

地方会・研究会記録

第 45 回アレルギー・免疫毒性研究会*

<メインテーマ>

「環境金属曝露とアレルギー・免疫毒性のダイナミックス」

<特別講演>

1. 重金属による自己免疫

大沢基保 (帝京大学薬学部衛生薬学・環境衛生学)

重金属により惹起される免疫毒性および自己免疫疾患について概説がなされた。特に、自己免疫を起こす重金属としてよく知られている、水銀、クロム、カドミウム、コバルト、金などについて、これまでの知見の総括が解説された。また、メチル水銀が神経毒性を誘導することが有名であるが、アレルギーおよび自己免疫を惹起するのは、無機水銀である。無機水銀は Lupus 様腎炎を誘導する。また、歯科齲歯用アマルガムと多発硬化症、ワクチン保存料として使用されている Thimerosal (水銀化合物) と自閉症との関連が報告されている。一方、カドミウムは全般的な Th2 細胞の活性化を起こす。職業曝露では腎炎を合併する症例がある。また、抗核抗体や IL-5 誘導などが知られており、カドミウムが自己免疫疾患を惹起する動物実験結果は、充分はそろっている。

2. カドミウムによる炎症性サイトカイン誘導と毒性発現

香山不二雄

(自治医科大学地域医療学センター環境医学部門)

カドミウムは急性毒性で主な標的臓器は肝臓で、肝細胞壊死を伴う肝障害を起こす。この時、エンドトキシンを同時に投与すると炎症反応が強くなり、肝臓から産生される炎症性サイトカインの誘導も多くなる。そのメカ

ニズムは肝細胞壊死により、その周りに炎症細胞浸潤が起こり、肝臓自身が炎症への反応性が昂進した状態になっていることが、肝臓薄切切片培養法を用いて明らかとした。その過剰な反応性は抗 TNF-alpha 抗体で抑制することが出来たことから、以上のことを証明することができた。腎臓障害は、長期間にわたりカドミウムを投与して惹起される。長期投与していると腎重量が大きくなるのが複数の研究者から報告されていた。病理組織学的には特に正常細胞や異形性のある細胞増殖像が見られることはない。腎臓組織から産生される炎症性サイトカインを測定すると IL-6 が非常に多くなっていることが明らかとなった。このサイトカインがカドミウムで障害を受けた腎臓尿細管細胞の増殖因子として働いていることが明らかにした。以上のように、カドミウムの毒性発現に炎症性サイトカインの関連を調べたが、方法論としてはエンドトキシンを併用しており、活性化された反応を見ることを解析すること研究してきた。今後は、カドミウムによる免疫毒性の研究で残されているのは抑制系の反応を証明する方法を明らかにしていくことである。

3. 砒素による酸化ストレスとそれに対する細胞応答

熊谷嘉人 (筑波大学人間総合科学医学系)

砒素中毒で末梢循環障害が起こり、高血圧や黒足病が起こることに注目し、砒素が血管内皮由来の NO 産生抑制を起こすことを証明した。砒素曝露により血中 Superoxide Dismutase (SOD) 変化はないが、血中 GSH および血中過酸化脂質の量は上昇する。これは、砒素による酸化ストレスによるものと考えられる。また三価の無機砒素を曝露すると核内転写因子 Nrf2 が活性化することが明らかとなり、砒素の酸化ストレスのメカニズムを研究する上で非常に重要な突破口になるのではないかと考えられる。

* 2005 年 4 月 21 日 (木) 18:00 ~ 20:00 東京プリンスホテル 末広

世話人代表: 森本兼曩 (大阪大学大学院医学研究科)

第 45 回世話人: 香山不二雄 (自治医科大学)