From Classic Epidemiology to Molecular Epidemiology in Allergic Diseases-To Develop New Methods of Prevention for Allergic Diseases

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17290

金沢大学十全医学会雑誌　第117巻　第1号　18－19（2008）

【研究紹介】

アレルギー疾患における疫学から分子疫学まで
－新しい予防法の開発をめぐって

From Classic Epidemiology to Molecular Epidemiology in Allergic Diseases-To Develop New Methods of Prevention for Allergic Diseases

金沢大学大学院医学系研究科環境生態医学・公衆衛生学
中　村　裕　之

はじめに

わが国をはじめとする欧米諸国などの文明国においては，近年の著しいアレルギー性疾患の増加が認められている．花粉症などのアレルギー性鼻炎，気管支喘息，アトピー性皮膚炎，食物アレルギーなどのアレルギー性疾患の素因には共通なものが知られており，遺伝子の関与が注目されているところではあるが，一方では，こうした近年における増加の背景として，文明化に伴う生活要因と環境要因の変化が指摘されている．その根拠としてよく知られているのが，衛生仮説である．衛生仮説は，最初にStrachan (1989)によって唱えられたが，その後，数々の疫学や病理・病態医学によって，先進国にみられる小家族，高水準の教育歴，都市生活，家畜との接触機会が減少したことなどによる良好な公衆設備がもたらす環境と，抗生物質の多使用や細菌や寄生虫感染の機会が減少したことという良好な衛生環境，あるいはそれに伴う安定した腸内細菌叢がアレルギー発症の原因であるとされてはいる．同時にこれらの環境がインターロイキン(IL)4, 5, 13などのTh2系のサイトカインが優位になることも示されてきた．しかしながら，喘息に関して米国都市部の非衛生的な区域に住むアフリカ系住民の貧困層では発症率が高いという報告があるなど，必ずしも衛生仮説と一致しない事実もある．さらに大気汚染をはじめとする環境中の化学物質に対する暴露機会の増加がアレルギーの発症あるいは増悪因子として指摘されていることからも，先進国においてアレルギー発症を予防するためには，環境中の化学物質の暴露を避けることが有効であると考えられるため，著者らは，これを検証し，さらには新しい予防法を提唱してきたので，これらを紹介したい．

1．アレルギー疾患における疫学

著者らのスギ花粉症総合研究「スギ花粉症の予防に関する研究」（予防研究班）(2000-2003) の結果では，都市部である東京都品川区におけるスギ花粉症の有病率33.8%は，東京のそれに比べ，スギとヒノキ花粉の多い山間部や田園地域からなる山梨県牧丘町（現，山梨市）の26.2%に比べ，有意に高い値を示した．2つの地域住民におけるスギ花粉特異的抗体陽性率にはほとんど差が認められなかったにも関わらず，この差が生じたのは，抗体陽性者に有病者の占める割合の違いによることがわかった．したがって，都市化あるいは大気汚染の影響は，アレルギー発症の病態における感作に至る段階（導入相）に対してではなく，感作から発症に至る段階（効果相）対してであると推測された[1,2]．この研究では，さらに，花粉症有症者には，「寝室の床が畳でなく，フローリングである」人が多く，また「果物をよく食べる」ことが多いこともわかった[3]．このような関係は，子供の花粉症発症者に絞って，母親の生活習慣に着目しても認められた[4]．したがって，特に前者の因子を重視し，現代的建築構造あるいはこれを構成する化学物質がアレルギー発症をもたらす重要な要因であると考え，その予防法の1つとして，伝統的な建築スタイルを提唱してきた．この根拠としては，最近の建築物に含まれるフタル酸エステルに代表される合成樹脂，やポリ塩化ビニール(PVC)，粘着剤などの可塑剤の化学物質などがアレルギー素因のある人の症状の増悪をもたらすことが指摘されており(Bornehag 2004)，ホルムアルデヒドがもたらすシックハウス症候群は別としても，これらの化学物質が，先のアレルギー発症機序における効果相への影響が大いに考えられる．あるいは現代化された生活様式は，室内で暮ら生活が定着しており，そのため室内のカビ，ダニに対する感作の機会も増加し，アレルギー発症が増加したのかもしれない．

2．環境化学物質の影響に関するin vitroおよびin vivo研究と新しい予防法の開発

水道水中には数十万の化学物質が混在しているため，水道水のアレルギー発症への影響を明らかにする目的で，水道水固相抽出物を乳癌細胞株MCF-7に添加し，炎症性サイトカインIL-1によって誘導されるMonocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1, CCL2)産生への影響を検討した．大気中のDEP抽出物をMCF-7に添加し，MCP-1産生への影響をも検討した．水道水抽出物は有意にIL-1誘導MCP-1産生を抑制した．一方，水道水を活性炭処理すると，MCF-7細胞におけるIL-1誘導MCP-1産生の抑制が有意に回復した．MCP-1は，炎症に伴い単球・マクロファージの炎症部位への動員に関与するケモカインであり，Th2細胞への分化を抑制する作用がある．その産生量が水道水中物質によって低下したことは，水道水中にはアレルギー疾患発症に関係する化合物が含まれていることを示唆している．MCF-7細胞においてIL-1誘導MCP-1産生は，DEP濃度依存的に有意に抑制された．一方，clone15においては，DEP濃度依存的に有意にMCP-1産生が産生していた[5]．

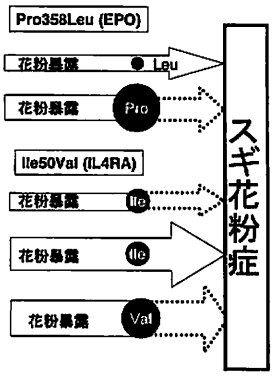
ごく最近，著者らの産学連携研究グループは，環境化学物質除去を目的として非晶鉄および活性炭を含む除去フィルターを新たに開発した[6,7]．このフィルターでDEPを含む水をろ過し，アレルギーモデルマウスに投与し，気管支喘息の予防効果および軽減効果を検証した．そのフィルターによるDEP中に含まれるアレルギー促進物質の除去を試み，マウスへ投与を行ったところ，肺への好酸球および抗中球の浸潤が有意に抑制され，ダニ抗原特異的IgG1抗体価も有意に下がった．病理標本上からも肺の炎症が抑制されていることがわかった．このフィルターは，まずは空気洗浄機に取り付けることによってアレルギーを予防

することを目的としているが，アレルギーには遺伝の影響が強いため，遺伝歴があり，乳児期のまだアレルギーを発症していない子供を主の対象とする予定である．

3．気管支喘息および花粉症における分子疫学とテーラーメイド予防法の提唱

気管支喘息症における相関解析の結果，MCP-1遺伝子のT901CとC1543Tの多型頻度には有意な差はなかったが，重症群のA-2518GにおけるGのAllelle頻度80.6 %は，健常群の55.0 %に比し有意に高いことが認められた．また，重症群と軽症群は，いずれも健常群と比較して有意に低い血清MCP-1値を認めた．A-2518GのGGおよびA/Gを呈する人の血清MCP-1値は，A/Aの人のそれより有意に低い値であることも認められた．以上より，アレルギーの重症化におけるMCP-1の臨床的な意義も証明された．

スギ花粉症は上述したように，典型的な遺伝と環境の相互作用によって成り立つ疾患である．著者らの分子疫学によって，IL受容体A(IL4RA)遺伝子について，大変，興味深い知見が導かれた[8]．IL4RA遺伝子のSNPの1であるIle50はスギ花粉症に対する感作（特異的IgE値の高値）に関与し，さらに晩期発症に関係していることがわかったため，IL4RA遺伝子は，スギ花粉の暴露量などの環境要因との関係で発症するとする交絡遺伝子であると想定された．したがってスギ花粉症感受性遺伝子であるIL4RAの多型を有する人に対しては，スギ花粉の暴露などを避けるなどの予防の効果が期待できるため，新しいテーラーメイド予防法ができた．すなわち，図のように，スギ花粉症における遺伝と環境との相互作用のモデルを，Ile50 (IL4RA) とEosinophil peroxidase (EPO) の多型の1つである358Leuについて示した[9]．ここで注目したいのは，Ile50 (IL4RA) の遺伝子を持っている人は，少ないスギ花粉の暴露では花粉症にはならないが，スギ花粉の暴露の蓄積によってスギ花粉症になる危険性を有することである．しかしながら，上記の発症との関係だけみると，その後天的な環境因子がスギ花粉暴露だけではないかもしれない．喫煙，大気汚染，栄養，ストレスの蓄積によってスギ花粉症になるかもしれない．このように遺伝と環境の相互作用の解明はスギ花粉症だけではなく，アレルギー全般をさらに効率よく予防できると思われる[10]．このような遺伝子診断には，感度と特異度の問題が伴う．IL4RA単独での感度は低く，他の遺伝子(CCRおよびCCLなど) との組み合わせによって，若干ではあるが，感度を上げることに成功した[11]．環境に対する予防を前提とした遺伝子診断，特に乳幼児期での実施は，将来の病気を予防によって未然に防ぐため，新しい予防法になることは疑いない．



図．スギ花粉症発症における遺伝と環境の相互作用モデル．矢印の太さは花粉暴露の大きさを表し，点線矢印は遺伝子の感受性よりも暴露の大きさが小さいため，発症しないことを意味する．

おわりに

著者らの古典的疫学ならびにin vitroとin vivo研究によって，少なくとも環境中の水道水および大気中にはアレルギー反応を促進する化学物質が含まれていることが示されたため，これを早期に暴露回避することによってアレルギー発症率の低下は期待できる．さらには，分子疫学の結果が示すように，遺伝子診断は個人の行動変容，すなわち，この場合，スギ花粉や環境化学物質の暴露の回避を促すため，究極の予防法になると考えられている．それは正しくは，環境に対するテーラーメイド予防であるため，社会医学の中心的なテーマの1つとなるであろう．その際の個人のプライバシーなどの倫理的問題の克服は，もう1つの社会医学のテーマになるに違いない．

最後に，本研究は多くの研究者との共同研究であり，その研究成果は，一人ひとりの骨身を削る努力の賜物であり，ここに厚く御礼申し上げます．今後も，疫学研究の遂行のため，多くの臨床家および基礎研究者のご協力をお願いする次第でございます．

文　献

1）烏帽子田彰，中村裕之．大気汚染はアレルギー疾患の発症に関与するか．Progress in Medicine 23: 3217-3222, 2003

2）烏帽子田彰，中村裕之．スギ花粉症は今後も増えるのか．臨床と薬物治療 23: 2-5, 2004

3）Sasahara S, Matsuzaki I, Nakamura H, Ozasa K, Endo T, Imai T, Honda Y, Hatta K, Ide T, Motohashi Y, Eboshida A. Environmental factors and lifestyles as risk factors for Japanese cedar pollinosis in recent urban areas. Arch Complex Environ Studies 14: 1-10, 2002

4）Nakamura H, Matsuzaki I, Sasahara S, Hatta K, Endo T, Imai T, Ozasa K, Motohashi Y, Ogino K, Eboshida A. Higher sense of coherence as a psychological factor responsible for elevated natural killer cell activity in patients with cedar pollinosis. J Phys Fit Nutr Immnol 14: 25-32, 2004

5）Hirota R, Akimaru K, Nakamura H. Toxicology in Vitro 22: 988-994, 2008

6）中村裕之，秋丸国広．特許出願「アレルギー発症源の除去方法」(特願2006-084133)

7）中村裕之，弘田昱二，秋丸国広，菅沼成文，日下幸則，田中宏幸，康峪梅，櫻井克年．(特願2008-60431)

8）Nakamura H, Miyagawa K, Ogino K, Endo T, Imai T, Ozasa K, Motohashi Y, Matsuzaki I, Sasahara S, Hatta K, Eboshida A. High contribution contrast between the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor alpha-chain in Japanese cedar pollinosis. J. Allergy Clin. Immunol. 112: 1127-1131, 2003

9）中村裕之．スギ花粉症の関連遺伝子．アレルギー科 17: 1-6, 2004

10）中村裕之．スギ花粉症の遺伝子．アレルギー科 16: 144-150, 2003

11）Nakamura H, Higashikawa F, Miyagawa K, Nobukuni Y, Endo T, Imai T, Ozasa K, Motohashi Y, Matsuzaki I, Sasahara S, Hatta K, Ogino K, Eboshida A. Association of single nucleotide polymorphisms in the eosinophil peroxidase gene with Japanese cedar pollinosis. Int. Arch. Allergy Immunol. 135: 40-43, 2004