



令和元年7月25日

PM2.5 による喘息悪化メカニズムを解明

【本研究成果のポイント】

- PM2.5 に含まれる多環芳香族炭化水素が肺胞マクロファージを活性化する
- 活性化したマクロファージは IL-33 産生を介して炎症を引き起こす

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科 石原康宏准教授、カリフォルニア大学デービス校 Christoph Vogel 博士、Norman Kado 博士、ドイツライプニッツ環境医学研究所 Thomas Haarmann-Stemmann 博士らから成る 3ヶ国間国際共同研究グループは、PM2.5 に含まれる多環芳香族炭化水素が肺胞マクロファージに作用し、インターロイキン 33 の産生を介して炎症反応を増悪させることを明らかにしました。

PM2.5 は易感染性や肺機能低下、喘息の発症・悪化の素因となると考えられていますが、そのメカニズムは分かっていませんでした。一方、疫学的な研究より、喘息の重篤度と炎症性サイトカインであるインターロイキン 33 (IL-33) の発現量が相関することが報告されていました。

呼吸器系における主要な免疫細胞は肺胞マクロファージです。石原准教授らは、マクロファージを PM2.5 に曝露すると、インターロイキン 33 (IL-33) の産生が増加することを発見しました。このメカニズムとして、PM2.5 に付着している多環芳香族炭化水素が芳香族炭化水素受容体 (AhR) に結合することにより、IL-33 の転写が活性化することを示しました。加えて、炎症状態にあるマクロファージは、PM2.5 による IL-33 産生の感受性が高まっていることも分かりました。

これらの成果は、PM2.5 を吸い込むと、AhR と IL-33 を介したメカニズムにより、喘息などの炎症性呼吸器疾患が増悪することを示唆しています。

本研究成果は、アメリカ東部標準時間の 2019 年 6 月 13 日に米国毒性学会 (Society of Toxicology) のウェブサイトにてオンラインで先行して公開され、公式ジャーナルである「Toxicological Sciences」170 巻 2 号に掲載予定となりました。

<発表論文>

論文タイトル

Interleukin 33 expression induced by aryl hydrocarbon receptor in macrophages

著者

石原 康宏^{1,2}(責任著者), Thomas Haarmann-Stemmann³, Norman Y. Kado^{1,4,5}, Christoph F.A. Vogel^{1,4}

1. カリフォルニア大学デービス校 健康環境センター
2. 広島大学 大学院統合生命科学研究科 生命医科学プログラム
3. ライプニッツ環境医学研究所

4. カリフォルニア大学デービス校 環境毒性学部

5. カリフォルニア州環境保護庁

掲載雑誌

Toxicological Sciences

DOI 番号

10.1093/toxsci/kfz114

【背景】

焼却炉等のばい煙や自動車の排気ガス、火山煙などを発生源とする PM2.5（大気中に浮遊している直径 $2.5\mu\text{m}$ 以下の粒子）は、吸入すると肺の奥深くまで達するために呼吸器系への影響が懸念されており、易感染性や肺機能低下、喘息の発症・悪化の素因となることが報告されてきました。しかし、PM2.5 の呼吸器影響に関する分子メカニズムはほとんど分かっていませんでした。本研究では、PM2.5 の中でもディーゼルエンジン排気微粒子の作用について、

1. ディーゼルエンジン排気微粒子は多環芳香族炭化水素と呼ばれる化学物質群を多く含むこと
2. 多環芳香族炭化水素の受容体である芳香族炭化水素受容体（AhR）は、炎症反応を引き起こすこと

の 2 点に着目し、PM2.5 による呼吸器影響メカニズムを調べました。

【研究成果の内容】

マクロファージは、免疫応答において重要な役割を果たす細胞の 1 つで、肺には肺マクロファージが存在し、異物の除去や感染防御に働いています。石原准教授らは、培養したヒトマクロファージを PM2.5 に曝露すると、炎症性サイトカインの 1 つであるインターロイキン 33（IL-33）の発現が大きく上昇することを見出しました。また、炎症を起こした（活性化した）マクロファージでは、PM2.5 による IL-33 誘導能が強まっていることも併せて示しました。

PM2.5 にはフェナントレンやベンゾピレンなど、その構造に複数のベンゼン環を含む多環芳香族炭化水素が多く含まれます。また、多環芳香族炭化水素は、生体内に取り込まれると、AhR に結合することが知られていました。そこで、マクロファージの AhR を刺激したところ、PM2.5 と同様に IL-33 の発現が上昇しました。IL-33 のプロモーター領域をコンピューター上で解析したところ、異物応答配列と呼ばれる領域が存在し、活性化した AhR が IL-33 プロモーター領域の異物応答配列に結合し、IL-33 の転写を促進することも明らかにしました。

IL-33 は好塩基球、抗酸球やマスト細胞といったアレルギー性炎症のキープレイヤーとなる細胞群を刺激することが知られています。また、ゲノム解析により IL-33 の変異が喘息と関連すること、さらに、喘息患者の肺では IL-33 の発現が上昇していることも報告されました。従って、PM2.5 は AhR を介してマクロファージから IL-33 の放出を促し、その結果、アレルギー性炎症が増悪して喘息が悪化すると考えられます。

【今後の展開】

本研究により、PM2.5 曝露が呼吸器系に炎症を引き起こす分子メカニズムが明らかとなりました。喘息など、呼吸器系の慢性炎症を病態とする疾患が PM2.5 の吸入により悪化するメカニズムの一端を示した研究です。本研究がさらに進展することにより、PM2.5 曝露に対するハイリスク群の推定や PM2.5 曝露による呼吸器炎症の抑制戦略の策定（開発）に繋がる可能性があります。また、PM2.5 に関する環境基準やガイドライン等、環境行政ならびに公衆衛生行政政策に貢献できます。しかしながら、将来的に PM2.5 の排出が抑制され、或いは、回収技術の進歩によって、本研

究が形骸化する（PM2.5に曝露するような状況が無くなる）ことを願います。

語句説明

- PM2.5（環境省 HP “微小粒子状物質(PM2.5)に関する情報” より一部抜粋）

大気中に浮遊している直径が $2.5\mu\text{m}$ 以下の小さな粒子の総称。発生源としては、ボイラー、焼却炉などのばい煙を発生する施設、コークス炉、鉱物の堆積場等の粉じんを発生する施設、自動車、船舶、航空機等、人為起源のもの、さらには、土壌、海洋、火山等の自然起源のものがある。粒子の成分や付着している化学物質により、その特性は異なる。吸入により肺の奥深くに達するため、呼吸器系や循環器系への影響が懸念されている。

- マクロファージ

遊走性の食細胞で、死んだ細胞や侵入してきた細菌、変性したタンパク質など、生体内外の不要なものを食作用により取り除く。様々な組織に常在しており、例えば、肺に常在するマクロファージは肺胞マクロファージ、肝臓に常在する細胞はクッパー細胞と呼ばれる。

- 多環芳香族炭化水素

ベンゼンなどの芳香環が縮合した炭化水素の総称。化石燃料や木材等の燃焼により生成する。ベンゾ[a]ピレンなど、発がん性や変異原性をもつものも含まれている。

- 芳香族炭化水素受容体（AhR: Aryl hydrocarbon Receptor）

生体内のほとんどの細胞や組織に発現する、多環芳香族炭化水素の受容体タンパク質。多環芳香族炭化水素が AhR に結合すると、AhR は外来異物を代謝する酵素の発現を増加させ、異物の代謝に働く。しかし、最近、炎症性サイトカインに代表される炎症性分子の発現にも関わるとの報告が相次ぎ、その生体内での役割については見直しが迫られている。

- インターロイキン 33（IL-33: Interleukin 33）

炎症反応の促進に働くサイトカイン（細胞から分泌される低分子のタンパク質で生理活性物質）の 1 つ。好塩基球、好酸球等に作用し、アレルギー性の炎症を引き起こすことが知られている。ヒト疫学、および動物実験より、喘息との関連が強く示唆されているサイトカインである。

- プロモーター

遺伝子の転写開始点（メッセンジャーRNA の合成開始部位）の上流の配列を指す。この領域には転写因子と呼ばれる遺伝子の転写を調節するタンパク質が結合する部位が存在するため、遺伝子の発現量の制御に重要な役割を果たす領域である。

【参考資料】

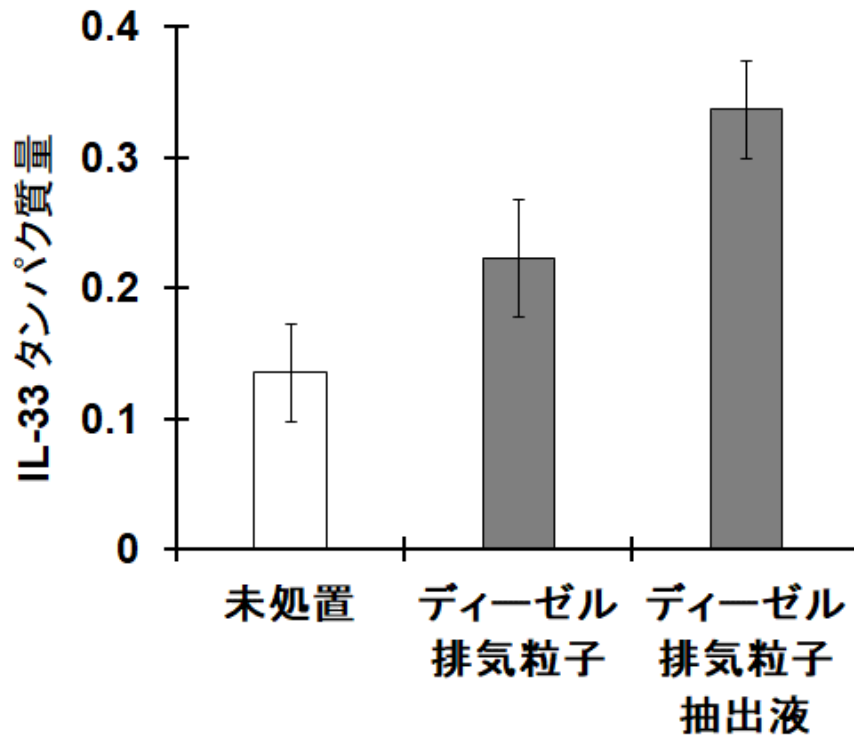


図1. PM2.5 またはその抽出物による IL-33 産生の増大

培養したヒトマクロファージをディーゼル排気粒子、或いは、ディーゼル排気粒子抽出液（粒子に付着している化学物質）に曝露した。細胞内の IL-33 量をウエスタンブロット（特定のタンパク質を定量する手法）により測定し、 α -チューブリン量により標準化した。グラフ中の値は 3 例の平均値、バーは標準誤差である。

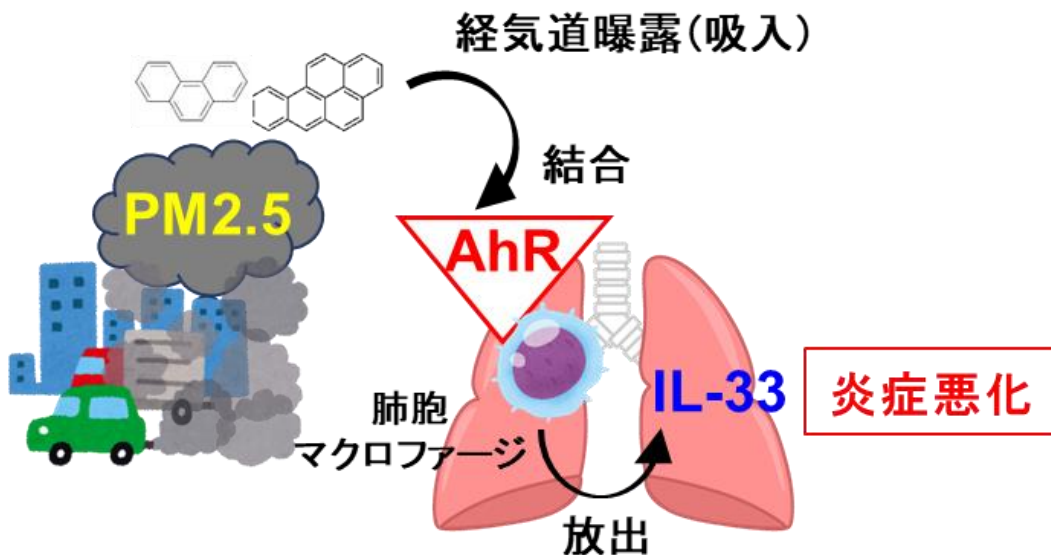


図2. PM2.5 による喘息悪化の分子メカニズム

大気中の PM2.5 を吸入すると PM2.5 は肺の奥まで入り込み、PM2.5 に含まれる多環芳香族炭化水素が肺胞マクロファージの芳香族炭化水素受容体 (AhR) に結合する。AhR はインターロイキン 33 (IL-33) の産生を増加させてアレルギー性炎症を悪化させる。

【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 准教授 石原康宏
 Tel : 082-424-6500 FAX : 082-424-0759
 E-mail : ishiyasu@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A 4 版 4 枚 (本票含む)