

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008 年度

課題番号：19590907

研究課題名（和文） 妊娠中の大気汚染曝露は次世代の気管支喘息発症を増加させる

研究課題名（英文） Exposure to air pollution during pregnancy increases asthma susceptibility in the next generation

研究代表者

濱田 薫 (HAMADA KAORU)

奈良県立医科大学・医学部・教授 研究者番号 80228535

研究成果の概要：気管支喘息などアレルギー疾患は世界的に増加している。大気汚染はその重要な発症要因の一つである。妊娠中の大気汚染曝露が小児アレルギー疾患発症の抗原非特異的危険因子となるか否かについてマウスモデルで検討した。大気汚染として石油燃焼灰燼の影響はすでに報告したが（文献3）、室内気汚染（ホルムアルデヒド、タバコ煙）についても、妊娠中の曝露で仔マウスは喘息病態を発症しやすくなることが示された。曝露により新生児期の免疫状態に影響することが認められ、次世代のアレルギー疾患発症に対する環境因子と一次予防の重要性が強調された結果となった。また、発展的な研究としてケモカイン受容体阻害薬の喘息発症抑制効果を明らかとし、喘息発症における Th1 リンパ球の関与を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息 大気汚染

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患は世界的な増加傾向にあり、とりわけ小児アレルギーの増加は顕著である。アレルギー疾患の発症、進展には遺伝・環境因

子が複雑に関与していると考えられるが、近年の急激な罹患率の上昇は、環境因子の関与を強く疑わせる。その中でも、大気汚染は疫学的研究において気管支喘息の発症、増悪に関与する重要な環境因子の一つ

とされている。妊娠中の母親の喫煙が小児の喘息発症の危険因子の一つであるとされ、出生後のみではなく胎児期の環境の重要性が広く認識されている。しかし、妊娠中の大気汚染曝露が胎児に及ぼす影響についての報告は乏しく、小児のアレルギー疾患発症の危険因子となり得るか否かについて、その機序も含めた詳細は不明である。これまでに我々は妊娠マウスに対する遊粒子状大気汚染の主因の一つである石油燃焼灰燼の曝露が、出生後の乳幼児の抗原感作、喘息発症を促進させることを証明し（文献3）、大気汚染粉塵が経胎盤的に胎児に影響する可能性を示してきた。

2. 研究の目的

これまでの研究成果を踏まえて、室内気汚染の原因となりシックハウス症候群の主因とされるホルムアルデヒド、さらに最も身近な大気汚染物質である喫煙の影響について研究を進展させる。疫学的に関連が指摘されていることではあるが、実験モデル化することによって機序の解明に繋げていく。また、同時に気管支喘息感受性の母子間伝達についての機序の検討に進展させ、さらに同様のモデルを用いた新規治療的介入についてケモカイン受容体阻害物質を用いて行う。

3. 研究の方法

(1) 大気汚染曝露モデル

①正常妊娠 Balb/c マウスへの大気汚染物質曝露：妊娠後期の出生 1, 3, 5 日前に 0.2% ホルマリン液あるいはたばこ 2 本分の煙溶出液をエアロゾル曝露した。出生した仔マウスに対し 3 日齢で卵白アルブミン (OVA) 5 μ g +alum 1mg を腹腔内投与、2 および 5 週齢で 3 日間抗原溶液 1% OVA 溶液をエアロゾル曝露

し、その後に喘息病態を評価した。

③機序へのアプローチ：

新生児マウスの脾細胞の RNA 解析および新生児の血清中の各サイトカインの変動を評価した。

(2) 治療的介入実験

①喘息モデルとケモカイン受容体阻害

成熟雌 Balb/c を OVA (20 μ g) +alum 2mg を腹腔内投与することで感作し、2 週後に 3 日間抗原溶液をエアロゾル曝露し喘息モデルを形成した。抗原溶液曝露と同時に TAK779 を投与し喘息病態の変化を評価した。

4. 研究成果

1) 大気汚染曝露モデル

妊娠中に大気汚染物質に曝露された母親マウスの仔マウスは、3 日齢での 1 回の感作によっても著しい喘息病態を呈した。これらの群では脾細胞の IL-4、CTLA4、TGF- β など発現が亢進しており、曝露が胎児・新生児期の免疫状態に関与することが示された。また、血清では IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、IL-17、IL-23、IFN- γ が対照に比して高値であり、特に母親の血清値に比して IL-17 の増加が目立っており機序への関与が示唆された。一次予防の重要性と治療薬開発への足がかりとなる可能性がある。

2) ケモカイン受容体阻害

T 細胞に高発現するケモカイン受容体 CCR5 および CXCR3 阻害薬 TAK779 の効果を検討し、Th2 リンパ球の抑制のみならず、いわゆる Th1 リンパ球の浸潤、機能を抑制することによっても喘息病態発症の抑制につながることを認めた（文献1）として発表）。アレルギー性炎症における Th1 リンパ球の関与を示唆する結果で、上記の一連の実験における胎児新生児の免疫制御の解析にも

つながると同時に、新たな治療薬開発への動機付けとなる結果と考えている。

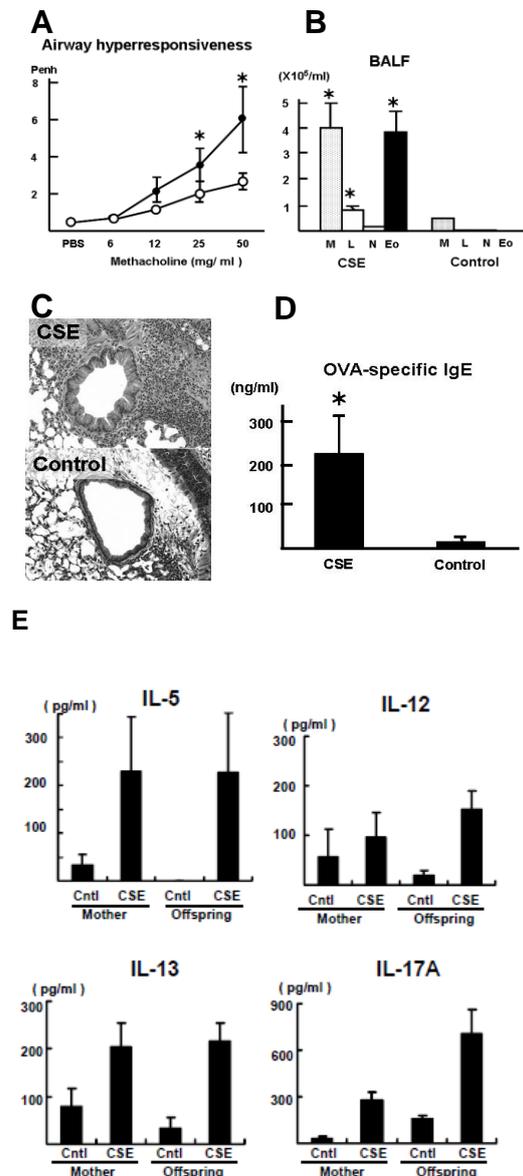


図 たばこ煙溶出液 (CSE) 曝露による影響
 A: 気道過敏性検査 CSE 群 (●) では対照群 (○) に比べて有意な上昇を認める. B: BAL 解析: CSE 群では細胞数, 好酸球数の有意な増加を認める. (M: マクロファージ, L: リンパ球, N: 好中球, E: 好酸球) C: 組織所見 CSE 群では著しい気道炎症像を認める. D: CSE 群では抗原特異的 IgE の産生が目立つ. E: 出産後 2 日目の母・仔マウス血清サイトカイン値. IL-5, IL-12, IL-13 は母仔とも CSE 群で高いが, IL-17A は CSE 群の仔マウスで著しい上昇を認める.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- 1) [Suzaki Y](#), [Hamada K](#), [Kimura H](#) et al. A small-molecule compound targeting CCR5/CXCR3 prevents airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J.* 31(4):783-9. 2008. (査読有り)
- 2) [Mijailovich SM](#), [Hamada K](#), [Tsuda A](#). IL-8 response of cyclically stretching alveolar epithelial cells exposed to non-fibrous particles. *Ann Biomed Eng.* 35: 582-594. 2007. (査読有り)
- 3) [Hamada K](#), [Suzaki Y](#), [Kimura H](#), et al. Exposure of pregnant mice to an air pollutant aerosol increases asthma susceptibility in offspring. *J Toxicol Environ Health A.* 70(8):688-95. 2007. (査読有り)

[学会発表] (計 4 件)

- 1) [Hamada K](#), [Suzaki Y](#), [Kimura H](#), Cigarette smoking accelerates airway remodeling of childhood asthma in a murine model. American Thoracic Society 2007 Interntl Conf. San Francisco, USA. (2007 年 5 月 20-23 日)
- 2) [Suzaki Y](#), [Hamada K](#), [Kimura H](#), et al. A synthetic Non-Peptide Compound Targeting CCR5 Prevents the Development of Asthma in a Murine Model. 2007 AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY San Diego, CA, USA (2007 年 2 月 23-27 日)
- 3) 須崎康恵, 濱田薫, 木村弘ら. 胎児期および乳幼児期の室内空気汚染物質ホルムアルデヒド曝露が喘息発症に及ぼす影響についての検討 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会 2007 年 5 月 10-12 日 東京
- 4) 須崎康恵, 濱田薫, 木村弘ら. 幼小児期の気管支喘息難治化に対する喫煙の影響 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会 2007 年 5 月 10-12 日 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田 薫 奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号 80228535

(2) 研究分担者

木村 弘 奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号 24195374

須崎 康恵 奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 30382302

(3) 連携研究者

なし