

7. 地球環境変動と花粉アレルギー

藤田保健衛生大学医学部小児科

近藤 康人

Key words: allergy — environmental change — pollen

はじめに

地球はその長い地球史において環境変動を繰り返してきた。人類がこれに関与し始めたのは長い地球史からみれば非常に短い期間であるにもかかわらず、現時点で人類は地球環境変動の原因のひとつとして非常に重要な構成要素となった。

最近よく耳にする「地球温暖化」の主要な原因と考えられている大気汚染は、人為的な原因によって生じた有害物質による大気の汚れである。自然災害によって生じた大気の汚れが人間の健康被害に与える影響については古くからよく知られている。最も古い記録としてはおそらく紀元1世紀の古代ローマの政治家であり文豪であるプリニウスによるもので、紀元79年におこったヴェスヴィオ火山噴火によって生じた有毒ガスによる叔父の死に関する記載である。一方、人為的な大気汚染によって呼吸器疾患の悪化の報告が問題視されるようになったのは、英国エドワード1世統治下の13世紀になってからである。石炭が燃焼して起こる大気汚染がその当時の英国で呼吸器症状の原因であった。このためエドワード1世は煤煙規制法(1273年)を制定したのだが、それでも事態はあまり改善されなかった。エリザベス1世はロ

ンドンの美観のためにと、せめて国会開催中のみの限定で、ロンドンでの石炭燃焼の禁止を行ったほど英国の大気汚染状況は深刻だったのである。このような深刻な問題に直面していたにもかかわらず、あまり重大なこととは思われていなかった。そのため事態はいっそう深刻化し、1952年12月のロンドンスモッグではSO₂レベルが5日間で2000μg/日を超え数千人が死亡した。これを境に世界的に大気汚染を解消するための基準法の取り組みが始まったのである。

その後エネルギー源が石炭から石油に代わり、スモッグは減少したが代わりに他の大気汚染物質が増加した。つまりディーゼル燃料粒子(Diesel exhaust particles: DEP)が含まれていたのである。大気汚染のタイプがタイプ1公害からタイプ2公害に変わったのである(表1)。タイプ1は気道炎症や気道刺激に関連性があり¹⁾、一方、タイプ2は炎症や気道刺激もありうるがむしろアレルギー疾患に関連している²⁾。このことは田舎よりも都会にアレルギー疾患が多い事実³⁾⁻⁵⁾とも一致している。

ここ数十年で先進工業国においてアレルギー疾患が急増してきている⁶⁾⁻⁹⁾。この現象を究明するため、1980年から世界的にさまざまな研究が行われ

利益相反(conflict of interest)に関する開示: 著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

IMPACTS OF ENVIRONMENTAL CHANGE ON POLLEN ALLERGENS

Yasuto Kondo

Department of Pediatrics, Fujita Health University

Abbreviations: DEP “diesel exhaust particles”, PR “pathogenesis-related”, TLP “Thaumatococcus-like protein”

近藤康人: 藤田保健衛生大学医学部小児科 [〒470-1192 豊明市春掛町田楽ヶ窪 1-98]

E-mail: ykondo@fujita-hu.ac.jp

表1 大気汚染のタイプと主な構成成分

石炭 (タイプ I)	石油 (タイプ II)
SO ₂	NOX
降下煤塵	VOC: 揮発性有機化合物
	オゾン
	浮遊粒子
	DEP: ディーゼル燃焼粒子
VOC: Volatile organic compounds, DEP: Diesel exhaust particles.	

てきた。人為的な環境変動とアレルギー疾患の増加には、色々な因子が絡み合い重要な役割をしているという証拠が明らかにされつつある。ここではこれまでに報告されてきた主要な因子を整理して地球環境変動と花粉アレルゲンとの関係について概説する (表2)。

ディーゼル燃焼粒子 (DEP) がアレルゲンに及ぼす影響

タイプIIの汚染物質の構成成分のひとつである DEP がアレルギー反応を増強することはよく知られている。1986年 Muranaka らは、スギ花粉抗原を DEP とともにマウス腹腔内に投与するとスギ IgE 抗体産生が増強することを報告した。つまり DEP には IgE 抗体産生のアジュバンド作用があることが証明された¹⁰⁾。その後マウス経気道投与でも IgE 抗体誘導が証明された¹¹⁾。さらにヒトにおいても、局所の IgE 産生の誘導、ブタクサとの経鼻的投与によるブタクサ特異的 IgE 抗体の上昇、IL-4、IL-5 や IL-13 などの Th2 サイトカインの産生増加を介した特異的 IgE 抗体産生の亢進¹²⁾なども報告されている。

また DEP は、アレルゲンへのアジュバンド作用以外に気道過敏性の亢進にも関与していることも知られている。Sagai らはマウスへの DEP 長期気管内投与により、炎症性細胞の著明な浸潤、杯細胞の増殖、粘液産生の亢進、気道過敏性の亢進など喘息様の病態が生じたと報告した¹³⁾。Miya-bara らはディーゼルを吸入させた OVA 感作マウスで、アレルギー気道炎症と肺細胞の増生、気道過敏性の亢進が見られたことを報告した¹⁴⁾。正

表2 大気汚染がアレルゲンに与える影響

・ DEP がアジュバンド効果により抗花粉 IgE 産生能を増強 ・ DEP がトランスポーターとして花粉微小粒子を気道へ運搬 ・ 交通量のストレスによる花粉 PR-5 アレルゲンの発現増強 ・ 高濃度の NO₂ や O₃ による花粉のダメージ ・ NO₂ や O₃ により花粉がニトロ化されアレルゲン性が増強 ・ 温暖化と高 CO₂ 濃度下で植物がバイオマスと花粉量を増加

常健康人を含む対象に行った実験で DEP 吸入により、気道炎症効果、好中球と血小板増加、ヒスタミン増加、ICAM-1 と VCAM-1 の増加なども証明されている。また喘息患者において、DEP が IL-6 および IL-10 の産生増加に伴って気道過敏性を亢進したという報告もある¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

アレルゲントランスポーターとしての DEP の役割

高い湿度下では花粉が浸透圧に耐え切れず破裂し、その結果放出される微小な粒子もアレルゲン性を有していると考えられている¹⁸⁾。これらの微小粒子は、花粉数としては数えられないので、花粉症患者での呼吸器症状の出現と大気中の花粉実数の不一致が、生じる原因と考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。同様に DEP が花粉と接触すると、花粉を粉碎し、その結果微小粒子が放出され、気流によって運搬し、気道への侵入を容易にすると考えられている。DEP は直径 10μm 以下で、多くは 0.1μm にも満たない。そのことから容易に気管支や下気道にまで到達する²¹⁾。in vitro の研究で DEP は、Lol p1 (ライグラス) や Bet v1 (シラカンバ) に吸着する²²⁾²³⁾。花粉抗原以外にも Der p1, Fel d1 や Can f1 に対して DEP は吸着する²⁴⁾。スギ花粉の場合は Ubish body と呼ばれる外膜を有する球形花粉である。DEP はこの Ubish body からの微量粒子も同様に運搬すると考えられている²⁵⁾。

表3 PR-5 (TLP) に属するアレルゲン

樹木花粉	果物・野菜
Jun a 3 (ビャクシン)	Act c 2 (キウイ)
Jun v 3 (eastern red cedar)	Cap a 1 (ピーマン)
Cap a 3 (アリゾナイトスギ)	Mal d 2 (リンゴ)
Cry j 3 (スギ)	Pru av 2 (サクランボ)

TLP: Thaumatin-like protein.

交通量増加によるストレスがアレルゲン発現に及ぼす影響

Midoro-Horiuti らはヒノキ科の mountain cedar の花粉を年次別、地域別に集め比較し、採取した年や地域によって含有量にばらつきがある 30 kDa のタンパク: Jun a 3 を見つけた。このタンパク質のアミノ酸配列から PR-5 に属するタンパクであることがわかり、この含有量の変動は環境変化によって生じていると推測した²⁶⁾。PR (pathogenesis-related)-5 とは Thaumatin-like protein であり、pathogenesis-related protein のひとつのグループに属し、抗カビ活性を有する(表3)。また、ウィルス感染したタバコの葉にもみられるストレスを受けたときに植物内で産生するタンパク質である。Jun a 3 には日本のスギ花粉症患者の約 1/3 が反応する。最近スギ花粉にも花粉症患者の約 1/3 が反応する Cry j 3 がみつき Jun a 3 と 85.3% のアミノ酸配列相同性があることが判明した²⁷⁾。

一方、Cortegano らは交通量の多いハイウェイと汚染地域から離れた住宅地のアリゾナイトスギ(ヒノキ科)花粉のアレルゲン性について比較した。75 名の感受性を有する患者での皮膚試験で、前者の花粉による反応が $8.1 \pm 1\text{mm}$ であったのに対し、 $6.6 \pm 0.7\text{mm}$ ($p < 0.001$) と有意差をもってハイウェイに近い汚染地域の花粉に対する反応の方が強かった。また、患者のプール血清を用いた RAST inhibition は皮膚試験の結果と一致してお

り、汚染地域の花粉は 5 倍以上アレルゲン性が高かったことを証明した。このアレルゲン性増加の原因についてさらに調べたところ、家兎血清を用いたイムノプロットにおいて汚染地域で採取された花粉でのみ PR-5 にあたる 23kDa のバンド (Cup a 3) が描出された。このことから汚染地域でのアレルゲン性の増強は Cup a 3 によることを示した²⁸⁾。アレルゲンをより多く発現することにより感作率を上げ、また感作された個体はそれによって気道アレルギー症状を引き起こしやすくなる。

同様にイネ科のライグラス(牧草)花粉のアレルゲン活性を 2 年間にわたり、田舎と都会から収集し皮膚反応で比較したところ、都会 A から集めた花粉に対する平均のほうが田舎 B から集めた花粉に対する平均 (A1999 年 94.5mm^2 , A2000 年 50.6mm^2 : B1999 年 25.9mm^2 , B2000 年 18.8mm^2) より強く、花粉中の Lol p 5 量が汚染地域のほうに多かった²⁹⁾。ヨーロッパで環境汚染とアレルゲンの関連の指標として用いられているイラクサ科の Parietaria 花粉における研究で、触媒コンバータ無しのガソリンおよびディーゼルエンジンのほうが、触媒を用いた車に比べアレルゲン性の強い花粉が増加する³⁰⁾。

NO₂やオゾンが花粉にダメージを与える

Motta らによるティモシーグラス花粉の研究で、NO₂やO₃の濃度を濃くしていくとダメージを受ける花粉の比率が増え、その後花粉を水と反応させると溶出される細胞質顆粒が多くなることから、交通量が多い地域の花粉はアレルゲンを有する微小粒子を空中に放出しやすくなり、これによってアレルギー疾患を増加させる可能性があるという報告した³¹⁾。

シラカンバ花粉の主要アレルゲンである Bet v 1 と大気汚染については、汚染により Bet v 1 が増加するという報告³²⁾と、減少するという報告³³⁾があり一定していない。大気の汚染度よりもむしろ日照差や生息している土壌条件、樹木の遺伝的因子などのほうが Bet v 1 の発現に影響したという報告もある³⁴⁾。その後、Franze ら³⁵⁾は

汚染された大気中のシラカンバ抗原 (Bet v 1) がニトロ化されていると報告し、それに続いて、Gruijthuisen らは 10 名のシラカンバ花粉症患者の血清を用いた検討で、ニトロ化処理した Bet v 1 は未処理ものに比してアレルゲン性が増強したと報告した³⁶⁾。

温暖化がアレルゲン量に及ぼす影響

温暖化により季節変化が起こり、その季節変化に伴い植物も開花時期を前後 (早期開花, 開花期間延長) にずらす³⁷⁾³⁸⁾。花粉シーズンのズレは年間 0.84-0.9 日と概算されている³⁹⁾⁴⁰⁾。加えて高 CO₂ 濃度下において植物は盛んに光合成を行い、水を必要とし、バイオマスを増加させる。これは農耕にとってよい状況であるが、花粉症にとってはよくない。

ある一定大気条件下における高 CO₂ 濃度では、ブタクサのバイオマスと花粉量の増加を来した⁴¹⁾⁴²⁾。ブタクサ花粉の研究で CO₂ と温度の相乗効果も報告された⁴³⁾。温熱効果で現地種が衰退し、よりアレルゲン性を有した外来種に生え替わり、その結果花粉感作リスクが上昇する可能性についても危惧されている⁴⁴⁾。

おわりに

大気汚染物質がアレルギー性疾患の発症増加に影響することを証明するいくつかの研究報告を列記した。すなわち、大気汚染物質である DEP はアジュバンド効果によりアレルゲンへの IgE 抗体産生増強や Th2 サイトカイン産生亢進作用を有し、また DEP は気道過敏性の亢進にも関与する。DEP はアレルゲン性を有する微小粒子を吸着し、これによりアレルゲンを気道内まで運搬する可能性も有する。ハイウェイに近い場所に生息する樹木花粉はストレスによって、アレルゲン性を有する PR-5 をより多く発現する。NO₂ や O₃ の濃度が高くなると花粉がダメージを受けアレルゲン性を有した微小粒子を放出しやすくなる。大気汚染下でアレルゲンがニトロ化され、ニトロ化されたアレルゲンはアレルゲン性が増強する。温暖化により開花時期がずれ、高 CO₂ 状況では植物は花粉量

を増加させることが報告された。これらの証拠から、アレルギー疾患の増加を食い止めるために、今後我々がどのような対応をとるべきかが問われる。

文 献

- 1) Behrendt H, Ring J. Allergotoxicology. A research strategy for the investigation of the influence of environmental pollutants on the development of allergic sensitization and disease. In: Ring J, Bherend H, Vieluf D, editors. New trends in Allergy IV. Berlin: Springer; 1997. p. 51-60.
- 2) Ring J, Eberlein-Koenig B, Bherend H. Environmental pollution and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 2-6.
- 3) Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Lucynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory of total IgE and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 314-22.
- 4) Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreiner M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 194-200.
- 5) Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005; 60: 1357-60.
- 6) Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312: 34.
- 7) Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-52.
- 8) Perce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell GA, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-66. Epub 2007 May 15.
- 9) Hakansson K, Thomsen SF, Ulrik CS, Porsbjerg C, Backer V. Increase in the prevalence of rhinitis among Danish children from 1986 to 2001. *Pediatr Allergy Immunol*

- 2007; 18: 154-9.
- 10) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616-23.
- 11) Takafuji S, Suzuki S, Koizumi K, Tadokoro K, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 639-45.
- 12) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997; 158: 2406-13.
- 13) Sagai M, Furuyama A, Ichinose T. Biological effects of diesel exhaust particles (DEP). III. Pathogenesis of asthma like symptoms in mice. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 199-209.
- 14) Miyabara Y, Ichinose T, Takano H, Lim HB, Sagai M. Effect of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 805-12.
- 15) Riedl M, Díaz-Sánchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 221-8.
- 16) Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 771-82.
- 17) Devalia JL, Bayram H, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Differences between cytokine release from bronchial epithelial cells of asthmatic patients and non-asthmatic subjects: effect of exposure to diesel exhaust particles. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 437-9.
- 18) Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Knox RB. Mechanism of grass pollen-induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569-72.
- 19) Spieksma FT, Kramps JA, Van Der Linden AC, Nikkels BH, Plomp A, Koerten HK. Evidence of grass-pollen allergenic activity in the smaller micronic atmospheric aerosol fraction. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 273-80.
- 20) D'Amato G, De Palma R, Veraga A, Liccardi G, Lobefalo G. Antigenic activity of non pollen parts (leaves and items) of allergenic plants (*Parietaria judaica* and *Dactylis glomerata*). *Ann Allergy* 1991; 67: 421-4.
- 21) Chung A, Brauer M. Human lung parenchyma retains PM2.5. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 2109-11.
- 22) Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246-51.
- 23) Henricsson S, Westerholm R, Nilsson S, Berggren B. Chemical characterization of extractable compounds found in the coating of birch pollen (*Betula*) pollen. *Grana* 1996; 35: 179-84.
- 24) Ormstad H, Jahansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust particles and diesel exhaust particles as allergen carriers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 702-8.
- 25) D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 763-76.
- 26) Midoro-Horiuti T, Goldblum RM, Kurosky A, Wood TG, Brooks EG. Variable expression of pathogenesis-related protein allergen in mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen. *J Immunol* 2000; 164: 2188-92.
- 27) Fujimura T, Futamura N, Midoro-Horiuchi T, Togawa A, Goldblum RM, Yasueda H, et al. Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (*cryptomeria japonica*) pollen. *Allergy* 2007; 62: 547-53.
- 28) Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, del Moral A, Lopez E, Lombardero M, et al. Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment. *Allergy* 2004; 59: 485-90.
- 29) Armentia A, Lombardero M, Callejo A, Barber D, Martin Gil FJ, Martin-Santos JM, et al. Is *Lolium* pollen from an urban environment

- more allergenic than rural pollen? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 218–24.
- 30) D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 628–36.
- 31) Motta AC, Marliere M, Peltre G, Sterenberg PA, Lacroix G. Traffic-related air pollutants induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 294–8.
- 32) Jilek A, Swoboda I, Breitender H, Fogy I, Ferreira F, Schmid E, et al. Biological functions, isoforms and environmental control in the Bet v 1 gene family. In: Kraft D, Schon A, editors. *Molecular biology and immunology of allergens*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993. p. 39–46.
- 33) Hjelmroos M, Schumacher M, van Hage-Hamsten M. Variations in birch pollen (*Betula verrucosa*) allergens between different trees in view of both their provenance and air pollution. Abstracts. 5th International Conference on Aerobiology. Bangalore, India, 1994.
- 34) Helander ML, Savolainen J, Ahlholm J. Effects of air pollution and other environmental factors on birch pollen allergens. *Allergy* 1997; 52: 1207–14.
- 35) Franze T, Weller MG, Niessner R, Poschl U. Protein nitration by polluted air. *Environ Sci Technol* 2005; 39: 1673–8.
- 36) Gruijthuijsen YK, Grieshuber I, Stocklinger A, Tischler U, Fehrenbach T, Weller MG, et al. Nitration enhances the allergenic potential of proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 265–75.
- 37) Fitter A, Fitter R. Rapid changes in flowering time in British plants. *Science* 2002; 296: 1689–91.
- 38) Rasmussen A. The effects of climate change on the birch pollen season in Denmark. *Aerobiologia* 2002; 18: 253–65.
- 39) Clot B. Trends in airborne pollen: an overview of 21 years of data in Neuchatel (Switzerland). *Aerobiologia* 2003; 19: 227–34.
- 40) Frenguelli G, Tedeschini E, Veronesi F, Bricchi E. Airborne pine (*Pinus* spp.) pollen in the atmosphere of Perugia (central Italy): Behavior of pollination in the two last decades. *Aerobiologia* 2002; 18: 223–8.
- 41) Wayne P, Forster S, Connelly J, Bazzaz FA, Epstein PR. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) is increased in CO₂ enriched atmospheres. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 279–82.
- 42) Ziska LH, Caufield FA. Rising CO₂ and pollen production of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*), a known allergy-inducing species: implications for public health. *Aust J Plant Physiol* 2000; 27: 893–8.
- 43) Rogers CA, Wayne PM, Macklin EA, Muilneberg ML, Wagner CJ, Epstein PR, Bazzaz FA. Interaction of the onset of spring and elevated atmospheric CO₂ on ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen production. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 865–9.
- 44) Ziska LH. Evaluation of the grown response of six invasive species to past, present and future atmospheric carbon dioxide. *J Exp Bot* 2003; 54: 395–404.

＝ 地球環境変動と花粉アレルゲンに関する問題

7-1. ディーゼル燃焼粒子 (DEP) がアレルギー疾患の増加に関連すると考えられている作用として誤っているものはどれか.

- a 花粉に対する IgE 産生のアジュバンド
- b 気道過敏性の亢進
- c 花粉を吸着運搬
- d TH2 サイトカイン産生増加
- e 花粉抗原をニトロ化する

7-2. 大気汚染地区の花粉のアレルゲン増強に関与すると考えられているものはどれか.

- a Profilin
- b PR-5 : Thaumatin-like protein
- c PR-10 : Bet v 1
- d PR-14 : Lipid transfer protein
- e CCD : Cross-reacting carbohydrate determinant

＝ 専門医のためのアレルギー学講座問題の解答

「7. 地球環境変動と花粉アレルゲン」：近藤康人

- 7-1. 正解 e
 - 7-2. 正解 b
-
-