

環境因子による健康影響の 食品成分を用いた軽減対策

高野 裕久 (独立行政法人 国立環境研究所 病態生理研究チーム)

「疾患」や「老化」をもたらす二大要因として、遺伝因子と環境因子が列挙される(図1)。遺伝因子は我々に内在する遺伝子により規定される要因であり、環境因子は我々の外から加わる様々なストレスである。環境因子には、広義の環境因子と狭義の環境因子の二種類が存在する(図2)。広義の環境因子には、感染症をもたらすウイルスや細菌、アレルギー疾患をもたらすダニや花粉等のアレルゲン、糖尿病や肥満と密接に関連する食習慣や運動等の生活習慣といった多くの要因が包括される。一方、狭義の環境因子は、大気、水、土壌の汚染、いわゆる公害をきたす諸物質(環境汚染物質)が包含される。近年、広義の環境因子はもちろん、狭義の環境因子も多くの「疾患」や健康影響の発現に関与することが明らかになってきている。

さて、「現代病」という言葉がしばしば用いられることにも現れているが、近年、明らかに増加している「疾患」が存在する。肥満や糖尿病等の生活習慣病や、アトピー性皮膚炎、花粉症、気管支喘息等のアレルギー性疾患がその代表的存在である。これらの急増要因を考えるにあたり、我々が祖先より引き継いだ遺伝子が当該世代内で変異することは(放射線等の重大な環境因子の作用がないという条件の下では)考えにくい。そのため、急速に変化した環境因子に、「現代病」の急増の原因は求めやすい。

たとえば、アレルギー性気管支喘息の増加や増悪と狭義の環境因子—環境汚染物質—である大気汚染が関係することは、疫学的に以前から示唆されていた。特に、浮遊粒子状物質という大気中を浮遊するミクロン単位の小さな粒子状汚染物質濃度の上昇とアレルギー性気管支喘息の増悪・増加の関連を指摘する報告は多かった。しかし、これを実験的に証明し、増悪メカニズムを明らかにした研究は世界的にも存在しなかった。我々は、大都市域における浮遊粒子状物質の多くの部分を占めるディーゼル車排気粒子(DEP)がマウスのアレルギー性気管支喘息を増悪することと、そのメカニズムを世界で初めて明らかにした。

気管支喘息は、好酸球という白血球がメインに働く気管支の炎症を本態とし、小さな刺激に対し

図1 遺伝因子と環境因子の疾患に対する影響

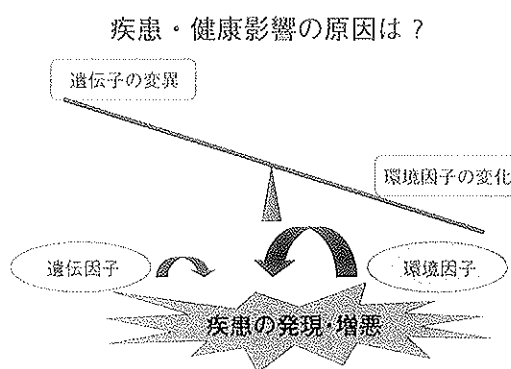
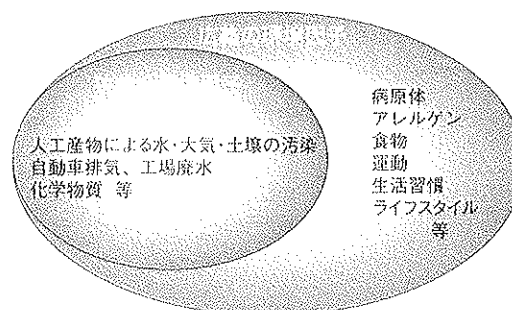


図2 環境因子



でも気道が収縮してしまう気道過敏性や、粘調な粘液産生の亢進などにより特徴づけられる病気である。また、その病態には、リンパ球という白血球とそれより産生されるサイトカインという蛋白質が重要な役割を演じていることも明らかになっている。特に、T helper 2 (Th2) というタイプのリンパ球が産生するIL-5というサイトカインは、好酸球の増殖、遊走、活性化、生存延長等の作用を持ち、気管支喘息の発症に関わる中心的なメディエータとして注目を集めるに至った。まず第一に、気管支喘息の病態の本態と考えられている好酸球性気道炎症に及ぼすDEPの影響を検討した。好酸球性炎症はvehicleの気管内投与では認められず、アレルゲンの投与では若干の好酸球性炎症が観察された。DEPの単独投与では軽度の好中球性炎症が見られた。しかし、アレルゲンとDEPの併用投与では、好酸球、好中球とも顕著に増加し、好酸球性気道炎症の増悪を認めた。また、粘液産生の増加に関しても、粘液産生細胞はvehicle投与ではほとんど存在せず、アレルゲン、DEPの単独投与で若干の増加がみられたが、アレルゲンとDEPの併用投与で顕著な増加が観察された。一方、気管支喘息では、小さな刺激に対しても気管支が収縮してしまうため、呼吸困難や喘鳴をきたすことが大きな特徴である。こういった「気道過敏性」もアレルゲンとDEPの併用により有意に増悪することが確認された。

アレルギー性気管支喘息や好酸球を主体とする気道炎症においては、IL-5、IL-4、GM-CSFなどのTh2リンパ球に由来するサイトカインが重要な役割を演じている。また、実験動物におけるタンパクや遺伝子の変動が、ヒトで実際に見られる病気におけるそれと共通しているか否かを確認することには、大きな意味がある。なぜなら、実験動物における危険性をヒトにおける危険性にあてはめるための大きな根拠となるからである。そこで我々は、実験動物の肺局所におけるサイトカインの発現にDEPが影響を及ぼしているか否かを検討した。アレルゲンとDEPの併用投与により、肺のIL-5のタンパク発現は、他群に比較し著明に増加していた。IL-5は好酸球を活性化する代表的なサイトカインであるため、DEPは、アレルゲンによるIL-5の発現をなお一層増幅することにより、好酸球性気道炎症を増悪しているものと考えられる。

また、我々は、DEPの気管内投与が細菌毒素による急性肺傷害を相乗的に増悪することも明らかにした。この時に見られる急性肺傷害は、間質浮腫、肺胞出血を伴う好中球性炎症であった。この増悪効果は炎症性サイトカインやケモカイン (IL-1 β 、KC、MCP-1、MIP-1 α) の肺における発現や血中のs-ICAM-1の変動と並行し、特にMIP-1 α の上昇とよく相関した。これらの炎症性タンパクの発現増強はDEPによる肺傷害の増悪に中心的役割を果たしていると考えられる。

以上のように、狭義の環境因子であるDEPが、広義の環境因子であるアレルゲンや細菌毒素によって引き起こされる疾患の増加や増悪に関与している可能性があることが示唆された。

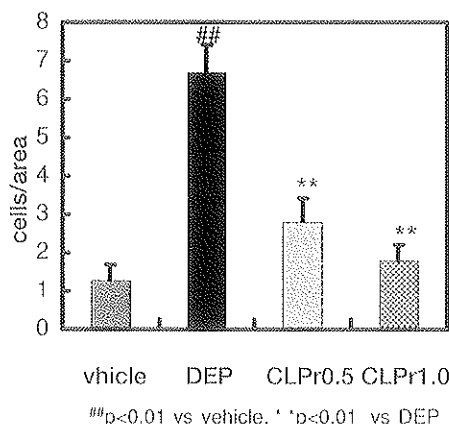
一方、最近では、「現代病」の増加や増悪を、逆に、広義の環境因子により予防あるいは軽減しようとする試みも検討されつつある。代表的なものは、広義の環境因子である食品の成分を利用した健康影響の軽減対策である。

たとえば、ロスマリン酸という植物ポリフェノールを多量に含有する赤シソエキスを摂取させておいたマウスでは、DEPによる好中球性の炎症と肺水腫からなる肺傷害は軽減する。この効果は、炎症細胞を活性化する炎症性サイトカインやケモカイン (IL-1 β 、KC、MCP-1、MIP-1 α) の軽減効果とよく並行していた。また、DEPにより惹起されたニトロチロシン、8OH-dG生成といった酸化ストレスによる傷害も赤シソエキスの前投与により軽減された。以上より、広義の環境因子であるロスマリン酸を多量に含む赤シソエキスは、酸化ストレスと炎症性サイトカインやケモカイン

の発現を抑制することにより、狭義の環境因子であるDEPに起因する肺傷害を軽減しうることが明らかになった。

また、カテキン及びその重合体を主成分とするカカオマスポリフェノールの摂取も、DEPによる肺傷害を予防・軽減しうることが明らかになっている。具体的には、6週齢雄性ICRマウスを用い、カカオマスポリフェノールを0.5または1.0%を含有する精製飼料とコントロール飼料を動物に一週間摂食させた。その後、DEPを気管内投与し、肺障害を惹起した。コントロール飼料摂取ではDEPの投与により、好中球性炎症が強く認められたが、カカオマスポリフェノール0.5%摂取群では59%、1.0%カカオマスポリフェノール摂取群では74%の抑制作用が認められた (図3)。

図3 肺組織中の好中球数



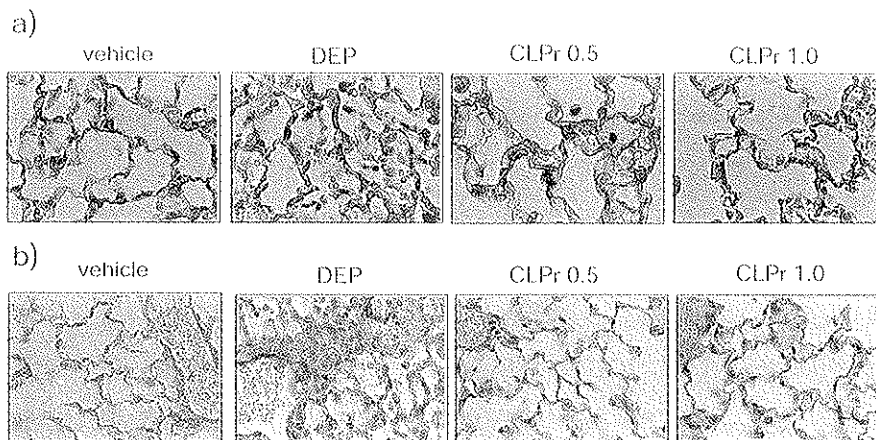
またDEPの投与により有意な肺水分量の増加が認められたが、カカオマスポリフェノール添加食摂取群ではこれらの変化が有意に抑制された。しかし、ロスマリン酸を多量に含む赤シソエキスとは異なり、カカオマスポリフェノールはDEPにより発現が増強する炎症性サイトカインやケモカインには、有意な軽減効果を示さなかつた。

一方、カカオマスポリフェノールの摂食は、DEPによって惹起されるICAM-1、VCAM-1などの内皮細胞における細胞接着分子の発現を強く抑制していた (図4)。さらに、DEPによるニトロチロシン、8OH-dG、HNE、過酸化脂質といった酸化ストレスマーカーの生成増加も、カカオマスポリフェノールは効果的に抑制していた (図5)。以上のように、広義の環境因子であるカカオマスポリフェノールは、酸化ストレスと血管内皮細胞の細胞接着分子の発現を抑制することにより、狭義の環境因子であるDEPによる肺傷害を予防することが明らかになった。

以上のように、環境汚染物質 (狭義の環境因子) による健康影響を、広義の環境因子である食品成分を用いて予防・軽減するという考え方は、新たな、しかし有効な手法となる可能性がある。また、食品成分の組み合わせにより作用点を修飾することで、より効果的な予防・軽減効果が得られる可能性もあり、今後の重要検討課題と考えられる。

図4 肺組織切片中の接着分子の発現

a) VCAM-1 b) ICAM-1



X100

図5 肺組織切片中の酸化ストレスマーカーの発現

a) 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine b) Nitrotyrosine

c) Hexanoyl Lysine d) 4-Hydroxy-2-nonenal

