

パラジクロロベンゼン	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04 ppm)	2000.6.26
テトラデカン	330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04 ppm)	2001.7.5
クロルピリフォス	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07 ppb) 小児の場合 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007 ppb)	2000.12.15
フェノブカルブ	33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.8 ppb)	2001.1.22
ダイアジノン	0.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppb)	2001.7.5
フタル酸ジ-n-ブチル	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppm)	2000.12.15
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (7.6 ppb)	2001.7.5

## 2 化学物質過敏症—免疫学的側面から

Multiple chemical sensitivity, with special reference to Immune responses.

- 1) 東海大学大学院医学研究科先端医科学専攻  
生体構造機能学領域
- 2) 北里大学北里研究所病院・臨床環境医学センター
- 3) 北海道立衛生研究所
- 4) 旭川医科大学医学部健康科学講座
- 5) 東海大学大学院医学研究科先端医科学専攻・分子生命科学

さかべ こう てらやま はやと こじま ひろゆき  
坂部 貢<sup>1)2)</sup>・寺山 隼人<sup>1)</sup>・小島 弘幸<sup>3)</sup>

よしだ たかひこ きむら みのる  
吉田 貴彦<sup>4)</sup>・木村 穰<sup>5)</sup>



坂部 貢  
1982年東海大学医学部卒業，1989年米国タフツ大学医学部 Research Fellow，2002年東京医科歯科大学大学院客員教授，2004年北里研究所病院臨床環境医学センター長，北里大学薬学部公衆衛生学講座教授，2009年東海大学医学部生体構造機能学領域教授，同大学院医学研究科先端医科学専攻教授。  
専門分野：環境生命医学，解剖学

Key words：化学物質過敏症，アレルギー  
免疫応答，個人差要因

### Abstract

化学物質過敏症（あるいは多種類化学物質過敏症）の病態解明は十分ではなく，臨床現場における疾患概念について標準化されたものは未だ存在しない。このような理由から，取り扱う医療機関によって患者背景が大きく異なる場合も多く，免疫学的側面から本症を眺めた場合，その結果に一定の傾向が得られているとは言い難い。その一方で，どの医療機関からの報告をみても，通常免疫機能・アレルギー検査の範囲で本症に特徴的な共通所見は少ないと言える。しかし，約60～80%の患者は，何らかのアレルギーを有しており，一般集団の30%と比して高い頻度で認められる点についてはある程度の医学的コンセンサスが得られている。本稿では，免疫学的側面から本症を眺めた最近の報告について紹介する。

### はじめに

化学物質過敏症の疾患概念の歴史はかなり古く，環境病（Environmental illness）という

名称は，Randolph<sup>1)</sup>により初めて提唱された概念で，彼は1950年代に多数の症例報告を行っている。その後Cullen<sup>2)</sup>は，1987年に化学物質曝露により呼吸器症状を呈した後，香水などの吸入に誘発されて多彩な症状を呈する一群の症例を報告し，多種化学物質過敏症（Multiple Chemical Sensitivity, MCS）と命名した。本邦では，石川<sup>3)</sup>らが，化学物質過敏症として紹介し，その後，彼のグループをはじめ国内外の多くの臨床家が症例報告を行っているが，標準化された診断基準・診断ガイドラインの作成・確立までには至っていない。しかしながら，化学物質過敏症状を訴える患者が存在することは明らかであるにも関わらず，その病態解明が未だ進展していないために，取り扱う臨床家・医療機関によって患者への対応は大きく異なっているのが実状である。その最大の理由として，環境中の大量ではなく，極めて微量な化学物質との因果関係の証明が非常に困難であることがあげられる。そのため特異度の高い客観的な診断パラメータの抽出とその標準化が不可欠となっている。そこで本稿ではアレルギー疾患をは

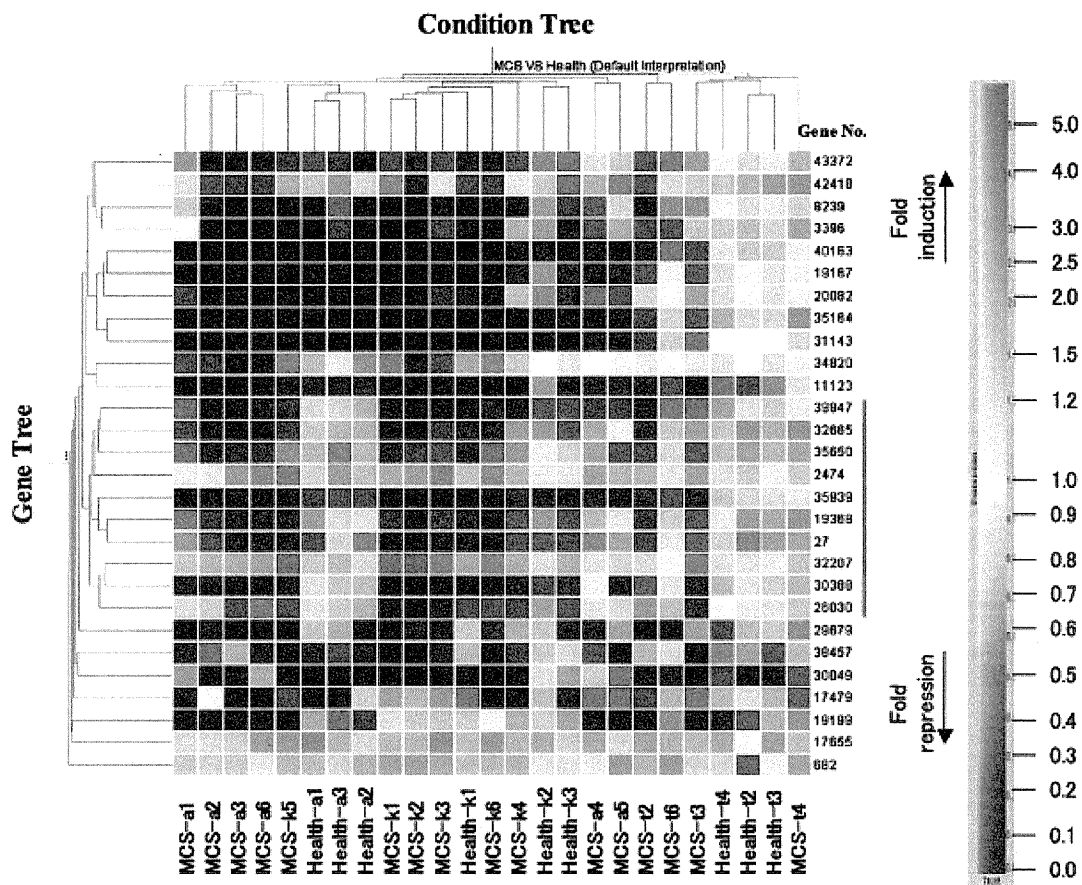


図1 患者群、健常コントロール群における網羅的遺伝子発現プロファイル。縦方向は28遺伝子の発現状況について「似たパターンを示す被験者」を集めてクラスター（Condition Tree）を形成させ、横方向は28遺伝子の中で発現状況が「似たパターンを示す遺伝子」を集めてクラスター（Gene Tree）を形成させた。

じめ、免疫学的側面から本症の病態に迫ろうとする最近の報告について紹介したい。

### 1. アレルギー疾患の合併

微量化学物質による健康障害の代表的なものとして、本症およびシックハウス症候群等があげられるが、いずれも気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等のアレルギー疾患のいずれかの合併は60～80%と高率であり、本邦における一般的な有病率である30%を大きく上回っている<sup>4) -6)</sup>。よって本症では、シックハウス症候群も含めて、病態生理学的にアレルギー反応を主体とした何らかの免疫応答との関

連性が示唆され<sup>7)</sup>、1) 発症様式、2) 皮膚・粘膜症状、3) 原因物質の回避が有効、という点が本症とアレルギー疾患との共通点と言える。即ち、免疫感受性が本症発症に関する個人の感受性と強く関連している可能性が考えられる。

### 2. 免疫応答に関連した網羅的遺伝子発現

DNAマイクロアレイ（Human Whole Genome Oligo Microarray :Agilent, 約44,000遺伝子）を用いて、患者群においてどのような遺伝子発現が認められるかについて、遺伝子発現プロファイル研究が行われている<sup>8)</sup>。研究実施機関における倫理委員会の承認の後、

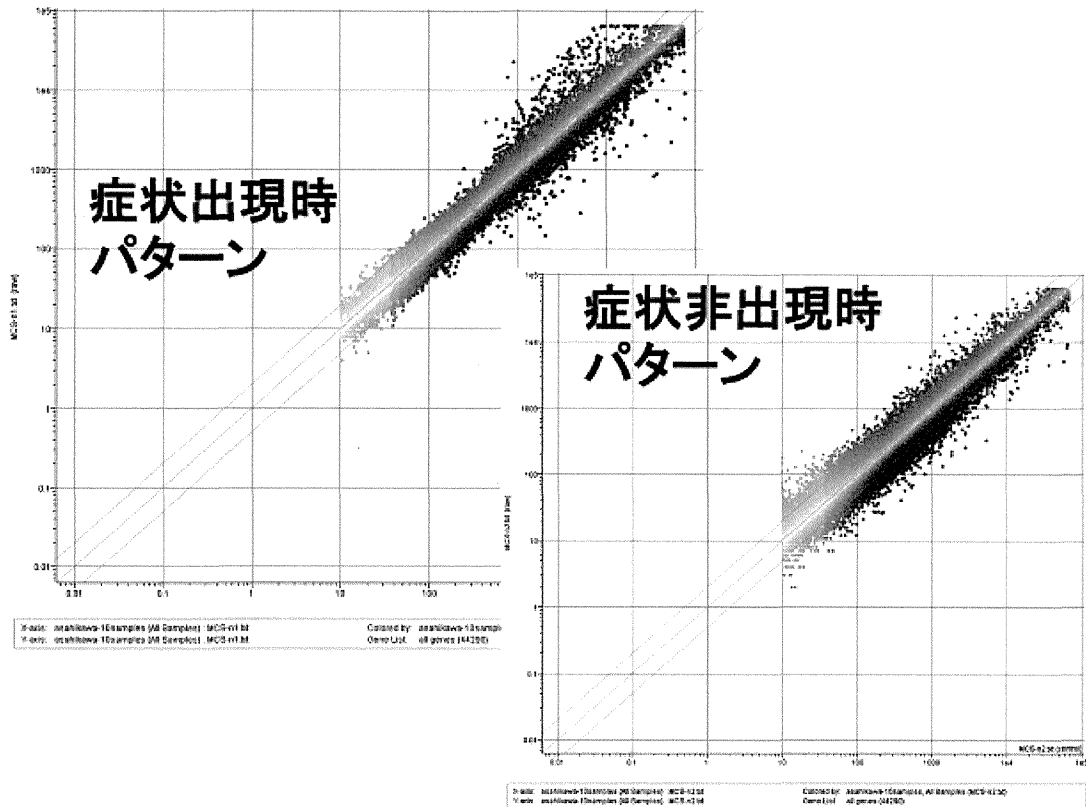


図2 患者における症状出現時と非出現時の遺伝子発現パターン  
 今回の解析では、コントロール群に対して mRNA 遺伝子発現倍率が2倍以上の増加あるいは0.5倍以下の減少を示す場合を変動遺伝子として扱った。

患者群あるいは健常コントロール群から末梢血単核球 (PBMCs) を採取し、常法通りに Total RNA を精製、遺伝子発現プロファイルの作製を行った (図1, 2)。半数以上 (16名中10名) の患者で健常コントロール群に対して共通して増加ないし減少傾向を示した遺伝子の抽出を行ったところ、28 遺伝子を選び出すことができた。28 遺伝子のクラスタリング解析を行い、患者群を遺伝子発現が大きく変動した高変動群と変動が少ない低変動群に分割可能であることが示された。また、患者群で変動する一方で、健常コントロール群で変動しない遺伝子群が同一クラスター (Gene Tree) に属することが判った。結果、患者群のみで変動を示したものとして、1) AMP phosphodiesterase, 2) CD83, 3) NfκB,

4) CXCL2, 5) angiotensin/ vasopression receptor, 6) ICAM1, 7) TNF  $\alpha$ -induced protein 3, 8) dual specificity phosphatase 2, 9) IL-4, 10) unknown の10 遺伝子が抽出された。さらに患者に共通して変動する遺伝子として、1) IL-1  $\beta$ , 2) IL-4, 3) IL-8, 4) TNF  $\alpha$ , 5) CCL3, 6) CCL4, 7) CXCL2があげられ、これらの多くは免疫応答に直接あるいは間接的に関与する因子であった。ここでも、免疫感受性が本症発症に関する個人の感受性と強く関連している可能性を示唆している。

### 3. 末梢血単核球 (PBMCs) における PNPLAs (patatin-like phospholipases) 遺伝子解析

最近の知見として、patatin-like

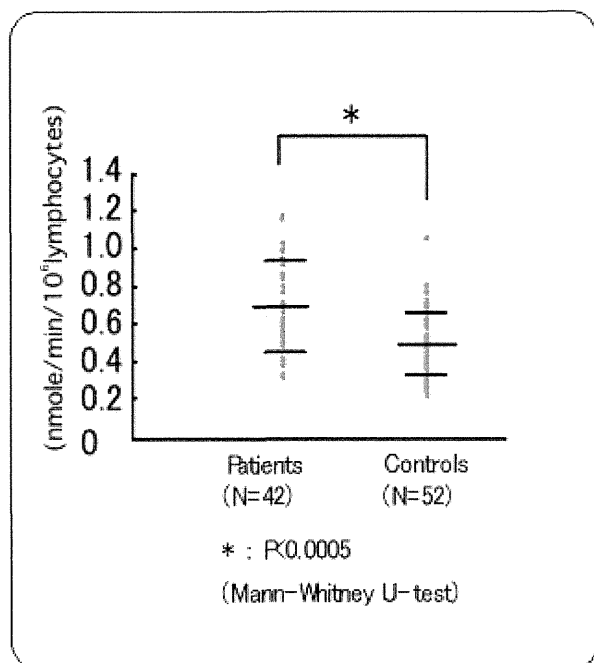


図3 ヒトPBMCsにおけるNTE酵素活性  
シックハウス症候群（42名）および健常者  
集団（52名）の末梢血から得られたPBMCs  
（リンパ球）におけるNTE酵素活性を測定  
した結果、患者集団において有意に酵素活  
性が上昇していることを見いだした（ $P <$

phospholipases（PNPLAs）遺伝子の解析が挙げられる。この遺伝子ファミリーに属するPNPLA6遺伝子がコードするNeuropathy target esterase（NTE）と呼ばれる酵素は、神経系（脳）と免疫系（リンパ球）に多く存在、コリン産生に関与し、主として有機リンの遅延型の影響に関係しているとされている。シックハウス症候群（化学物質過敏症を含む）患者と健常者の間で酵素活性に違いがあり、患者ではPBMCsにおける酵素活性が高い傾向にあることが見出されている<sup>9)</sup>（図3）。さらに、NTE酵素活性と関連する遺伝子多型を見出すために、末梢血から分取されたリンパ球におけるNTE酵素活性とNTE遺伝子多型とで相関解析を行った

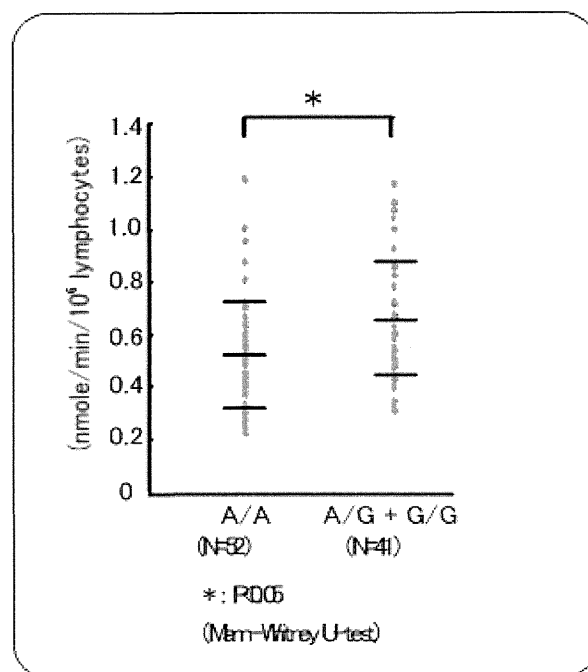


図4 ヒトPNPLA6の遺伝子多型  
NTE酵素活性と関連する遺伝子多型を見出す  
ために、末梢血から分取されたリンパ球  
におけるNTE酵素活性とNTE遺伝子多型と  
で相関解析を行った結果、NTE遺伝子の  
intron21に存在する遺伝的多型（rs480208）  
で遺伝子型A/Aをもつ集団はNTE酵素活性  
が有意に低い値を示した。

結果、NTE遺伝子のintron21に存在する遺伝的多型（rs480208）で遺伝子型A/Aをもつ集団はNTE酵素活性が有意に低い値を示した<sup>9)</sup>（図4）。今後は、本症の病態、特に免疫応答にNTEがどのように関与しているかについての研究に興味を持たれる。

#### 4. 化学物質による神経原性炎症の惹起とアレルギー反応

アレルギー性炎症等により損傷を受けた粘膜上皮上に露出した知覚神経末端（C線維末端）に化学的刺激が加わると、物理化学的な膜の変化を生じ、知覚神経の興奮が起こる。引き続き興奮は求心性に軸索内を伝導し、軸索反射によって遠心性に進み、神経終末の

分布する各種器官で諸反応を生じる<sup>10)</sup>。神経刺激によって神経終末から分泌されたサブスタンスPなどのタキキニン類は、肥満細胞の細胞膜上の受容体に結合し、ヒスタミン等の化学伝達物質を放出させアレルギー反応を惹起させる<sup>11)</sup>。また同時に活性化された神経系や免疫系から放出されたVIP (vasoactive intestinal peptide) や PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) は、主としてマクロファージに作用し、ヘルパーT細胞からのTh2系サイトカインの産生を増加させ、さらにTh1系サイトカインの産生を低下させ、Th1/Th2バランスを崩す可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。このような神経原性炎症が、本症の多彩な臨床症状とどのような関連性を有するかについては不明な点が多いが、化学物質によって免疫機構が修飾を受けることは周知の事実であり<sup>13) 14)</sup>、本症においてアレルギー疾患の合併が60～80%と高率であることを考え合わせると、治療戦略上の有益な知見となりうるであろう。

#### おわりに

化学物質過敏症は、発症要因の多様性に加えて、発症時の症状や重篤度が多岐にわたっており、未だ疾患概念の定義と診断方法が確立されているとは言えない状況である。そこで本稿では、アレルギー疾患をはじめ、免疫学的側面から本症の病態に迫ろうとする最近の報告について紹介した。免疫学的側面から本症を眺めた場合、病態生理学的にアレルギー反応を主体とした何らかの免疫応答との関連性が強く示唆されたが、これは免疫応答に関連した網羅的遺伝子発現のパイロット研究結果から見ても受け入れられるものである。また、化学物質感受性の個人差要因として、

遺伝的要因(ゲノム情報)が深く関与していると推察され、今回我々が注目したNTEをコードするPNPLA6遺伝子に関する分子遺伝学的アプローチは、本症の疾患感受性遺伝子の一つを特定する意味においても、今後期待される研究分野だと思われる。

#### 文 献

- 1) Randolph TG: Ecologic mental illness: psychiatry exteriorized. *J. Lab. Clin. Med.* 54:936,1959
- 2) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup. Med.:State of the Art Rev.* 2:655-661, 1987
- 3) 石川 哲ら：化学物質過敏症 診断基準について. *日本医事新報* 3857:25-29, 1998
- 4) 秋山一男ら：シックハウス症候群の臨床的分類. *日本衛生学会誌*, 62 (2) :336-338, 2007
- 5) 中村陽一ら：当院の化学物質過敏症外来受診者に関する検討. *アレルギー*, 55 (8/9) :1131, 2007
- 6) 小倉英郎ら：化学物質過敏症 (CS) 及びシックハウス症候群 (SHS) の検討. *アレルギー*, 55 (8/9) :1121, 2006
- 7) 長谷川真紀ら：化学物質過敏症の診断・治療と問題点—アレルギーの見地から. *アレルギー*, 53 (2) :225, 2004
- 8) 坂部 貢ら：化学物質過敏症患者の免疫系に関連した網羅的遺伝子発現解析. 環境省委託研究：平成25年度 環境中の微量な化学物質による健康影響に関する調査研究報告書, 2013 (作成中)
- 9) Yasunari Matsuzaka *et al.*: Association of sick building syndrome with neuropathy target esterase (NTE) activity in Japanese., *Environmen. Toxicol.* 2013 Feb 18. doi: 10.1002/tox.21839. [Epub ahead of print]
- 10) Bascom R *et al.*: Neurogenic inflammation-With additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ. Health Perspect.* 105:531-537,1997
- 11) Meggs WJ: Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol. Indust. Health*, 15:331-338, 1999
- 12) Delgado M *et al.*: VIP and PACAP induce shift to a Th2 response by upregulating B7.2 expression. *Ann. NY. Acad. Sci.* 921:68-78, 2000
- 13) 秋山一男ら：アレルギー疾患と環境要因およびその対処. *臨床環境医学*, 16 (2) :87-92, 2007
- 14) 高野裕久：環境化学物質によるアレルギー疾患の増悪. *臨床環境医学*, 17 (2) :95-101, 2008

---

厚生労働科学研究費補助金 健康安全・危機管理対策総合研究事業

シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究  
平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 25 (2014) 年 5 月発行

編 者 坂 部 貢  
発 行 所 東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学領域  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143  
E-mail : [sakabek@tokai-u.jp](mailto:sakabek@tokai-u.jp)  
印刷・製本 株式会社栄文舎印刷所  
〒252-0157 神奈川県相模原市緑区中野 545  
TEL : 042-784-1185 FAX : 042-784-6637

---

