

第4 実験的知見

はじめに

大気汚染の生体影響をめぐる実験研究の進捗はめざましく、 NO_2 さらにはDEPに関する研究は、既に我が国の判例上因果関係が確定している SO_2 に関する研究をはるかにしのぐものとなっている。

すなわち NO_2 さらにはDEPに関する研究では、長期低濃度による動物実験が可能となっており、ヒトが日常的にさらされている濃度もしくはそれに近い濃度での実験的知見が得られるところとなっている。また NO_2 への低濃度短期暴露の人体負荷研究において喘息患者の発作誘発が明らかにされている。

そして実験研究は、病理学、生理学、生化学の多面から積み重ねられて構築され、 NO_2 の生体影響を十分に説明し、さらにはDEPの影響のメカニズムを十分に示唆、指摘できるまでになっている。

この点で、以下でみる実験的知見は、たしかに、本件地域一般環境で経験するのと完全に同一濃度レベルにおいて、本件疾病の発病のメカニズムが解明されているとまではいえないものの、これはもはや疫学的因果関係の判断視点でいう「関連の整合性」「生物学的妥当性」のレベル（生物学の既存の知識からして矛盾なく説明できるかどうかを検討して、単なる偶然による関連の可能性を排除するというレベル）を超えて、実験的知見自体で本件一般環境における濃度レベルの大気汚染によって本件疾病が発症、増悪する可能性について相当の蓋然性をもって裏づけていると評価できるまでになっているのである。

かかる場合、先に第1章でみたとおり、「関連の一致性」の視点からみた場合に、仮に関連性を肯定できる結果とそうでない結果が混在していたとしても、単なる偶然による関連の可能性（見かけの関連の可能性）をより強く否定できることとなり、疫学的因果関係も十分に肯定できるところとなるのであり*1、ましてや、

*1 例えば、東京スモン判決（東京地裁昭和53年8月3日、判時899号）は、先に第1章第3の5(1)アでみたとおり、量反応関係が女子にはみられたが、男子にはみられず、またスモンの17の症状のうち5つについてのみキノホルム剤投与量と重症度に

かかる実験的知見と先にみてきた疫学的知見，後述の間接事実を総合すれば，法的因果関係は十二分に肯定できるところとなるのである。

1 NO₂ についての実験的知見

(1) ヒトの管理された研究

ア ヒトのボランティアに対し，管理された暴露条件下におけるNO₂の影響について研究が行われている。

これまでの研究で，喘息患者はNO₂に対して，明らかに最も高い反応性を示すグループであるとされている。喘息患者に対するNO₂の暴露は，一部の被験者においてメタコリン，ヒスタミン，冷氣などの誘発媒介物質に対する気道反応性を亢進させる。これらの反応は380 μ g/m³(0.2ppm)の濃度において開始される。メタアナリシス（個々の研究データを組み合わせた総合的分析方法）によれば，この影響はより低い濃度においても起こることが示唆されている。気道反応性の亢進は，大気中アレルゲン（アレルギー反応に関係する抗原）への反応増強あるいは喘息の一時的悪化，受診または入院の増加をもたらすであろうとされている（WHO環境保健クライテリア 188，窒素酸化物 1997，甲C 259 P10 P201～202 P215）。

これをふまえて同クライテリアでは，短期指針値としてのNO₂の1日の1時間最高濃度200 μ g/m³(0.11ppm)が報告されている。

なお，我が国の1986年中公審専門委員会報告においても同様にNO₂による喘息患者の気道反応性に対する影響が検討され，気道が過敏な喘息患者に

ついて有意な相関がみられた（これは本件被告のいう関連の一貫性に欠ける場合ということになる）にとどまるが，同判決は，臨床・病理面においてキノホルム投与動物に関する実験的知見が蓄積されていることをふまえて，「疫学面での調査・検討の結果認められたスモンとキノホルムとの間の高度の関連性が，キ剤投与実験動物とヒトのスモンとの臨床・病理の両面における極めて高い類似性，さらには発症機序に関する実験によって，より一層緊密の度を加えるに至ったことからすれば，本件において原告らの主張するキノホルムとスモンとの因果関係は，優にこれを認めるに足り，」るとしている点が注目される（判時899号 P230～231，288）。

については、 NO_2 0.1ppm の短期暴露で気道反応性の亢進をもたらす可能性があると評価されている（甲C21 P230）。

これはすなわち、上記レベルの NO_2 への短期暴露によって喘息患者の気道反応性の亢進すなわち喘息発作誘発がもたらされることを示しているのである。

イ 以上の点について本件地域一般環境における汚染濃度と対比すれば、別表のとおりである。

たとえば1994年度において、本件地域内の一般測定局において NO_2 1時間値が0.1ppmを超えた回数をみると、千代田区丸の内は年間175回、月平均15回、江東区有明は年間145回、月平均12回を筆頭に、年間40～50回以上が続出するところとなっている（甲C265）。

(2) 動物実験

ア 昭和61年専門委員会報告

昭和61年中公審専門委員会報告は慢性閉塞性肺疾患の基本病態に対する大気汚染、とりわけ NO_2 の影響に関し、最新の知見を含めて整理し、評価を加えている。

ところで動物実験の進捗は著しく、 NO_2 に関する研究は、 SO_2 の研究をはるかにしのぐものとなっており、この点について同専門委員会の鈴木武夫委員長自身、次のとおり強調しているとおりのである。

「そのことに注意しながら動物実験を眺めると、くりかえし申しあげていきますように動物実験の進歩は著しいものがございます。ことに NO_2 に関する研究は、とくに進歩し、病理学、生化学の面で明らかになったことは、量と質ともすぐれております。私の意見ですが、 SO_2 の研究よりも、基礎的にすぐれていると思います。

NO_2 の動物実験の報告を積み上げていきますと、 NO_2 に注目した大気汚染の影響に関する理論は、動物実験に関する限りは、実によく構築されていると思います。かえって、 SO_2 の方が影響の仕組みの理論はわからない面が

多いと思います。SO₂汚染はあまりにも有名であり、対策が進んでおりますからでしょう。SO₂の影響の動物実験は最近ではほとんど行われていません。

それで、その動物実験を、呼吸生理的影響、生化学的影響というように分けて検討し、NO₂の生体影響はうまく説明をしていくことが、以前に比べてうまく出来るようになりました。

また、最近の実験は低濃度暴露のものが多くなってまいりました。ひと昔前ならば、高濃度暴露の動物実験を行って、それを何分の一かにうすめて考察してみて、人間に応用する、というのが動物実験と人間影響との関係を考えるときに行われたのです。最近の実験は、低濃度の長期曝露の実験を行うことが出来るようになり、それもわれわれが日常暴露している濃度に近い濃度の実験が各所で行われるようになりました。例えば日本では、東京都の衛生研究所や国の公害研の研究が有名です。昔ならできなかったような1 ppm以下の汚染濃度での長期間曝露の動物実験の結果が発表されてまいりました。」

「それはさておきまして、1 ppm 以下というような低濃度の汚染物を吸入した実験が蓄積されてまいりましたので、動物実験の結果と人間の実験から汚染物質の影響の仕組みの説明は、昔に比べるとだんだんと具体的にできるようになってまいります。」 (甲C180 P30~31)

そこで以上を前提にして、専門委員会報告の注目した知見とこれに対する評価についてみていくこととする。

(ア) 気道粘膜の過分泌

慢性気管支炎の基本病態は、持続性の気道粘膜の過分泌、すなわち気道における杯細胞と気道支腺の分泌過多状態であり、形態学的には杯細胞の増加や気道支腺の肥大が基本所見である。

動物実験の結果からみると、多くの大気汚染物質は、ガス状又は粒子状を問わず、低濃度においてはイリタント(irritant)として働き、まず、

気道上皮の反応性増殖を来すが、杯細胞の増殖も一般的に認められるものであり、したがって過分泌はこれらの大気汚染物質の一般的影響と考えられる。

問題は汚染物質の濃度であるが、この点で従来報告の中で注目する必要があるものは、ラット（Wistar, 雄）の二酸化窒素 0.04ppm, 0.4ppm, 4ppm に対する 27 か月間までの長期曝露であり、9 か月目、18 か月目及び 27 か月目に、肺組織の光顕的及び電顕的検索並びに電顕的形態計測が行われている。この報告においては、光顕的な定型的病変、すなわち気管支粘膜上皮の肥大と過形成、綿毛上皮の異形成、杯細胞の増加、気管支肺接合部から肺胞道へかけての細胞浸潤を伴う壁肥厚とクララ型上皮の増殖などは、二酸化窒素 4ppm では 9 か月目で既に明らかであり、曝露期間の延長とともに進展している。二酸化窒素 0.4ppm では 27 か月目に軽度認められている。

なお、これらの光顕的所見は、二酸化窒素 0.04ppm, 0.12ppm, 0.4ppm の 3～18 か月間の曝露の再実験でほぼ支持されている。

一方、電顕的形態計測的平均肺胞壁厚は曝露濃度と期間にほぼ比例して増加し、二酸化窒素 0.04ppm 9 か月目においても増加傾向が認められている。

一方、肺組織抗酸化系酵素活性と体内過酸化脂質生成量を反映する呼気エタン濃度は、曝露濃度と期間にほぼ比例して変化し、特に呼気エタン濃度は二酸化窒素 0.04ppm 9 か月目において既に上昇しており、脂質過酸化の一次的役割を示唆している。また、同系統の曝露実験において、二酸化窒素 0.4ppm 9 か月目及び 12 か月目において動脈血酸素分圧の軽度低下が認められており、著者らは拡散障害と推測しているが、換気不均等分布に基づく \dot{V} / \dot{Q} 比の不均等分布も否定し得ないと考えられる。

これらの結果は二酸化窒素曝露による過酸化脂質の生成～抗酸化酵素の反応～肺組織障害～換気又は拡散障害という一連の経過を合理的に示して

いるものと評価される。

一方、二酸化窒素のラットに対する 3～18 か月間暴露において、0.5ppm 群では 18 か月後には軽度ながら定型的病変(気管支粘膜上皮の肥大や増殖等)が出現したと報告されている。

以上の報告を総合して専門委員会報告は「二酸化窒素長期暴露による杯細胞の増殖を含む気道病変は、動物実験の結果から説明可能であり、実験動物において 0.4ppm～0.5ppm で認められる」と評価している。(甲 C 21 P227～229)

(イ) 気道の反応性の亢進又は過敏性

気管支喘息の基本病態は、気道が過敏であることであり、そのため種々の化学伝達物質や物理的刺激に対して異常に反応して気管支平滑筋収縮による狭窄状態を来し、また、気道粘膜の浮腫及び炎症並びに気道分泌物、炎症性細胞、細胞破壊物などの気道内蓄積による気道閉塞を来す。

短期暴露実験に関しては最近報告が増加しており、例えば、二酸化窒素 7.5ppm2 時間、二酸化窒素 7ppm～146ppm1 時間、オゾン 0.7ppm～1.2ppm、オゾン 0.5ppm2 時間、硫酸亜鉛アンモニウムと硫酸亜鉛エアロゾル 4 時間などの暴露が実験動物の気道反応性を亢進することが報告されている。また、硫酸エアロゾルに対する反応において、モルモットには responder と non-responder がいるとの報告もある。

これらの知見と先にみた人体負荷実験の結果を総合して、専門委員会報告は「各種の汚染物質は一過性に気道収縮剤に対する気道反応性の亢進を来し、気道が過敏な気管支喘息患者については、二酸化窒素 0.1ppm の短期暴露で気道反応性亢進をもたらす可能性がある」と評価している。(以上甲 C 21 P229～230)

(ウ) 気道感染

気道感染が慢性気管支炎や気管支喘息を含む慢性閉塞性肺疾患の発症・増悪因子として多かれ少なかれ関与している可能性は高く、大気汚染の健

康影響として注目されるものの1つである。慢性気管支炎の分泌過多は必ずしも気道感染を伴わなくても起こり得るが、分泌過多があると細菌やウイルス感染を起こしやすくなり、また、感染は気道に形態学的、機能的変化を起こしやすいとも考えられる。気管支喘息に関しても、感染型が分類されているように、感染は気管支喘息の自然史で重要な役割を演じていることが考えられる。

実験動物における長期暴露の影響に関する報告が最も多いのは、二酸化窒素であり、低濃度に限っていえば1ppm6か月間連続暴露を受けたモルモットでは肺炎双球菌による、0.5ppm3か月間連続又は6か月間間欠暴露を受けたマウスでは肺炎かん菌による、吸入感染死亡率がそれぞれ増加している。さらに、二酸化窒素0.5ppmとオゾン0.1ppmの混合ガスに対するマウスの1か月～6か月間間欠暴露後、肺炎連鎖球菌に吸入感染させた場合、その後再び混合ガスに再暴露すると死亡率は著しく大きくなっている。また、0.5ppm6か月間暴露マウスにおいては菌クリアランス能の低下が認められている。

なお、上記のような気道感染抵抗性の低下、具体的には実験的感染による死亡率の上昇、菌クリアランスの遅延等に対する二酸化窒素、オゾン、各種エアロゾルの短期暴露の影響に関しては多くの報告があり、量 反応関係を認めるものも多い。

以上の結果を総合して、専門委員会報告は、「長期暴露下では実験動物の気道感染抵抗性は二酸化窒素0.5ppmにおいて低下する」と評価している。(以上甲C21 P231～232)

(I) 気道閉塞の進展

慢性閉塞性肺疾患の名前が示すように、気道閉塞はこの疾患における基本的病態生理である。そのメカニズムとしては、大別して 気管支収縮 (bronchoconstriction)、気道内における分泌物等の貯留、気道壁にかかる牽引力 (traction)の減少、が挙げられる。多くの場合F E V1.0の

減少を来すが、いわゆる末梢気道の閉塞を主体とする場合には、その検出には他の検査指標が必要となる。

動物実験において、肺機能が測定された例はいまだそれほど多いものではない。二酸化窒素に関しては、二酸化窒素 0.6ppm と一酸化窒素 0.25ppm の混合ガスのイヌに対する暴露において、61 か月目には肺一酸化炭素拡散機能の低下と呼気ピーク流量の低下が認められている。この場合、その後清浄大気中に移されても、肺機能変化は持続するようであった。

なお、前述したところであるが、二酸化窒素 0.4ppm 9 及び 12 か月間暴露のラットにおいて、動脈血酸素分圧が軽度ではあるが低下し、拡散障害に原因が帰されているが、換気不均等分布の存在も推測される。

二酸化窒素長期暴露を受けた実験動物の気道の形態学的所見は、その狭窄の存在を示している。硫酸エアロゾルに関しては、サルの $2.43\text{mg}/\text{m}^3$ 78 週間暴露で換気分布の悪化や動脈血酸素分圧の低下、イヌの $0.9\text{mg}/\text{m}^3$ 32 週間暴露で肺一酸化炭素拡散能の低下と 88 週間暴露で肺気流抵抗の上昇が観察されている。

イヌに対する自動車排出ガスの 61 か月間暴露により、照射ガスの場合気流抵抗上昇が認められているが、二酸化窒素は 0.94ppm、オゾンは 0.2ppm であった。一方、非照射ガスで残気量が増加していたが、この場合の二酸化窒素濃度は 0.05ppm、オゾンはゼロであり、極めて低い。

以上に関し、専門委員会報告は以下のとおり述べている。

「なお、動物実験で測定されているのは、いわゆる肺気流抵抗であることに留意すべきである。もしも動物気道が形態計測的に人に相似するならば、この抵抗値は人におけるのと同じく上気道の気流抵抗により支配される。しかし、二酸化窒素やオゾン、小粒径のエーロゾルの主傷害箇所はいわゆる抹消気道であり、そこにおける気流抵抗の変化は肺気流抵抗測定によって敏感には検出されない。なお、実験に多用されるような小動物の気道について形態計測を行ったものはそれほど多くはないが、末梢気道総径

の飛躍的増加という点では人とよく相似している。」（以上甲 C 21 P232 ~ 234）。

(オ) 気腫性変化

A T S（1962）は肺気腫を「肺胞壁の破壊的变化により終末細胞気管支から末梢の含気区域が以上に拡大していることが特徴の解剖学的変化」と定義し、これを受けて1962年以降、日本肺気腫研究会も肺胞壁が破壊したものを肺気腫と定義している。肺気腫は病理的に2～3の分類が行われているが、基本型は小葉中心型と汎小葉型である。小葉中心型は肺気腫のうちで最も多く、比較的若年者に発症し、呼吸細気管支の破壊と拡張を主病変とする。以下に述べる二酸化窒素暴露による肺気腫は多くはこの型である。汎小葉型は、高齢者に多く、細葉全体が気腫性変化を呈し、1 - Antitrypsin 欠損によるものの多くはこの型である。

現在動物実験における肺の気腫性変化の診断は、形態的变化の証明に加えて、形態計測的变化によって行われている。

このような肺胞壁破壊を伴う気腫性変化の成立が、主として二酸化窒素暴露動物について認められている。すなわち、二酸化窒素 0.9ppm とオゾン 0.9ppm 混合ガス 60 日間暴露のラット、二酸化窒素 1ppm 2 時間暴露を含む 0.1ppm 6 か月間暴露のマウスの例である。また、二酸化窒素 0.65ppm と一酸化窒素 0.25ppm、より軽度ではあるが二酸化窒素 0.15ppm と一酸化窒素 1.66ppm の混合ガスの 68 か月間暴露後、清浄大気内で 32～36 か月間飼育されたイヌの肺は気腫性変化を呈している。なお、混合ガス暴露中（61 か月間）の肺機能検査は肺一酸化炭素拡散能と呼気ピーク流量の低下を示していたが、これらの所見は肺気腫と必ずしも矛盾しない。

以上をふまえて専門委員会報告は、「二酸化窒素暴露による実験動物での肺の気腫性変化の成立は明らかであるが、暴露濃度がある程度高く、暴露期間がある程度長期間であることを必要とする」と評価している（以上甲 C 21 P234～235）

イ 「NO₂の健康影響に関する実験的研究報告書」(甲C229)

(ア) 実験の概要

二酸化窒素を低濃度で長期間暴露した場合の気道反応性への影響を検討するために、モルモットを、0.06ppm、0.5ppm、1.0ppm、2.0ppm、4.0ppmの各二酸化窒素濃度の暴露群に分け、暴露期間は、6週間及び12週間とした。

(イ) 実験結果の要旨

6週間の二酸化窒素暴露では、1.0ppm以下の濃度では気道反応性に有意な差はみられなかったが、2.0ppm、4.0ppmでは気道反応性が濃度に依存して亢進した。

12週間の二酸化窒素暴露では、0.5ppm以下の濃度では気道反応性に有意な差はみられなかったが、1.0ppm、2.0ppmでは気道反応性が濃度に依存して亢進した。12週間の二酸化窒素暴露により、6週間暴露では過敏にならなかった1.0ppmで気道反応性が亢進したこと、また2.0ppmでのヒスタミン濃度が6週間暴露のときよりも更に低くなる傾向にあることから、暴露期間が長くなると気道の反応性が、より低い濃度でも亢進されることを示している。

気道反応性を亢進させる閾値濃度を計算すると、6週間及び12週間暴露の場合、それぞれ0.56ppm、0.25ppmであった。また、Specific Airway Resistance(SRaw₀)を増加させる閾値濃度を計算すると、6週間及び12週間暴露の場合、それぞれ0.74ppm、0.27ppmであった。このことから、暴露期間を長くすると閾値濃度が下がってくるが見いだされた。

(1次判決 P147~148)

2 DEPについての実験的知見

(1) DEPによるIgE抗体産生促進による喘息発症

ア IgE抗体関与のI型アレルギーのメカニズム

従来、気管支喘息の発病については、IgE 抗体が関与した I 型アレルギー反応によるメカニズムでの説明がなされてきた。

すなわち体内に入り込んだ抗原成分が貪食細胞（マイクロファージ）によって取り込まれ、そこで分解された抗原の情報が T リンパ球を介して B リンパ球に伝達される。この情報を受け継いだ B リンパ球は自ら抗体産生細胞に成長し、この抗体産生細胞によって産生された抗体（ここでは IgE）が肥満細胞に接着する。この抗体が接着した肥満細胞は、抗原が再び体内に侵入し肥満細胞に接着している抗体と結合すると活性化されて脱顆粒、即ち細胞内にある化学物質を細胞の外部に放出する。この放出された化学物質によって喘息病態である筋肉の収縮、血管透過性の亢進等を生じさせるに至るという構造である。

イ 花粉症における DEP（SPM）のアジュバント作用

アトピー型喘息とは疾患部位が違うだけで同じ I 型アレルギー疾患である花粉症については、DEP を含む SPM によるアレルギー反応促進作用（アジュバント作用）が、広く一般に承認されている。

「IgE 抗体産生と環境因子」と題する成書のうち論考「屋外環境因子と IgE 抗体産生」（甲 C 192）では、尼崎・川崎訴訟での被告側証人である宮本昭正らが、この点につき次のとおり詳細に論じている。

まず、大気汚染馳駆と非汚染地区とで花粉飛散数と花粉アレルギー症状とを比較し、前者と後者が乖離あるいは逆相関することを示した報告（花粉飛散数の少ない大気汚染地区の方が、花粉飛散数の多い非汚染地区より、花粉症の発症率は高い）として、昭和 50 年の兼子らの地区対照調査、小泉らの日光杉並木調査（その詳細は甲 C 192 の P81 以下）、東京都花粉症対策検討委員会の調査、鈴木らの 1989 年日本アレルギー学会総会での報告「埼玉県におけるスギ花粉症と大気汚染」を引用したうえで、「花粉そのもの、あるいは花粉由来の抗原物質は、大気とともに吸入される。われわれは、日に 10 以上の大気を吸入しており、この影響は無視しえない」としている（P11～13）。

J C P A (スギ花粉から抽出した主要抗原成分) 2.5 μ g および 10 μ g をそれぞれ 25 μ g の D E P と混ぜ、この混合液をマウスの鼻孔の入口に置いて吸入させ抗 J C P A 特異的抗体産生の違いを調べた実験では、「どちらの抗原量に対しても、D E P を加えた群で、抗 J C P A 特異的 IgE 抗体の産生がみられた」(P15)。

また O A (卵白アルブミン) 0.25 μ g を抗原として、1 μ g、5 μ g、25 μ g の D E P と混ぜ、この混合液をマウスの鼻腔の入口に置いて吸入させ、抗 O A 特異的抗体産生の違いを調べた実験では、「どの量でも D E P を加えた群で抗 O A 特異的 IgE 抗体の産生の高まりがみられた」(P15)として「D E P の修飾因子としての作用のあることがマウスを用いた実験で確かめられている」(P13)とし、

さらに実際に日常吸入している大気中の浮遊粒子状物質が花粉症の増加に深くかかわっていると推測し、その IgE 産生亢進作用を実験的に確かめるために、大気中から採取した S P M と O A とを混合し、これをマウスに 3 週おきに経鼻的に吸入させた実験では、「S P M は 25 μ g では無論のこと、0.25 μ g という微量でも、抗 O A 特異的 IgE 抗体産生を有意に増大させることを確認した」(P16)とし、

結論として、これまでに知られている範囲内では、特異的 IgE 抗体産生増強作用をもつ屋外環境物質の大部分は、浮遊粒子状物質に属している (P18)、としている。

右実験のうち、D E P に関する および 報告の原著は甲 C 193 及び同 194 であり、甲 C 193 はグローバルストラテジーでも引用されて (甲 C 58 P23 の 35 番)、「日本では、*Cyptomeria japonica* (注、日本のスギ花粉アレルゲン) に対するアレルギーの有症率が上昇しているが、これはディーゼル車の排気ガスによるものと考えられている」と記述されている (甲 C 58 P13 右)。

宮本らは外にも同様の報告を多数行っており (甲 C 201 P850、甲 C 202)、甲 C 204 (1994 年 1 月) では「本実験に用いた D E P の量もスギ抗原の量もご

く少量であり、現実に遭遇し得る量に相当する。しかしこれはあくまで動物実験であり、ヒトと同一には討議できない。とは言え、本動物実験の結果と疫学調査の結果とを勘案すると、スギ花粉症などの花粉症の増加にD E Pなどによる大気汚染との関係を否定できない」(P14)と結論づけている。

以上によれば、アトピー型喘息においても、花粉症と同じI型アレルギー反応によるのだから、D E Pを含むS P Mが、その発症機序におけるIgE抗体産生を促進することによって、喘息の発症に寄与することは十分考えられる(宮本証言甲C 195の2 P137~140)。

ウ アトピー型喘息におけるD E Pのアジュバント作用

上記宮本も参加した疫学調査として、静岡県藤枝市の15歳以上の居住者12,562名を対象としてアンケート調査を行った結果、気管支喘息の「有症率は交通量の多い地区では高く、降下ばいじんと間に正の相関が認められた」と報告され、「降下ばいじん量と喘息有症率が何故正の相関を示すのかその機序は不明であるが、D E PがマウスにおいてIgE抗体産生を増強したという報告もあり、降下ばいじんと関係で興味深いものである」とされている(甲C 203 P55)。

一方、国立環境研究所の嵯峨井らは、D E PによるIgE抗体産生増強に関し、次のとおり報告している。

すなわち、D E Pとアレルギー(1 μ gのO A(卵白アルブミン))の気管内投与による抗原特異的IgE抗体産生の誘導については、種々の濃度のD E PをO Aと共に気管内に1回投与し、0.3mg D E P投与群で、14日、21日目に低いIgE抗体産生がみられた。D E P投与21日目にO Aエアロゾルを吸入させると、1~2週間後の28日と35日目にD E Pに依存したIgE抗体産生の亢進がみられた。

このようにD E PとO A(アレルギー)を併用投与した結果、抗原特異的IgE抗体産生の増強を示したことは、D E Pとアレルギー反応との間の関連性を示唆する結果と考えられる。

DEPとアレルゲンとを併用投与（3週間間隔で3回）したマウスにおけるサイトカイン産生を検討したところ，縦隔リンパ節細胞の invitro での増殖反応をみると，アレルゲン単独投与群と比較して，併用投与群で明らかな増殖反応の増強がみられ，同時に，培養上清中のIL-4（インターロイキン4）活性においても顕著な上昇が認められた。

DEP投与マウスにおけるIL-4産生の増強は，DEPによるIgE抗体産生増強機構の一部を示していると考えられる。

（1次判決P135 甲C1 P11～12，甲C159 P476右）

上記宮本も，嵯峨井らの右実験結果について，自らも関与した前述の実験結果と併せて，気道におけるDEPによるIgE抗体産生のアジュバント作用を証明したものであることを認めた（宮本証言甲C195の2 P140～141）。

エ まとめ

以上によれば，DEP（SPM）が，アトピー型喘息においても，IgE抗体産生のアジュバント作用を有することによって，その発症及び増悪に重要な役割を果たしていることは，疫学調査及び実験結果から明らかであり，上記宮本昭正を含む多くの医学者からも承認されているのである。

そして，その機序としては，従来から言われていた生体の防御を弱体化するという機序，すなわち，大気汚染物質が，気道の線毛運動を抑制してアレルゲンを気道内に残留しやすくし，また気道上皮を傷害してアレルゲンの気道組織への透過性を亢進する，ということに加えて，最近はより積極的に，IgE抗体産生や好酸球の浸潤・活性化を促進するサイトカインの気道上皮細胞からの遊離を増大するということが明らかにされているのである（なお最後の点については後でも詳述する）。

(2) 抗原抗体反応を介さないDEPによる喘息発症

ア 嵯峨井らのDEP単独投与実験

DEPの気道に及ぼす影響，とりわけディーゼル排気（DE）が気管支喘息を引き起こすことについて，かねてよりディーゼル機関車の運転手につい

での臨床報告，あるいはバスガレージ労働者の慢性気管支炎との関連を示唆した疫学報告があったが，実験的証明は未だなされていなかった（甲C159 P475）。

このようなことから，環境庁国立環境研究所の嵯峨井らはまず，DEPによって気管支喘息の基本病態が発現することを確認するため，以下に述べるような実験を行った。

ここで，気管支喘息の基本病態とは，血管透過性の亢進，粘液の過剰分泌，気管支周囲粘膜下の炎症，気道過敏性の亢進である（甲C1 P4 右）。

(ア) 実験 血管透過性の亢進（甲C99，甲C85の1，173項以下）

マウスにDEP単独を繰り返し気管内投与して，気管支に浮腫（水分がたまるという水漏れの状態）が起こるかという実験を行った。

その結果，気管支喘息の基本病態の1つである，血管透過性の亢進が認められた。すなわち，血管透過性の亢進は，気管支粘膜下の毛細血管が傷つけられて，そこから水分や炎症細胞が気管支粘膜下に浸透してくる病態をいい，これはほとんどの呼吸器疾患の基本病態であり，気管支喘息においても当然，前提となる病態である。この実験結果によれば，マウスの気管支の気道上皮細胞が肥厚化し，その下に浮腫が発生したことを認めた。これは病的には血管透過性の亢進を示すものであった。従って，DEPによって血管の内皮細胞が傷害され，血管から水分等が漏れ出してくることが確認された。

(イ) 実験 粘液の過剰分泌（甲C1 P6，甲C85の1 181項以下）

次に，同様にDEP単独をマウスの気管内に繰り返し投与し，粘液の過剰分泌があるかどうかについて，化学分析と病理学的な形態分析を2つの方法で行った。ここで，粘液の過剰分泌とは，気管支喘息の基本病態の1つで，痰の成分が過剰に出てくることであるが，それは痰を生成する細胞である杯細胞が，気管支皮を広く覆っている線毛細胞に代わって，急激に増殖することの結果としてもたらされる。

この実験の結果，マウスの肺内の粘液が増加していることが確認され，また粘液分泌細胞（杯細胞）の著しい増加も認められ，しかも杯細胞によって気道を閉塞してしまうことも認められた（甲 C 1 P7 図 10）。

また，D E P を投与する 24 時間前に P E G - S O D（活性酸素を消去する酵素）を投与した場合，この群では粘液の合成・分泌が抑制された。このことから，気道の粘液の合成・分泌は活性酸素によって促進されていることが示唆された（甲 C 1 P6～7，同 P7 図 9）。

(ウ) 実験 気管支粘膜下の炎症（甲 C P8，甲 C 85 の 1，189 項以下）

さらに，同様に D E P 単独をマウスの気管内に繰り返し投与し，気道の粘膜下組織に炎症性細胞の好中球，好酸球などが浸潤してくるかどうかの実験を行った。

気管支周囲粘膜下の炎症は，気管支喘息の重要な病態の 1 つであり，気道が炎症を起こしている状態をいうが，その炎症は白血球の一種であり炎症細胞である好中球や好酸球が血管から漏れ出してきた気管支周囲に炎症を生じさせる病態をいう。

実験の結果，D E P 投与の初期には，まず好中球が増え，8 回投与の頃にピークとなり，その後好中球は減り，逆に好酸球数が増加したことが認められた。（甲 C 1 P8 の図 11）。従って，D E P の繰り返し投与により，まず好中球が増加し，急性的な炎症症状を起こし，その後好中球は減少し，その代わりに好酸球が急に増加して，そのレベルを維持し，慢性的な炎症が起こると考えられる。

さらに右実験においても，D E P 投与前に P E G - S O D（活性酸素を消去する酵素）前処理したマウスでは，リンパ球の著しい浸潤が認められたが，好酸球の浸潤が完全に抑制されていたということも判明した（同図 11）。以上から，活性酸素が好酸球の浸潤についても重要な役割を果たしていることが認められた。

他方，同実験において肥満細胞も認められたが極めて稀で，この喘息毛

デルでは病態発現に肥満細胞は関与していない可能性が示唆された（甲 C 159 P475 左下）。

(I) 実験 気道過敏性の亢進（甲 C 1 P9, 甲 C 85 の 1, 204 項以下）

気管支喘息という場合，気道の過敏性も認められなければならない。

気道過敏性の亢進（気道平滑筋の収縮）は，気管支粘膜下に炎症が起こることにより気管支上皮細胞が傷害され，この底面に分布している知覚神経が露出されることによって気道周辺の神経が過敏に反応するようになって，わずかな刺激だけでも気道を取り巻いている気管支平滑筋が収縮するようになり，気道がせばまり呼吸困難となる病態をいう。

そこで，嵯峨井らは，帝京大学医学部の大田，東京大学医学部の大和らとの共同研究を行い，気道の過敏性について証明した。すなわち，D E P をマウスの気管内に繰り返し投与し，アセチルコリンを気道収縮刺激剤として用い，その結果，投与した D E P の濃度に依存して気道過敏性が高くなっていることが確認された。特に，D E P 0.2mg では対照群と較べて 100 倍もの差がみられ，十分に気道が過敏となっていることを示した（甲 C 1 P9 左，同 156 左から 1 枚目裏から 2 枚目表）。

しかも，同実験においても D E P 投与前に P E G - S O D（活性酸素を消去する酵素）前処理したマウスの気道抵抗性は，対照マウスよりも約 2 倍高いアセチルコリンでようやく起こり，予想以上に P E G - S O D 前処理が気道過敏性の抑制に効果的であった（甲 C 1 P9 左）。従って，気道過敏性の発現に活性酸素が重要な役割を果たしている可能性が示唆された（甲 C 159 P475 右下～P476 左上）。

イ その他の D E P 単独投与実験

(ア) 東京大学医学部の大和らは，ヒトの正常気管支上皮細胞を用い，S P M と D E P の気道上皮に対する影響を検討し，その結果 S P M については，濃度依存的にヒト正常気管支上皮細胞から，G M - C S F というサイトカインの産生が増強することを，また D E P でも G M - C S F や I L - 8 と

いうサイトカインの産生を増強することを，それぞれ報告している（甲C 156 P72 及び甲C49）。

サイトカインとは，細胞と細胞との間に情報を伝達したり，細胞の様々な機能を調節する化学物質のことをいうが，ここでは特に好酸球を呼び寄せたり，好酸球の寿命を延ばしたり，好酸球を増殖分化させる作用をもつものをいう。

そして，さらに「大気汚染物質がアジュバントとしての特異的 IgE 抗体産生増強作用を有すること以外に，気道過敏性の獲得に悪影響を及ぼしていること，さらにこれら大気汚染物質が気道上皮細胞に作用し，GM-CSF や IL-8 などのサイトカイン産生を増強するというわれわれの実験事実を考えると，気管支喘息の病態における大気汚染物質の影響はこれら炎症反応の引き金を引いているのみならず，直接気管上皮細胞に作用してサイトカイン産生の増強因子として働き，炎症細胞の浸潤を誘導する可能性があることが示唆され，アレルギー性炎症反応の慢性化，蔓延化にも関与している可能性がある」と指摘している（甲C 157 P121）。大利のこの報告は，1994 年日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウムでもなされており（甲C 48 左から 8 枚目），またその質疑の際には，実験での汚染物質の濃度の意味に関する質問に対して，「DEP に関しては，汚染地域で人が曝露された場合，1 日に 0.1mg が肺胞上皮に吸着するというデータがありますが，それほど無茶苦茶に高濃度ではないと考えます」と答えている（同右から 4 枚目左）。右報告は，大気汚染物質が，気道上皮細胞に作用してサイトカイン産生を増強するという機序を通じて，喘息の基本病態である慢性好酸球性炎症の形成，すなわち発症に重要な役割を果たしていることを意味している。

(イ) また，最近 Dias-Sanchez らは，人の鼻腔に DEP 溶液を投与し，その後サイトカインの急性的局所発現を検討し，多数のサイトカインの発現増強を認めている。そして，この結果より，彼らは DEP は特定のリンパ球

を活性化するのではなく、多様な細胞を活性化していると予測している。この報告は気道刺激におけるサイトカイン産生についての重要な知見である。なぜなら、抗原を投与せず、D E Pのみを鼻腔投与した実験だからである（甲 C 170 P4 右下）。このようにD E PやS P Mが、気道上皮細胞からの好酸球を活性化させる、サイトカインの産生を増強させることが明らかとなった。

ウ まとめ

(ア) 以上により、非アレルギー性微粒子であるD E Pによって、気管支喘息の基本病態が発現することが確認された。すなわち、少量のD E Pを繰り返し気管内投与することにより、気管支上皮に粘液産生細胞が増加し、その粘膜下では喘息の最も重要な病態である炎症細胞、とりわけ好酸球やリンパ球の浸潤を伴う慢性炎症と、気道過敏性が観察された。

この気道過敏性が起こるメカニズムは、D E Pから生じた活性酸素が血管内皮細胞や気管支上皮細胞を傷害する結果、まず気管支粘膜下組織への好中球やリンパ球の浸潤が起こり、続いて気道上皮細胞自身あるいは、好中球やリンパ球が出す化学伝達物質やサイトカイン等により好酸球が遊走、活性化されることにはじまると考えられる。

この好酸球は、本来、外から侵入してきた細菌、ウィルス、あるいは寄生虫等に対する生体防御手段である。M P B、E C P、E P O等の細胞毒性の強い蛋白質に加えて活性酸素を放出する。これら蛋白質や活性酸素が、自分自身の気管支上皮細胞を傷害し、この上皮細胞の底面に分布している知覚神経を露出させ、これによって気道が過敏に反応するようになったものと推測される（以上、甲 C 159 P476 左、2の項）。

(イ) 嵯峨井らは、以上のようなメカニズムを以下の図で表している（嵯峨井 50回 214 項以下）。



そして、前述したように、大村らの実験等から、DEP単独によって気道上皮細胞からのサイトカインの産生増強することが実験的に確認されていることにより、これらの各経路において、好酸球を活性化させるについてサイトカインが重要な役割を果たしていると考えられる。

(ウ) 右のメカニズムについては、アレルギーに関する世界的に著名な雑誌、「THE JOURNAL OF Allergy AND Clinical Immunology」1998年10月号の表紙に掲載されるほど注目されている(甲C206)。すなわち、DEP PAH(多環芳香族炭化水素) 活性酸素 サイトカイン アレルギー性炎症という経路で、DEPによってアレルギー性炎症の増強(増悪)することが示唆されている。

(I) 以上のような実験的知見で特に重要なことは、気管支喘息の定義の関係で、DEPの単独投与によって、好酸球の浸潤が確認できたこと(実験)、気道過敏性の亢進が確認できたこと(実験)である。すなわち、気管支

喘息の定義においては，気道の慢性好酸球性炎症と気道過敏性の両者が位置づけられており，この両者がいずれも前記の各実験によって確認されたからである。

(3) D E P による IgG 1 抗体産生促進による喘息発症

ア I 型アレルギー反応によらない気管支喘息の理論的可能性

(ア) 従前の考え方

従来のアレルギー性疾患の考え方としては，肥満細胞と IgE 抗体の関与する I 型アレルギー反応によるとされていた。すなわち，「抗原成分」として蛋白質性のもの（例えば，ハウスダストとしてダニの死骸，カビ等）が体内に侵入すると，マクロファージ（ゴミを食べる細胞）がこの抗原を食べて，その情報をリンパ球の一種である T h 2 細胞及び B 細胞に渡す。このメカニズムを通して，最終的に IgE という抗体を大量に作り，この抗体が肥満細胞につきささる（感作の成立）。この感作された状態のところに，再び抗原が進入すると，肥満細胞が活性化され，P A F や L T C 4 という化学物質（気管支を縮めたり，血管透過性を高めたり，粘液を産生させたりという生理的な作用をもつ化学物質）を放出する。このような経路を通して，即時的に気道が縮むことになる。これが，即時型の気道狭窄である。また，これと同時に L T B 4 ， E C F - A という化学物質（好酸球を呼び寄せる作用をもつもの）が放出され，その結果大量に好酸球が出てくる。この好酸球が，P A F ， L T C 4 という化学物質（筋肉を縮める作用をもつもの）を放出する。このような経路を通して，気道が縮む。これを遅発型気道狭窄という。

(イ) 上記の考え方に対する疑問点（甲 C 159）

以上のように I 型アレルギー反応による喘息において IgE と肥満細胞が重要な役割を果たしていると考えられるが，IgE と肥満細胞が関与しない喘息様病態発症のメカニズムの存在する可能性は従来から考えられていた。すなわち，先の考え方については次のような疑問点があるからである

(甲C 159 P476 左下～右上)。第1に、肥満細胞欠損マウスでも好酸球浸潤を伴う気道炎症が起こること、第2に、IgE欠損マウスの肥満細胞は、IgGで感作されたり活性化され得ることが証明されていること、第3に、吸入アレルゲンチャレンジによる遅発性喘息反応(LAR)は、IgG値とよく相関しているという報告があること、第4に、大気汚染地域に居住する喘息患者のIgE値は同じ地域の健常者より必ずしも高くないこと、第5に、IgEや肥満細胞は、即時型喘息反応(IAR)のみならずLARも起こすが、最近の喘息の定義として最も重要とされている気道の慢性炎症とMPB、ECP、EPO等の好酸球性顆粒蛋白質による炎症性気道傷害の発生はIgEと肥満細胞の作用だけでは説明できないことなどである。

そこで、IgEや肥満細胞が関与しない、アレルギー性の喘息発症のメカニズムの存在する可能性が考えられた。

イ 嵯峨井らのDEPもしくはDEとアレルゲンの併用投与実験

前記(2)では、DEPを単独で繰り返し投与することによって、喘息様病態の発現することを認めた実験について述べた。ところで、人間が現実生活中に生活している場面においては、自動車排ガスへの曝露だけでなく、室内においては閉め切った部屋で、エアコン等で快適な温度を保ち、その結果多数のアレルゲン(カビやダニ等)と共に生活している。そこで嵯峨井らは、このようなヒトの現実の生活にあわせて、DEPとアレルゲンを一緒に吸入すれば、喘息様病態はどうか、という実験を行った。

(ア) 実験 卵白アルブミン(OA)との併用投与(甲C 85の1, 231項以下, 甲C 45)

嵯峨井らは、マウスに対してアレルゲンとDEPの併用投与実験を行った。その際、アレルゲンの代替品として卵白アルブミン(=OA)を使用した。なお、ヒトが現実的に吸い込んでいるアレルゲンは、カビやダニの死骸等であるが、これらを大量に集めることは困難なので、その代わりとして通常、アレルギー実験においては卵の白身の中のアルブミン(OA)を

純粹に取り出したものが使われる。

0.1mg の D E P と 1 μg の O A を繰り返し (7 週間) 気管内に投与して、肺胞洗浄を行い、その洗浄液中の細胞数の測定や、血清中の IgG や IgE 抗体値を測定した。

その結果、肺胞洗浄液中の総蛋白量は D E P 単独群及び O A + D E P 群で増加する傾向を示し、血管透過性が行進していることが示唆された (図 1)。また O A 単独、D E P 単独、O A + D E P 群の順に粘液分泌が亢進していることが示唆された (図 2)。さらに、好酸球も O A + D E P 群において増加していたことから、炎症性変化においても O A + D E P 群で最も強いものと推察された。

血清中の抗体価を測定したところ、IgE 抗体の増加はほとんどみられなかったが、IgG 抗体は O A + D E P 群において著しく増加していた。そして、この IgG のサブクラスの抗体価を調べたところ、IgG 1 抗体が著しく増加していた (甲 C 123)。そして、その後の実験結果によれば、O A + D E P 投与により、IgG 1 が著しく増加した後も O A と D E P の併用投与を続けると、IgE 抗体価も遅れて上昇することも判明している (甲 C 161 P34 上)。

これらの結果から、O A + D E P による喘息様病態の発現は、今まで報告されてきたような IgE 抗体の関与よりは、IgG 1 抗体が関与する、好酸球活性化を介したアレルギー炎症によっているものと考えられた (甲 C 45)。

(イ) 実験 (甲 C 46)

さらに、実験 と同様に O A と D E P をマウスに繰り返し (16 週間) 気管内に併用投与して、好酸球やリンパ球の浸潤を観察し、また IgG 1 等の測定を行った。

これによれば、O A + D E P 群でのみ好酸球の浸潤、リンパ球の浸潤、杯細胞の浸潤が「+++」というレベルまで亢進していた。また同様に、O A + D E P 群でのみ IgG 1 のレベルが「+++」まで達していたことも判明した。特に、粘液産生細胞の増加は O A 単独、D E P 単独、O A + D

E P 群の順に多くなっていたこと(甲 A 981)や O A + D E P 群でのみ好酸球が著増していたこと(甲 C 141)も確認された。

このような結果から、嵯峨井らは、O A と D E P の併用投与によって、IgG 1 が増加し、これにより活性化された好酸球からの脱顆粒を起こし、その顆粒蛋白質が気道傷害を起こしている理論的可能性を示唆した(甲 C 46 の図参照)。

(ウ) ディーゼル排気(D E)によるアレルギー性喘息様病態の発現

以上で述べた各実験は、ディーゼル排気微粒子(D E P)を人工的に気管内投与することによっていた。この方法によれば、D E P そのものの影響を調べるには非常に利点が大いだが、ヒトはD E P を吸入で肺に送り込んでいる。そこで、ディーゼル排気(D E)そのものを吸わせる吸入実験で、同じようにアレルギー性喘息の病態が発現することを証明する必要がある。

以上から、嵯峨井らは、D E の曝露実験を行った。

a 実験 (甲 C 85 の 1, 325 項以下, 甲 C 92)

D E 曝露直前に、アレルギー(O A)をマウスに腹腔内投与して能動感作した後に、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ または $3\text{mg}/\text{m}^3$ の D E を 1 日あたり 12 時間ずつ 3 か月間曝露し、その間に O A を 3 週間おきに吸入させた。これによって、気道反応性を測定した。

なお、一般的にアレルギー性反応に関する医学実験においては、水酸化アルミニウム(アラム)というアジュバント効果を高める物質と一緒に投与する実験が行われている。しかし、ヒトがそのような物質と一緒にアレルギーを体内に取り込むことは現実にはあり得ない。本実験ではそのような物質を用いておらず(甲 C 85 の 1, 327 項)、より自然に近い状態で吸入実験が行われている。

この実験の結果、D E の濃度依存的に気道反応性が亢進していることが確認され、特にクリーンエア群に較べて気道過敏性が 4 倍に高まった

ことを認めた（甲 C 92 の図 2）。また，気管支上皮細胞の粘液産生細胞化も，D E 曝露濃度に依存して増強し，クリーンエア群に比べて 6 倍程度増加していること（同図 3），気管支粘膜下への好酸球の浸潤も同様に D E 曝露濃度に依存して増強していること（同図 4）が，それぞれ判明した。

その結果，ディーゼル排気（D E）は，気道炎症と気道過敏性を増悪させることが判明し，D E によってアレルギー性反応が増強したことが認められた。

b 実験（甲 C 85 の 1，345 項，甲 C 196 の 1，2，甲 C 197 の 1，2）

実験で，ディーゼル排気（D E）とアレルギー原の吸入により気管支喘息様病態のすべてが発現することが明らかになったが，それらの病態は比較的軽度であった。そこで，嵯峨井らは， $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ ， $1\text{mg}/\text{m}^3$ ， $3\text{mg}/\text{m}^3$ という 3 濃度の D E を 8 か月吸入させる長期曝露実験を行った。

その結果，D E + O A 群では気道上皮の粘液産生細胞の増生と，気道粘膜下への好酸球の浸潤が D E の濃度に依存して増加しており，気道粘膜下に好酸球とリンパ球が著しく浸潤していることが確認され（甲 C 196 P74FIG2 右下の図），気道上皮細胞の肥大・増殖も著しく，気管支周囲の平滑筋の収縮も明瞭に認められた（甲 C 196 P75FIG3 右下の図）。

IgG 1 と IgE を測定した結果，IgG 1 抗体価は，O A 吸入だけでも増加し，O A + D E ではさらに増加がみられた。IgE についても濃度に依存してわずかに増加がみられた。

気道抵抗を測定する実験を行った結果も，D E + O A 群では気道が過敏になっている傾向があった（甲 C 197 P1333FIG.3）。

肺組織中と肺胞洗浄液中の I L - 5 濃度の変化を測定したところ，D E + O A 吸入動物の I L - 5 は肺組織と肺胞洗浄液中とも D E 濃度に依存して増加する傾向を示した。

以上の結果から，D E とアレルギー原（O A）の吸入により気管支喘息

の基本病態がすべて発現する辺り、このことから D E を日常的に曝露されているヒトでも気管支喘息になる可能性を強く示したものと見える。

特に、 $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ という濃度は、これまでの実験より低濃度の D E 吸入であり、このような濃度においても気管支喘息様病態が発現している点が注目される。すなわち、本実験の $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $3\text{mg}/\text{m}^3$ というのは半日曝露の濃度であり、これを日平均値にするとおのおの半分の $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ となり、 $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ はヒトでも日常的にさらされる濃度であることが考えられる。このことは、ヒトにおいても気管支喘息を発症しうることを強く示唆するものである。

(I) 以上から、先にみた気管内投与という人工的な方法に比べて、D E の吸入というガス状で吸入させるという実験でも、同様に、粘液の過剰分泌、気道上皮への好酸球の浸潤、気道過敏性を示す呼吸抵抗の増加等、気管支喘息の基本病態がすべて発現することが認められた。また、D E においても、O A との併用によって、IgE 及び IgG 1 が増加することが認められた。

ウ IgG 1 を介した気管支喘息発症のメカニズム

嵯峨井らは、先にみた D E P + O A 投与実験及び D E 吸入曝露実験の結果から IgG 1 を介した発病メカニズムとして、次のとおり指摘している（甲 C 85 の 1，289 以下）。

(ア) 体内に侵入した D E P により産生された活性酸素が、気道上皮細胞を傷害し、そこから進入したアレルゲンが肺の貪食細胞（マクロファージ）に取り込まれ、この細胞により分解されたアレルゲンの情報が T リンパ球に伝えられ、T リンパ球がサイトカイン（IL - 4）を放出し、さらには B リンパ球にアレルゲンの成分に関する情報が伝達される。それによって刺激、活性化された B リンパ球が IgG 1 抗体をたくさん作り、それが好酸球に接着し、その結果好酸球が活性化され毒性の強い顆粒タンパク（MBP、ECP、EP0、NT）を放出し、気道上皮細胞を傷害・剥離し、気道上皮細胞

胞間やその底面に分布している知覚神経をむき出しにし、わずかな刺激物にも過敏に反応するようになる。これによってきわめて低濃度の二酸化窒素や冷気を吸っただけでも神経が過敏に反応し、その結果気道周囲に分布している気道平滑筋が異常に収縮して呼吸困難を引き起こすものとしている（甲 C 46 図，甲 C 140，甲 C 124 模式図 参照）。

なお，上記のメカニズム中，IgG 1 抗体が好酸球に接着することによって好酸球が活性化され毒性の強い顆粒タンパクを放出する点については Kaneko らの実験において，試験管内で健常なヒトの好酸球培養液にブタクサ花粉とブタクサ花粉感受性の気管支喘息患者の血清の IgE あるいは IgG 中の 4 つのサブクラスの IgG 1，IgG 2，IgG 3，IgG 4 等の各抗体を入れたところ，IgG 1 と IgG 3 抗体の場合のみ好酸球からの毒性タンパクの放出が確認されたことが裏付けられた（甲 C 47，甲 C 103，甲 C 85 の 1，277 以下）。

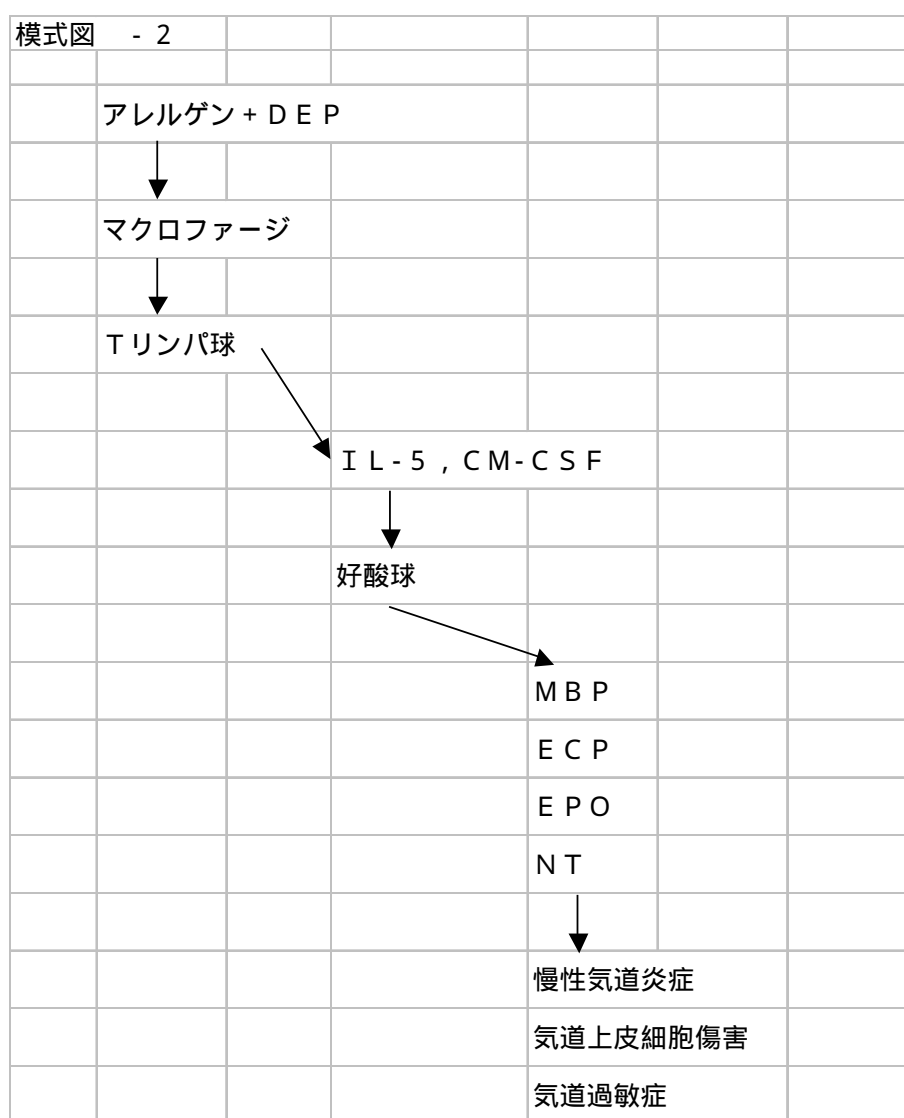
また，獨協大学の福田，牧野らは，モルモットの気道上皮細胞をモルモットの好酸球と一緒に培養し，そこへ免疫グロブリン G (IgG) をコーティングした微小ビーズを加え，気管の上皮細胞が傷害されることをはっきりと光学顕微鏡下で観察した。このとき，好酸球からは毒性の強い顆粒タンパクが放出され，活性酸素も放出されていたと報告している。これらの結果は，IgG で刺激された好酸球が毒性の強い顆粒蛋白質や活性酸素を放出し，それが気道上皮細胞を傷害することを示しており，Kaneko らの実験を裏付けるところとなっている（甲 C 147 の 1，2，甲 C 85 の 1，119 項）。

一方，嵯峨井らはマウスから分離した好酸球に，O A と D E P を併用投与し，IgG 1 値が上昇していたマウスの血漿を添加すると顆粒蛋白質が遊離することを認めた（甲 C 159 P477 左上）。

さらに，最近東京大学医学部の伊藤らは，カビに敏感な喘息患者にカビを吸入させる実験を行い，その結果，高い IgG 1 抗体値の存在と遅発型喘息反応を発現する性質との間に密接な相関があることを示唆する報告をし

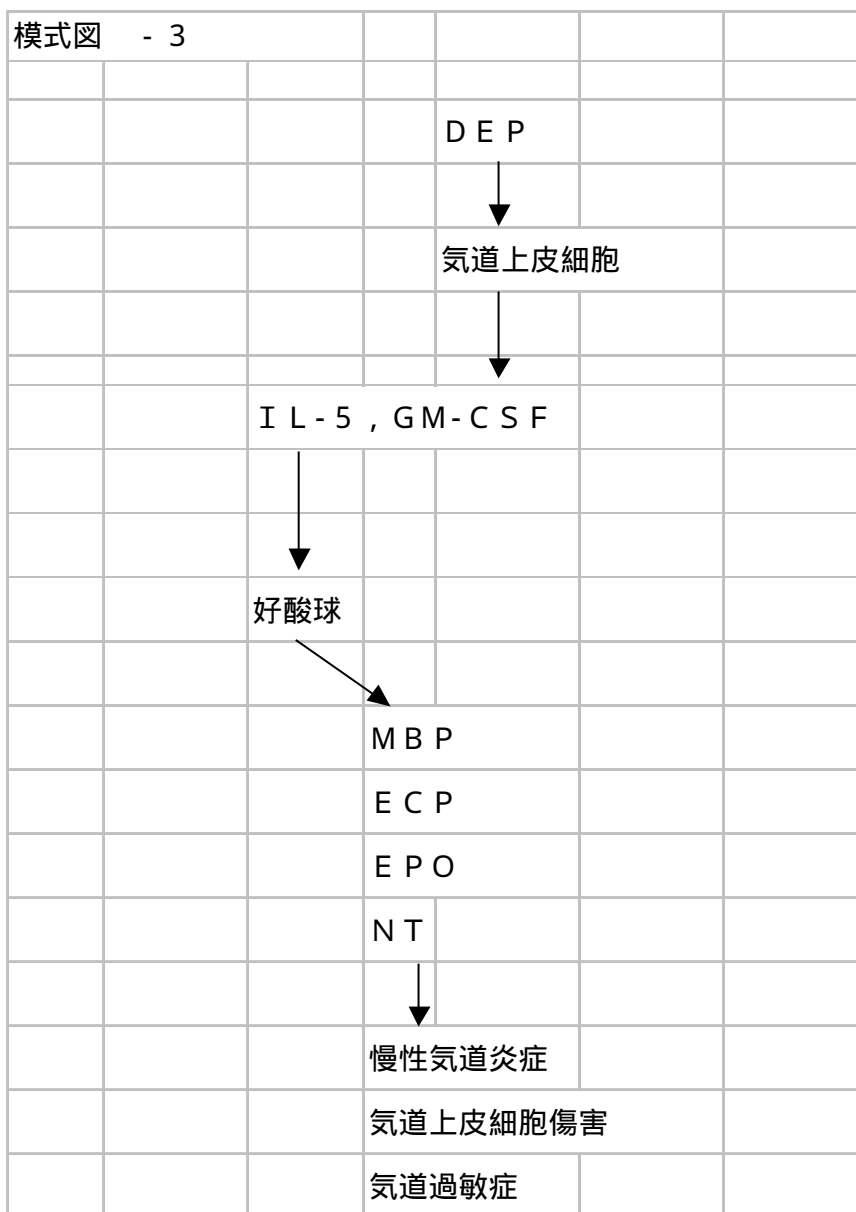
ている（甲C157）。

(イ) 上記のメカニズム中，Tリンパ球は，IL-5，GM-CSFというサイトカイン（低分子蛋白質）を放出し，これが好酸球を呼び寄せて活性化し，脱顆粒を起こす。



(ウ) 以上のメカニズムに加えて，前述した大村らの実験結果（ヒトの気道上皮細胞にDEPを加えるとGM-CSFとIL-8が著しく増加する）等

からすると、D E P が独自に気道上皮細胞に作用してサイトカイン（G M - C S F）を産生し、これが好酸球の活性化をもたらし、気管支喘息の基本病態の発現に至るメカニズムが考えられるところとなっている（甲 C 85 の 1, 301 項，甲 C 140）。



(4) まとめ

以上の嵯峨井らによるディーゼル排気の吸入実験結果につき、1次判決は、信頼に足るものであるとしたうえで、以下のとおり評価している。

「同報告の実験結果により， D E と O A の両者の吸入によって，マウスの気道粘膜下への好酸球の浸潤を伴う慢性気道炎症や気道上皮の粘液産生細胞（杯細胞）化など，人のぜん息の症状においてみられる病態の一部が顕著に発現することが認められたこと， D E 吸入のみでは，上記の病態はほとんど認められず， D E と O A の複合によって上記の病態が発症，増悪することが示されたことから，上記病態の発症，増悪は，単なる傷害性のガス（ D E ）の吸入による急性の炎症とみるべきではなく，何らかのアレルギー反応によるものであり，マウスにおいて人のぜん息と同様の症状が発現したものと推認することができるのであり，浮遊粒子状物質中の相当部分を占める D E P がアレルギー性のぜん息様の病態を発症，増悪させることを示唆するものとみるべきである。」（ 1 次判決 P154 ）

そして以上みてきた実験的知見から， D E P が従来説明されていた I g E 抗体産生促進による I 型アレルギー反応による喘息発症をもたらすメカニズム加えて，これ以外のメカニズム，すなわち D E P が I g G 1 抗体の産生を促進し，これが好酸球に付着し，もしくは D E P が独自に気道上皮に作用してサイトカインを産生して，好酸球の活性化をもたらす喘息発症に至るメカニズムが示唆・指摘されるところとなっているのである。