

## スギ花粉症の症状を増悪させる大気汚染物質を発見 ～鼻腔内の鉛濃度はスギ花粉症の増悪因子～

名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学の徐華東大学院生・大神信孝准教授・田崎啓講師・加藤昌志教授（責任著者）、福井大学医学部耳鼻咽喉科の藤枝重治教授、坂下雅文講師らの共同研究グループは、スギ花粉飛散時期において、スギ花粉症患者の鼻腔内では鉛濃度が高く、鼻症状を増悪させている可能性を示しました。

これまで名古屋大学の加藤昌志教授らは、重金属を含む様々な元素の曝露によって誘発される健康障害を研究しており、今回、花粉症やアレルギー性鼻炎の増悪因子を調べるため、日本のスギ花粉症研究をリードする福井大学の藤枝重治教授らと共同研究を実施しました。まず、スギ花粉症患者と健常者の鼻症状アンケートと被験者の鼻腔表面を蒸留水で洗浄して鼻汁を採取するとともに、その期間のスギ花粉飛散数を継続的に測定しました。次に、市販のスギ花粉とヒトサンプルに含まれている鉛・水銀・カドミウム等を測定しました。その結果、スギ花粉症患者の鼻汁の鉛濃度は、健常者と比較して40%以上も高く、この鼻汁鉛濃度の増加が、スギ花粉症の鼻症状の増悪と相関する可能性を突き止めました。また、スギ花粉の飛散数と鼻汁鉛濃度の相関関係から、鼻汁に含まれる鉛の一部はスギ花粉由来である可能性が示されました。最後に、アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた動物実験で鼻汁鉛濃度の増加が鼻アレルギー症状を悪化させることを確認しました。上記研究成果は、大気汚染物質（鉛）とスギ花粉症の関係性を見出す新たな知見になりました。

本研究成果は、国際医学誌 The Journal of Allergy and Clinical Immunology の電子版に掲載されました。本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成事業の基盤研究 A 一般と基盤研究 B 特設分野の助成を受けて実施されました。

## ポイント

- スギ花粉飛散期の花粉症患者の鼻汁における鉛濃度は健常者よりも高いことがわかりました。
- 鼻汁の鉛濃度はスギ花粉飛散量および鼻炎症状の重症度と相関することがわかりました。
- スギ花粉症患者を対象にした臨床研究の結果（鼻腔内鉛曝露による鼻症状の増悪）はアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた動物実験によっても確認されました。

## 1. 背景

季節性アレルギー性鼻炎の有病率は急速に高まっています。季節性アレルギー性鼻炎は、全世界で有病率が高い（10～30%）ため、世界的な健康問題になっています。日本の代表的な季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症の有病率は約50%に達していることが2020年に福井大学から報告され、国民病とも言われています。

重金属を含む様々な元素の曝露によって誘発される健康障害は、世界中で広く認識されており、元素が免疫反応と炎症反応を調節することが示されています。特に、代表的な大気汚染物質である鉛（Pb）、カドミウム（Cd）、水銀（Hg）の曝露は、気管支喘息のリスクを高める可能性が報告されています。一方、アレルギー性鼻炎との関連で、大気汚染の激しい地域から収集された花粉は、非汚染地域から収集された花粉よりも影響が大きいことが過去の研究によって示されています。しかしながら、季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻腔内のアレルギー反応において、重金属の影響を花粉飛散前および飛散期で調べた臨床研究の報告はなく、アレルギー性鼻炎が増悪した状態における重金属の鼻腔内曝露の影響を示す動物実験の成果はありませんでした。

本研究は、スギ花粉の重金属がスギ花粉症の鼻炎症状に影響を与えるとの仮説を立てて、スギ花粉の飛散前と飛散期における季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状への重金属の影響を調査する臨床観察研究を実施しました。さらに、臨床観察研究の結果を検証するアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた実験研究を実施しました。

## 2. 研究成果

スギ花粉飛散期において、患者の鼻汁の鉛レベルは、健常者よりも有意に高いのに対して、飛散前では、鼻汁の鉛レベルは、有意な差はありませんでした（図1）。次に、花粉飛散時における患者からのヒトサンプルにおける各鼻症状スコアとPbレベルとの相関を調べた所、鼻汁の鉛レベルとくしゃみ（ $r = 0.22$ ,  $P = 0.026$ ）、鼻づまり（ $r = 0.34$ ,  $P = 0.001$ ）、および総症状（ $r = 0.25$ ,  $P = 0.013$ ）との間に有意な相関がある事がわかりました。一方、鼻汁のスコア（ $r = 0.12$ ,  $P = 0.252$ ）と鼻汁の鉛レベルとの間に相関関係は認められませんでした。年齢、性別、BMI、喫煙歴、睡眠時間、および身体活動の交絡因子で調整した多変量解析において、鼻汁の鉛レベルは、くしゃみ（オッズ比\* = 5.27、95%CI : 1.37~20.28、 $P = 0.016$ ）、鼻づまり（オッズ比 = 7.67、95%CI : 1.69~34.88、 $P = 0.008$ ）、総症状（OR = 7.28、95%CI : 1.88~28.20、 $P = 0.004$ ）と有意な相関関係を認めました。（図2）。

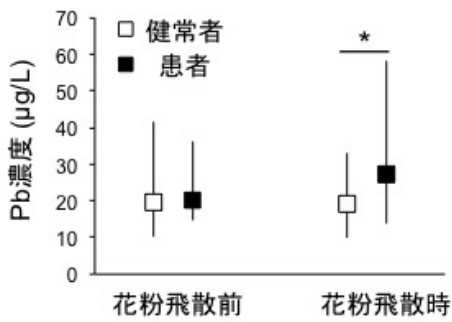


図 1: 鼻汁の鉛レベル

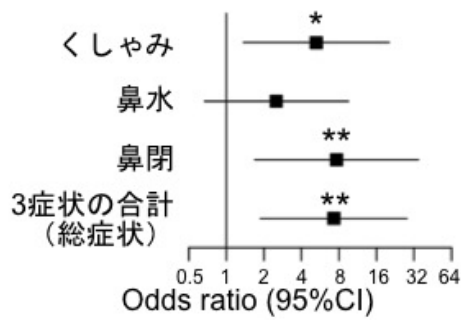


図 2: 鼻汁の鉛濃度と鼻炎症状の相関

スギ花粉飛散量と鼻汁の鉛レベルとの相関を調べた所、鼻汁採取日の前日から4日前の花 pollen 飛散量と有意に関連する事が分かりました(表)。本結果は鼻汁の鉛レベルの増加の一部はスギ花粉に由来することを示唆しています。つまり、我々の臨床観察研究は、花粉に付着する鉛が、鼻腔内の鉛の供給源の1つであるだけでなく、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)を悪化させる可能性を示しました。

日	$\beta$	95% CI	P-Value
9 days	-0.04	(-0.09, 0.01)	0.116
7 days	-0.06	(-0.12, 3.13)	0.077
5 days	-0.44	(-0.96, 0.07)	0.093
4 days	0.29	(0.03, 0.54)	0.026*
3 days	0.13	(0.03, 0.22)	0.008*
2 days	0.07	(0.02, 0.12)	0.004*
1 day	0.23	(0.01, 0.44)	0.037*
0 day	-0.01	(-0.08, 0.06)	0.833

表: スギ花粉飛散量と鼻腔洗浄液中の鉛レベルとの相関

臨床観察研究の結果を裏付けるため、アレルギー性鼻炎モデルマウスと非アレルギーマウス(対照)を使用した動物実験を実施しました。健常マウスでは、鉛の鼻腔内曝露によりくしゃみ等の鼻炎症状は誘発されませんでした。一方、アレルギー性鼻炎モデルマウスでは、抗原(アレルギー誘導物質)と鉛の鼻腔への曝露により、抗原のみ曝露と比較して、くしゃみ等の鼻炎症状が有意に悪化しました。つまり、鉛の鼻腔曝露はアレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻炎症状を悪化させる事が分かりました(図3)。

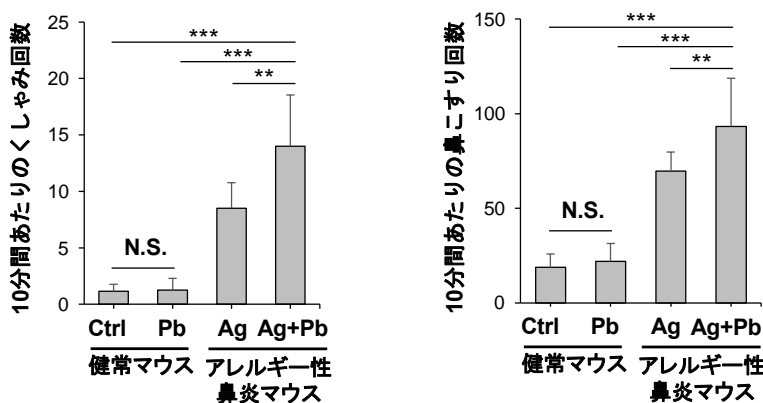


図 3: 鉛 (Pb) の鼻腔曝露によるアレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻炎症状の悪化. Ag: 抗原.

アレルギー性鼻炎のない対照マウスでは、鉛の鼻腔曝露 24 時間後の鼻汁の鉛レベルは、非曝露の 24 時間後と同等でした。一方、アレルギー性鼻炎モデルマウスでは、抗原と鉛の鼻腔への共曝露の 24 時間後の鉛レベルは、抗原のみの曝露の 8.4 倍の高い値を示しました(図 4)。さらに重要なことに、抗原と鉛の鼻腔への共曝露の 24 時間後のアレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻汁の鉛レベルは、鉛の

鼻腔曝露 24 時間後の健常マウスより 4.3 倍の高い値を示しました（図 4）。同様に、抗原と鉛の鼻腔への共曝露 24 時間後のアレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻粘膜の鉛レベルは、鼻腔洗浄前の状態において、鉛の鼻腔曝露の 24 時間後の健常マウスの鼻粘膜よりも高いことがわかりました（図 5）。これらの結果は、アレルギー性鼻炎モデルマウスと健常マウスが同量の鉛を鼻腔内に曝露されたという事実にもかかわらず、鼻腔への Pb の曝露 24 時間後に、アレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻腔内で、鉛がより高い濃度で保持されていたことを示しています。

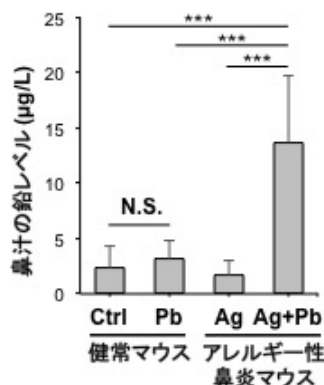


図 4:アレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻汁の鉛レベル

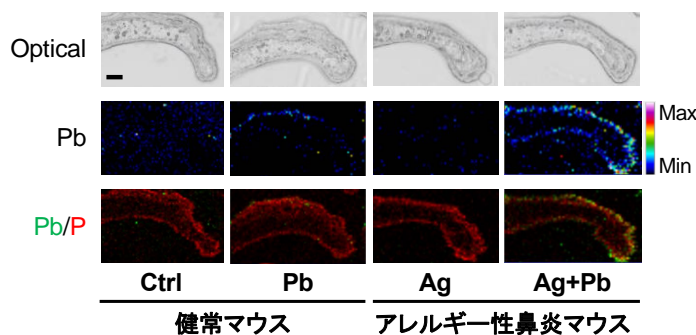


図 5:アレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻腔粘膜における鉛の分布

### 3. 今後の展開

花粉に付着した鉛が大気汚染物質としてアレルギー性鼻炎に影響することは、世界的にも深刻な問題となる可能性があります。今後、アレルギー毒性学研究において、鉛の鼻腔曝露によりアレルギー性鼻炎が悪化する分子メカニズムを明らかにし、アレルギー性鼻炎を悪化させる他の因子を特定していくことが重要だと考えています。

### 4. 用語説明

#### \*オッズ比：

疾患へのかかりやすさなど、ある事象の起こりやすさを 2 群間で比較して示す統計学的な尺度のこと。オッズ比が 1 とは、事象の起こりやすさが両群で同じということであり、1 より大きいあるいは小さいとは、どちらかの群でより起こりやすいことを意味する。

### 5. 発表雑誌

掲載誌：The Journal of Allergy and Clinical Immunology（3 月 23 日付 米国東部時間）

論文タイトル：Intranasal levels of lead as an exacerbation factor for allergic rhinitis in humans and mice

著者：Huadong Xu<sup>1</sup>, Nobutaka Ohgami<sup>1</sup>, Masafumi Sakashita<sup>2</sup>, Kazuhiro Ogi<sup>2</sup>, Kazunori Hashimoto<sup>1</sup>, Akira Tazaki<sup>1</sup>, Keming Tong<sup>1</sup>, Masayo Aoki<sup>1</sup>, Shigeharu Fujieda<sup>2</sup>, Masashi Kato<sup>1</sup>

所属：1 Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

2 Division of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Department of Sensory and Locomotor Medicine, University of Fukui, Japan.

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.019>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/AI\\_Cli\\_Im\\_210330en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/AI_Cli_Im_210330en.pdf)