

平成28年度医学研究助成 報告書

平成30年 9月 6日

公益財団法人中国労働衛生協会

理事長 宮田 明 殿

1. 申請者

氏名	倉井 淳
ふりがな	くらい じゅん
	年齢 (42)
所属機関	鳥取大学医学部附属病院 第三内科診療科群
所在地	〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
役職	講師
電話番号	0859-38-6537
E-mail	junkurajun@gmail.com

2. 共同研究者

氏名	所属機関	役職	研究分担事項
清水 英治	鳥取大学医学部附属病院 第三内科診療科群	教授	研究統括
渡部 仁成	鳥取大学医学部附属病院 第三内科診療科群	講師	研究統括、実験実務
岩田 京子	鳥取大学医学部医学科 分子制御内科学分野	大学院生	実験実務

3. 研究主題名

超微小粒子状物質 (PM0.5) と微小粒子状物質 (PM2.5) による関節リウマチ増悪メカニズムの解析と粒径差による毒性差異に関する検討

4. 研究成果

近年、微小粒子状物質 (PM2.5) による大気汚染が引き起こす健康被害が注目されている。さらに、粒子径が $0.5 \mu\text{m}$ 以下で PM0.5 と呼ばれる超微粒子大気粉塵 (PM0.5) は、PM2.5 と比較して、肺胞領域に到達しやすく、血中に溶解することが判明し、PM2.5 より重篤な健康被害を引き起こす可能性が懸念されている。一方、関節リウマチの発症と症状増悪に、屋内最大の PM2.5 発生源である喫煙が関与している可能性が疫学研究で報告され注目されているが、そのメカニズムは明らかになっていない。我々は、大気汚染物質の代表である PM2.5 が、喫煙と同じように関節リウマチの発症と増悪に関与しているのか、大気中にも含まれる PM0.5 と PM2.5 の毒性比較を、生体内における関節リウマチの発症部位であるヒト滑膜細胞 (滑膜細胞株：MH7A) を用いて行った。

MH7A 細胞株の培養液に、米子市内で 2015 年に採取した PM2.5 を添加し 24 時間共培養することで、細胞株を刺激し、関節リウマチの発症や増悪に深く関与されている上清中炎症性サイトカイン (インターロイキン-6 : IL-6、腫瘍壊死因子 : TNF- α) の誘導能を評価した。その結果、当初の仮説に反し炎症性サイトカインは、誘導されなかった。また、PM0.5 を用いて同様の細胞刺激実験を行ったところ、PM2.5 と同様に、滑膜細胞からは炎症性サイトカインは誘導されなかった (図 1)。

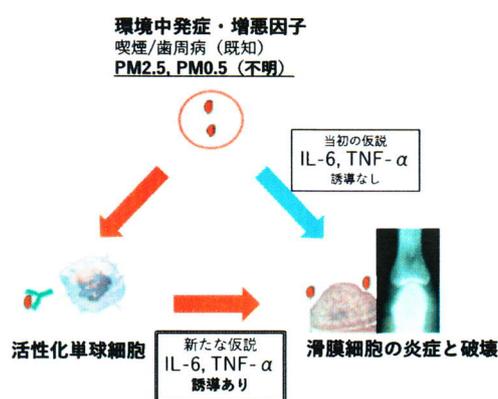
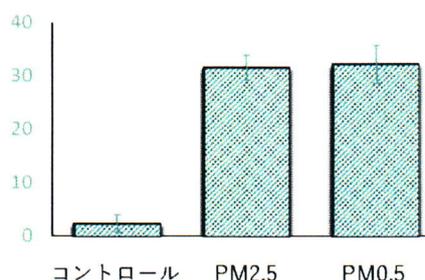


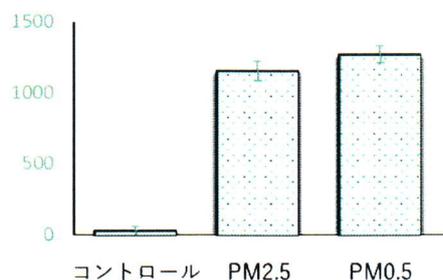
図1 標的細胞の変更

PM2.5 や PM0.5 が直接的に滑膜細胞に作用し、炎症を惹起する可能性を当初の実験計画で証明できなかったため、標的細胞を変更し新たな実験計画を再度立てた (図 1)。関節リウマチの病態において血中活性化単球細胞は、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインを産生し滑膜細胞の慢性炎症に関与するだけでなく、単球細胞自身が破骨細胞へ分化することにより関節リウマチの重要な病態である骨破壊に関与することが近年注目されている。そのため、ヒト単球細胞 (単球細胞株：THP-1) を PM2.5 や PM0.5 で 24 時間刺激して関節リウマチの発症と増悪に関与するか検討した。その結果、PM2.5 刺激群、PM0.5 刺激群ともに、上清中 IL-6、TNF- α ともにコントロール群と比較して有意に産生増加が認められた。PM2.5 刺激群と PM0.5 刺激群間には差異を認めなかった (図 2)。以上の結果から、大気粉塵による滑膜細胞への直接的な炎症性サイトカイン誘導能は低いと考えられるが、血中活性化単球を介することで、関節リウマチの発症や増悪に関与する可能性があると考えられた。

図2 上清中IL-6濃度 (pg/ml)



上清中TNF- α 濃度 (pg/ml)



5. 研究報告（当協会からの助成に関わる口頭発表、紙上発表等）

現時点では、得られている結果が、科学的根拠のある学会等の発表、紙上発表には不十分なため行っていないが、今後既存の実験結果の再解析等を行い、発表にふさわしい結果があれば研究報告を検討する。ただし、平成 30 年 7 月 31 日で、研究代表者が鳥取大学を辞職し教育機関以外の民間病院に異動となっており、その他の共同研究者も鳥取大学をすでに辞職しているため、本研究も含め研究自体の継続が難しい状況である。