

氏名(本籍)	ひ よし きょう こ 日 吉 孝 子 (熊本県)
学位の種類	博 士 (ヒューマン・ケア科学)
学位記番号	博 甲 第 4048 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	黄砂の肺毒性ならびにアレルギー喘息への影響

主 査	筑波大学助教授	博士(医学)	本 田 靖
副 査	筑波大学教授	医学博士	戸 村 成 男
副 査	筑波大学教授	医学博士	中 谷 陽 二
副 査	筑波大学教授	薬学博士	熊 谷 嘉 人

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

春先に日本に飛来する黄砂は、中国北西部のタクラマカン砂漠やゴビ砂漠の南端部にあたるトングリ砂漠やシャパトウ砂漠などから発生する。近年、これら砂漠地帯の拡大により年々その飛来回数や大気中濃度が著しく増加している。また、黄砂は中国東北部の工業地帯の大気汚染地域を通過することから、工業地帯から発生する二酸化硫黄や二酸化窒素と反応して、その表面に硫酸塩 ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) や硝酸塩などが多量に存在している。そのため、東アジア地域では黄砂による健康影響が危惧されている。事実、ソウルや台北では黄砂現象時に心肺疾患による死亡率が増加したとの報告もある。本論文では、その黄砂による肺毒性とアレルギー喘息への影響を、実験的に評価することを目的とする。

### (方法)

本研究の第 1 章では、黄砂発生地 of 砂漠や北京の大気中から採取した黄砂のマウス肺への影響を調べた。精製した 4 種類の黄砂 (マウス黄砂 (MFP): 内モンゴルのマウス砂漠で採取した黄砂, シャパトウ黄砂 (SFP) …トングリ砂漠のシャパトウで採取した黄砂, シャパトウ黄砂- $\text{SO}_4$ …シャパトウ黄砂に  $\text{SO}_4^{2-}$  を加えた実験黄砂およびベキン黄砂 (NAD)) を生理食塩水で懸濁し、ICR 系雄性マウスに週に 1 回、計 4 回気管内投与した。一回あたりの投与量はマウスあたり 0.05, 0.1, 0.2mg とし、投与液量は 0.1ml とした。最終投与の翌日にマウスを屠殺し、肺の病理学的観察や気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数や炎症に関わるサイトカイン・ケモカインタンパクの測定を行った。

黄砂に含まれるミネラル成分や黄砂に付着した化学反応物質の  $\text{SO}_4^{2-}$  はアレルギー性気管支喘息の病態を悪化させる可能性がある。第 2 章では、2 種類の黄砂 (シャパトウ黄砂, シャパトウ黄砂に  $\text{SO}_4^{2-}$  を人工的に添加した黄砂…シャパトウ黄砂- $\text{SO}_4$ ) を用い、卵白アルブミン (OVA) によるマウス喘息モデルに対するこれら黄砂の気管支喘息様病態 (好酸球性気道炎症) 増悪作用を調べた。本実験では実験群を対照群, 各黄砂単独群 (シャパトウ黄砂, シャパトウ黄砂- $\text{SO}_4$ ), OVA 群, OVA と各黄砂の併用群 (OVA + シャパト

ウ黄砂, OVA + シャパトウ黄砂 -SO<sub>4</sub>) の計 6 群とした。OVA はマウスあたり 1μg, 黄砂は 0.1mg/0.1ml の投与量とした。これらを 2 週間間隔で計 4 回投与して, 気道への好酸球浸潤や粘液細胞増生を観察した。また, BALF 中の炎症性サイトカイン・ケモカイン類や血清中の抗体価測定等を行った。

### (結果)

第 1 章: 黄砂は好中球性の肺炎や気管支炎を惹起することが明らかとなった。一方, BALF 中に好中球の誘導に関わる KC や MIP-1α などのケモカイン誘導もみられており, この誘導率は黄砂に含まれる β-グルカン量とよく対応していた。また, BALF 中のリンパ球数や好酸球数は SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 濃度とよく対応しており IL-12 や MCP-1 の発現濃度ともよく対応していた。以上の結果から, 黄砂によって起こる肺の炎症は主に黄砂に付着した微生物由来の β-グルカンや大気中化学反応物質の SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> による可能性が示唆された。

第 2 章: OVA 単独投与群では, 気管支粘膜下に軽度の好酸球浸潤と気道上皮に粘液細胞の若干の増生を認めた。黄砂との併用投与群では気道への好酸球浸潤を軽度～中程度認めた。しかし, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> を付加した群ではむしろ気道への好酸球の浸潤が減少していた。OVA 併用投与群の BALF 中の好酸球数も著しい増加が見られ, また, 好酸球遊走・活性化にあずかる IL-5 や MCP-1 濃度も著しく増加していた。その増加は単独投与群に比較すると相乗的であった。BALF 中の好酸球数は BALF 中 IL-5 や MCP-1 発現量とよく相関していた。これらの結果から, IL-5 や MCP-1 が OVA+ 黄砂によって起こる好酸球炎症の増悪作用に関与している可能性が考えられる。しかし, IL-5 は OVA + シャパトウ黄砂 -SO<sub>4</sub> 群の方が OVA + シャパトウ黄砂群よりも低かった。この結果から, 黄砂の表面にある SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> は IL-5 の発現に関与していないことが示唆された。更に, 黄砂には抗原特異的 -IgG1 抗体産生を高めるアジュバント作用が認められた。この結果は IgG1 抗体が黄砂のアレルギー性炎症増悪作用に重要な役割を果たしている可能性を示唆する。

### (考察)

砂嵐によって生じる砂塵は, 黄砂が見られる東アジアのみならず東アフリカの都市を含む南ヨーロッパ, アメリカ南西部, ワシントン州南東部および東オーストラリアのような地域においてもヒトの呼吸器に深刻な健康問題を引き起こしている。第 1 章と第 2 章における研究成果は, 砂塵がヒトの呼吸器系障害の発生に深く関わっていることを示唆するものであり, 健康被害を予防するためにも発生源を減少させる地球環境に対する政策が必要であると考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

研究手法及びその結果に対する考察について, 特に問題となるような疑義はなかった。ただし, 黄砂の影響が社会に与える影響に対し, どの程度のものであるかを, 既存の問題, たとえばスギ花粉症などと比べてどうなのか, といった公衆衛生的視点に立った考察がやや不足しているとの批判があった。

よって, 著者は博士 (ヒューマン・ケア科学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。