

氏名(本籍)	酒井光昭(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第2076号		
学位授与年月日	平成16年11月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Effect of Relocating to Areas of Reduced Atmospheric Particulate Matter Levels on The Human Circulating Leukocyte Count (大気粒子状物質密度の低い地域への移住が末梢血白血球数に与える影響)		
主査	筑波大学教授	医学博士	大塚盛男
副査	筑波大学教授	医学博士	磯博康
副査	筑波大学助教授	医学博士	小島寛
副査	筑波大学講師	博士(医学)	水谷太郎

論文の内容の要旨

(目的)

大気中の $10\mu\text{m}$ 以下の粒子状物質(PM)の吸入により慢性閉塞性肺疾患や虚血性心疾患の罹患率及び死亡率が増加することが明らかになってきた。PMを貧食して活性化した肺胞マクロファージから炎症性サイトカインが産生・放出され、多形核白血球が肺に動員され局所の炎症が生じ心肺機能の低下が生じる可能性も考えられる。

南極観測隊員を対象とした研究から、南極移住により末梢血白血球数が減少し帰国後に再上昇することや南極滞在中に呼吸機能が上昇することが報告されている。その機序は不明であるが、PMの少ない南極の環境が関与している可能性も考えられる。

以上から、心肺機能に及ぼすPMの影響について明らかにするために、南極移住による末梢血白血球数や炎症性サイトカインの変動、呼吸機能の変化とPM密度との関連性について研究を行った。

(対象と方法)

対象は、第41次日本南極地域観測隊の越冬隊員39名であり、内訳は喫煙者16名、非喫煙者23名、職業的吸入因子暴露のある支援隊員19名、暴露のない研究者20名である。

1999年11月14日(day 1)に日本を出国後、往路航海を経て南極に移住し、2000年2月1日(day 80)から2001年1月31日(day 445)までの366日間、文明圏と完全に隔離された。その後、復路航海を経て2001年3月28日(day 501)に帰国した。

この間の大気中のPM密度について、粒径 $0.3\mu\text{m}$ 以上 $2.0\mu\text{m}$ 未満(PM 0.3-2.0)、 $2.0\mu\text{m}$ 以上 $5.0\mu\text{m}$ 未満(PM 2.0-5.0)、 $5.0\mu\text{m}$ 以上 $10.0\mu\text{m}$ 以下(PM 5.0)毎の大気 1ℓ 当たりの数密度をレーザーパーティクルカウンターで連続測定した。また、往路航海1回(day 1)、南極滞在中4回(day 109, 210, 271, 354)、復路航海1回(day 447)、帰国後1回(day 516)、末梢静脈血を採取し、自動血球計算機を用い白血球数を測定するとともにWright染色スミアにより白血球分画を算定した。また、血清中の顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)とインターロイキン(IL)-6を高感度酵素免疫吸着測定法により測定した。呼吸機能は、携帯型電子スパイロメーターを用い測定した。

(結果)

南極における PM 密度は、日本や往復航海路に比べ各粒子径ともに有意に低値であり ($p < 0.05$)、特に PM_{2.0-5.0}、PM_{5.0} は日本の 1% 未満であった。

末梢血白血球について、総白血球数、分葉核球数、桿状核球数、単球数は、day 1 に比べ南極移住後に有意に減少した ($p < 0.05$)。単球の経時的な変化は、分葉核球や桿状核球より緩やかであった。総白血球数と分葉核球数は、day 447 に day 1 と同等まで増加した。桿状核球数と単球数は、day 516 に増加した。喫煙者では、day 1 の分葉核球数、桿状核球数、単球数が非喫煙者に比べ高値であったが ($p < 0.05$)、南極移住後に両者の差は消失した。重回帰分析では、分葉核球数、桿状核球数、単球数に対する影響は、喫煙や職業的吸入因子より PM 密度の方が強いことが示唆された。

血清 G-CSF 値は南極移住後も減少しなかったが、IL-6 値は南極移住で有意に減少し ($p < 0.05$)、帰国後に再び増加した ($p < 0.05$)。重回帰分析では、G-CSF 値は喫煙や職業的吸入因子の影響を受け、IL-6 値は PM 密度と喫煙の影響を受けることが示された。

呼吸機能検査では、最大分時換気量が南極移住で一時的に変化したが、努力肺活量、一秒量、努力呼気流量、ピークフロー値に変化は見られなかった。

(考察)

本研究から、南極では PM 密度が著明に少ないこと、末梢血総白血球数、分葉核球数、桿状核球数、単球数は南極移住で有意に減少し日本帰国で増加すること、重回帰分析からこれらの末梢血白血球数の変動には喫煙や職業的吸入因子より PM 密度が強く影響していることが明らかになり、大気中の PM 密度は末梢血白血球数を変動させる重要な因子の一つであると推測された。

各血球の経時的変化には違いがみられ、南極移住後は桿状核球が分葉核球や単球より速やかに減少し、復路航海で先ず分葉核球が増加していた。また、桿状核球や単球の変動は血清 IL-6 値の変動と比較的良く一致していた。白血球の分化成熟や末梢血への放出には作用機序の異なる種々の炎症性サイトカインが関与しているが、南極移住による白血球の変動に炎症性サイトカインが関与している可能性も考えられる。

喫煙者の白血球数が非喫煙者のそれよりも高値であることは過去の報告と一致するが、南極移住後に両者の差が消失したことは新知見である。このことから、PM が喫煙よりも強い或いは異なる作用をもつ、または PM と喫煙との間に相互作用を持つなどの可能性が考えられる。

今回の研究では、これまでの報告と異なり呼吸機能の上昇は認められず、南極移住による呼吸機能の変化は移住地の違いにより生ずるものと考えられる。

(結論)

南極に移住することにより吸入する PM 密度が低下すると、末梢血の総白血球数、分葉核球数、桿状核球数、単球数の減少を来した。大気に浮遊する粒子状物質の密度は末梢血白血球数を変動させる重要な要因のひとつであると考えられた。

審査の結果の要旨

本研究は、著者が南極地域観測隊の越冬隊員として参加して行った研究であり、大気中の粒子状物質が末梢血白血球数を変動させる要因のひとつであることを明らかにしたものである。大気中の粒子状物質の吸入により、慢性閉塞性肺疾患や虚血性心疾患の罹患率及び死亡率が増加することが明らかにされてきており、その機序を解明する上で有意義な研究と考えられる。今後、南極移住による肺局所の変化についての研究や南極における粒子状物質の性状の解析等により本研究が更に発展することが望まれる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。