

Review article

The clinical, mechanistic, and social impacts of air pollution on atopic dermatitis

Jordan Zeldin, B

J Allergy Clin Immunol 2024;154:861-73.

大気汚染がアトピー性皮膚炎に及ぼす臨床的、メカニズム的、社会的影響

要旨

アトピー性皮膚炎（AD）は、乾燥して痒みを伴う皮膚と、重大なアトピー性および心理の後遺症を特徴とする複雑な疾患です。AD（アトピー性皮膚炎）は常に多因子性であると考えられてきましたが、初期の研究では、先天性バリアの欠陥が炎症を引き起こすか、先天性炎症が皮膚バリア機能を侵食するかのいずれかであるという、重複する遺伝決定論の見解が主流でした。しかし、1970年以降、米国におけるADの発生率は遺伝的変動をはるかに上回るペースで増加しており、現代の環境的病因を示唆しています。関与が示唆されているもう1つの要因は黄色ブドウ球菌ですが、非常に伝染性の高い微生物が非伝染性疾患の主な病因となる可能性は低いです。最近では、ADの潜在的に標的となり得る要因として、皮膚および腸内微生物叢の役割が注目されています。しかし、集団規模での細菌叢異常には環境要因による誘発が必要になります。このレビューでは、ADの病因に関する環境仮説を裏付ける証拠を説明し、ADに関連する各毒素の分子メカニズムを詳しく説明します。また、この分野で人種的および地理的な格差に意味のある形で取り組むには、汚染に焦点を当てたパラダイムで環境的不公正に真剣に取り組む必要があることを概説します。特定の毒素とそのメカニズムを特定することで、家庭内および国家的な緩和戦略にも情報を提供できます。

アトピー性皮膚炎（AD）の病因は常に多因子であると認識されてきたが、ADに関する研究の大部分は、宿主の先天的欠陥または黄色ブドウ球菌の定着との関連の調査に焦点を当ててきた。しかし、遺伝学および／または黄色ブドウ球菌を中心とした仮説は、ADの脱

工業化における著しい増加と矛盾する。ADのこの増加は世界的に異なるが、米国や英国などの国では1970年頃に始まった。遺伝学と黄色ブドウ球菌だけでは、高度に工業化された国での生活または移住との強い関連性を説明できない。また、早期発達期（4～6歳まで）がADのリスクを決定する上で重要であることは明らかであり、これは、仮説上の「素因」には環境的背景が必要であることを示唆している。

1970年以降の同じ期間に、商業化学物質の世界全体の負荷は大幅に増加し、米国環境保護庁のデータベースに22,000種類以上の新しい毒素が追加されました。このレビューでは、AD病因の環境仮説を支持する証拠を説明し、特定の化学物質への曝露の潜在的な発症メカニズムを概説し、脆弱な集団への影響について議論します。

ADの先天性欠陥パラダイムの限界

ADの病因研究における初期の二分法では、『アウトサイドイン』仮説と「インサイドアウト」仮説が対比されていました。アウトサイドイン理論の多くは、**遺伝子フィラグリン（FLG）の配列変異との強い相関関係に集中していました。しかし、いくつかの観察結果がこのパラダイムに反しています。AD患者の82%はFLG変異を持たず、FLG（フィラグリン）ヌル変異を持つ人の40%～50%はADを発症しません、FLGヌル変異とコピー数変異の有病率は、現代のADの発生率を大きく下回っており、最も罹患している米国の人口ではあまり一般的ではありません。FLG（フィラグリン）タンパク質のペースライン発現はFLG遺伝子型に依存せず、治療により正常化します。**

インサイドアウト理論では、抗炎症治療がバリア機能を正常化することを踏まえ、TH2サイトカインの炎症がADを促進すると提唱されている。しかし、TH2サイトカインの関与は明確に確立されているものの、ADとTH2サイトカインシグナル伝達の遺伝子変異を関連付ける研究は、FLGの研究よりもさらに再現性が低い。多遺伝子スコア（PGS）への拡張は、後ろ向き症例対照アプローチを使用して実行されている。しかし、PGS（多遺伝子スコア）の将来的な有用性はADでまだテストされておらず、心臓病や自己免疫などの他の一般的な疾患では非常に疑問視されている。さらに、ADのPGS（多遺伝子スコア）は、より交絡の少ない家族ベースの研究デザインにまだ移行していない。したがって、まれな単一遺伝子疾患の場合を除き、先天性の違いは、AD発症の原因というよりも、一般的なAD症状の修飾因子である可能性が高い。特に、ADの有病率が遺伝的変動で説明できるよりもはるかに急速に増加していることを考えると、その可能性は高い。ADの有病率の増加は、以前は無害であった遺伝子変異が現代の曝露によって有害になったことによる影響であると仮定できるが、環境による害には遺伝的素因が必要であるという考えは、反証された遺伝決定論のイデオロギーを優先しており、第二次世界大戦後の健康と病気の優生学的枠組みとほぼ同様である。

バリアを侵食し、炎症を誘発するS aureus(黄色ブドウ球菌)の能力は、潜在的な橋渡し

(bridging) 仮説を提供しました。AD患者の皮膚にはS aureus(黄色ブドウ球菌)が多く存在し、それが炎症とともに悪化します。しかし、S aureusの中心性にも限界があります。AD は明らかに非伝染性であり、S aureus(黄色ブドウ球菌)は疾患に必要でも十分ではありません。抗生物質療法はADの治療に効果がありませんが、免疫抑制療法はS aureusの定着を解消できます。新生児のS aureus定着は将来のAD発症を予測しません。そしてS aureusへの曝露を増やす多くの行動（農場での生活、デイケアへの参加、ペットや年上の兄姉との同居など）は予防的であると思われます。このことは、ウイルス性肺炎後の肺組織に見られるように、炎症を起こした組織がS aureus(黄色ブドウ球菌)の増殖を促進するという逆因果関係の可能性を示唆しています。したがって、AD とS aureus(黄色ブドウ球菌)との関連性は否定できませんが、疾患の発生率と悪化への影響を確立するにはさらなる研究が必要です。

室内空気汚染とAD

気道疾患の場合とは異なり、ADとガスストーブ、薪ストーブ、ゴキブリ、ラドンとの間には統計的な関連はないようです。しかし、ADと喘息は、間接的な曝露、またはタバコや電子タバコの直接使用による喫煙との関連性を共有しています。ADリスク要因の1つのメタ分析では、母親の喫煙の調整オッズ比 (aOR) は2.95でした。

同じメタ分析で、住宅改修の役割が示唆されました。これらの活動は、壁紙の交換または貼り付け、新しい家具の購入、塗装、または新しい木製またはカーペットの床の設置と大まかに定義されます。妊娠中の改修のプールされたオッズ比は1.39 でしたが、独立した研究では、個々の住居改修行為の有意なa ORが1.83から2.37 の範囲で間接的に特定されています。水害と室内のカビもAD と関連しており（プールされたOR = 1.55）、住居改修の必要性和重複する可能性があります。

洗剤、局所用製品、リネン類は、いずれも家庭内での曝露であり、ADとの関連が知られていますが、室内空気の質への影響は不明です。このような曝露による害のメカニズムは直接局所適用である可能性が高いですが、これらの製品は芳香剤やその他の揮発性化学物質をエアロゾル化します。食器用洗剤、漂白剤、消毒用ワイプなどの家庭用洗剤も、AD患者が避けようとするタイプの揮発性化学物質を測定可能な量放出することが示されています。

あらゆる繊維製品は、洗浄に使用される有害な洗剤の残留レベルからこれらの化学物質を放出する可能性があります。合成繊維（ナイロン、スパンデックス、ポリエステル）は、ADリスクの増加とAD制御の悪化の両方に特に関連しています。これらの合成繊維はそれぞれ、ADとの関連性が新たに報告された揮発性化学物質から作られています。

屋外の大気汚染とAD

研究によると、大災害時を除いて、屋内の空気汚染の方がAD に影響を及ぼすことが示唆されている。しかし、屋内の空気は屋外の汚染物質によって大きく左右され、住宅や職場内に濃縮され、さまざまな表面に吸収され、屋外で最初に曝露された後もこれらの表面から放出される。屋内空間は、すすや花粉などの大きな粒子への曝露を保護するが、換気や濾過がなければ、屋内に入ると、逆説的に一部のガス状および超微細な屋外汚染物質への曝露が増加する可能性がある。そのため、AD リスクの評価には、屋内の空気汚染測定の方が屋外測定よりも関連性が高い可能性がある。1つの例示的な研究では、対照群とAD患者の家の内外の空気を34種類の揮発性有機化合物（VOC）についてサンプリングした。屋外測定ではいずれもAD リスクと関連がなかったが、6つのVOCの屋内測定ではそのようなリスクと有意に関連していた。

屋外の大気汚染物質の中で最もよく研究されているのは、交通関連大気汚染（TRAP）です。従来測定されているTRAP（交通関連大気汚染）は、二酸化炭素（CO₂）、一酸化炭素化（CO）、窒素酸化物（Nox）、二酸化硫黄（SO₂）、VOC、直径10μm未満の粒子状物質（PM）（PM₁₀）または直径2.5μm未満のPM（PM_{2.5}）など、燃焼エンジンから排出されるものです。ただし、TRAP（交通関連大気汚染）には、オゾン（O₃）や、道路のほこりやタイヤの摩耗による「非燃焼排出物」など、他の多くの化合物も含まれます。TRAP（交通関連大気汚染）への曝露とADのリスクには強い関連性がある（例えば、妊娠中に主要道路から200メートル以内に住む母親の子供ではaORが2.26、主要道路から50メートル以内に住む母親の子供ではaOR 4.01）。

屋内に侵入してAD 患者にリスクをもたらす可能性のある屋外大気汚染のその他の発生源としては、工場からの排出物がある。米圏内の工場で排出されるAD 関連汚染物質を集計すると、平均値より1SD 高いZone Improvement Plan {ZIP コード} の地域では、平均値より1SD 低いZIP コードに比べて、AD で小児科を受診する割合が7.7 倍高いことがわかった。2018年のカリフォルニアの山火事は、小児（aOR = 1.82）と成人（aOR = 1.29）の両方でAD管理のための医療機関への受診が大幅に増加したこと、また、かゆみによる受診が1.4 倍増加したと関連していることが判明した。これらすべての屋外汚染物質がもたらす害は、気温と湿度の季節的な変化によってさらに影響を受ける可能性があり、これに向けられた研究が必要となる。

特定の毒素のメカニズムに関する洞察

アウトサイドイン対インサイドアウトの枠組みほど二分的ではありませんが、ADにおけるバリア機能不全とTH2イトカイン炎症の役割と相互作用は議論の余地がありません。しかし、最近のデータでは、新生児のセラミド、リン脂質、スフィンゴ脂質のレベルが将

来のAD発症の最も一貫した予測因子であることが示されています。AD関連のセラミド欠乏はFLG（フィラグリン）遺伝子型とは無関係であり、補充なしでは完全に正常化しません。これらの脂質はバリア機能を助け、炎症反応を制御します。注目すべきことに、ヒトの皮膚マイクロバイームは、これらの脂質を生成するか、宿主によるこれらの脂質の生成を促進する細菌によって支配されています。

宿主側では、アリアル炭化水素受容体（AhR）、IL-4受容体- α 、胸腺間質リンパ球形成因子（TSLP）などのより伝統的なTH2サイトカイン調節因子の役割に加えて、アトピー性疾患や庫みにおける一過性受容体電位（TRP）イオンチャネル、特にTRPバニロイド1（TRPV1）とTRPアンキリン1（TRPA1）の役割が認識されつつあります。これらの受容体は、温度変化、紫外線、物理的破壊だけでなく、特定の毒素によっても活性化されます。セラミドと同様に、TRP（一過性受容体電位）チャネルはバリア機能とTH2サイトカイン炎症を調節します。したがって、皮膚の脂質代謝に影響を与え、TRP（一過性受容体電位）チャネルを活性化し、TH2サイトカイン炎症を誘発し、バリア機能を侵食する化学物質を含む関連曝露は、AD病理の潜在的な原因として強く疑われるはずです（図1および表1）。

AQI化学物質

大気質指数（AQI）は、汚染曝露の代理指標としてよく使用されますが、限られた数の非常に豊富な大気汚染物質（PM2.5、PM10、NO₂、SO₂、CO、O₃）で構成されています。いくつかのメタ分析でAQIとADの関係が調査されましたが、矛盾する結果が得られました。一部の研究では、AQI（大気質指数）化学物質の一部のみとの関連が報告されており、NO₂とPMが最も頻繁に関係していると報告されています。他の報告では、ADとAQI（大気質指数）化合物の間に屋外でも屋内でも関連性は見つかりませんでした。自動車基準の改善により、1970年以降、ADとAQI（大気質指数）化学物質の間には逆相関の時間的関係が生まれています。しかし、米国全体では人口レベルの汚染曝露は減少していますが、地域的な工業化の進展により、汚染源の分布や汚染源周辺の人口密度が変化すれば、一部の人々がこれらの汚染源に近づく可能性が仮説的にあります。曝露の地域的変化の可能性はまだ十分に研究されていません。

NO₂は活性酸素種を介した経表皮水分蒸散量（TEWL）の増加と関連している。チャレンジ研究では、NO₂に曝露されたAD患者は、対照群よりも有意に高いTEWL（経表皮水分蒸散量）と皮膚の荒れを示した。NO₂はアレルゲンの構造を変化させ、IgE結合を強化して免疫原性を高める可能性がある。

NO₂に曝露された一部の皮膚常在細菌は、成長障害、バイオフィルムの粘調度の変化、表面構造の変化を示し、これはNO₂が腸内細菌叢の乱れに関与していることを示唆している。PM10には、アトピーの悪化に寄与する可能性のある花粉、細菌、エンドトキシン、

真菌が含まれている可能性があります。ADのマウスモデルにPM10を適用すると、皮膚バリア、アレルギー、表皮分化に関連する遺伝子の発現が増加しました。PM 2.5 は、タイトジャンクションタンパク質を分解し、細胞の複製を阻害し、ケラチノサイトの老化とアポトーシスを誘発し、活性酸素種を生成し、Toll様受容体5を活性化します。より大きなPMと比較して、超微粒子（UFP 直径0.1 μm 未満のPM）は吸収性が高く、体全体にさらに容易に分布し、細胞小器官に浸透します。UFP（超微粒子）は、より大きなPMよりもADの炎症との時間的関連性がさらに強く、AD患者の酸化ストレスバイオマーカーと関連しています。1975年以降、触媒コンバータの使用拡大によりUFPの量が増加しました。ADと道路の近接性を関連付ける疫学研究と一致して、UFP（超微粒子）の急速な凝集により、排出源から約500mで濃度が正常化します。ただし、PMの疫学研究における主な制限は、サイズ範囲に関係なく、単一の集計値を表すため、化学組成の地域的および季節的な変動を捉えられないことです。

VOC

VOCは、CO、CO₂、炭酸、金属炭化物または炭酸塩、炭酸アンモニウム以外の、炭素ベースの光化学反応性大気化学物質として定義されます。AQI（大気質指数）汚染物質とは異なり、VOCは屋外よりも屋内で濃縮されます。多くのVOCは、標準的な方法では検出されないか、区別されません。したがって、PMと同様に、地理的領域によってVOC濃度は類似しているものの、化学物質の混合物は非常に異なる場合があります。

BTEXファミリー化学物質

より一般的なVOCには、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン（総称してBTEXと呼ばれる）などがあります。より広いBTEXファミリーには、トリメチルベンゼン、スチレン、その他のVOCも含まれます。1975年にガソリンから鉛が段階的に排除されると、BTEX（Benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene）ファミリーの化学物質は自動車燃料にますます多く含まれるようになり、自動車や石油精製所からの排出量が増加しました。これらの化学物質は、数多くのリフォーム製品、洗剤、家具用フォーム、タバコの煙、山火事の煙の成分でもあり、プラスチック、塗料、ナイロン、ポリエステル生地の原料でもあります。

BTEXとアレルギーを含む数多くの健康被害との関連が最近再検討されました。ADに関しては特に、キシレン（混合異性体）、エチルベンゼン、1,2,4-トリメチルベンゼンの工場からの放出が、小児科でのAD受診と地理的に関連していることがわかりました。ある研究では、AD患者がいる家庭と対照群がいる家庭で49種類のVOCレベルを測定しました。具体的には、AD患者の家庭では対照群の家庭よりもいくつかのBTEX化学物質の濃

度が有意に高いことがわかりました。ベンゼン（2倍）、エチルベンゼン（2.8倍）、キシレン（2.2倍）、1,3,5-トリメチルベンゼン（5.9倍）、スチレン（2.4倍）、ホルムアルデヒド（2.4倍）、およびいくつかのアルカン（一般式 C_nH_{2n+2} で表される鎖式飽和炭化水素である）です。低放出壁紙ではなくVOC放出壁紙を直接試したADの子供は、より重篤な症状を示した。BTEX（Benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene）ファミリー化学物質とのメカニズム的関連は、TSLPの誘導、TRPA1（Transient receptor potential ankyrin 1）の活性化、マウスでの皮膚炎の直接誘導、宿主および共生脂質代謝の破壊に見られる。

イソシアネートとジイソシアネート

イソシアネートとジイソシアネートは、最近ADと関連付けられているが、標準的な検出器では測定されないVOCです。イソシアネートは、触媒コンバーターが導入された後、1975年に自動車の排気ガスの一部にもなりました。これらの化学物質は、リフォーム製品、タバコや山火事の煙、洗剤、非ラテックスフォームの家具、難燃剤、スパンデックス生地（ポリウレタン弾性繊維の一種で、ゴムのような伸縮性と強度を備えた生地）に含まれています。メチレンジフェニルジイソシアネートなどの揮発性の低いジイソシアネートの一部は、インドのボパールで発生した大規模な産業事故後も含め、ADと関連付けられていません。ただし、トルエンジイソシアネートは、TRPA1の活性化、TH2サイトカイン産生、ハプテシ化、および治療用常在細菌によるセラミド産生の阻害を介して、ADの再発、接触性皮膚炎、および職業性喘息と関連付けられています。ヒト試験では、Rmucosa RSM2015による局所プロバイオティクス治療の臨床的有用性は、臨床試験研究施設付近のトルエンジイソシアネート汚染レベルによって異なりました。

フタル酸エステル

フタル酸エステルは、最も豊富なエストロゲン阻害物質の1つです。いくつかのメタ分析では、出生前および出生後のフタル酸エステルへの曝露が子供のADリスクの増加と関連付けられており、これはビスフェノールAなどの他のエストロゲン汚染物質への同時曝露によって悪化する可能性があります。アトピーにおけるエストロゲンの役割を示唆する疫学的観察には、思春期後閉経前の女性の有病率の増加および月経前および周産期のアトピーの悪化が含まれます。エストロゲンは免疫細胞に直接作用してTH2サイトカインを誘導する可能性もあります。フタル酸エステルの毒性の他の提案されたメカニズムには、ケラチノサイトの生存率の低下、TEWLの増加、TSLPの刺激、および皮膚感作の強化が含まれます。

ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒドは接触性皮膚炎とより一般的に関連しているが、室内での毎日のホルムアルデヒドの測定は、小児のアルツハイマー病の発症と一時的に関連しており、VOC放出壁紙のランダム化試験では重症度と関連していた。さらに、アルツハイマー病の被験者をホルムアルデヒドに直接さらすと、TEWLが増加した。このメカニズムは、皮膚脂質またはマイクロバイオーームの変化に関連している可能性がある。

金属

金属はPM 2.5の成分であり、AD患者の室内環境を非アレルギー性対照群の住宅よりも汚染している。96 AD患者の血清鉛濃度は、疾患の重症度、IgEレベル、好酸球増多症と関連している。臍帯血中の鉛とクロム、および出生前のヒ素曝露は、それぞれADのさまざまな臨床的および生化学的評価と正の相関関係にある。アンチモンはADと地理的に関連し、共生セラミドの生成を阻害しTRPA1 (Transient receptor potential ankyrin 1) を活性化した。血液中の銅と亜鉛の比率がADに関連している可能性があるという証拠はあるが、逆の因果関係も考えられる。

PAH、ダイオキシン、タ、イオキシン類似化合物

多環芳香族炭化水素 (PAH)、ダイオキシン、ポリ塩化ビフェニルはそれぞれAhR (Aryl hydrocarbon receptor) を活性化する。AhR (Aryl hydrocarbon receptor) の活性化は酸化促進効果または抗酸化効果のいずれにつながる可能性があるが、ダイオキシンとPAHは主に酸化促進効果を活性化する傾向がある。構成的遺伝子変異またはディーゼル排気粒子への曝露によってAhRが過剰に活性化されたマウスは、TRPA1およびTRPV1媒介性掻痒を特徴とする湿疹表現型を発症する。AD患者は、病変皮膚およびリンパ球サブセットでAhR核転座因子の発現が増加し下流のTH2サイトカイン産生が増強される。さらに、AD関連の皮膚常在菌であるマラセチア属真菌の代謝物はAhRを活性化する。

しかし、疫学研究の大部分は、ADにおけるAhR活性化の主要な役割に反対している。これらの研究の関連する知見には、産業災害後の逆相関または中立相関、母子のペアにおけるPAHなどのAhR活性化因子とADまたはその他のアレルギー性疾患との関連性がない、米国の郵便番号ごとに集計した場合の産業汚染物質とADの請求可能な医療提供者の訪問の空間分析でAhR活性化因子との関連性がない、およびAhR拮抗作用の治療上の利点が不明であることなどがある。全体として、AhR媒介AD病理に関する現在のエビデンスはまちまちだが、異なるAhRリガンドの結合特性と下流の影響がどのように異なるかを反映している可能性がある。(訳注：最近AhRを活性化するタピナロフがアレルギー性皮膚炎の治療薬

として日本で開発・販売されました。ダイオキシンはAhRのリガンドとして働いてAhRの過剰な活性化により毒性（酸化ストレス）を発現しますが、タピナロフもAhRのリガンドとして結合してAhRを活性化しますがこの場合は抗酸化作用があり、アトピー性皮膚炎を改善します）

その他

季節変動や地球規模の気候変動に関連する地域の気象パターンの変化、TRPA1（Transient receptor potential ankyrin 1）とTRPV1（Transient receptor potential vanilloid 1）を介してADに影響を及ぼす可能性があります。気候変動は、風による拡散、干ばつ、砂嵐、山火事のリスク増加を通じて、エアロゾル化された毒素への曝露をさらに変化させます。

産業曝露は腸内細菌叢の最も良い予測因子であるが、産業曝露の多くは経口および局所的リスクを伴い、これはほぼあらゆる化合物が産業放出によってエアロゾル化される可能性があるためである。一例を挙げると、パーフルオロアルキル化合物およびポリフルオロアルキル化合物（PFAS）の主な曝露経路は食物であるが、血中PFAS濃度の5%~20%は吸入によるものである。疫学的研究では、PFAS曝露とADのリスクについて矛盾する証拠が見つかったが、一方でメカニズム研究では、PFASがIgEを介したアレルギー症状を悪化させ、免疫原性酸化ストレスを促進する可能性があることが示唆されている。ストレスや入浴習慣などの追加の環境要因や行動要因がADに影響を及ぼす可能性はあるが、本研究の範囲外である。

脆弱なコミュニティにおける健康格差への影響

黒人アメリカ人は白人アメリカ人よりもアルツハイマー病を発症する可能性が2倍以上高い。遺伝学では、FLG（フラグリン）機能喪失率、FLGコピー数変異を見ても、ヨーロッパ系コホートのPGS（Polygenic score）をアフリカ系コホートに適用しても、PGSをアフリカ系祖先または色素沈着に使用しても、これらの人種間の格差を説明することはできない。人種化された祖先または色素沈着が格差の原因であるという考えは、世界中のアフリカ系およびラテン系ディアスポラ（故郷や祖先の地を離れて暮らす人やそのコミュニティを指す）内のアルツハイマー病発症率の格差、および歴史的にはつい最近まで白人に分類されていた、同様に異質なヨーロッパ系集団間の格差によってさらに否定される。

これらのデータは、有色人種の患者におけるADの大規模な誤診を示唆していると解釈する者もいるが、入手可能なすべてのデータは過小認識を示唆している。同様の推測は、差異を説明するために必要なまれな変異がデータベースに欠けていることを示唆している。遺伝子データベースの多様化は容易に正当化できるが、ヨーロッパ系の人々のリスク分類

や治療の指針となる臨床的に実行可能な評価を生み出せなかった、非常に混乱した人種的评价を繰り返すことが、少数派コミュニティにとって成功すると信じる理由はほとんどない。

より包括的な言葉で自らの見解を表明しているが、他のグループもまた、意図しない科学的人種差別の枠組みから抜け出すのに苦勞している。この枠組みでは、疎外されたグループのいわゆる生来の不利益が、健康成果における人種格差の重要な要因とみなされている。この枠組みには、『アフリカ系アメリカ人のAD』には独特の生物学的特徴があるという、頻繁に再利用される主張が含まれるが、これは1つの研究に基づいており、その研究はマンハッタンの黒人15人と白人15人だけを対象とし、投薬歴、関連する曝露、または健康の単一の社会的決定要因について調整していない。「アジア人のAD」の代わりに「日本人のAD」または「中国人のAD」を報告する場合でも、このような枠組みは依然として民族という都合の良い変数に依存しており、関連する生物学的曝露をその社会学的代替物から切り離す責任を回避している。薬理ゲノムリスクのアレル頻度（集団内における遺伝的変異体（アレル）の割合）は祖先によって異なる可能性があるが、薬理ゲノムの決定はアレルの存在に完全にに基づいており、民族性に基づいていない。したがって、ADエンドタイプが集団間で異なるバイオマーカーに基づいて正確であったとしてち、これらのエンドタイプを人種化することは、『人種リアリズム』と暗黙の偏見の両方を助長する可能性があり、医療の意思決定における人種の失敗した使用の遺産を無視することになる

Burbankらによる米国アレルギー・喘息・免疫学会ワーキンググループ報告書を含む最近の研究では、ADの汚染リスク要因はそれぞれ、少数派および脆弱なコミュニティでより一般的であることが示されています。非ヒスパニック系白人アメリカ人と比較して、黒人およびヒスパニック系アメリカ人は、主要道路、バス停、および工業工場の近くに住み、働き、学校に通う可能性が高くなります。どの人種グループの個人でも、貧困を経験することは、直接喫煙と受動喫煙の両方によるタバコへの曝露の増加、および集合住宅からのNO₂への曝露の増加と関連しています。さらに、社会経済的地位（SES）の低い個人は、山火事などの災害時に避難する可能性が低く、大気質警報が発令されているときに休暇を取ることも難しくなります。驚くべきことに、30億のゲノム塩基対ではアルツハイマー病における人種間の格差を説明できないのに対し、郵便番号レベルの12変数のSES指標では、汚染指標を含めなくても、格差の25%を説明できる。

ZNA（ZIP code and neighborhood of association）（郵便番号と関連の近隣地域）という呼び名は、環境曝露があらゆる人口統計的背景を持つ脆弱な集団に悪影響を及ぼす可能性があることを要約するために作られた。ADの場合、貧困、医療へのアクセス、都市性、およそ約500種類の産業汚染物質の指標を照合した郵便番号レベルの「ポリ曝露スコア」により、小児科クリニックの受診における地域的差異の97%が説明された。ADと特定の化学物質とのこの関連性は、所得をSES（Socioeconomic status）または地域的差異の唯一の統計的調整として使用する一般的な慣行の欠陥を浮き彫りにしている。低SES

の人々はZNA（ZIP code and neighborhood of association）に産業汚染物質が含まれている可能性が高いが、毒素を含む産業製品やリフォーム行為は中所得または高所得の人々の家庭でより一般的である。さらに、高SESは汚染曝露における人種的差異を否定するものではない。

アトピーでは、汚染物質への曝露の増加は、喘息、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎への有害な影響とも関連しています。しかし、特定の汚染物質の影響は、早産、乳児死亡率、心血管イベント、不安、うつ病、自殺傾向など、十分な医療を受けていないコミュニティに不釣り合いな負担をかけている他の多くの疾患にも明らかです。さらに、疫学研究と制御された曝露研究では、認知機能、学業成績、犯罪行為に対する汚染の影響の関連証拠と直接証拠の両方が示されています。これらの格差はいずれも、気候変動によって悪化すると予想されています。

アメリカでは、ZNA（ZIP code and neighborhood of association）と祖先のDNAの重複は人種的および経済的隔離に端を発し、レッドライニング（特定の地域の住民に対し、銀行などの金融機関が、住宅ローンを組ませなかったり、組ませたとしても通常より高い金利を要求したりする）を通じて拡大し、健康の政治的決定要因を通じて、あらゆる人種的背景を持つ疎外されたアメリカ人に存続してきました。しかし、ZNAと炎症性疾患の重複は、特定の化学物質による環境的不公正によるものです。これらの化学物質はそれぞれ、非常に動的であり、重複しながらも異なる生物学的メカニズムを備えており、曝露したすべてのコミュニティに影響を及ぼします。これとまったく対照的に、人種や階級には生物学的根拠がなく、遺伝的類似性や特定の対立遺伝子を正確に予測できないため、臨床的に対処できるものではありません。さらに、「精密医療」の約束にかかわらず、主要なサイトカインを選択的に阻害し、それらが反応している有害な刺激を除去せずにいると、代替の免疫経路への移行につながる可能性があります。これは、抗IL-4受容体誘発性乾癬や生物学的製剤と自己免疫とのその他の関連に関する報告の増加の理論的なメカニズムである可能性があります。したがって、炎症性疾患の格差を緩和するという真剣な約束には、疎外と人種が代理として機能する炎症誘発性曝露の過度の負担に対処するための意図的な努力が伴わなければなりません。これは、格差に対する生物学的説明が、人種差別的および階級差別的な主張を提供する過激なオンラインフォーラムに利用される可能性があることを考えると、特に重要です。

ADを説明する大気汚染パラダイムにおける知識のギャップ

大気汚染がADの病因であるとみなすパラダイム（特定の時代や分野において支配的な規範となる「物の見方や捉え方」）への転換には限界がある。最も顕著なのは、食物繊維やその他のプレバイオティクスが少なく、乳化剤、精製飽和脂肪、精製糖、超加工原料を多く含む食事とADの間に強い関連性があることである。周産期の抗生物質への曝露もADに

関連しているが、関連性はより弱く、議論の余地がある。ラウリル硫酸ナトリウム、アルコールエトキシレート、その他の化合物などの脂質侵食性界面活性剤への曝露もアトピーと強い関連性がある。大気汚染物質の皮膚病態生理学のメカニズムと同様に、これらの腸への曝露は、マイクロバイームへの影響、バリア機能の侵食、および／または炎症の誘発を介して生理機能を害する。腸内微生物叢は主に出産時に母親から受け継がれるため、こうしたタイプの害は遺伝性があり、世代を重ねるごとに悪化する可能性があります。

しかし、工業大気汚染物質への曝露量が多い場所、皮膚よりも腸に直接関連するこれらの食事因子を共有している可能性が高い。ADの代謝または微生物予測因子を評価する研究は、これまで皮膚のみ、または腸の信号のみに分析を限定してきた。両部位の並行分析を使用してこれらの研究を繰り返すと、腸の病理が皮膚の病理と相乗効果を及ぼすのか、それとも皮膚の病理に必要な前提なのかが明らかになる可能性がある。

環境の誘因を特定するだけでは、患者が臨床的に有害刺激に対する感受性が異なる理由を説明できません。ADにおける遺伝的原因はデータによって裏付けられていませんが、毒素への曝露の違いを説明できると仮定すると、患者の異質性に影響を与える遺伝的差異を特定できる可能性があります。現在生物学的メカニズムを欠いているADに関連する変異は、関連する毒素を実験プロトコルに組み込むことで、いつか解明される可能性があります。ただし、関連する毒素の痕跡量をリアルタイムで追跡することは、特に個人レベルでは、現在利用できません。同様に、産業排出データベースは年間平均のみを報告するため、慢性的な低レベル曝露のリスクと断続的な高用量曝露のリスクを区別することはできません。誘発研究は有益ですがまれであり、発達年齢の早い人々に対しては常に倫理的に制限されます。メカニズムの検証を伴う真の『ポリューションオミクス（汚染解析）』アプローチがなければ、どの汚染物質がリスクを予測するかを確立することは困難であり、集計（統計）カテゴリーはほとんど不可解なままです。

結論

まだ解明されていないことはたくさんありますが、圧倒的多数の証拠は、アルツハイマー病の発症機序を調査する研究の焦点を、脂質生物学、バリア機能、および宿主免疫受容体に特定のメカニズムの影響を与える有害刺激への幼少期の曝露にあることを強く支持しています。遺伝学と病原体は病気を修正するかもしれませんが、予防戦略は生み出しません。全体として、イソシアネートまたはBTEX化学物質を含む製品は、アルツハイマー病との強い時間的、疫学的、およびメカニズム的関連性を考えると、優先的に回避する必要があります。環境緩和戦略に関する追加の詳細が最近レビューされました。ただし、汚染源の多くは、患者、介護者、および医療提供者が制御できないものになります。全体的に、曝露の範囲と環境的不公正の証拠を考慮すると、アレルギー疾患とADの現代における増加を有意に逆転させるには、製品のラベル、ろ過システム、住宅および建築基準、職業

規制、製造慣行の体系的な変更が必要になる可能性があります。

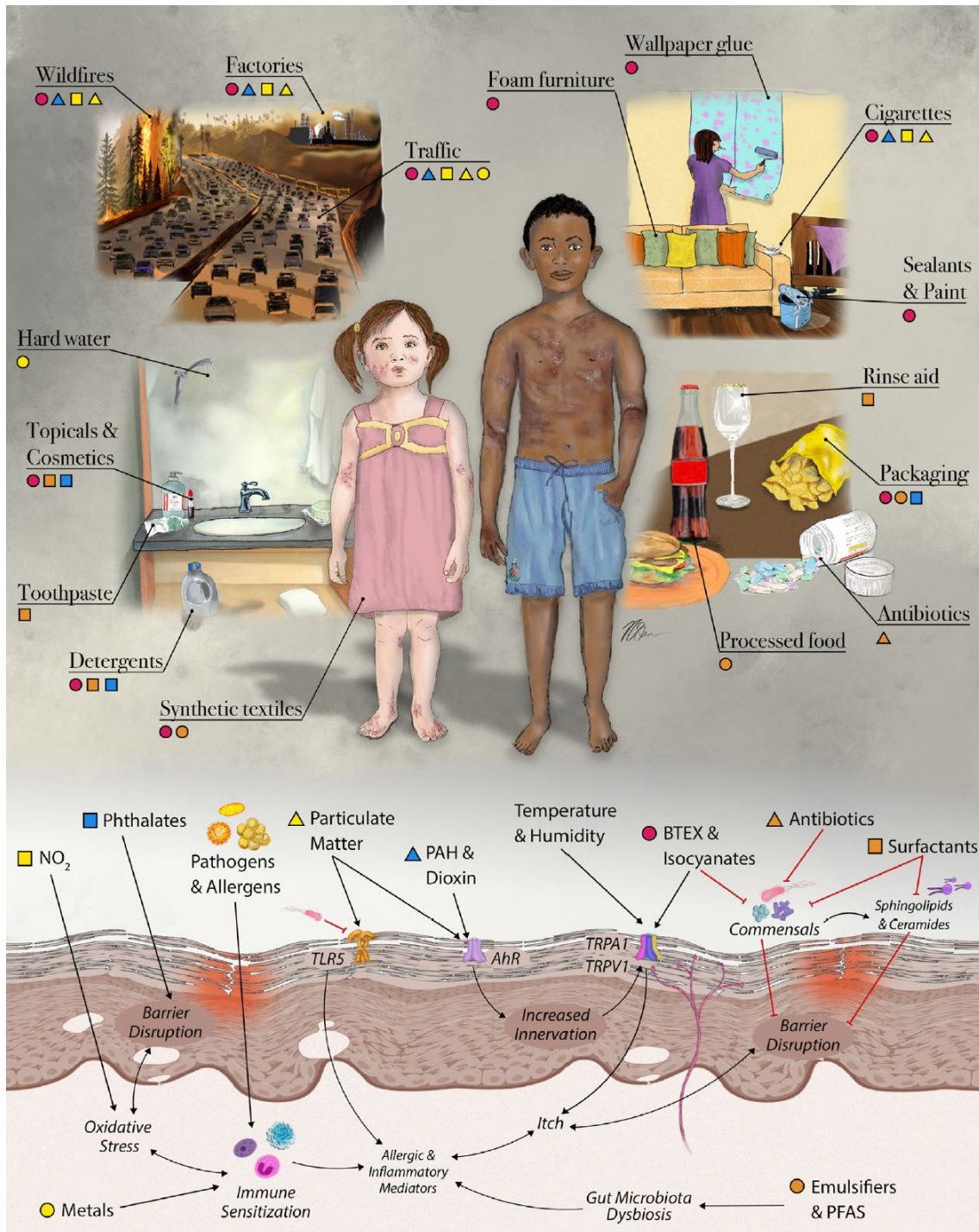


図1 大気汚染やその他の湿疹誘発性曝露の原因とその分子メカニズムの概要図。この画像は、Grace Ratley と Ian Myles の協力を得て Nadia Shobnam が作成したものです。

TABLE I. Summary of pollutants with possible links to atopic dermatitis

Class	Individual chemicals	Mechanistic link	Epidemiologic link					Remodeling and cleansers	Topical products and textiles	Additional sources
				Cars	Wildfires	Cigarettes				
PM (may include some compounds listed later in this table)	PM _{2.5}	ROS/RNS, TLR5, AhR, tight junction degradation, keratinocyte apoptosis	Positive association	✓	✓	✓	✓	✗	Dust, dirt, cooking, mold spores, pollen, landfills, unpaved roads, construction	
	PM ₁₀	Barrier disruption, ROS/RNS	Conflicting	✓	✓	✓	✓	✗	Dust, dirt, cooking, mold spores, pollen, landfills, unpaved roads, construction	
	Ultrafine	Barrier disruption, ROS/RNS, immune modulation	Positive association	✓	✓	✓	✓	✗	Cooking, volcanoes, e-cigarettes	
AQI chemicals	CO ₂	Unknown	Unknown	✓	✓	✓	✗	✗	Power plants, agriculture, transportation, combustion	
	CO	Unknown	Positive association	✓	✓	✓	✗	✗	Combustion, gas appliances	
	SO ₂	Unknown	Positive association	✓	✓	✗	✗	✗	Power plants, paper pulp, cement and metal manufacturing, volcanoes	
	Ozone	Microbiome mediator	Conflicting	✓	✓	✗	✗	✗	Formed by reaction of NO _x and VOCs in the presence of UV light	
	NO ₂	ROS/RNS, dysbiosis, barrier disruption	Positive association	✓	✓	✓	✗	✗	Combustion, manufacturing, metal refinery; converted from NO as a secondary pollutant	
	NO	Unknown	Inverse association	✓	✓	✓	✗	✗	Combustion, manufacturing, metal refinery	
VOCs: BTEX chemicals	Benzene	No association	No association	✓	✓	✓	✓	✓	Petroleum refinery, coal burning, polymer manufacturing	
	Toluene	No association	No association	✓	✓	✓	✓	✓	Petroleum refinery, coal burning, polymer manufacturing	
	Ethylbenzene	Unknown	Positive association	✓	✓	✓	✓	✓	Petroleum refinery, coal burning, polymer manufacturing	
	Xylene	Dysbiosis, TRP receptor, TLSP	Positive association	✓	✓	✓	✓	✓	Petroleum refinery, coal burning, polymer manufacturing	
	1,2,4-trimethyl benzene	Dysbiosis, TLSP	Positive association	✓	✓	✓	✓	✓	Petroleum refinery, coal burning, polymer manufacturing	
	Styrene	Barrier disruption	Positive association	✗	✗	✓	✗	✗	Polystyrene and other polymer manufacturing	
VOCs: isocyanates	Isocyanic acid	TRP receptor, dysbiosis	Positive association	✓	✓	✓	✓	✓	Smoke	
	Toluene diisocyanate	TRP receptor, dysbiosis	Positive association	✗	✓	✗	✓	✓	Polyurethane, adhesives, resins, paints	
	Methyl isocyanate	No association	No association	✓	✗	✗	✗	✗	Pesticides, polyurethane, plastics, adhesives	

(Continued)

TABLE I. (Continued)

Class	Individual chemicals	Mechanistic link	Epidemiologic link	Cars	Wildfires	Cigarettes	Remodeling and cleansers	Topical products and textiles	Additional sources
VOCs: other	Formaldehyde	Barrier disruption, immune modulation	Positive association	✓	✓	✓	✓	✓	Pressed wood products with formaldehyde-based resin, additive to permanent press fabrics, component of adhesives
	Xylidine	TRP receptor	Positive association	✗	✗	✓	✓	✓	Chemical production (anesthetics, dyes)
AhR agonists	Aryl Hydrocarbons (benzo[a]pyrene, naphthalene, etc)	AhR	Positive association	✓	✓	✓	✗	✗	Combustion, cooking, volcanoes, cement manufacturing
	Dioxins (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin, etc)	AhR	Inverse association	✓	✓	✓	✗	✗	Byproduct of manufacturing herbicide, pesticide
	Dioxin-like compounds (polychlorinated biphenyls, etc)	AhR	Conflicting	✓	✓	✓	✓	✗	Coolants for electrical devices, electric waste, pigments, plasticizers, adhesive
Phthalates	Monobenzyl phthalate	TLSP, barrier disruption, estrogen disruption	Positive association	✗	✓	✗	✓	✓	Plastic packaging, garden hoses, food, fragrances
	Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate	TLSP, barrier disruption, estrogen disruption	Positive association	✗	✓	✗	✓	✓	Plastics packaging, garden hoses, food, fragrances
Metals	Zinc	Immune modulation	Inverse association	✓	✓	✓	✗	✓	Metal coatings, diet, dyes, rubber
	Copper	Immune modulation	Positive association	✓	✗	✓	✗	✗	Water from copper piping
	Lead	Unknown	Positive association	✓	✓	✓	✓	✗	Old pipes, paints, toys, soil, batteries, gasoline, tamarind
	Antimony	TRP receptor	Positive association	✓	✗	✓	✗	✗	Dust storms, waste facilities
	Mercury	Unknown	Positive association	✓	✗	✓	✗	✗	Fish, electrical manufacturing
	Arsenic	Bind keratin, modulate dermal cytokines	Positive association	✓	✗	✓	✓	✗	Drinking groundwater, crops that use this water, wood/leather preservative, insecticide/herbicide
	Cadmium	Unknown	Positive association	✓	✓	✓	✗	✗	Burning coal/fossil fuels, waste incineration, plastics, mining and smelting, battery manufacturing
Other	Parabens	Dysbiosis	Positive association	✗	✗	✗	✗	✓	Food, pharmaceuticals
	PFAS	Dysbiosis	Conflicting	✗	✗	✗	✓	✓	Cookware, food packaging, firefighting foams

RNS, Reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species; TRP, transient receptor potential ion channel.