

3. 研究の方法**3-1) 黄砂のサンプリングと成分分析：**

研究期間の 3 年間を通じて、ライダー等の黄砂飛来情報によって、黄砂飛来時（2011 年 5 月 1～3 日、5 月 12～14 日）にハオボリュームアンダーセン・エアースンプラー（テフロンフィルター 4 段）を用いて、粒径別に黄砂を採取した。採取した黄砂は粒径分布を

調べ、黄砂のアニオン・カチオン、ミネラル成分 (SiO₂, AlO₃, FeO₃ 他)、微生物由来の成分として、β-glucan, グラム陰性菌の成分のリポポリサッカライド (LPS)、化石燃料由来の非水溶性成分の多環芳香族炭化水素 (PAHs) を測定した。主にこれらの日本に飛来黄砂を動物実験や細胞培養実験にもちいた。また国立環境研究所より黄砂発生地から採取、粒径を飛来黄砂と同レベルにしたスタンダード黄砂も実験に用いた。

3-2) 風送黄砂がスギ花粉症に与える影響：動物は BALB/c 雌マウスを用いた。スギ花粉抗原は Cryj1 を用い、黄砂は飛来黄砂を用いた。対照群、黄砂 2μg 群、黄砂 10μg 群、Cryj1 群、Cryj1+黄砂 2μg 群、Cryj1+黄砂 10μg 群の計 6 群とした。Cryj1 の投与量はマウス 1 匹あたり 4μg とした。先ず水酸化アルミニウム 1.5mg+Cryj1 5μg を頸部皮下に 1 週間毎に 2 回投与しスギ花粉に初期感作させた後、Cryj1 を 1 週間毎に 4 回点鼻しスギ花粉症を誘導させた。5 週目からは 1 日 1 回、6 日間連続点鼻し、最終点鼻 5 時間後にマウスを屠殺した。8 匹のマウスから鼻腔洗浄液 (NCLF) を採取し、各炎症細胞数とマクロファージ数、サイトカイン、ケモカインを測定した。6 匹のマウスから鼻の病理標本を作製し PAS 染色・HE 染色を行い、鼻粘膜上皮の粘液産生細胞や好酸球を観察した。

3-3) アレルゲンで事前感作したマウスの気管支喘息病態に対する黄砂の影響：1 回当たりのアレルゲン：卵白アルブミン (OVA) 投与量は 3 μg/body、風送黄砂 (ASD) は 0.2mg/body とした。実験群は、生理食塩水のみを 4 回投与した対照群、生理食塩水を 3 回投与し 4 回目に ASD を投与した ASD 1 回群、OVA のみを 4 回投与した OVA 4 回群、OVA を 4 回投与し、その OVA の 4 回目の投与 1 日前に ASD を投与した OVA4 回+ASD 1 日前群、OVA4 回目の投与時に OVA と ASD を同時に投与した OVA4 回+ASD 同時群、OVA の 4 回目の投与 1 日後に ASD を投与した OVA4 回+ASD 1 日後群の計 6 群とした。これらを生理食塩水に懸濁し、2 週間間隔で気管内投与した。最終投与 1 日後にマウスを屠殺した。8 匹のマウスから肺洗浄液 (BALF) を採取し、各炎症細胞数とマクロファージ数、サイトカイン、ケモカインを測定した。また肺の病理標本を作製し PAS 染色・HE 染色を行い、気道上皮の粘液産生細胞や気道粘膜下の好酸球を観察した。

3-4) 黄砂の長期曝露による気管支喘息病態における気道リモデリングへの影響：1 回当たりの卵白アルブミン (OVA) 投与量は 1 μg/body、風送黄砂 (ASD) は 0.1mg/body とした。実験群は、生理食塩水のみを投与した対照群、ASD 単独群、OVA 単独群、OVA+ASD 群とし、これら 4 回投与群と 8 回投与群 (合計 8 群) と

した。これらを生理食塩水に懸濁して 2 週間間隔で気管内投与した。最終投与 1 日後にマウスを屠殺した。8 匹のマウスから肺洗浄液 (BALF) を採取し、各炎症細胞数とマクロファージ数、サイトカイン、ケモカインを測定した。また肺の病理標本を作製し PAS 染色・HE 染色を行い、気道上皮の粘液産生細胞や気道粘膜下の好酸球を観察した。

3-5) 黄砂の免疫担当細胞への影響 (転写因子への影響)：実験動物には雄性 ICR マウスを用いた。黄砂曝露は、0.1mg の黄砂 (生理食塩水中) を点鼻することで行った。曝露 72 時間後に麻酔下、脾臓を採取した。転写因子 (NF-κB および NFAT) の活性化はそれぞれに特異的なプローブ・抗体を用いた。ゲルシフト法およびウエスタンブロット法により解析した。

3-6) 遺伝子解析による黄砂のアレルギ-の増悪・感受性要因の解明：今回、我々は 2012 年 5 月 1~3 日に発生した大規模黄砂時に産業医科大学にてサンプリングした黄砂を用いた。この黄砂を生理食塩水にて 30 μg/ml 濃度として実験試料とした。対照として、360°C、30 分加熱処理して微生物成分を除去した黄砂、また飛散前の砂漠で採取した砂を用いた。対照群には PBS を使用した。これらをヒト正常気管支上皮細胞 (NHBE, Normal Human Bronchial Epithelial Cells) の培養上清中に添加し、3 時間および 24 時間培養した。細胞より mRNA を抽出後、3' IVT Express kit を用い cDNA を合成し、マイクロアレイ (PrimeView) により遺伝子発現の変動を検討した。

3-7) アトピー性皮膚炎に対する黄砂の影響：Nc/Nga マウスをワセリンのみ (コントロール)、ワセリン+黄砂、ワセリン+加熱黄砂、ダニのみ、ダニ+黄砂、ダニ+加熱黄砂の 6 群各 8 匹、計 48 匹を対象とした。各群のマウスの背部を除毛クリームと剃刀により除毛し、皮膚および耳介にダニ、黄砂の塗布を週 2 回、4 週間行った。皮膚炎スコアは 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目に計測し、28 日目に解剖、採血を行った。

3-8) 2010・2011 年の北九州市における黄砂が健康に及ぼす影響の疫学調査：2010 年、2011 年の黄砂飛来の頻度が高い 2 月~5 月の 4 か月間、通常健康な生活を送っている 19~20 歳の大学生とその家族で 40 歳以上の中高年を対象に、黄砂飛来による鼻、眼、咽喉頭・下気道症状の影響をアレルギー有の A 群となしの B 群に分けて調査した。

3-9) 黄砂の健康に及ぼす調査 (慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に及ぼす影響)：国立病院機構福岡病院を受診している COPD 患者 (40 歳以上) で文書による同意を得られた 10 症例を対象とした。症状日記を COPD 患者に配布し症状を毎日記入。電子ピークフローメ-

ター PIK0-1 及びパルスオキシメーターを貸与し、FEV1 及び SpO2 を毎日測定して記録。症状及び測定値と黄砂現象日との関連を解析した。

3-10) 福岡市の呼吸器系内科を受診した新患者の黄砂の影響調査：当院のリウマチ・膠原病科を除く呼吸器・アレルギー・心療内科を受診した新患者の初診時の問診調査で回答し、カルテ調査が可能であった 2138 症例のうち黄砂の項目に回答した 1568 名について調査した。

4. 研究成果

4-1) 黄砂のサンプリングと成分分析：

2011 年 5 月 1~3 日に採取した黄砂 (ASD1) のミネラル成分量の割合は SiO₂ 71.0%, Al₂O₃ 13.0%, Fe₂O₃ 5.4%, CaO 2.5%, CaCO₃ 3.5%, MgO 3.0%, TiO₂ 0.6%, 5 月 12~14 日に採取した黄砂 (ASD2) のミネラル成分は SiO₂ 51.0%, Al₂O₃ 19.4%, Fe₂O₃ 4.3%, CaO 1.4%, CaCO₃ 5.8%, MgO 3.0%, TiO₂ 0.42% であった。

アニオン・カチオン類では、ASD1 の SO₄²⁻ 9.2 μg/mg、ASD2 の SO₄²⁻ 16 μg/mg、ASD1 の NO₃⁻ は 13 μg/mg、ASD2 の NO₃⁻ は 50 μg/mg であった。ASD1 の LPS は 0.061ng/mg、ASD2 の LPS は 0.355ng/mg であった。代表的な芳香族炭化水素 (PAHs) は、ASD1 の BaP は 439ng/g、ASD2 の BaP は 660ng/g、ASD1 の BkF は 296ng/g、ASD2 の BkF は 455ng/g、また ASD1 の BghiP は 569ng/g、ASD2 の BghiP は 672ng/g、であった。ASD1 と ASD2 の粒径分布では、ASD2 の方が PM_{2.5} サイズの粒子割合が多かった。また、ASD2 の方が黒い煤成分が多かった。これらの成分分析から ASD1 よりも ASD2 の黄砂の方が大気汚染物質で汚れた黄砂であることが判明し、黄砂イベントによって成分が異なることが明らかとなった。

4-2) 風送黄砂がスギ花粉症に与える影響：Cryj1+黄砂 2μg 群の鼻洗浄液 (NCLF) 中の好中球数は、黄砂 2μg 群、Cryj1 単独投与群と比べて有意な増加を示していた。しかし Cryj1+黄砂 10μg 群ではむしろ低下傾向を示していた。Cryj1+黄砂 2μg 群の NCLF 中の好酸球数は、Cryj1 単独群と比べて低下傾向にあり、Cryj1+黄砂 10μg 群ではそれよりさらに低い値を示していた。好酸球の遊走に関与する NCLF 中の Eotaxin 量も NCLF 中の好酸球数の変化と対応していた。一方、鼻の病理学的な観察では、Cryj1+黄砂 2μg 群における鼻粘膜下への好酸球浸潤が他の Cryj1 投与群より著しかった。これらの結果から、スギ花粉症を発症している時期に風送黄砂の曝露を受けると、花粉症の病態がさらに悪化することが明らかとなった。

4-3) アレルゲンで事前感作したマウスの気管支喘息病態に対する黄砂の影響：OVA+ASD 同時群と OVA+ASD 1 日後群の BALF 中の

好酸球数は ASD 単独群や OVA 単独群と比較して有意に増加し、特に OVA+ASD 同時群で著しく増加していた。BALF 中の Th2 サイトカインの IL-13、好酸球遊走・活性化に関与する IL-5 と MCP-3 は OVA+ASD 同時群で著しく増加していた。一方、BALF 中の好中球数は OVA+ASD 同時群や 1 日後群で増加し、好中球遊走・活性化にあずかる KC や MIP-1α 等のケモカインも増加していた。病理学的にもこれらの 2 群の気道粘膜下への好酸球浸潤や気道上皮の粘膜細胞化は顕著であった。以上の結果から、OVA+ASD 1 日後群が示すように喘息病態を有するマウスに黄砂を投与すると喘息病態は悪化するが、OVA と ASD を同時に投与した場合に病態が最も悪化することが判明した。これらの結果は気管支喘息罹患者が黄砂の曝露を受けると喘息病態が悪化することの妥当性を付与するものであると考える。

4-4) 黄砂の長期曝露による気管支喘息病態における気道リモデリングへの影響：

OVA+ASD の 4 回投与群では Th2 サイトカイン IL13、好酸球誘導活性化にあずかる IL-5、Eotaxin や MCP-3 の上昇を伴ってアレルギー性気道炎症が増悪し、気道粘膜下の線維の肥厚が誘導された。OVA+ASD の 4 回投与群では TGF-β1 (抗炎症作用と修復に預かる) の有意な増加に伴って 4 回投与に見られた変化は減弱されていた。8 回投与群の血清中の OVA 特異的-IgG1 と IgE は 4 回投与群よりも低下することはなかった。以上の結果より OVA+ASD4 回投与群ではアレルギー性気道炎症が増悪されるが 8 回投与群ではむしろアレルギー気道炎症抑制される。これは TGF-β1 の誘導による免疫抑制 (免疫寛容) が起こったものと示唆された。従って、OVA+ASD の長期投与は気道のリモデリング (喘息の慢性化・難治化) を起こさない可能性が示された。

4-5) 黄砂の免疫担当細胞への影響 (転写因子への影響)：曝露群の脾臓細胞で対照群に比べ NF-κB および NF-AT の活性化を示すバンドの増強が認められた。この活性化はリン酸化抗体を用いたウエスタンブロット法によっても確認された。これらの結果より、脾臓細胞の T 細胞や樹状細胞、マクロファージなどに存在する NF-κB および NF-AT が活性化されていることが示唆され、末梢組織への影響が観察された。これらの転写因子の活性化が生体内でどのような影響を及ぼすかについては、更なる検討が必要であるが、何らかの 'セカンドヒット' が生体に起きたとき、通常の生体反応よりもより早い、或いは強い (逆もありえる) 反応に繋がるのかもしれない、と現時点では考えている。

4-6) 遺伝子解析による黄砂のアレルギーの増悪・感受性要因の解明：PrimeView の 49,695 遺伝子のうち、上記の 4 条件のうちいづれか 1 つでシグナル強度が >50 を示す遺伝

子が 23,682 遺伝子存在していた。また、そのうちサイトカイン・ケモカインに分類される遺伝子が計 807 遺伝子存在していた。例えば IL-33 は IgE 抗体によらない Th2 気道炎症において重要な役割を果たしているが、IL-33 の受容体である IL1RL1 が黄砂刺激 24 時間後の気管支上皮細胞で非常に強く誘導されていた。このように黄砂刺激により多数の炎症性サイトカイン・ケモカイン遺伝子の発現誘導が認められたが、加熱して微生物成分を失活させた黄砂ではそれらのサイトカイン・ケモカイン遺伝子はほとんど誘導されていなかった。CXCL10 (IP10), CXCL11 などのケモカインやインターフェロンにより誘導される IFIT1, IFIT2, IFITM1 が非常に強く誘導されていたが、いずれも飛散前の砂漠の砂より 2~3 倍強く誘導されていた。今後は他の複数の気管支上皮細胞および鼻粘膜上皮細胞において、同様の誘導が認められるか、mRNA およびタンパクレベルで再現性の検討を行なっていく。

4-7) アトピー性皮膚炎に対する黄砂の影響：臨床症状に関して、ダニ抗原単独群に比べてダニ抗原+黄砂群はアトピー性皮膚炎症状(症状スコア)ならびに総 IgE ともに有意に悪化が認められた ($P < 0.05$)。黄砂単独群ではアトピー性皮膚炎症状の誘発は認められなかった。皮膚の肥満細胞数ではダニ抗原単独群ならびにダニ抗原+黄砂群において皮膚肥満細胞の増加が認められたが、ダニ抗原単独群とダニ抗原+黄砂群の差は認められなかった ($P > 0.05$)。以上の結果から、黄砂単独では皮膚炎症状を起こす可能性は低い、アレルギーとともに曝露された場合には臨床症状が悪化することが示唆された。

4-8) 2010・2011 年の北九州市における黄砂が健康に及ぼす影響の疫学調査：黄砂飛来による鼻、眼、咽喉頭・下気道症状の影響をアレルギー有の A 群となしの B 群に分けて調査した結果、各症状は平均すると軽微だが A 群が B 群より有意に高く経過していた。黄砂飛来後、鼻・眼・咽喉頭症状の平均スコアが有意に上昇し、黄砂の影響が考えられた。2011 年の調査で、A 群の鼻総合症状で個別に見ると全く変化がない例は 16/49 例 (33%)、強く影響を受けた例は 5/49 例 (10%) が見られ、B 群ではそれぞれ 19/48 例 (40%)、5/48 例 (10%) で、A 群よりスコアは低かったが、2011 年の学生では A 群は鼻症状が最も高く、B 群では咽喉頭・下気道が鼻症状と同じ程度で経過した。中高年は両者が交錯した。3) 年齢を問わず黄砂のみでなく越境性由来と考えられる大気汚染物質 (spherical particles) 由来の SPM や光化学オキシダント (OX) なども健康に影響する重要な因子であることが示唆された。今後も健康への

影響調査を継続してヒトの保健に役立てる必要があると考えられる。

4-9) 黄砂の健康に及ぼす調査 (慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に及ぼす影響)：主要評価項目では黄砂現象日と呼吸機能 (FEV1、SpO2) との関連、副次評価項目では 2011 年 3 月の黄砂飛来日と自覚症状 (咳、痰、息切れ、喘鳴、夜間症状) との関連を検討した。黄砂現象日及びその後数日間にも、呼吸機能 (1 秒量) や SpO2 に変化は認められなかった。黄砂現象日および 4 日後までの期間に喘鳴が増加する傾向が認められたが、黄砂現象日以外にも喘鳴が増加する期間 (3/22~3/24) もあった。その他の症状には関連は認められなかった。アレルギーを介する喘息と違い、COPD では黄砂現象日と呼吸機能や症状の変化との間の関連に乏しい傾向にあった。黄砂現象日およびその後数日間に喘鳴が増強する傾向が認められた。喘鳴は黄砂現象日と関連のない時期も増加することがあったが、黄砂現象日以外の因子 (気象条件や上気道感染など) との関連は、本研究結果からは不明である。黄砂には、真菌や微細粒子 PM2.5 などの有害物質が付着して運搬されることが知られており、たとえ急性期の影響が捉えられなくても、慢性的に曝露されることによる気道炎症や肺泡破壊など、future risk に重大な影響を及ぼす可能性は否定できない。このことから、自覚症状や呼吸機能検査所見に即時的な影響が出ないことは、COPD では黄砂現象による影響を受けにくいことを示すものではなく、むしろ将来の疾患進行のリスクを患者自身が実感しにくいことを意味しており、患者への注意喚起の重要性を示唆する結果と解釈できる。黄砂飛散日に症状が悪化しなくても将来にわたる疾患進行のリスクを念頭に、患者に十分な情報を提供して、黄砂現象日にはマスク着用や外出を控えるなどの予防策を十分講じるよう更なる啓発を行なうことが重要と考えられた。

4-10) 福岡市の呼吸器系内科を受診した新患者の黄砂の影響調査：1568 例中 374 名 (23.9%) が何らかの影響があり、1150 名 (73.3%) が影響ない、21 名 (10.4%) が不明であった。影響ありと回答した 374 名中、悪化する症状は鼻炎悪化 43.5%、花粉症悪化 43.5%、喘息悪化 10.4% であった。主訴は咳が最も多く、52.7% で半数を超えていた。主治医の診断名は気管支喘息が 30% で最も多く、咳喘息・慢性咳が 8.2%、花粉症・鼻炎 3.3%、百日咳・クラミジア感染症 3.4% の順であった。黄砂飛来の頻度が高い 3~5 月に受診して回答した 408 名中 110 名 26.7%、12~2 月 114 名/495 名 (23%)、6~8 月 75 名/341 名 (22%)、9~11 月 75 名/324 名 (23.1%) でわずかだが黄砂飛来頻度の高い月に受診者が黄砂の影響を他の時期より多く感じて

いた。通年的に咳を主訴に受診する新患者のうち3~5月は223名/408名(54.7%)と年間平均よりやや高い頻度を示した。呼吸器症状などで受診する患者は黄砂飛来の影響を感じており、黄砂飛来時期に受診頻度が高い可能性がある。結論を出すのは困難だが、黄砂特異的な症状は分かりにくく、咳や喘息悪化、花粉症・鼻炎悪化から黄砂飛来時の影響がうかがわれた。さらに症例を追加して検討する。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計6件)

1. He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Sun G, Shibamoto T. Induction of immune tolerance and reduction of aggravated lung eosinophilia by co-exposure to Asian sand dust and ovalbumin for 14 weeks in mice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013. 9(1):19. [Epub ahead of print]
2. He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Mori I, Sun G, Shibamoto T. Aggravating effects of Asian sand dust on lung eosinophilia in mice immunized beforehand by ovalbumin. *Inhal Toxicol*. 2012.(11):751-761.
3. 岸川禮子、今井透、市瀬孝道、奥野由美子、嵐谷奎一、櫻田尚樹、西川雅高、清水厚、吉田成一。若い年齢層に及ぼす黄砂の影響—2008年調査結果—, *アレルギー・免疫*, 2012. 19. (12)106-112.
4. He M, Ichinose T, Yoshida S, Yamamoto S, Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Nishikawa M, Mori I, Sun G, Shibamoto T. Asian sand dust enhances murine lung inflammation caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012. 258(2): 237-247.
5. Hirota T, Nakamura Y, Tamari M et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012; 44:1222-1226.
6. He M, Ichinose T, Yoshida S, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Sun G, Shibamoto T. Airborne Asian sand dust enhances murine lung eosinophilia. *Inhal Toxicol*. 2010. (12): 1012-1025.

〔学会発表〕(計3件)

1. 市瀬孝道、賀森、吉田成一、嵐谷奎一、高野裕久:第53回大気環境学会年会(2012)。「卵白アルブミン誘発性の好酸球性肺炎に対する黄砂とビルカンデラ真菌の影響」p179.
2. 市瀬孝道:第62回日本アレルギー学会秋季学術集会(2012)。シンポジウム2 黄砂のアレルギー疾患への影響。「黄砂の生物学的影響因子の解析」p1319.
3. 市瀬孝道、賀森、吉田成一、定金香織、

西川雅高、森育子、高野裕久:第52回大気環境学会年会。「黄砂が卵白アルブミン誘発性の肺の好酸球性炎症に与える影響」、p296、

6. 研究組織

(1)研究代表者

市瀬孝道 (ICHINOSE TAKAMICHI)
大分県立看護科学大学・看護学部・教授
研究者番号: 5 0 1 2 4 3 3 4

(2)研究分担者

玉利真由美 (TAMARI MAYUMI)
独立行政法人理化学研究所・呼吸器疾患研究チーム・研究員
研究者番号: 0 0 2 1 7 1 8 4

嵐谷奎一 (ARASHIDANI KEIICHI)
産業医科大学・名誉教授
研究者番号: 1 0 1 4 1 7 4 8

吉田安宏 (YOSHIDA YASUHIRO)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 1 0 3 0 9 9 5 8

野口恵美子 (NOGUCHI EMIKO)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 4 0 3 4 4 8 8 2

岸川禮子 (KISHIKAWA REIKO)
独立行政法人国立病院機構福岡病院・内科アレルギー科・医長
研究者番号: 5 0 4 5 0 9 4 5

吉田誠 (YOSHIDA MAKOTO)
独立行政法人国立病院機構福岡病院・呼吸器内科検査科・医長
研究者番号: 9 0 3 1 5 0 6 0

西川雅高 (NISHIKAWA MASATAKA)
独立行政法人国立環境研究所・環境計測研究センター・室長
研究者番号: 8 0 2 2 8 1 7 1

吉田成一 (YOSHIDA SEIICHI)
大分県立看護科学大学・看護学部・准教授
研究者番号: 4 0 3 6 0 0 6 0

定金香里 (SADAKANE KAORI)
大分県立看護科学大学・看護学部・助教
研究者番号: 2 0 3 2 2 3 8 1

(3)連携研究者

藤枝重治 (FUJIEDA SIGEHARU)
福井大学・医学部・教授
研究者番号: 3 0 2 3 8 5 3 9