

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

2004年 免疫毒性・アレルギー学会 講演要旨集

三者協賛

第11回 日本免疫毒性学会総会・学術大会プログラム (JSIT 2004 免疫毒性学会)

第35回 日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会プログラム

第44回 日本産業衛生学会アレルギー免疫毒性研究会総会・学術大会プログラム

Vol.12-1

2004年9月

日本職業・環境アレルギー学会

JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

2004年 免疫毒性・アレルギー学会 講演要旨集

メインテーマ：アレルギー性化学物質に抗する国際的予防体系を構築する

会期：平成16年9月10日（金）9：30～20：00
9月11日（土）9：30～16：20

会場：福井県国際交流会館
〒910-0004 福井市宝永3丁目1-1
TEL: 0776-28-8800, FAX: 0776-28-8818

会長：日下 幸則（福井大学医学部 教授）

主 催：日本免疫毒性学会、日本職業・環境アレルギー学会、日本産業衛生学会アレルギー免疫毒性研究会
共催：日本衛生学会、日本微量元素学会、日本薬学会、福井産業保健推進センター
協賛：日本トキシコロジー学会、日本毒性病理学会
後援：福井市、福井県、福井県医師会

三者協賛

事務局：福井大学医学部 国際社会医学講座 環境保健学領域

〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
TEL: 0776-61-8338 Fax: 0776-61-8107
E-mail: roentgen@fmsrsa.fukui-med.ac.jp
URL: <http://www.tokyukanko.com/conv/3404/ita.2004/>

目 次

挨拶.....	1
参加者の皆様へ、ご案内とお願い.....	3
講演者および座長の皆様へ.....	6
会場へのアクセス.....	7
会場案内図.....	8
日 程 表.....	9
プログラム.....	11
特別発表抄録.....	21
口 演 抄 録.....	51
特設委員会（GHS 委）中間報告	93
学会の歴史	117
御 礼	120

不死鳥の如く

顕微鏡の中で、きらきら光るリンパ球が無数に増えているのを見た時、感動しました。「金属肺」患者の血液からリンパ球を取り出して、コバルトで刺激、培養した結果です。「これで、あなたは、細胞培養学の全てを知ったことになる」と、中野ユミ子先生（皮膚感作モデルの分子生物学者）に、免疫学のスタートを切って戴きました。

エジンバラ大学病院のラボで、好中球・リンパ球の共培養に、しかも結晶系シリカも混合しようと、悪戦苦闘しました。夢にも出てきました。ケン（ナノ・テク呼吸器毒性学の権威）が言ってくれた言葉、「失敗は成功のもと」（No experiment is ever a complete failure!）に安堵、励まされました。

免疫毒性学と職業・環境アレルギー学にも、こんな出会いがあればいいと、三つの学会・研究会の学術集会を、無謀にも同時に引き受けました。これまで胸を貸していただいた恩返しの積もりもあって。それどころか今回一層、中澤次夫理事長（職業・環境アレルギー学会）の懐の深さ、大沢基保理事長（免疫毒性学会理事長）の賢明さ、森本兼曩世話人代表（産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会）の機知の素晴らしさを、知ることになりました。

ドイツからやって来る、呼吸器アレルギー・動物モデルの研究者も、シンポに加わります。臨床アレルギー医師の参加が、若干少ないと思われませんが、それを補って、環境保健、産業医学関係の発表も、沢山あります。医薬品の免疫毒性試験法は、粛々と開発が進んでいます。感作性化学物質の国際的予防に、本会用に設けられた特設報告が、強力なツールになるかもしれません。

このような試みを快く許して下さった御三方に、深謝します。三者協賛から生ずるかもしれない不協和音（?）を忍んで下さる、三つの会員にも、予め、お詫び申し上げます。この試みが、免疫毒性学、職業・環境アレルギー学を互いに刺激して、新たな発展につながることを願って止みません。

福井は、空襲と大地震の二度にわたり、焦土と化しました。そこから不死鳥の如く蘇ったので、かつての福井藩の大名通りは、フェニックス通りとも呼ばれています。この七月の洪水でも、ここら辺りが水に浸かりました。本学の職員の方々が、その復興支援に出かけられている中、猛暑と戦いつつ、本書を編みました。その傍ら、ペーパー集め（紙幣、抄録原稿、ちらし、エトセトラ）に奔走してくれた事務局員（特に、森下信子、北野真理子、山田桂子さんら、“環保レディース”）にも、感謝します。

平成十六年八月六日 原爆投下の平和記念日に

2004年 免疫毒性・アレルギー学会長 日 下 幸 則

参加者の皆様へ、ご案内とお願い

受付：

会館内のホワイエ（BF）に設けます。

ここでの参加登録は、全ての学会・研究会に共通です。

所属学会に関係なく、どこの会場へも出入り自由です。

参加費・懇親会費：

受付にてお支払い下さい。

当日申込み参加費 会員7,000円、非会員10,000円

当日申込み懇親会費 会員、非会員とも8,000円

ネームカード：

事前登録をお済みの方はネームカードが送られています。当日ご持参下さい。

当日申込みの方は受付にてお受け取り下さい。

領収書と学会単位申請用の参加証を兼ねています。

ネームカードには必要事項を記入し、会場内では必ずご着用下さい。

抄録集：

会員には抄録集が送られています。当日ご持参下さい。

別途必要な場合、当日3,000円で受付にて販売しています。

総会・評議員会：

1. 日本免疫毒性学会総会

日時 9月10日（金） 13：30～14：00

会場 多目的ホール（BF）

2. 日本職業・環境アレルギー学会評議員会ならびに総会

日時 9月10日（金） 13：30～14：00

会場 第3会議室（2F）

懇親会：

日時 9月10日（金） 18：00～20：00

会場 特別会議室（3F）

年会賞・奨励賞：

日本免疫毒性学会では、年会賞（最も優秀な演題）と奨励賞（発展が期待される演題）を選考し、受賞者には賞状と副賞を授与します。

日時 9月11日（土） 16：10～16：20

会場 第1 & 2 会議室（2F）

入会申込み：

希望の方には受付で申込書をお渡しします。

学会認定：

1. 日本トキシコロジー学会認定トキシコロジスト

受験資格の3ポイント取得可。

ネームカードが、参加証となります。

ポイント取得申請の際は、ネームカードの両面コピーを日本トキシコロジー学会まで送付して下さい。

2. 日本アレルギー学会認定医・認定専門医

業績単位を3ないし4単位取得可。

ネームカードが、参加証となります。

単位申請の際は、ネームカードの両面コピーを日本アレルギー学会まで送付して下さい。

3. 日本医師会認定産業医

シンポジウム「アレルギー性化学物質に抗する国際的予防体系を構築する」…2単位
特別講演「環境と鼻アレルギー」……………1単位
基礎研修（後期）「その他」または、生涯教修（専門）「その他」に相当します。

受付にてシールをお渡しします。

県外医師会員の方で、本学会に参加登録していない場合のみ手数料として3,000円いただきます。

その他：

1) クローク

ホワイエ（BF）ならびに3階エレベーターの向かい側にあります。

貴重品は各自お持ち下さい。

2) 弁当

事前に申し込みされた方には、引換券が送られています。

第3会議室（2F）にて弁当と引き換え、12：30から13：30の間にお召しあがり下さい。

3) 昼食

会館付近にレストラン等は余り多くありませんが、受付にレストラン・マップを用意していますのでご利用下さい。

4) ランチョンセミナー

① 9月10日(金) 12:30~13:30

会場: 第1 & 2 会議室 (2F)

定員: 120名

演題: 「Drug Immunogenicity in Non-clinical Studies」

演者: Dr Mark Wing, Head of Experimental Biology, Senior Immunologist,
Huntingdon Life Sciences Ltd

お問合せ先: ハンティンドンライフサイエンス株式会社

TEL: 03-3238-6431 FAX: 03-3238-6388

e-mail: pharm@tokyo.huntingdon.com

② 9月11日(土) 12:30~13:30

会場: 第1 & 2 会議室 (2F)

定員: 120名

1. 演題: 「Preclinical and Clinical Studies on Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals
(including an introduction of the Fraunhofer ITEM)」

演者: Prof. Uwe Heinrich (フラウンホーファー ITEM 研究所長)

2. 演題: 「Immunotoxicology in the Respiratory Tract」

演者: Dr. Armin Braun (フラウンホーファー ITEM, Immunotoxicology and
Immunology/Allergology Dept., Immunology, Allergology and Clinical
Inhalation Division)

お問合せ先: フラウンホーファーライフサイエンスグループ

フラウンホーファー ITEM 日本総代理店

エルエスピー有限公司

TEL: 03-3523-9115 FAX: 03-3551-0019

e-mail: lsp@lsp-c.com

担当者: 鈴木博子・吉田由美

まだ空席がありますので、受付にてお申し込みください。

講演者および座長の皆様へ

口頭発表について

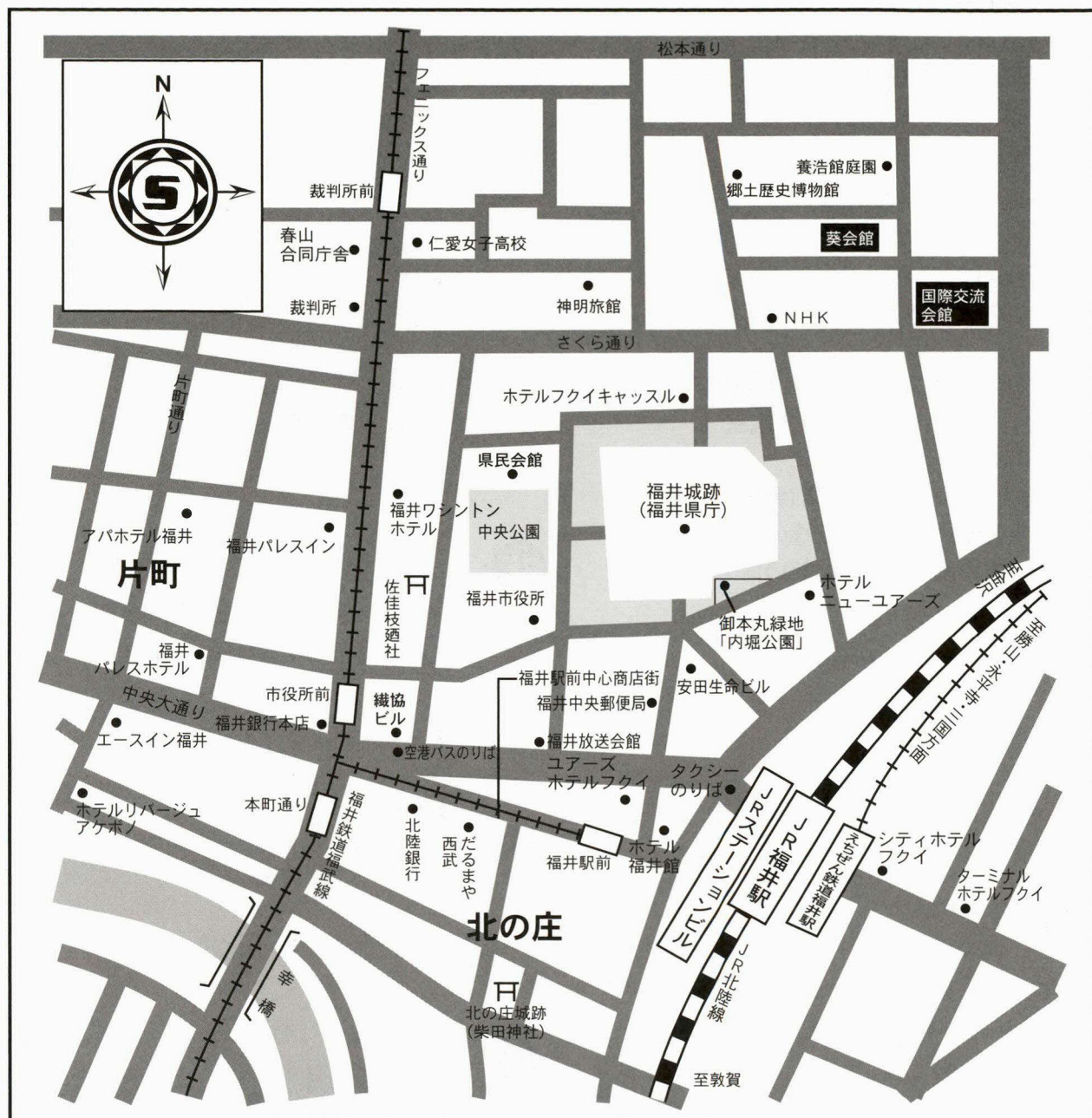
- 1) 口演時間10分、討論時間 5 分の予定です。会場にはパワーポイントを出力するプロジェクターと PC をご用意します。
- 2) 口演時間終了時にブザーがなります。必ず発表時間を厳守下さるようお願いします。
- 3) 予め希望された方には、スライドプロジェクターをご用意しています。
- 4) 次演者および次座長の方は時間の10分前までに指定席にご着席下さい。

パワーポイントの原稿の受け渡しについて

- 1) パワーポイントの原稿は8月20日（金）までに、FD、CD、MO で学会事務局に郵送して頂きます。会場スタッフが発表者の指示に従いつつ、これを実行して上映します。
- 2) やむを得ず当日、持って来られた場合、遅くとも、自分の発表60分前には受付（ホワイエ BF）に渡して下さい。発表用のコンピューターには学会事務局が保存します。

会場へのアクセス

会場:福井県国際交流会館 TEL 0776-28-8800
〒910-0004 福井市宝永3丁目1-1



JR利用 JR福井駅より徒歩10分

- *東京より 東京駅～(米原乗り継ぎ)～福井駅 新幹線・特急/約3時間30分
*大阪より 新大阪駅～福井駅 特急/約1時間50分

航空機利用

- *東京より 羽田空港～小松空港 約1時間
 *福岡より 福岡空港～小松空港 約1時間20分
 *札幌より 新千歳空港～小松空港 約1時間30分
 (小松空港～福井中心 特急バス/約1時間)

車で来場の場合

- *会場の福井県国際交流会館の駐車場は数が限られているため、なるべく公共交通機関をご利用ください。

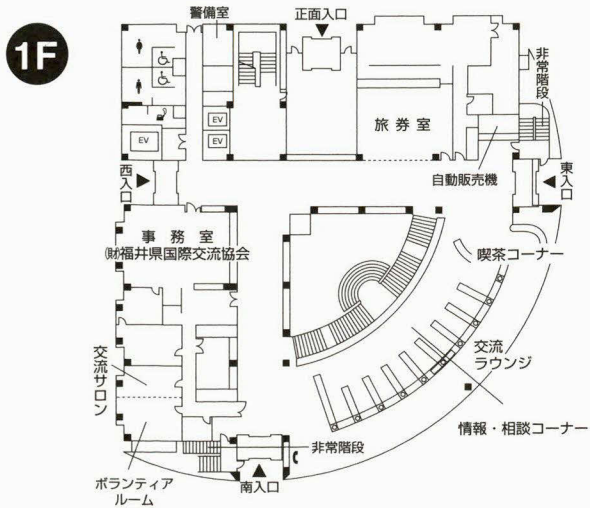
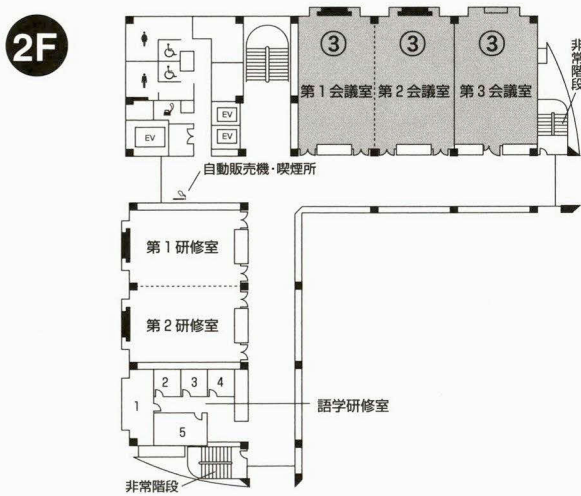
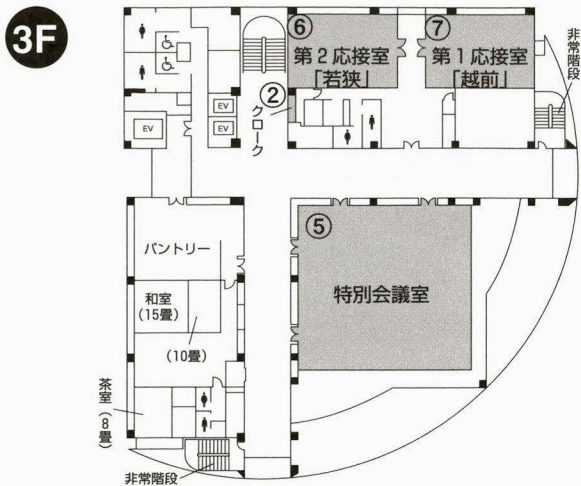
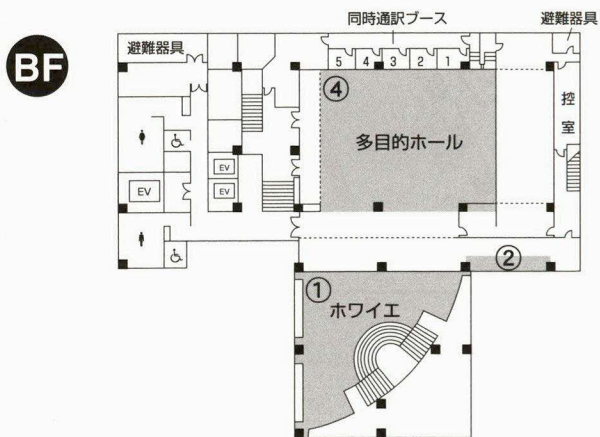
会場案内図

福井県国際交流会館

〒910-0004 福井市宝永3丁目1-1
TEL:0776-28-8800 FAX:0776-28-8818

案 内

- | | | |
|-------|----|---------|
| ①受付 | BF | ホワイエ |
| ②クローク | BF | ホワイエ |
| | 3F | エレベーター前 |
| ③会 場 | 2F | 第1&2会議室 |
| | 2F | 第3会議室 |
| ④ホール | BF | |
| ⑤懇親会 | 3F | 特別会議室 |
| ⑥事務局 | 3F | 若狭の間 |
| ⑦控え室 | 3F | 越前の間 |



2004 Conference on Immunotoxicology and Environmental Allergology in Fukui

Thu 9/9/04

17:00	Japanese Society of Immunotoxicology	Japanese Society of Occupational and Environmental Allergy	Scientific Committee for Immunotoxicology and Occupational Allergy, Japan Society for Occupational Health
19:00	Meeting of board members		

Fri 9/10/04

9:30	Section 1 (10 papers)		Editorial meeting	
12:30	Lunch		Meeting of executive members	
13:30			Meeting of board members	
14:00	General assembly		General assembly	Meeting of executive members
15:00	PLENARY LECTURE Prof. K. Donaldson, Edinburgh University, UK Nanoparticles: a new frontier in particle toxicology			
	Section 2 (10 papers)	Section 3 (10 papers)	Section 4 (10 papers)	WORKSHOP "Development of guidelines for caring and preventing hazards due to sensitizing chemicals according to a globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS)"
17:30				
18:00				
20:00	SOCIAL MEETING (Banquet)			

Sat 9/11/04

9:30	PLENARY LECTURE Prof. S. Fujieda, Fukui Medical University, Japan "Environment and nasal allergy"	
10:30	WORKSHOP "Cooperative study of assessment procedure of immunotoxicity in medicines"	Section or Lecture or Symposium
12:30	Lunch	
13:30		
14:10	Oral Presentation	MINI LECTURE "Molecular Biology in Skin Sensitization Model"
16:10		SYMPOSIUM "New evidences from Animal Model for Respiratory Allergy and Nanotoxicology"
16:20		AWARD CEREMONY

2004 Conference on Immunotoxicology and Environmental Allergology in Fukui
 Secretariat : Department of Environmental Health, School of Medicine,
 Fukui Medical University, Matsuoka-cho 23-3, Fukui 910-1193, Japan
 TEL 0776-61-8338 FAX 0776-61-8107
 E-mail: roentgen@fmsrsa.fukui-med.ac.jp
 URL: http://www.tokyukanko.com/conv/3404/ita_2004

Secretary : K. Sato (Assoc Prof), K. Yamada, N. Morishita, M. Kitano

日 程 表

平成16年9月10日(金)

【1日目】

9:30	口演 1, 2, 3, 4 (於：2F 第1 & 2会議室)	
12:30	ランチョンセミナー (於：2F 第1 & 2会議室)	昼 食 (於：2F 第3会議室)
13:30	日本免疫毒性学会 総会 (於：BF 多目的ホール)	日本職業・環境アレルギー学会 評議員会ならびに総会 (於：2F 第3会議室)
14:00	招 待 講 演 ケネス・ドナルドソン教授 (英国 エジンバラ 大学) “ナノテク呼吸器毒性学の最前線” (於：BF 多目的ホール)	
15:00	シンポジウム “アレルギー性化学物質に抗する 国際的予防体系を構築する” (於：2F 第1 & 2会議室)	口演 5, 6, 7 (於：2F 第3会議室)
17:30		
18:00		
20:00	懇 親 会 (市長・県医師会長 挨拶、 ハープ演奏) (於：3F 特別会議室)	

平成16年9月11日(土)

【2日目】

9:30	特 別 講 演 藤枝重治教授（福井大学医学部耳鼻咽喉科学） “環境と鼻アレルギー” （於：BF 多目的ホール）	
10:30	ワークショップ “Non-R1使用代替免疫毒性試験法” （於：2F 第 1 & 2 会議室）	口演 8, 9 （於：2F 第 3 会議室）
12:30	ランチョンセミナー （於：2F 第 1 & 2 会議室）	昼 食 （於：2F 第 3 会議室）
13:30	ミニレクチャー “皮膚感作モデルの分子生物学” （於：2F 第 1 & 2 会議室）	口演 10, 11, 12 （於：2F 第 3 会議室）
14:10	シンポジウム “呼吸器アレルギーモデルのエヴィデンス” （於：2F 第 1 & 2 会議室）	
16:10	日本免疫毒性学会 年会賞・奨励賞 授与式 （於：2F 第 1 & 2 会議室）	
16:20		

2004年 免疫毒性・アレルギー学会 プログラム

特別発表

9月10日（金）14：00－15：00 招待講演 多目的ホール（BF）
座長 日下幸則（福井大・医・環境保健）

L－1 「ナノテク呼吸器毒性学の最前線」
英国エジンバラ大学教授 ケネス・ドナルドソン

9月11日（土）9：30－10：30 特別講演 多目的ホール（BF）
座長 中沢次夫（群大・医・保健）

L－2 「環境と鼻アレルギー」
福井大学医学部耳鼻咽喉科教授 藤枝重治

9月11日（土）13：30－14：10 ミニ・レクチャー 第1・2会議室（2F）
座長 手島玲子（国立衛研）

L－3 皮膚感作モデルの分子生物学：CDN アレイ解析による感作性物質と化学物質
過敏症誘導物質の作用機構の比較検討

大阪府立公衆衛生研究所生活環境部生活衛生課主任研究員 中野ユミ子

シンポジウム

1. アレルギー性化学物質に抗する国際的予防体系を構築する

9月10日(金) 15:00-17:30

第1・2会議室(2F)

座長 上田 厚(熊大・医・衛生)

坂部 貢(北里研・臨床環境)

S1-1 化学品の分類・表示に関する世界調和システム(GHS);

健康影響及び環境影響に基づいた化学物質及び混合物の分類基準について

(独)産業医学総合研究所

宮川宗之

S1-2 臨床家の立場から

群大・医・附属病院 呼吸器・アレルギー内科

土橋邦生

S1-3 アレルギー性化学物質による皮膚障害—予防・対策の現状と問題点

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター皮膚科

片岡葉子

S1-4 化学物質の管理：生産者の立場から

日本化学工業協会

環境安全部

中田三郎

S1-5 市民参加による化学物質管理と GHS

有害化学物質削減ネットワーク(T ウォッチ) / 環境監視研究所

中地重晴

S1-6 国際調和システム(GHS)に準拠した感作性物質リスト(提案)

福井大・医・環境保健

佐藤一博

2. 「呼吸器アレルギー・モデルのエヴィデンス」

9月11日(土) 14:10-16:10

第1・2会議室(2F)

座長 高木健三(名大・医・保健学科)

香山不二雄(自治医大・医・衛生)

S2-1 肺胞マクロファージ由来 MH-S 細胞を用いた細胞毒性試験法について

北里大・医・衛生公衆衛生

角田正史、佐藤敏彦、相澤好治

国立医薬品食品衛生研究所

小西良子

残留農薬研究所

小坂忠司

昭和大・医・衛生

山野優子、市野智子、中館俊夫

S2-2 ナノ粒子の気管内投与によるマウスの肺及びリンパ節におけるケモカインの蛋白質産生と mRNA 発現の修飾

国立環境研究所

Tin-Tin-Win-Shwe、山元昭二、藤巻秀和

S2-3 マウスにおけるカーボンナノ粒子の気管内投与がグラム陽性菌リポテイコ酸による
肺炎症状に及ぼす影響

国立環境研究所

山元昭二、Tin Tin Win Shwe、藤巻秀和

S2-4 ディーゼル排出ガスと花粉症

東京都健康安全研究センター

渡辺伸枝

S2-5 吸入剤（あるいは吸入物質）のアレルギー性を検出する新しい in-vivo 肺機能試験法

フラウンホーファー研究所

Armin Braun

ワークショップ

「Non-RI 使用代替免疫毒性試験法：LLNA と NK 活性測定 of 代替法」

9 月 11 日 (土) 10:30-12:30

第 1・2 会議室 (2F)

座長 牧栄二 (ヤンセン・ファーマ)

澤田純一 (国立医薬品食品衛生研究所)

WS 1 「LLNA 法に関する製薬協共同研究報告」

三菱ウェルファーマ 安全性研究所

筒井尚久

WS 2 「LLNA 代替法としての BrdU 法」

(財) 化学物質評価研究機構 日田事業所

武吉正博

WS 3 「Non-RI 代替法としての LLNA-DA 法」

ダイセル化学工業(株) 評価・解析センター

山下邦彦

WS 4 「フローサイトメトリーを用いる NK 細胞活性測定及び NK 細胞数との相関性」

帝国臓器製薬 安全性・代謝研究部

柴田誠司、久田茂

WS 5 「蛍光色素を用いた NK 細胞活性測定法」

塩野義製薬(株) 新薬研究所

永田雅史、金崎佳世子、中村和市

口 演

1 免疫毒性試験法

9月10日(金) 9:30-10:15

第1・2会議室(2F)

座長 上田志朗(千葉大・薬学・医薬品情報学)

O1-1 抗体産生能測定におけるT細胞依存性抗原の検討

塩野義製薬(株) 新薬研究所

永田雅史ほか

O1-2 ヒツジ赤血球を用いる酵素免疫測定(whole SRBC-ELISA)法の改良

万有製薬 安全性研究所

皆川 愛ほか

O1-3 改良 whole SRBC-ELISA 法を用いた SRBC 感作ラットの抗体産生の検出

万有製薬 安全性研究所

渡辺斉志ほか

2 アレルゲン性試験法

9月10日(金) 10:15-11:15

第1・2会議室(2F)

座長 北条博史(昭和薬科大・衛生化学)

O2-1 Non-RI LLNA 試験法、LLNA-DA 法の開発

ダイセル化学工業(株)

出原賢治ほか

O2-2 既知感作性物質を用いた LLNA-DA の検出力の評価

ダイセル化学工業(株)

出原賢治ほか

O2-3 金属製医療用具の安全性評価における感作性試験法の1例

(財)食品薬品安全センター

金澤由基子ほか

O2-4 経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル(3)

食品薬品安全センター 秦野研究所

新藤智子ほか

3 生殖免疫毒性

9月10日(金) 11:15-11:45

第1・2会議室(2F)

座長 大槻剛巳(川崎医大・衛生)

O3-1 インドメタシンをラットの妊娠後期に投与した際の次世代免疫系への影響

山之内製薬(株) 安全性研究所

串間清司ほか

- O3-2 メトキシクロール (MXC) の周産期および哺育期投与の幼若ラットにおける抗羊赤血球抗体産生能に及ぼす影響
(財)残留農薬研究所 林 宏一ほか

4 自己免疫、アスベスト免疫毒性

9月10日(金) 11:45—12:30

第1・2会議室(2F)

座長 荒川泰昭(静岡県大・食品栄養科学・公衆衛生)

- O4-1 大豆タンパク摂取自己免疫 MRL/lpr マウスにおけるタンパク質尿症の促進効果
自治医大・地域医療センター・環境医学 趙 建宏ほか
- O4-2 ヒトポリクローナル T 細胞株 MT-2 における chrysotile-B 抵抗性亜株における IL-10 産生過剰
川崎医大・衛生 三浦由恵ほか
- O4-3 asbestos [chrysotile] のヒト T 細胞株 (MT-2) に対するアポトーシス誘導と長期低濃度曝露に伴うアポトーシス抵抗性獲得による変化
川崎医大・衛生 大槻剛己ほか

5 職業性アレルギー疾患

9月10日(金) 15:00—15:45

第3会議室(2F)

座長 須甲松伸(東京芸大・保健管理センター)

- O5-1 輸入木材ホワイトアッシュによる職業性喘息の一例
須藤内科クリニック 須藤守夫ほか
- O5-2 職業性犬アレルギー
うさみクリニック、東海花粉症研究所 宇佐神篤
- O5-3 職業アレルギーにおける鼻炎、喘息の展開
うさみクリニック、東海花粉症研究所 宇佐神篤

6 イソシアネートによるアレルギー

9月10日(金) 15:45—16:30

第3会議室(2F)

座長 相澤好治(北里大・医・衛生公衆衛生)

O6-1 皮膚感作性試験法 LLNA-DA によるイソシアネート化合物およびエポキシ化合物の評価

ダイセル化学工業株式会社

出原賢治

O6-2 TDI 曝露による喘息ラットの気道における炎症及び免疫状況の分析

琉球大・医・環境生態医学

鄭 奎城ほか

O6-3 イソシアネート類感作マウスにおける短期絶食によるアレルギー反応の抑制

関西医大・衛生学

西尾信宏ほか

7 職業性喘息の疫学

9月10日(金) 16:30-17:15

第3会議室(2F)

座長 菅沼成文(福井大・医・環境保健)

O7-1 トンネル工事従事者に生じたイソシアネート誘発性喘息の1例

信州大・医・内科

津島健司ほか

O7-2 エポキシ樹脂による職業性アレルギー性皮膚炎の3例

大阪産保センター

原 一郎ほか

O7-3 職業アレルギーを惹起する職場におけるアレルギー免疫学的管理の重要性

前・大分大学

中村 晋

8 「環境化学物質による免疫毒性」

9月11日(土) 10:30-11:30

第3会議室(2F)

座長 角田正史(北里大学・医・衛生)

O8-1 トリブチルスズ曝露マウスにおける Th 1 /Th 2 バランスの検討

横浜市大・医・環境免疫病態皮膚科

高橋一夫ほか

O8-2 極微量のヒ素によるヒト末梢血単球からマクロファージへの分化攪乱作用について

東京薬科大・生命科学・環境衛生化学

櫻井照明ほか

O8-3 有機リン農薬 DDVP によるヒト NK 細胞内の Perforin, Granzyme A, Granzysin への影響

日医大・衛生公衛

李 卿ほか

08-4 17β-Estradiol によるマウス接触性皮膚炎の増強作用に関する基礎的検討

摂南大・薬学・環境衛生

坂崎文俊ほか

9 「環境アレルギーの疫学」

9月11日(土) 11:30-12:15

第3会議室(2F)

座長 高橋一夫(横浜市大・医・環境免疫病態皮膚科)

09-1 ミョウガ成分分析と皮膚刺激作用

熊大・医・環境保健

Qingjun Wei ほか

09-2 3才児の食物並びに吸入アレルゲン特異的 IgE 抗体の実態調査

国立医薬品食品衛生研究所

手島玲子ほか

09-3 健常職域集団でのアレルギー性疾患と血清脂質値や炎症マーカーとの関連性

名大・医・保健学科

近藤高明ほか

10 「過敏性肺臓炎の症例研究」

9月11日(土) 13:30-14:15

第3会議室(2F)

座長 伊藤幸治(湯河原厚生年金病院)

010-1 ハウスダストからの真菌 DNA 抽出法の基礎的検討

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

竹内保雄ほか

010-2 シイタケ栽培業者にみられたシイタケ肺の1例

岩手医大・内科

小林 仁ほか

010-3 *Trichoderma viride* が原因と考えられた過敏性肺炎の一例

獨協医大・呼吸器アレルギー内科

吉川弥須子ほか

11 「アレルギー性鼻炎のメカニズム」

9月11日(土) 14:15-15:00

第3会議室(2F)

座長 小林 仁(岩手医大・内科)

011-1 獣医学科の学生を対象とした室内環境アレルゲン量の調査

国立病院機構相模原病院臨床研修センター

齊藤明美ほか

O11-2 医師の職業性アレルギーについての福井大学医学部コホートスタディ
福井大学医学部医学科環境保健学 加藤幸宣ほか

O11-3 自然飛散状態におけるスギ花粉症の病態
金大・医・環境生態医学 加藤昌志ほか

12 「花粉症、シック・ハウス症候群」

9月11日(土) 15:00-15:45

第3会議室(2F)

座長 加藤昌志(金大・医・環境生態医学)

O12-1 栃木県タクシードライバーにおけるアレルギー性鼻炎の疫学
獨協医大・耳鼻咽喉科気管食道科 蒲 伸泰

O12-2 群馬県1市1村中年住民の花粉症の疫学——ライフスタイルを中心に
東京福祉大 橋本由利子ほか

O12-3 シックハウス症候群の診断における神経眼科学的検査とアトピー性皮膚炎患者群との比較
北里研・臨床環境 松井孝子ほか

特別発表抄録

招待講演 (L-1)

特別講演 (L-2)

ミニ・レクチャー (L-3)

シンポジウム 1 (S1)

シンポジウム 2 (S2)

ワークショップ (WS)

L-1 Nanoparticles : a new frontier in particle toxicology

Professor Ken Donaldson, BSc, PhD, DSc, CBiol, FIBiol, FRCPath, FFOM

Professor of Respiratory Toxicology

ELEGI Colt Laboratory, Centre for Inflammation Research,

Medical School, University of Edinburgh,

Edinburgh, Midlothian, EH 89 AG, UK

Tel 0131-651-1437 FAX 0131-651 1558 Email ken.donaldson@ed.ac.uk

Abstract

Within the last 10 years there has been an increasing realisation that the adverse health effects of environmental particles ($PM_{10}/PM_{2.5}$) are very likely driven by the combustion-derived nanoparticle (NP, particles $<100nm$ diameter) component e.g. diesel soot. Research into the effects of such very small particles on the lung has advanced considerably in the last ten years. For combustion-derived nanoparticles, three properties appear important-surface area, organics and metals. All of these can generate free radicals and so induce oxidative stress that can cause inflammation that leads to the well-documented adverse health effects of increased PM_{10} . Oxidative stress can induce inflammation through well-described oxidative stress responsive pathways such as MAPK, NF- κ B and AP-1. Inflammation is causally linked to exacerbations of airways disease and cardiovascular disease and so it is possible to understand the common adverse effects of increased PM_{10} as being driven by the combustion-derived NP. These are NP that can be looked on as being accidentally produced.

In addition there is increasing exposure to a new class of purposely 'engineered' NP with different and variable composition, whose effects are much less understood. This has come about because of the revolution in nanotechnology. This revolution is set to bring advantages in areas of our lives as diverse as engineering, information technology and diagnostics. However, an important part of this undertaking is the large scale production of NP with new formulations and surface properties to meet novel demands. Any technology needs careful evaluation with regard to its sustainability and risk before introducing it to the marketplace and into the product chain. A number of studies have been conducted by US and EU nanotechnology expert groups as well as the German parliament. Both European Union and European Science Foundation have also initiated activities to map the risks and opportunities from Nanotechnology. So far these studies illustrate the enormous opportunities of Nanotechnology to give impetus to progress in both Life Sciences and Information technology. However, there have already been a number of papers highlighting the potential environmental hazards arising from nanotechnology. Whilst some of the products that will contain NP are likely to have them fundamentally bound up in the structure, there is the potential for exposure to NP and nanomaterials throughout the product chain during manufacture, application and waste management ; subsequently there is a need for a toxicology that can assess the likely harm they may cause.

Our current knowledge of the toxicology of combustion-derived NP is considerable but NP from

nanotechnology are much less well studied. Generally NP may be able to have adverse effects at their portal of entry e.g. the lungs, but some NP may also escape the normal defences and translocate from their portal of entry to have diverse effects in other target organs. I and others have suggested that a discipline of nanotoxicology be developed to address the new potential threats that widespread use of new NP could bring, in support of the growth of a safe and sustainable nanotechnology industry.

There is no size cut-off below which particles suddenly become harmful, in the lungs at least. This is because harmful particles have their effects as a consequence of two factors that act together to determine their potential to cause harm : -their large surface area and the reactivity or intrinsic toxicity of the surface. It is self-evident that the smaller particles are then the more surface area they have per unit mass ; therefore any intrinsic toxicity of the particle surface will be emphasised. Therefore as particles become generally smaller their likelihood of causing harm to the lung increases.

NP are currently available in a variety of compositions that range from very simple-almost pure carbon or TiO₂, to very complex structures, where surface modifications are applied. Some of the most complex NP are likely to be produced for therapeutic purposes, with characteristics that are designed to give them properties prolong circulation in the blood, homing to specific organs or tissues, escape from phagocytosis, blood-brain barrier translocation and sustained release of drugs. Furthermore, because of their size and large surface area, NP binding to protein may result in a series of consequences not expected to occur when proteins bind to large particles : these could include : (1) NP-protein complexes may be more mobile and, via protein metabolism, NPs may gain access to sites which large particles would not reach ; (2) enhanced protein degradation at the large surface area of NPs may lead to functional changes of those proteins which would not occur at the relatively small surface area of large particles.

Adverse effects of NP are likely to occur in very different scenarios. For NP made and handled in bulk there is potential for lung exposure. We are already accidentally exposed to large numbers of ambient combustion-derived NP in environmental air pollution, where the NP component has been the focus of much research as one of the likely drivers of adverse health effects. These contain a potent oxidative stressing combination of high surface area, redox cycling organics such as quinoids plus redox-active metals. These may combine to produce oxidative stress and so produce inflammation. The mechanisms whereby new engineered nanoparticles might act are unknown. Carbon nanotubes are long thin structures which can have diameters of a few nanometres whilst the length can be up to many thousands of nanometres. These could have very unusual toxicological properties, in that they share shape characteristics of both fibres and NPs ; such limited toxicology as presently exists supports the contention that these may be harmful to the lungs .

NP are a relatively new hazard to the lungs that requires comprehensive toxicological study so that we can better understand new risks that they pose.

ナノ粒子： 粒子毒性学の最前線（講演要旨）

ここ十年の内で、環境中の粒子（PM₁₀/PM_{2.5}）による健康被害は、実は、ディーゼル排ガスのような、燃焼由来のナノ粒子（粒子径が100nm未満のもの、NP）によるものであることがわかってきた。燃焼由来性NPについては、三つの属性が重要である。即ち、表面、有機物、金属の三つである。これら三つは全て、フリー・ラジカルを産生し、炎症を催す酸化ストレスを起こす。そのため、増加しつつあるPM_{2.5}により、健康影響が起きる。酸化ストレスは、MAPK、NF-κB、AP-1などの、よく知られた酸化ストレス反応回路を通じて、炎症を起こす。炎症は、気道疾患や循環器疾患の悪化に因果的に関連している。これにより、燃焼由来性NPが、PM₁₀を増やして、色々な障害を起こすことが説明できる。中には、偶然に生成されるNPもある。

これまでとは異なった、様々な組成を持った、意図的に作られた、“工学的な”NPに曝露される機会が増えている。これは、ナノテクノロジーにおける革命の成果である。この革命は、工学、情報技術、診断学などの、多様な生活面で、進歩をもたらしている。新しい形態と表面条件を兼ね備えたNPが、これらの産業に共通した要求を満たす為、大量に生産されつつある。

市場と生産チェーンに導入される前に、どんな技術でも、その持続性と危険性について、注意深い評価を受ける必要がある。ドイツの国会と並んで、アメリカ合衆国とヨーロッパ共同体のナノテク専門家グループにより、幾つかの研究が行なわれてきた。ヨーロッパ共同体とヨーロッパ科学基金の二つが、ナノテクによる危険とその機会をマップする為に、活動を始めている。ナノテクにより環境問題が起きるかもしれないことが、数多くの研究論文により明るみに出されてきた。NPを含む生産物には、それを中に閉じ込めたままのものもあるが、製造、応用、廃棄にいたる製造過程の中で、NPとナノ物質に曝露される可能性もある。従って、それらの起こす障害をアセスする毒性学が必要である。

燃焼由来性NPに関する毒性学は、相当に進歩したが、ナノテク由来性NPについては、研究がずっと遅れている。一般的に言って、NPは、進入の入り口、即ち肺において、障害を起こしえる。NPのあるものは、進入路から移動して、通常の防衛組織を逃れ、他の標的臓器で様々な影響を及ぼす。安全で持続可能なナノテク産業が成長するのを支援する為に、新しいNPが広範に利用されることで生じるかもしれない脅威に対して、ナノ毒性学（Nanotoxicology）という理論を開発すべきだと、私達は主張している。

粒子が人間に危険になるには、少なくとも肺の中では、その大きさに閾値は無い。それは、粒子が持つ二つの要素が一緒になって、その障害を起こす力を決めるからである。即ち、その表面積、その反応性（または、表面固有の毒性）である。最も小さい粒子が、単位重量辺りの表面積がより多いのは、自明である。次いで、粒子表面の固有毒性が強調される。故に、粒子が小さくなればなるほど、肺に障害を起こす可能性は増す。

非常に単純な、例えば殆ど100パーセント純粋な炭素や二酸化チタニウムのようなものから、非常に複雑な、表面加工が施された構造をもつものまで、現在のNPは、様々な組成で利用さ

れている。最も複雑な NP の中には、治療目的で作られたものもある。血流中で残存し、ある特別な臓器や組織に辿り着き、貪食を逃れ、脳血流関門をすり抜け、薬物を持続的に放出するなど。さらに期待されているのは、蛋白に結合した NP が、その粒子径や大きな表面積の故に、普通、蛋白が大きな粒子に結合した時に生ずるような事を起こさないことである。(1)NP—蛋白結合体は、より可動性がある、大きな粒子が到達できない場所に、蛋白代謝を通じて近づくことが出来る、(2)NP の大きな表面で蛋白の分解が増強され、大きな粒子の場合には起きなかったような蛋白の機能変化が起きる。

NP による障害は、実に様々なシナリオで起こりえる。NP が一塊として製造、取り扱いされている場合は、呼吸器曝露が起こりえる。一般環境汚染で、我々は既に、多種類の燃焼由来性 NP に、曝露されているが、その NP の成分は、多くの研究の焦点になっている。その中には、広大な表面積、レドックス回路の有機体 (キノイド)、レドックス活性金属などと結びついた、酸化ストレスがある。これらは結合して、酸化ストレスを産生して、炎症を起こす。新たな工学的ナノ粒子の障害メカニズムは、未だ知られていない。カーボン製のナノチューブは、径が数ナノで、しかも長さは数千ナノまでに達するといった、長くて薄いものである。これらは、極めて尋常ならざる、毒性学的な性質を持っているかもしれない。線維にして NP であるという、両方の形を持つ。目下ある毒性学を以ってして、たとえ今はその限界があっても、これら NP は、肺に有害である可能性ありと言いたい。

NP の持つ新しい危険性をよりよく理解することができるよう、包括的な毒性学研究が必要とされている。

Profile of Professor Kenneth Donaldson

Kenneth Donaldson (KD) is the Scientific Director of the ELEGI Colt Laboratory in the Medical School of the University of Edinburgh, where he is Professor of Respiratory Toxicology. Prior to this he was Professor of Pathobiology, Napier University and before that Head of the Toxicology Unit, Institute of Occupational Medicine, Edinburgh. KD is recognized as an expert in the mechanisms of lung disease caused by particles and fibres and in this capacity has provided expert opinion and consultancy to the US Environmental Protection Agency (North Carolina), US Health Effects Institute (Massachusetts), World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer (Lyon France), WHO Air Quality and Health (Bonn, Germany), UK Medical Research Council, UK Health and Safety Executive, etc. KD sits on two government committees pertaining to toxicology of air pollutants-Committee on the Medical Effects of Air Pollution (COMEAP) and Expert Panel on Air Quality Standards (EPAQS). KD has given advice on the toxicology of fibres to the US EPA and UK HSE. In relation to nanoparticles (NP) and nanotubes, KD was one of the initial proponents of the NP theory of the toxicity of particulate air pollution and has acted as a consultant to various bodies on the risk from NPs such as European Science Foundation, Health and Safety Executive, ECETOC and the WHO. He has published over 230 scientific papers, a large number on nanoparticles (or ultrafine particles) and he currently has a research programme into the adverse effects of PM/NP on the lungs and cardiovascular system.

Typical recent papers

1. Donaldson, K. 2003. The biological effects of coarse and fine particulate matter. *Occup Environ. Med* 60 : 313-314.
2. Tran, C. L., A. D. Jones, B. G. Miller, and K. Donaldson. 2003. Modeling the retention and clearance of manmade vitreous fibers in the rat lung. *Inhal. Toxicol.* 15 : 553-587
3. Agusti, A., W. MacNee, K. Donaldson, and M. Cosio. 2003. Hypothesis : does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 58 : 832-834.
4. Schins, R. P., J. H. Lightbody, P. J. Borm, T. Shi, K. Donaldson, and V. Stone. 2004. Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195 : 1-11.
5. Gilmour, P. S., A. Ziesenis, E. R. Morrison, M. A. Vickers, E. M. Drost, I. Ford, E. Karg, C. Mossa, A. Schroeppel, G. A. Ferron, J. Heyder, M. Greaves, W. MacNee, and K. Donaldson. 2004. Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195 : 35-44.
6. McNeilly, J. D., M. R. Heal, I. J. Beverland, A. Howe, M. D. Gibson, L. R. Hibbs, W. MacNee, and K. Donaldson. 2004. Soluble transition metals cause the pro-inflammatory effects of welding fumes in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196 : 95-107.
7. Brown, D. M., K. Donaldson, P. J. Borm, R. P. Schins, M. Dehnhardt, P. Gilmour, L. A. Jimenez, and V. Stone. 2004. Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF- α cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 286 : L344-L353.

ケネス・ドナルドソン教授の略歴

愛称ケン教授は、エジンバラ大学部医学部呼吸毒性学の教授であり、同・コルト研究所の科学部長でもある。その前は、同じくエジンバラにある、産業医学研究所毒性学部長、ネピア大学病理学教授の籍にあった。

ケンには、粒子と繊維による呼吸器疾患のメカニズムに関する、権威ある研究者である。この分野で、アメリカ合衆国環境保護庁（EPA）、同・健康影響研究所、WHO、IARC、英国医学研究協議会、英国健康安全庁（HSE）などに、助言、諮問を行なっている。ケンには、英国政府の二つの常設委員会（大気汚染被害委員会、大気環境基準審査会）メンバーでもある。

ナノ粒子（NP）ならびにナノ繊維に関し、NP毒性理論を最初に提唱した一人である。そのリスクにつき、ヨーロッパ科学基金、HSE、ECETOC、WHOなどに、助言指導を行なってきた。

ケンは230以上の論文を著している。目下のところ、好中球とナノ粒子が呼吸器循環系に及ぼす障害に関する研究プログラムを実施中である。（最近の論文目録は省略する）

L-2 環境とアレルギー性鼻炎

福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 藤枝重治

【日本語キーワード】 ディーゼルエンジン排出粒子、感染、免疫グロブリン E

【英語キーワード】 DEP, Toll-like receptor, IgE

鼻・副鼻腔の疾患は、アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎が代表的である。昭和の時代には、細菌性慢性副鼻腔炎が一般的であったが、生活環境の変化とともに、慢性副鼻腔炎が減少し、代わってアレルギー性鼻炎が急増してきた。最新の疫学調査では、アレルギー性鼻炎罹患率は全人口の約20%ともいわれ、大きな社会問題となっている。アレルギー性鼻炎の発症機序は、いろいろな因子が複雑に絡み合っているが、病気の本質は IgE-dependent である。すなわち IgE 産生亢進を認める物質が重要となる。

1) 大気汚染

最もアレルギー性鼻炎発症の増加に関連があるのではないかと考えられている。具体的には、ディーゼルエンジン排出粒子(DEP)による大気汚染の呼吸器系アレルギー疾患への影響である。DEP には、多くの物質が含まれており、その主成分は芳香族炭化水素である。DEP はヒト、マウスの両者において *in vitro*、*in vivo* ともに IgE 産生を亢進させた。さらに抗原と DEP 併用経鼻投与にて、肺組織中と肺泡洗浄液中の IL-4、IL-5、好酸球浸潤の増加、血清中抗原特異的 IgE の増加に伴う気道過敏性の亢進と気道抵抗の上昇、気道粘液産生細胞である杯細胞の過形成を認めた。

2) 内分泌攪乱物質

ベンゾピレンは DEP の中に含まれているが、内分泌攪乱物質の一つに上げられている。ベンゾピレンは、IgE 産生を亢進させた。さらにノニルフェノール、ビスフェノール A、スチレンモノマーなどの代表的内分泌攪乱物質でも IgE 産生亢進を認めた。しかし個人差が著しく、25%から66.6%の症例で IgE の亢進を認めにすぎなかった。一方、代表的なケモカインである Eotaxin は、強力な好酸球遊走因子であり、アレルギー性鼻炎の病態形成において重要な役割を担っている。ビスフェノール A、ノニルフェノール、フタル酸ジブチルでは、いずれも TNF α と IL-4 で刺激での Eotaxin 産生において、相乗効果を認めた。

3) 感染

ヒトは、Th 2 優位の状態で生まれ、いろいろな細菌やウイルス感染によって Th 1 型サイトカインが誘導され、アレルギーを防いでいるという説がある。アレルギー性鼻炎の増加は、幼小児時期における細菌感染、ウイルス感染の減少が原因ではないかと考えられている。最近、ヒトの鼻粘膜構成細胞（上皮、線維芽細胞、リンパ球）には、細菌やウイルスに対するリセプター（Toll-like receptor）が存在することが、判明した。細菌由来の LPS，ウイルス由来 double strand RNA は、鼻粘膜線維芽細胞に作用する。

本講演では、これら代表的な3つの要因とアレルギー性鼻炎との関連について述べるとともに、どのようにしたらアレルギー性鼻炎を予防できるか環境の面から提案する。

履歴

生年月日 昭和36年12月8日生まれ（42歳）
勤務先 福井大学・医学部・感覚運動医学講座・耳鼻咽喉科頭頸部外科学
役職 医学部・感覚運動医学講座・耳鼻咽喉科頭頸部外科学教授

職歴

昭和61年	3月	福井医科大学医学部医学科卒（一期生）
平成2年	3月	福井医科大学大学院医学研究科博士課程修了
平成2年	4月	国立鯖江病院厚生技官耳鼻咽喉科医師
平成3年	4月	福井医科大学医学部文部教官助手転任
平成5年	12月	アメリカ合衆国カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）臨床免疫アレルギー科に文部省長期在外研究員として滞在
平成7年	12月	帰国
平成8年	3月	福井医科大学医学部附属病院講師
平成14年	5月	福井医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授
平成15年	10月	福井大学・医学部・感覚運動医学講座・耳鼻咽喉科頭頸部外科学教授

専門 アレルギー性鼻炎、頭頸部腫瘍、

学会 日本耳鼻咽喉科学会、日本頭頸部腫瘍学会、日本気管食道科学会、
日本アレルギー学会、日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、他

受賞 第6回日本鼻科学会賞（平成11年）
第10回アレルギー学術奨励賞（平成12年）

特許 ”Immunoglobulin trans-spliced transcripts and uses thereof”
U.S. Patent No. 6,030,830（アメリカ合衆国）

L-3 皮膚感作モデルの分子生物学：cDNA アレイ解析による感作性物質と化学物質過敏症誘導物質の作用機構の比較検討

大阪府立公衛研 中野ユミ子

【目的】近年、アトピー性皮膚炎・喘息や化学物質過敏症（CS）など種々のアレルギー疾患が急増している。発症要因としてホルムアルデヒド（FA）やトルエンなど環境中の微量化学物質の増加やストレスとの複合影響などが考えられているが、その機構はよくわかっていない。そこで、化学物質とこれらの疾患の発症機構との関連を知る目的で、種々の感作性物質やCS誘導物質をマウスに経皮的に与え、接触皮膚炎（CHS）やCS様モデルマウスを作成し、生体影響を観察するとともに、近年発展して来たcDNAアレイ技術を用い、局所での遺伝子発現変化を解析したので報告する。

【方法】BALB/cマウスの腹に種々の化学物質で感作を行い、5日後に耳に接触皮膚炎を惹起し、経時的に標的組織のRNAを抽出し、RT-PCRおよび1176個の遺伝子を搭載するcDNAアレイ（Atlas Mouse1.2Array、Clontech）による遺伝子発現解析を行った。また、これらの化学物質を1回/週の頻度で耳に反復塗布し、5週目に各物質を塗布し、1時間後に標的組織を採取し、遺伝子発現解析を行った。皮膚反応、血清中の総IgEやホルモン量測定、組織像の観察、痛覚過敏テスト、単独飼育による精神的ストレス負荷などを行った。

【結果】強感作性物質TNCBやオキサゾロン（Ox）、弱感作性物質FA、一次刺激物質フェノールで感作を行い、5日後に特異的な物質でCHSを惹起し、経時的に局所組織を採取し、遺伝子発現プロファイルを比較した。感作性物質で2倍以上mRNAが発現上昇した遺伝子の数は経時的に増加し、24時間後には250個前後となり、その機能も、IFN- γ シグナル伝達系関連、サイトカイン、接着分子やアポシスなど多岐にわたっていた。これに対しフェノールで発現上昇した遺伝子は5時間と24時間ともに100個前後であり、シグナル伝達や受容体関連に限局されていた。しかし、フェノールでもIL-10やTNF- α などの遺伝子が発現上昇しており、自然免疫系が惹起されている可能性がみられた。

FAの反復暴露で時間的に増大する神経過敏症が誘導されるといわれている。CS誘導物質FAおよびトルエンを反復塗布すると、1時間がピークとなる即時型皮膚炎が惹起され、時間依存的に増大し、ストレス負荷により顕著に増幅された。皮膚局所での細胞浸潤は乏しく、浮腫性であった。塗布以外の部位での皮下出血、痛覚過敏、Oxやエタノールに対す非特異的皮膚炎が惹起される多物質過敏（MCS）状態など、CSと共通する全身的な症状がみられた。また、血中コーチゾルの上昇はみられたが、IgE量の増加は見られず免疫の要素は少なかった。一方、TNCBを反復塗布すると、遅延型（Th1）から即時型（Th2）反応に移行すると云われている。TNCBを反復塗布すると、皮膚反応は時間依存的に増大し、ピークが24時間から4時間に移行し、皮膚局所では細胞浸潤やIFN- γ およびIL-4mRNAの上昇がみられ、血中IgE量の有意な上昇みられるなどTh1/Th2共存型反応が誘導された。またMCS状態もみられた。cDNAアレイ解析では、FA、トルエンおよびTNCB反復塗布部位でそれぞれ100個前後の遺伝子の有意な発現上昇がみられたが、共通した遺伝子は神経や筋肉発達に関わるシグナル伝達関連遺伝子、Hox-2.5、Hox-3.1、Myf5、BLBP、leptin、HAP1及びFMR2と、炎症遺伝子IL-6であった。FAとトルエン反復塗布部位で共通して発現上昇した遺伝子は23個にのぼり、上記の他に

種々の脳神経系発達に関わる転写因子や癌原遺伝子や、痛覚過敏や喘息に関連するブラジキニンの受容体遺伝子および神経伝達物質セロトニンの受容体遺伝子が含まれていた。FA 反復塗布で惹起される皮膚炎は、ブラジキニン受容体の阻害剤 HOE140によって有意に抑制された。

【結論】CHS 皮膚局所での遺伝子発現プロファイルの相違から、cDNA アレイによって感作性物質と一次刺激物質が明確に分類できる可能性が示唆された。CS 誘導物質の反復塗布によって、経皮的に CS 様モデルマウスが誘導されることが判明した。局所での遺伝子発現プロファイルから、神経過敏状態や喘息などに関連する分子的基礎が増強されている可能性が示唆された。一方、感作性物質の反復塗布でも時間依存的に増大する皮膚炎や MCS 状態の誘導もみられたが、Th 1 /Th 2 型反応が支配的であった。しかし、経路に違いがみられものの、神経系の発達が促され MCS 類似の症状に至る可能性が考えられた。

【参考文献】Sorg BA and Hochstatter T ; Behavioral sensitization after repeated formaldehyde exposure in rats. Toxicol Ind Health, 1999, 15 : 346-55

Nakano Y ; Stress induced modulation of skin immune function : Two types of antigen presenting cells in the epidermis are differentially regulated by chronic stress. Br J Dermatol, 2004, 151 : 50-64

【キーワード】神経過敏症、遺伝子発現、Th 1 /Th 2 型反応

Neural sensitization, gene expression, Th 1 /Th 2 type response

演題名 Comparison of the effect of contact sensitizers and chemical-sensitivity inducing substances using cDNA array analysis

代表発表者 Nakano Y

代表発表者所属 Osaka Prefectural Institute of Public Health

プロフィール

中野ユミ子

大阪府立公衆衛生研究所生活環境部生活衛生課主任研究員

(〒537-0025 大阪市東成区中道1-3-69、TEL06-6972-1321)

昭和45年3月(1970年) 京都大学理学部卒業

同 年11月16日(1970年) 大阪府立公衆衛生研究所労働衛生部勤務

同 51年6月(1975年) 京都大学理学博士号取得

同 59年11月(1983年) 大阪府立公衆衛生研究所労働衛生部主任研究員

平成9年4月(1997年) 大阪大学医学部環境医学講座(教授;森本兼) 非常勤講師

平成15年4月(2003年) 大阪府立公衆衛生研究所生活環境部生活衛生課に名称が変更

主な研究

マウスを用いた基礎研究

- ①遅延型過敏症(接触皮膚炎)の制御機構を検討する中で、遅延型過敏症を非特異的に抑制する因子 NSF を見出し、その産生や作用機構を明らかにした。単離精製に成功し、現在は cDNA のクローニングを行っている。
- ②皮膚のケラチノサイトが接触アレルギーの抗原提示細胞として働くことや、慢性的精神ストレスマウスで接触皮膚炎が顕著に増強されることを見出し、その機構を解析した。

- ③ DNA アレイの手技を用いて接触皮膚炎・ストレス・化学物質過敏症の遺伝子発現プロファイリングの解析を行っている。

フィールドスタディ

- ④種々の職業を持つ中高年労働者のライフスタイル調査と免疫パラメーターの測定を行い、PHA 反応が総合的な健康度評価法となることを明らかにした。とくに介護労働者で、ストレス関連性の症状や疾患が多く、PHA 反応が顕著に低しているなど、健康状態が懸念された。

S1-1 化学品の分類・表示に関する世界調和システム (GHS)； 健康影響及び環境影響に基づいた化学物質 及び混合物の分類基準について

独立行政法人産業医学総合研究所 宮川宗之

日常生活や産業活動では様々な化学品が使用されており、化学物質による事故・健康障害の予防や環境汚染防止のためには、危険性・有害性情報の適切な伝達が求められる。現在、国内でも化学品の容器には危険・有害性を表すラベル表示が行われ、安全性データシート (MSDS) が添付されているが、国際的な化学品の流通を考えると世界規模で統一された基準に基づく分類と表示が望ましい。例えば「ドクロマーク」が表示されていても、マークの定義や分類基準についての共通の理解なしには、有害性を的確に把握することは困難であろう。このような観点から化学品の危険・有害性に関する世界統一分類・表示システム (GHS) を作成するための作業が国際機関の分担により行われてきた。有害性 (健康影響・環境影響) に基づく分類基準については OECD に設置されたタスクフォース会議が担当し分類基準案が2001年に公表されている。GHS の実施は「国連危険物輸送及び GHS 専門家委員会 GHS 小委員会 (UN SCE GHS)」が担当することとなり、危険性の分類基準や表示のためのマーク (絵文字) も決定され2003年に正式な文書として国連から出版されたが、有害性分類基準は OECD から提出されたものが採用されている。今後の改訂作業では引き続き OECD が有害性分類基準の原案作成を担当することとなっている。GHS は2008年までに世界的な導入が求められている。

現在規定されている健康影響及び環境影響は、急性毒性 (致死作用)、皮膚に対する腐食性及び刺激性、眼に対する重篤な損傷及び刺激性、呼吸器及び皮膚に対する感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、単回曝露による標的臓器／全身毒性、反復曝露による標的臓器／全身毒性、水生生物環境への有害性の10種類である。これらの健康・環境影響 (ハザードクラス) 毎に、当該有害性の定義、当該有害性有りと分類判定する場合の基準等が示されている。またハザードクラスによっては下位分類のための「カテゴリー」が定められており、カテゴリー分類基準が設けられている。さらに混合物 (すなわち複数の化学物質を含む製品) の扱いについても基準が示されており、製品毎に分類を行い、ラベル表示をすることが求められている。これらのカテゴリー分類では、ハザードによって「作用の強さ」に基づく場合と、当該作用を有すると判断するための「証拠の確からしさ」に基づく場合が含まれる。日本国内においても労働者・消費者保護の面等から GHS の重要性が認識されつつあり、2006年の GHS 導入に向けた検討が行われている。今後、専門家が科学的な根拠を総合的に判断して GHS 基準に基づいた分類を決定するよう求められる場合も多いと予想される。本講演では GHS の有害性 (健康影響) に関わる分類基準 (単品化学物質・混合物) の概要を紹介するとともに、現在検討が行われている修正案 (感作性に関わるものを含む) にも言及する。

S1-2 臨床家（内科）の立場から

群馬大学医学部附属病院内、呼吸器・アレルギー内科 土橋邦生

「背景」アレルギー性呼吸器疾患は、喘息、過敏性肺炎などの疾患が知られている。これら疾患は、環境からの原因物質（抗原）の吸入により惹起される。これら抗原の吸入は、職業と関連して吸入される場合が多く、その種類は、植物性、動物性、無機物、薬物など多岐にわたる。以前は、おもに、植物や動物の体成分が主体で、これら物質に対する皮内反応や特異的抗体などもよく検出できる場合が多かった。しかし、最近では、産業構造の変化に伴い、無機物、薬物や分子量1000以下の低分子量物質の増加が問題となっており、原因として特定することが難しく、より複雑化している。成人の気管支喘息のうち15%は、職業性喘息であろうと推定されている。

「診断」見過ごされている例がかなりあると思われる。診断は、その存在を疑うこと、問診が最も重要であり、病歴、職業歴を詳細に聴取することであるが、とかく薬物療法に頼り、原因の追究が疎かになっているようである。確定診断は、原因物質の吸入誘発試験によるが、はっきりしない場合は環境誘発試験をおこなっている。

「予後」職業・環境性抗原への暴露が続けば、回復しない。原因物質への暴露を中止して肺機能や気道過敏性が改善する場合や、暴露時間が短い場合は予後がよいようである。

「治療・対策」治療は、抗原からの回避が最も重要である。不可能なら、暴露濃度を可能な限り少なくするため作業環境の整備が必要である。作業員側は、転職、職場内での配置転換やマスク、保護具を使用する。対症療法は、一般の治療に準ずる。職場で吸入される有害物質には法律で許容濃度が設定されているが、職業・環境性気道アレルギー疾患は、この基準値よりはるかに少ない量で発現するため公衆衛生的にも問題となる。職業性喘息では、就業前にアトピー素因のチェックや職業性粉塵に対する特異的IgEの測定により、職業性喘息発症予備群を同定してから、配置することができれば理想的である。

「要望」臨床の立場からは、自ら原因物質の特定に努力するのはもちろんであるが、複雑化する産業構造により、今後思いもかけない物質が、抗原となりうるので、従来報告されている抗原のデータベース化や、新しい抗原やその対策のすばやい伝達など世界的な情報の共有システムの構築が望まれる。

S1-3 アレルギー性化学物質による皮膚障害 —予防・対策の現状と問題点

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター皮膚科 片岡葉子

皮膚は人体の最外層で外界と接しており、外来化学物質は様々な皮膚障害を起こすことがある。化学物質による皮膚障害は発症のメカニズムから、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎、化学物質過敏症で見られるような未確定のメカニズムによる皮膚症状の発症の3つに大別される。そのいずれもが重要な要素を含んでいるが、特にアレルギー性接触皮膚炎について、臨床の現場から見た予防対策の現状と問題点を報告する。

アレルギー性接触皮膚炎の発症を予防するには、感作そのものを予防する場合と、一旦感作された人の発症を予防するという二つの段階に分けて考えることができる。感作の予防については、個々の物質の感作性について把握し、感作性の強い物質との接触を予防するわけであるが、具体的な方法としては、物質の感作性についての動物実験のデータ、関連の学会や雑誌等に報告された症例報告等の情報を元に感作性を把握することになる。日本接触皮膚炎学会ではアレルゲンデータベースを作成し、個々のアレルゲンについての情報を提示しているが、掲載されているアレルゲンの種類はまだ充分とはいえない。発症の予防については、専門家によってパッチテストをおこなってアレルゲンを同定し、今後同じアレルゲンとの接触をさけていく指導をしていくことである。このときのパッチテスト試料としては、標準化されたアレルゲンを用いることが望ましいが、現在本邦では診断用医薬品としてのパッチテスト試薬の販売は禁じられており、適切な指導が普及するための障害の一因をなしている。

これらの予防対策が、どの程度実行されているかを臨床の現場で考えてみると、最も適切になされているものの一つが化粧品で、反対に最も遅れているのが職業性化学物質であろう。化粧品は、薬事法の下で管理され、感作性のある物質の使用が法的にあるいはメーカーの自主規制によつて的確に除かれ、また2001年から化粧品の全成分表示が義務づけられたことで消費者は自分にとってのアレルゲン物質を避けることができるようになった。この背景には、化粧品による皮膚障害が多発した過去、日本の接触皮膚炎の臨床研究が化粧品を中心として発展してきた歴史的背景がある。一方、職業性皮膚疾患については、きわめて立ち遅れているのが現状である。この背景には職業現場の作業工程を理解し適切な指導のできる医師が少ないこと、職業上扱う化学物質については成分が明らかにされていないことが多く、現場労働者も未知のまま作業をしていることが多いこと、零細企業が多く生産性が優先され適切な対応がとられにくいことなどが考えられる。

国際的予防体系が確立され、これらの問題が解決されることを期待している。

S1-4 化学物質の管理：生産者の立場から

日本化学工業協会 中田三郎

化学物質の管理（生産者の立場から）

1) グローバル

アジェンダ21、チャプター19

REACH

GHS

ISO9000, 14000

2) コンプライアンス

生産現場での化学物質管理（内部告発の奨励）

周辺地域への影響・製造作業環境・購入原料の選択

ユーザー業界での化学物質管理

電気電子産業・自動車産業・建設&土木・生活消費財産業・小規模化学産業

事故発生後の法規制 ⇒ 自主的規制推進

3) サイエンス

化学物質の専門家

新規物質登録500件（目的指向開発物質）

MSDS・非意図的発生物質・ダイオキシン

関係官庁との協議（分野別の専門家WGによる対応）

4) レスポンシブル・ケア

リスクアセスメント・リスクマネージメント・リスクコミュニケーション

ICCA・HPV・LRI

ケミカルリスク研究会

RC

S1-5 市民参加による化学物質管理と GHS

有害化学物質削減ネットワーク（T ウォッチ）/環境監視研究所 中地重晴

【背景】

- ①地球環境問題解決のために市民参加の重要性が認識されている。－環境と開発に関するリオ宣言第10原則（1992年）
- ②化学物質管理における市民参加の制度化の必要性が認識されている。－「アジェンダ21」の第19章の有害化学物質の適正な管理（1992年）
- ③1996年の OECD 理事会勧告を受けて、日本でも PRTR（環境汚染物質排出移動登録）が制度化された。－化学物質把握管理促進法の施行（2001年）
- ④環境ホルモン問題、ダイオキシン汚染問題に対する市民の関心高まる。－「奪われし未来」の発行、ダイオキシン規制の開始。（1996年～現在）

【T ウォッチ設立の目的】

- ①有害化学物質による環境リスク削減に向けた市民の自主的・自立（律）的な活動
- ②有害化学物質の地球規模的な削減のため、海外 NGO とのネットワーク化
- ③現行法制度の見直しや有害化学物質管理のための政策の立案と提言

【T ウォッチの活動内容】

- ① PRTR データ活用のために連続学習会の開催
- ②行政、事業者、市民のリスクコミュニケーションのために地域セミナーや国際セミナーの開催
- ③市民向け PRTR 情報公開ウェブサイト（PRTR 届出データ検索サイト）の開設、維持

【GHS に期待すること】

市民が化学物質管理に参加するために、必要な情報源となる。

化学物質による環境リスクの把握のためには有害性（ハザード）情報が必要。

市民が混乱しないために統一的な表示制度は必要かつ有効である。

市民が表示制度を理解する中で、有害性に関する認識が深まる。

環境リスクや化学物質に関するリスクコミュニケーションのツールとして活用できる。

今後の課題として、化学物質過敏症、シックハウスの原因、発症機構の解明や対策に役立てることができるのか。

S1-6 国際調和システム(GHS)に準拠した 感作性物質リスト(提案)

福井大学医学部環境保健学 佐藤一博

【背景と目的】世界には2,000万種以上の化学物質が存在する。国がすべての有害化学物質を把握しそれらを法規制により管理する事は不可能である。そこで化学物質の国際調和システム(以下 GHS とする。)とは、化学物質の有害性を分類し、ラベルや安全性データシート(MSDS)による情報提供をするための、国際連合が提案する共通の統一されたシステムであり、今秋批准の予定である。しかしながら GSH にはラベリングする物質を特定することは予定していない。

感作性物質とは、気道の場合に、曝露状況と呼吸器症状、特異抗体、皮内試験、特異的吸入誘発試験により、皮膚の場合には、曝露状況と接触皮膚炎症状、パッチテストにより特定される物質である。そこで我々は各種文献等を考察して、感作性化学物質を特定するとともにその診断方法・対処方法を調べた。

【方法・材料など】日本産業衛生学会許容濃度等委員会が勧告する許容濃度等の勧告、労働基準法75条／同施行規則35条にあげられている感作性物質、作業、職業性喘息に関する総説(中村 晋, 職業性喘息—研究の歴史(1-5), 喘息 vol. 13, 14, メディカルレビュー社2000, 2001)、共著(佐藤一博、日下幸則, 免疫毒性・アレルギー, 中毒学, 朝倉書店, 2002)をレビューした。また第16回国際産業保健疫学会議(EPICHO)の職業性喘息についてのシンポジウムについても触れる。化学物質による業務上疾病(別表一の二の四号)職業性アレルギー関連疾患の年次推移を調べたので報告する。

【結果および考察】呼吸器及び皮膚に対する感作性化学物質は58種類であった。診断方法・曝露作業者のスクリーニング方法として、既往歴・家族歴・職歴を調査するとともに特異抗体・皮内テスト・吸入誘発試験等各種検査方法を紹介されるべきである。

【まとめ】少なくとも今回特定した57種類の感作性化学物質を三学会(日本職業環境アレルギー学会・日本免疫毒性学会・日本産業衛生学会アレルギー免疫毒性研究会)合同のものとして日本政府や各国政府、日本化学工業協会および世界化学工業協会に提案したい。

【参考文献】佐藤一博、日下幸則, 職業性アレルギー、金属アレルギーなど, 室内空気質と健康影響, ぎょうせい, 2004

【キーワード】(和・英3語ずつ)

国際調和分類・感作性化学物質・職業性アレルギー

GHS (Globally Harmonized System)・Sensitized chemical substance・Occupational allergy

Sensitizer in conformity with globally harmonized system GHS) (provisional list)

Kazuhiro Sato

Department of Environmental Health, School of Medicine, University of Fukui

S2-1 肺胞マクロファージ由来 MH-S 細胞を用いた 細胞毒性試験法について

角田正史¹、佐藤敏彦¹、相澤好治¹、小西良子²、小坂忠司³、山野優子⁴、市野智子⁴、中館俊夫⁴

1；北里大学医学部衛生学公衆衛生学 2；国立医薬品食品衛生研究所 3；残留農薬研究所

4；昭和大学医学部衛生学

【目的】気道を介して曝露される微小粒子状物質の呼吸器系の細胞毒性を評価するために肺胞マクロファージ由来細胞、MH-S 細胞を用いて毒性試験を試みた。

【方法】微小粒子物質の代表として、2 種類のカーボンブラック、カーボンブラック a（三菱化成、中性カーボンブラック）、カーボンブラック b（Cabot corporation、酸性カーボンブラック）、2 種類の比表面積の異なる磁性体材料 a（戸田工業、PET 値8.7m²/g）、磁性体材料 b（PET 値11.6m²/g）の4種で、加えて、マゼンダ顔料、マゼンダ顔料含有樹脂について検討を行った。MH-S 細胞に、それぞれの物質を各群（n=6）に0, 50, 150, 500μg/ml の濃度で加え評価を行った。培養は36℃、5 %CO₂の条件下で、5 % fetal bovine serum 入り RPMI 溶液（抗生物質含有）にて6 well のプレートで行い、1 well 当たり1×10⁶個、培養液量は2 ml とした。培養開始後18時間に培養液中に LPS 1 μg/ml の濃度となるように加えた。培養開始後42時間（LPS 添加後24時間）に懸濁し、トリパンブルー色素排除法を用い細胞の生存率を評価し、また細胞上清を採取し ELISA にて TNFα 及び IL-1α 濃度を測定した。生存率及びサイトカイン濃度について群毎に平均値を算出し一元配置分散分析で比較した。

【結果】対照群の生存率の平均値は69.0%～86.0%の範囲であった。細胞の生存率について、カーボンブラックの2種、磁性体 a、マゼンダ顔料については50μg/ml 曝露群から、磁性体 b、マゼンダ顔料含有樹脂については150μg/ml 曝露群から、対照群に比べ、有意に生存率の平均値が低かった。TNFα については、カーボンブラック a では曝露群全てで対照群より平均値が有意に低かったが、同様に曝露群全てで有意な平均値の低値を示したのはマゼンダ顔料含有樹脂のみで、逆に曝露群によって平均値が有意に高い物質もあった。IL-1α についてもカーボンブラック a では曝露群全てで対照群より平均値が有意に低かったが、他ではカーボンブラック b の曝露群全てが同様な結果で、平均値が有意に高くなる物質も見られた。

【考察】細胞の生存率は、対照群の生存率がやや低く、問題が残った。今回の曝露濃度の範囲では、各物質で生存率の低下が見られ、細胞生存率の低下の検出には適当であった。サイトカイン濃度はカーボンブラックでは曝露群で低かったが、曝露群で平均値が上昇する物質もあり、毒性の作用機構の違いを明らかにする手がかりになる可能性がある。

【キーワード】MH-S 細胞、呼吸器系、カーボンブラック、MH-S cell, respiratory system, carbon black

The evaluation of cellular toxicity by using murine alveolar macrophage lineage cells

Masashi Tsunoda

Kitasato University, School of Medicine, Department of Preventive Medicine and Public Health

S2-2 ナノ粒子の気管内投与によるマウスの肺及びリンパ節におけるケモカインの蛋白質産生と mRNA 発現の修飾

○Tin-Tin-Win-Shwe、山元昭二、藤巻秀和

国立環境研究所

【目的】環境ナノ粒子の肺及びリンパ節における免疫反応を検討するために、カーボンブラック (CB) を気管内投与して炎症性細胞のケモカインの蛋白質産生と mRNA 発現を検討した。

【方法】8週齢の BALB/c 雄マウスを用いて、粒径14nm と95nm の CB を100 μ l 中にそれぞれ 25, 125, 625 μ g になるように調整し、マウスの気管内に投与した。対照群としてカーボン粒子の懸濁液作成に用いた0.1% tween 80のみを投与した。気管内投与は、毎週1回で、4回行なった。最終投与の翌日、麻酔下で肺胞洗浄 (BAL) 液、リンパ節を採取し、BAL 液上清のケモカインは ELISA 法によりマウス用測定キットを用いて測定した。肺及びリンパ節のケモカインの mRNA 発現量を調べるために、4回気管内投与して、最終投与の4時間後に肺またはリンパ節を採取して、リアルタイム RT-PCR 法で定量した。

【結果】肺胞洗浄液中の細胞数では、14nm CB 投与群で有意な増加が見られた。炎症性細胞の比率では、14nm CB 投与群のマクロファージ、好中球、リンパ球の有意な増加が見られた。肺胞洗浄液中の MCP-1 産生では、14nm と95nm CB 投与群の625 μ g 群で有意な増加が認められた。四回気管内投与してから四時間後に肺における mRNA の発現をリアルタイム RT-PCR 法で測定した結果、14nmCB 投与群の MIP-1 α と MCP-1 では、有意な増加がみられた。95nm CB 投与群では有意差が見られなかった。リンパ節におけるケモカインの mRNA 発現を測定したところ、MCP-1 と MIP-1 α の mRNA 発現は14nm の方が95nm と比べて、増加が見られた。14nm と95nm CB 投与群の125 μ g と625 μ g 群でリンパ節への粒子の移行が確認された。

【考察】呼吸器・循環器性疾患の罹患率及び死亡率の増加の背景には、微粒子による大気汚染の悪化やナノ粒子による炎症誘発作用が深く関わっていると考えられる。様々な化学物質により誘導される炎症反応には、炎症性白血球からの産物が大いにかかわっている。本研究で、われわれは気管内に CB を投与し、好中球やマクロファージ・リンパ球といった肺胞洗浄液中細胞の増加を認め、また、肺及びリンパ節において mRNA の発現増加を確認した。これまでに、ナノ粒子の持つサイズごとに特異的な免疫機能への影響については、報告は大変少ない。我々は免疫防御機構の中では粒子サイズが小さいほど毒性が大きいことを確認した。ナノ粒子は様々な仕組みを通してケモカインの合成を促進し、自然免疫機能を修飾することで炎症を引き起こすと推測された。

【参考文献】Nemmar et al., Toxicol Appl Pharmacol, 186, 38-45 (2003).

【キーワード】(和・英3語づつ) ナノ粒子、ケモカイン、肺 nanoparticles, chemokine, lung

Effect of intratracheal instillation of nanoparticles on chemokine protein release and mRNA expression in lung and lymph node in mice.

Tin-Tin-Win-Shwe, National Institute for Environmental Studies

S2-3 マウスにおけるカーボンナノ粒子の気管内投与が グラム陽性菌リポテイコ酸による炎症に及ぼす影響

○山元昭二、Tin Tin Win Shwe、藤巻秀和

国立環境研究所

【目的】大気中浮遊粒子状物質のうち、空気力学的粒径が数十 nm 以下の極めて微小な粒子いわゆるナノ粒子は、大きな粒子と同じ重量濃度で比較した場合、肺に炎症を強く惹起する可能性が示唆されている¹⁾。本研究では、ナノ粒子がグラム陽性菌による肺の炎症反応に及ぼす影響を明らかにするために、カーボンブラック (CB) 粒子とグラム陽性菌細胞膜成分のリポテイコ酸をマウス気管内に同時投与し、肺での炎症性細胞の浸潤やサイトカイン・ケモカイン産生能等への影響について検討した。

【方法】8週齢のBALB/cA 雄マウスを用い、模擬ナノCB粒子としてDegussa製の14nmと95nmの2種の粒子を用いた。又、グラム陽性菌細胞膜成分として黄色ブドウ球菌由来のリポテイコ酸 (LTA, Sigma-aldrich) を用いた。実験群はVehicle (0.05% Tween80加生理食塩水) 群、14nm又は95nmのCB125 μ g投与群、LTA10 μ g投与群、14nm又は95nmのCB+LTA投与群の6群に分け、0.1mlの分量をマウス気管内に注入した。24時間後に、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の細胞成分を算定するとともに上清中のサイトカイン、ケモカイン産生量をELISA法によって測定した。又、脾臓細胞中のリンパ球サブセットのFACS解析も行った。

【結果】BAL液中の総細胞数と好中球数は14nm CB群、14nm又は95nmのCB+LTA群でVehicle群に比べて有意に増加し、特に14nm CB+LTA群はそれぞれの単独投与群や95nm CB+LTA群と比べても有意に高い値を示した。上清中のTNF- α の産生は14nm又は95nmのCB+LTA群で相加的に高められたが、粒径の違いによる差はなかった。IL-6の産生はCB単独またはLTAとの組み合わせのいずれもCBサイズ依存性に増加する傾向がみられた。脾臓細胞中のリンパ球サブセットのFACS解析では、CD3⁺細胞、CD19⁺細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞等への影響はみられなかった。

【考察】本研究で、14nm CB+LTA群で好中球数やTNF- α の産生が相加的に増加し、又、95nm CB+LTA群に比べて好中球数が有意に高かったことから、14nm CB粒子とLTAとの組み合わせは肺における炎症反応を95nm CB+LTA群に比べてより強く惹起している可能性が示唆された。なお、本研究では低用量のLTA (10 μ g) 以外に中用量のLTAでも検討を行ったので合わせて報告する。

【参考文献】

1) Donaldson, K., Stone, V., Clouter, A., Renwick, L. and MacNee, W. (2001) : Ultrafine particles. Occup. Environ. Med., 58: 211-216.

【キーワード】リポテイコ酸 lipoteichoic acid, ナノ粒子 nanoparticles,
肺の炎症 pulmonary inflammation

Synergistic effect of ultrafine carbon particles on lipoteichoic acid-induced early pulmonary inflammation. Shoji YAMAMOTO, Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies

S2-4 ディーゼル排出ガスと花粉症

渡辺伸枝

東京都健康安全研究センター

【目的】 ディーゼル排出ガスの胎仔期における曝露は免疫機能形成期に影響を及ぼすことによって花粉に対する IgE 抗体産生を高めていることを明らかにする。また、花粉に対する IgE 抗体産生を高める曝露濃度閾値を求める。

【方法】 72匹の妊娠ラット（F344/DuCrj）を日本チャールスリバーから購入し、実験はこれらの妊娠ラット由来の仔ラットを用いて行った。実験群は、胎仔期・哺乳期・離乳後に高濃度・中濃度・低濃度の全排出ガスあるいは除塵排出ガスに曝露する11群で構成した。各群の曝露時間は6時間/日、5日/週、曝露日数は12日間であった。生後49日目から2週間ごとに、スギ花粉を抗原として3、4回腹腔内投与し、感作5日後に採血し PK 反応によって IgE を測定した。

【結果】

スギ花粉に対する免疫応答反応

曝露時期と閾値濃度：

1. 胎仔期曝露 ①哺乳期、離乳後曝露の場合に比べ花粉に対する反応が強く、花粉三回感作の後でも IgE 抗体が上昇した。IgE 抗体産生を指標として算出した排出ガス濃度の閾値は生活環境の約10倍であった。②花粉四回感作後の閾値は通常的生活環境の5倍以下であった。③高 IgE 抗体価の持続、花粉症の増悪化がみられる閾値は生活環境の約100倍であった。
2. 哺乳期曝露 花粉三回感作では影響がみられず、花粉四回感作では IgE 抗体が上昇し、閾値は生活環境の約10倍であった。
3. 離乳後曝露 花粉三回感作で抗体産生抑制が、花粉四回感作では IgE 抗体が上昇する傾向がみられた。

曝露物質による影響の違い：

花粉に対する免疫反応には曝露する物質（全排出ガス・除塵排出ガス）による違いがあるかについて、IgE 抗体産生とインターロイキン（IL-2, 4, 10）の測定により検討した。IgE 抗体産生では全排出ガス・除塵排出ガスともほぼ同様の結果が得られたが、低濃度哺乳期曝露の場合全排出ガスの影響がやや強い傾向がみられた。インターロイキンでは、胎仔期曝露：両曝露群とも IL-4（抗体産生促進）の上昇、IL-2（抗体産生抑制）の低下がみられ抗体産生促進作用が優位であった。哺乳期曝露：全排出ガス群では IL-4、IL-2の上昇がみられ抗体産生促進作用と抑制作用が拮抗していた。除塵排出ガス群では IL-2, 10の上昇がみられ抗体産生抑制作用が優位にあった。

曝露物質・曝露影響の母親から次世代への移行

1. 多環芳香族炭化水素（PAHs）を指標として排出ガス成分の母仔間移行を検討した結果、母親が吸入した排出ガス成分は胎盤・母乳を介して胎仔、哺乳期のラットに移行することが示唆された。
2. 二酸化窒素の単独曝露（胎仔期・哺乳期）の後、スギ花粉の感作を行ったところ、胎仔期

曝露群で IgE 抗体価の上昇が検出された。

3. クロスフォスタリング実験の結果、排出ガスに曝露された母親から仔の免疫機能への影響は仔が胎内にいる間に起こり母乳を介した影響はなかった。

機序の解明

1. 排出ガスの胎仔期における曝露は、胎仔胸腺のリンパ球の増殖を阻害した。生後における胸腺リンパ球の細胞構成では CD 4 (抗体産生を促進する作用を持つリンパ球)/CD 8 (抗体産生を抑制する作用を持つリンパ球) 比が高くなっていた。
2. 抗原としてスカシガイのヘモシアニン (KLH) を用いて同様の実験を行った結果、胎仔期曝露群では KLH に対する高 IgE 抗体価が検出され排出ガスの胎仔期における曝露は、スギ花粉以外の抗原に対しても強いアレルギー反応を起こすことが明らかになった。

【考察】排出ガスを妊娠動物に曝露すると、内分泌機能など母体内環境の変化が胎盤を介して胎仔の免疫機能の形成過程に影響を及ぼし、抗体産生抑制機能の低下を起こすため、過剰な IgE が産生されることが明らかになった。また、曝露濃度閾値は一般的な環境大気中濃度の 5 倍程度と概算されたが、実験の曝露時間 (6 時間/日) と生活上の累積曝露とを比較するとこの濃度倍率はさらに低く評価され、一般大気環境においても存在し得る状況と考えられた。

【参考文献】

- 1 Watanabe N, Osawa M. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2002;2:2-7.
- 2 Aldenborg F. Thymus dependence of compound 48/80-induced mucosal mast cell proliferation. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1987; 84: 298-305.
- 3 Dietert RR, Etzel RA, Chen D, Halonen M, Holladay SD, Jarabek AM, Landreth K, Peden DB, Pinkerton K, Smialowicz RJ, Zoetis T. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 (suppl 3): 483-509.
- 4 Holmes BJ, MacAry PA, Noble A, Kemeny DM. *Eur J Immunol*. 1997; 27: 2657-2665.
- 5 Kemeny DM. *Curr Opin Immunol*. 1998; 10: 628-633.

【キーワード】(和・英 3 語づつ) ディーゼル車排出ガス (diesel exhaust)、胎仔期曝露 (fetal period exposure)、スギ花粉 (pollen)

Elevated IgE to *Cryptomeria japonica* pollen in rats exposed to diesel exhaust during fetus

Nobue Watanabe

Department of Environmental Health and Toxicology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

S2-5 吸入剤(あるいは吸入物質)のアレルギー性を検出する 新しい in-vivo 肺機能試験法 Improved lung function testing in animal to detect allergenicity of inhaled substances

アーミン・ブラウン博士、フラウンホーファー研究所

Dr. Armin Braun, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicines

【目的】 Aim of the study was to detect allergenicity by using a novel in vivo method in mice which allows the measurement of lung function parameters during simultaneously aerosol challenge. The study was performed using the model substances TMA and DNCB.

本試験の目的は、マウスを用いた in vivo における新しい肺アレルギー検出法として、アレルギーの吸入惹起と同時に実施した各種肺機能検査の有効性を検討することであった。本試験では代表的な肺感作性物質の TMA 及び接触アレルギーの DNCB を使用した。

【方法】 Mice were sensitized and challenged with DNCB or TMA in two concentrations. For lung function measurement animals were anesthetized, intubated orotracheally, and placed into a novel whole-body plethysmograph to test for pulmonary function (lung resistance) during spontaneous breathing. Airway responsiveness (AR) to methacholine (MCh) was tested by provocation with increasing doses of aerosolized MCh and early phase response was measured during allergen aerosol provocation. In addition, inflammatory parameters such as eosinophil number in broncho-alveolar lavage were determined.

マウスを2濃度の DNCB もしくは TMA で感作及び惹起した。麻酔下で動物の気管内に挿管後、新方式の全身プレチスモグラフに固定し、肺機能を測定した。本方式を用いて自発呼吸下におけるマウスの肺機能(肺抵抗)を測定した。エアロゾル化した MCh の濃度を上げて吸入刺激することにより、メタコリン (MCh) に対する気道反応性 (AR) を試験した。早期反応性(アレルギーに対する抵抗性の上昇)は、エアロゾル化したアレルギーの吸入刺激により測定した。気管支肺胞洗浄液中の好酸球数などの炎症パラメーターも測定した。

【結果】 Mice sensitized to TMA displayed an increased AR to MCh in both concentrations that was clearly more pronounced compared to mice treated with DNCB. Early phase reaction (resistance increase in response to allergen provocation) was only detected in TMA sensitized mice. This was also reflected by an increase in eosinophil numbers in broncho-alveolar lavage that was only seen in the TMA sensitized mice.

TMA で感作したマウスは、いずれの用量群でも MCh に対する AR が上昇した。これは、DNCB 投与群のマウスに比較するとより明確な反応であった。早期反応性は、TMA 感作マウスのみを検出された。この結果は、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の上昇が TMA 感作マウスでのみ見られたことと一致した。

【考察】 We suggest that this new method to measure lung mechanics during aerosol provocation allows the sensitive detection of lung sensitizers e.g. TMA and is able to differentiate between lung sensitizers and contact allergens (DNCB).

本試験の結果から、吸入剤の惹起時に各種肺機能を測定する新方式は、TMA 等の肺の感作性物質の高感度検出および肺感作性物質と接触アレルギー (DNCB) との識別化が可能になることを示唆している。

WS1 LLNA 法に関する製薬協共同研究報告

三菱ウェルファーマ 安全性研究所 筒井尚久

【目的】本研究は、論文等で報告されている種々の非 RI (radioisotope) による LLNA (local lymph node assay) と ^3H -チミジンを用いる LLNA 標準試験法との検出感度の比較を目的とし、製薬協基礎研究部会の免疫毒性ワーキンググループで活動していた 8 社が 2000 から 2001 年にかけて共同で実施した。

【方法】非 RI による LLNA として、耳介下リンパ節から採取した細胞について BrdU (bromodeoxyuridine) の取り込みの測定 (BrdU *ex vivo* 法)、PCNA (proliferating cell nuclear antigen) 陽性細胞の測定 (PCNA 抗体法)、IL-2 産生の定量 (IL-2 産生法) およびリンパ球サブセット解析を実施した。さらに、BrdU を充填した浸透圧ポンプをマウス腹部皮下に埋め込み個体レベルで BrdU 標識を行う方法 (BrdU *in vivo* 法) ならびに耳介の肥厚度と耳介下リンパ節細胞数から感作原性を評価する実験系 (integrated model for differentiating skin reaction: IMDS 法) についても検討した。各実験系は 1 ～ 2 施設で実施した。また、比較として RI を用いる LLNA 標準法 (RI 法) を 1 施設で検討した。動物は雌性 CBA マウスを用い、強い皮膚感作性物質の DNCB (1-chloro-2, 4-dinitrobenzene) は 0.01, 0.05, 0.13, 0.25, 0.5%, 弱い皮膚感作性物質の benzocaine は 2.5, 5.0, 10% の濃度になるようにアセトン：オリーブ油 (4:1) に溶解して使用した。各群につき 6 匹の動物を用い、LLNA 標準試験法に従い、両耳介に被験物質を 25 μL ずつ 3 日間連続で塗布した。

【結果】皮膚感作性の強い DNCB は、これまでの報告では LLNA 標準試験法により 0.1 または 0.25% 以上の濃度で陽性と判定されている。本検討の中で行われた RI 法では 0.25% 投与群で統計学的に有意な放射活性の上昇がみられた。さらに、BrdU *ex vivo* 法、IL-2 産生法、PCNA 抗体法および BrdU *in vivo* 法においても RI 法と同様に 0.25% 投与群で統計学的に有意な変化が認められた。ただし、溶媒対照群と被験物質投与群の平均値の比によって表される SI (stimulation index) を 0.25% 投与群で比較すると、RI 法：90.86, BrdU *ex vivo* 法：4.14 および 2.47, IL-2 産生法：12.08, PCNA 抗体法：34.17, BrdU *in vivo* 法：37.50 および 9.08 となり、RI 法が最も高値を示した。皮膚感作性の弱い benzocaine は、これまでに LLNA で陽性と判定している報告があるものの、陰性と結論づけている論文も少なくない。本検討の RI 法では最高濃度の 10% 投与群においても統計学的有意差はみられず、SI 値は 3 に達せず 2.45 であった。一方、BrdU *ex vivo* 法では 5.0 および 10% 投与群、IL-2 産生法では 5.0% 投与群、BrdU *in vivo* 法では 2.5, 5.0 および 10.0% の全投与群で統計学的に有意な変化が認められた。IMDS 法では、DNCB の 0.13% 以上の濃度および 10% benzocaine 投与群で感作原性が陽性と判定された。

【考察】今回比較検討した非 RI による LLNA 法の中では IL-2 産生法および BrdU *in vivo* 法は検出感度が高く、代替試験法としての有用性が示唆された。

【参考文献】 Suda A, Yamashita M, Tabei M, Taguchi K, Vohr HW, Tsutsui N, Suzuki R, Kikuchi K, Sakaguchi K, Mochizuki K and Nakamura K. Journal of Toxicological Science 27, 205-218, 2002.

【日本語キーワード】局所リンパ節試験, 非 RI 法, 皮膚感作性

【英語キーワード】Local lymph node assay, Non-radioisotope method, Skin sensitizer

WS2 LLNA 代替法としての BrdU 法

財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所 武吉正博

【目的】 Local lymph node assay (LLNA) は従来の皮膚感作性試験とは異なり、初回抗原刺激によるリンパ球の増殖反応を指標にしており、短期間に化学物質の感作性を推定できる新しい皮膚感作性試験法である。今回 Bromodeoxyuridine (BrdU) を用いることにより放射性化合物 (RI) を使用しない LLNA の変法 (Non-RI LLNA 法) について概説すると共に本法を用いた化学物質の感作性強度推定法について概説する。

【方法】 LLNA 相対比較法は既知のヒト感作性物質を比較対照として用い、被験化学物質の感作性強度を推定する方法であり、比較対照物質として 2 % 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB、強度感作性物質、Human class 1)、10% Isoeugenol (IEUG、中等度感作性物質、Human class 2)、50% α -hexylcinnamaldehyde (HCA、弱感作性物質、Human class 3) を用いた。同濃度に調製した被験化学物質を CBA/JN マウスの耳介に 25 μ l づつ 3 日間に連続投与し、最終投与の 2 日後に BrdU を腹腔内投与した。BrdU 投与の翌日、耳介リンパ節を採取し、リンパ球の増殖に伴って取り込まれた BrdU を市販 ELISA キットを用いて測定した。

【結果】 ヒトへの感作性強度が既知の diphenylcyclopropanone (class 1)、p-phenylenediamine (class 1)、cinnamic aldehyde (class 2)、glutaraldehyde (class 2)、citral (class 3)、eugenol (class 3)、isopropyl myristate (class 4)、propylene glycol (class 4)、hexane (class 5) について感作性強度の推定を行ったところ殆どの化合物が報告されている感作性強度に分類された。

【考察】 LLNA 相対比較法を実施することにより、既知の感作性物質がその感作性強度に従って正しく分類可能であることが、確認され、本法は化学物質の感作性を迅速且つ効率的に分類、評価する方法として有用であることが示された。

【参考文献】

- 1) Takeyoshi M, Yamasaki K, Yakabe Y, Takatsuki M, Kimber I. (2001) Development of non-radioisotopic endpoint of murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) incorporation. Toxicol Lett. 119 (3) : 203-8.
- 2) Takeyoshi M, Sawaki M, Yamasaki K, Kimber I. (2003) Assessment of statistic analysis in non-radioisotopic local lymph node assay (non-RI-LLNA) with alpha-hexylcinnamic aldehyde as an example. Toxicology. 191 (2-3) : 259-63.
- 3) Takeyoshi M, Noda S, Yamazaki S, Kakishima H, Yamasaki K, Kimber I. (2004) Assessment of the skin sensitization potency of eugenol and its dimers using a non-radioisotopic modification of the local lymph node assay. J Appl Toxicol. 24 (1) : 77-81.
- 4) Takeyoshi, M., Noda, S., Yamazaki, S., Yamasaki, K. (2004) Differences in Responsiveness of Mouse Strain against p-Benzoquinone by Non-Radioisotopic Murine Local Lymph Node Assay. Exp. Anim. 53, 171-173
- 5) 武吉正博 (2003) 新皮膚感作性試験法 (Local lymph node assay, LLNA)、安研協会報、15、45-47,

【日本語キーワード】 LLNA、非 RI、BrdU 【英語キーワード】 LLNA, non-radioisotopic, BrdU

WS3 Non-RI 代替法としての LLNA-DA 法

ダイセル化学工業株式会社 評価・解析センター 山下邦彦

背景

Local Lymph Node Assay (LLNA) は、皮膚感作性を明らかにする為の新規な試験手法として Kimber⁽¹⁾らにより開発された。一方化学薬品企業において新規に開発した化学物質のアレルギー誘発性を、生産及び上市の前に評価することは、労働安全衛生上及び製品の安全を確保する上で極めて重要であり、また倫理的、法律的にも評価する義務がある。しかしながら、日々開発される新規化合物全てに関し、モルモットを用いる Guinea Pig Maximization Test (GPMT) や Buehler Test を適用することは、通常の化学薬品企業においては、試験期間や試験コストの面で現実的ではない。そこで我々は、自社の新規化合物の評価を実施することを目的に、LLNA の Non-RI 代替法の開発を行った。

LLNA の Non-RI 代替法の開発

我々は、Non-RI 代替法を開発するに当たり、2つの目標を設定した。一つは、試験期間に関することであり、他方は試験感度に関する項目である。また、操作が簡便であることも重視した。試験期間に関しては、LLNA が通常5日であることから、試験開始から終了までの期間を1週間以内とする事を目標にした。試験感度に関しては、中程度の感作性物質である Eugenol を10%濃度で適用したときに、陽性物質として検出できる事を目標とした。

[検討項目] ①マウス系統、②投与スケジュール、③エンドポイント（重量、ATP量、細胞数）、④再現性の確認、⑤既知の感作性物質を使用した LLNA との比較、及び⑥他の試験法との比較

[検討結果] ① CBA/JN マウスのほうが、リンパ節重量の増加比率が BALB/c マウスより大きく、リンパ節重量の増加を指標にした場合の検出感度が高かった。②3日間の連続投与のあと6日目に4回目の投与を行うことで、リンパ節重量の大幅な増加が認められた。③リンパ節から作製した細胞懸濁液の ATP を測定することで、10%Eugenol をサンプルとした場合の SI 値 (SI=Stimulation Index: sample group/control group) は3を超え、陽性物質と判定された。④10%Eugenol をサンプルとして用いた場合、SI 値は再現性良く3を超えた (3.96 ± 0.75 ; $n=6$)。⑤既知の感作性物質約20種類について EC3 値を算出した結果、多くの場合 LLNA で報告されている EC3 値と良く一致した。⑥ GPMT 法等と比較した結果、当 LLNA 代替法は同等の検出感度を有していた。また簡便性については、リンパ節切除から ATP の測定完了まで7分程度であり、ルーティン試験として十分に簡便であった。

以上の結果から、この度開発した Non-RI 代替法は LLNA の代替法となり得ると判断し、modified LLNA of Daicel based on ATP content (LLNA-DA 法) と命名した。

LLNA-DA 法の化学薬品企業での応用

LLNA-DA 法で得られる EC3 値が、LLNA で得られている EC3 値と近似していたことから、我々は、Basketter⁽²⁾らの報告を参考に LLNA-DA 法を用いた感作性に関する化合物分類用の試験を考案し実施した。試験濃度は、0.1%、15%、35%の固定濃度とした。判定は、コントロ

ールに比較しリンパ節重量もしくは ATP 量に統計的有意差が検出されれば陽性と判定し、陽性判定が出る濃度で化合物を分類した。LLNA-DA は非常に簡便であるため、1 回の実験で数化合物の同時評価が可能であり、我々は既に100種類以上の化合物について試験を実施し、得られたデータを分析活用している。

リスクアセスメントへの応用：これまで当社で皮膚かぶれなどの感作性を疑わせる事例が認められた化合物は、全て0.1%濃度で陽性反応を示す化合物であった。また、全取り扱い化合物の10%程度が0.1%濃度で陽性反応を示した。

労働安全衛生への応用：作業環境基準や、取り扱い基準が定められていない化合物に対し、それらが定められている類似化合物との比較を行い、社内基準の制定に利用している。

製品開発への応用：エポキシ基を有する化合物は感作性を有する可能性が示唆されている。エポキシ基を有する化合物について、業界標準品を含めた同一試験濃度での SI 値を比較することで、自社製品の感作性に関する定量的強度比較を行った。更に構造と SI 値を比較することで、感作性を減弱させたエポキシ化合物の設計に関するヒントが得られた。

感作性を有する化合物の相対的評価：感作性を示す化合物群として、エポキシ化合物、イソシアネート類、アクリレート化合物、メタクリレート化合物等が知られている。これらの化合物の同一濃度での SI 値を比較することで、化合物群としての強度を把握した。これらの化合物の相対的感作強度は、概ねイソシアネート化合物>エポキシ化合物≧アクリレート化合物>メタクリレート化合物の順であった。

まとめと今後の課題

この程開発した、LLNA-DA 法は、EC 3 値に関して LLNA とほぼ同等の値を示した。また、本試験法から得られるデータは、化学薬品企業において極めて有用である。一方 LLNA-DA 法は、LLNA と原理的に異なる物ではないため、LLNA で指摘されている課題（①一部の刺激性物質との区別。② GPMT と比較した場合の検出感度の違い等）はそのまま残されている。我々も、検出感度については、一部の化合物が擬陽性もしくは擬陰性になることを経験しており、それらを識別するための工夫を試験法の開発を含めて検討している。特に、LLNA-DA 法において低い SI 値を示す化合物が、GPMT や他の試験法を適用された場合、どのような成績が得られるかは大きな課題である。しかしながら、限られた数の実施経験からではあるが、LLNA-DA 法が広く一般の化合物に対して、皮膚感作性のスクリーニング試験として十分な実用性を有すると考えており、今後更にデータの集積と分析を進める予定である。

【参考文献】

- (1) Kimber, I., et al., *Food and Chemical Toxicology*, 24, 585-586 (1986)
- (2) Basketter, D.A., et al., *Contact Dermatitis*, 42, 344-348 (2000)

【日本語キーワード】 LLNA-DA 法、ATP、オイゲノール

【英語キーワード】 LLNA-DA Method, ATP, Eugenol

WS 4 フローサイトメーターを用いる NK 細胞活性測定 及び NK 細胞数との相関性

発表者 柴田誠司, 久田茂

所属 1 ; 帝国臓器製薬 安全性・代謝研究部

NK 細胞活性の測定は、一般に放射性物質を用いる⁵¹Cr-release assay により行われている。最近、蛍光定量法¹⁾、比色定量法²⁾、フローサイトメトリーを利用した方法³⁾等、様々な non-RI による代替法が開発され、これらの測定法は⁵¹Cr-release assay と良く相関することも報告されている。我々も、最近、フローサイトメーターによる NK 細胞活性測定法を導入した。具体的には、YAC-1 細胞を蛍光試薬 3,3'-di-octadecyloxacarbocyanine perchloate (DIO) により染色して標的細胞とし、これに脾臓より調製した単核細胞及び propidium iodide (PI) を混合し、遠心後に 10% FBS 含有 RPMI1640 培地中で 4 時間反応 (37℃, 5% CO₂) させ、標的細胞中の死細胞の比率をフローサイトメーターで測定し、NK 細胞活性を算出する。なお、当社では E:T 比は 200:1 あるいは 100:1 で用いる。この方法は複雑な手技を必要とせず、また、96 マイクロウェルで操作できるため、多くの研究室で実施可能である。懸念される DIO 蛍光の衰退及び蛍光物質による YAC-1 細胞の生存率への影響についても 4 時間程度の反応であれば問題がないことを確認した。また、脾臓を 3 分割し、各々の NK 細胞活性を測定した結果、部位による活性に相違がみられなかったことから、病理組織検査部位以外の組織片を用いることにより、NK 細胞活性測定を反復投与毒性試験に組み込むことが可能と思われる。

これまでに、theophylline, fluoxetine, morphine, metaproterenol (MP) 及び cyclophosphamide (CP) 等、様々な医薬品が NK 細胞活性を低下させることが報告された。β-アドレナリン作動薬の MP をラットに投与した場合、末梢血 NK 細胞数が一過性に増加し、1 時間後には定常レベルに戻るが、NK 細胞活性は低下していた⁴⁾。一方、tacrolimus hydrate (FK506) を投与されたヒトの肝では、NK 細胞活性と NK 細胞数の両者が顕著に低下していたという報告もある⁵⁾。これらの事実は、NK 細胞活性と NK 細胞数が必ずしも相関しないことを示すが、NK 細胞の数と機能の相関性に関するデータは少なく今後の検討課題である。我々は CP を用いて、末梢血及び脾臓の NK 細胞数と脾臓 NK 細胞活性との相関性について検討し、さらに、個別飼育及び 2 匹飼育、ならびに環境富化器材の使用がラットの脾臓 NK 細胞に及ぼす影響についても検討したので、本ワークショップにおいて紹介する。

1) CP の NK 細胞に対する影響

雌ラットに CP を 0, 3, 15 及び 75 mg/kg の用量で 4 日間反復経口投与した結果、15 mg/kg 以上の群で、末梢血及び脾臓の NK 細胞数が減少したが、NK 細胞あたりの活性の低下は認められず、CP の NK 細胞に対する影響は細胞数の減少として発現することが示された。NK 細胞あたりの活性が変化する場合には、細胞数の変化により NK 細胞に対する影響を検出することは困難であり、NK 細胞機能の評価には細胞数と活性の両者のデータが必要と思われる。

2) 飼育条件が NK 細胞に及ぼす影響

個別飼育及び 2 匹飼育 (4 週間飼育)、ならびに環境富化器材として RAT TUNNELS (丸パイ

ブ型, (株)アニメック)あるいはLARGE TUBE (角パイプ型, 日本クレア(株))をケージ内に入れて個別飼育 (5週間飼育)した場合の雌雄ラットのNK細胞への影響について検討した。個別飼育及び2匹飼いととの比較ではNK細胞活性あるいはNK細胞数に差がみられず, また, 環境富化器材の使用によるNK細胞活性の変化も認められなかった(NK細胞数は測定せず)。したがって, このような飼育条件の変化によるNK細胞への影響はほとんどないものと思われた。

以上の検討により, フローサイトメーターを用いてNK細胞活性及びNK細胞数を測定し, NK細胞あたりの活性を算出することにより, 他の方法に比べてより詳細に化合物のNK細胞への影響を評価できると考える。

- 【参考文献】 1) Nociari, M.M. et al. (1998): J. Immunol. Methods 213: 157-167.
2) Niu, Q. et al. (2001): J. Immunol. Methods 215: 11-19.
3) Papadopoulos, N.G. et al. (1994): J. Immunol. Methods 107: 101-111.
4) Shakh G. et al. (1998): J. Immunol. 160: 3251-3258.
5) Tamura F. et al. (1998): J. Gastroenterol Hepatol. 13: 703-708.

【日本語キーワード】 フローサイトメトリー, NK細胞活性, フェノタイピング

【英語キーワード】 Flow cytometry, NK cell activity, phenotyping

Flow cytometric assay of NK cell function using fluorescence method and its relationship to phenotyping
SHIBATA SEIJI, HISADA SHIGERU

Safety & Pharmacokinetics Research Department, Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd., Kawasaki, Japan

WS5 蛍光色素を用いた NK 細胞活性測定法

塩野義製薬(株) 新薬研究所永田雅史, 金崎佳世子, 中村和希

【目的】これまで, NK 細胞活性測定法として⁵¹Cr 標識した標的細胞から細胞融解によって放出された放射線量を指標にする⁵¹Cr 放出法が一般的に用いられてきたが, 最近ではラジオアイソトープの代わりに蛍光色素を用いた様々な代替法が提唱され NK 細胞活性を測定する試みがなされている. Lichtenfels ら¹⁾は, 標的細胞からの遊離蛍光色素量を細胞傷害性 T 細胞活性の指標とする試験法を⁵¹Cr 放出法と比較した. その結果, 蛍光色素を用いた試験法は⁵¹Cr 放出法よりも安全性, 簡便性, 作業時間, 標識試薬の安定性などの面において有利なだけでなく, より高感度に細胞傷害性 T 細胞活性を測定できることを明らかにした. 一方, Piriou ら²⁾は蛍光色素で標識した標的細胞を用いフローサイトメトリーで NK 細胞活性を測定した. 我々は免疫毒性試験に本試験法を導入することを目的に蛍光色素を用いた NK 細胞活性測定法を確立し, いくつかの基礎的データを蓄積してきたので報告する.

【方法】標的細胞としては, NK 細胞に感受性を示すことが知られている新生仔 A/Sn マウス (Moloney 白血病ウイルス接種) 由来のリンパ腫細胞株 (YAC-1細胞) を用いた. NK 細胞活性 (%Ly) は, (cytotoxicity with effector cells-spontaneous cytotoxicity) ÷ (maximum cytotoxicity-spontaneous cytotoxicity) × 100 の式によって算出した. また各エフェクター細胞数/標的細胞数の比率と %Ly のデータを回帰分析して得た近似式から 20%Ly の NK 細胞活性を示すエフェクター細胞数を 1 lytic unit (1 LU₂₀) として求め, 脾臓総細胞数を 1 LU₂₀ で除した数値を脾臓あたりの NK 細胞活性 (LU₂₀) とした.

蛍光マイクロプレート・リーダー法: 標的細胞の染色には, 細胞内エステラーゼ活性によって細胞膜不透過性の物質に変化する calcein acetoxymethyl ester (Calcein AM) を用いた. これによって雌性 CD(SD)IGS, F344 および BN ラットの脾臓あたりの NK 細胞活性を測定した. また雄性 CD(SD)IGS ラットに 18mg/kg/日の用量で cyclophosphamide (CY) を 2 日間または 10 日間経口投与し, 最終投与の翌日における脾臓細胞中の NK 細胞活性を測定した. なお, 同時にフローサイトメーターを用いてラット脾臓細胞中の NK 細胞数も測定した.

フローサイトメトリー法: 標的細胞の標識のため, 細胞膜リン脂質と結合する 3,3'-dioctadecyloxycarbocyanine perchlorate (DiOC) を用いた. DiOC 標識細胞 (標的細胞) 中の死細胞を 7-aminoactinomycin D で染色したのちフローサイトメーターで検出した. 雌性 F344 ラットに 2, 20mg/kg/日の azathioprine (AZA), cyclosporin A (CSA), CY あるいは 0.2, 2mg/kg/日の dexamethasone (DEX) を 4 日間経口投与し, 最終投与の翌日における脾臓細胞中の NK 細胞活性を測定した. またフローサイトメーターを用いてラット脾臓細胞中の NK 細胞数も測定した.

【結果】蛍光マイクロプレート・リーダー法: BN ラットおよび CD (SD) IGS ラットと比較して F344 ラットでは脾臓細胞中の NK 細胞数は有意に多く, NK 細胞活性も有意に高かった. 次に CD (SD) IGS ラットに CY を 18mg/kg/日の用量で 2 日間あるいは 10 日間経口投与した結果, 媒体投与群と比較し 10 日間の CY 投与群では NK 細胞活性が有意に低下したものの, 2 日間の CY 投与群では有意な変化はみられなかった. また, ラット脾臓細胞中の NK 細胞数も 10 日間の CY 投与群でのみ媒体投与群と比較して有意に減少した.

フローサイトメトリー法: AZA, CSA, CY または DEX を 4 日間経口投与した F344 ラットを用

い、脾臓細胞中のNK細胞活性を調べた。その結果、媒体投与群と比較して2および20mg/kg/日のCY投与群および0.2, 2mg/kg/日のDEX投与群でいずれもNK細胞活性が有意に低下した。なお2mg/kg/日のCY投与群以外ではNK細胞あたりのNK細胞数が有意に減少しNK細胞活性も有意に低下した。次に2mg/kg/日のAZAあるいはCSAを投与したところ、媒体投与群と比較してNK細胞活性が有意に上昇した。このときのNK細胞数についてはNK細胞活性での変化と異なり両投与群で有意に減少し、NK細胞あたりのNK細胞活性の上昇が明らかになった。

【考察】蛍光マイクロプレート・リーダー法では細胞からの蛍光色素の自然放出に注意する必要があるが、比較的短時間に多検体の測定が可能である。またフローサイトメトリー法ではNK細胞数などもあわせて測定できるのでNK細胞あたりのNK細胞活性を求めることもできる。ただし、フローサイトメーターの蛍光補正に注意を払う必要がある。いずれの方法についてもラジオアイソトープを用いない利点は大きく、今後広く使われていくものと期待される。

【参考文献】 1) Lichtenfels, R. et al. (1994) J. Immunol. Methods 172: 227

2) Piriou, L. et al. (2000) Cytometry 41: 289

【日本語キーワード】NK細胞活性, 蛍光色素, ラット

【英語キーワード】NK cell activity, fluorochrome, rat

口演抄録

演題番号 (O 1 - O12)

O1-1 抗体産生能測定における T 細胞依存性抗原の検討

塩野義製薬(株) 新薬研究所 永田雅史, 中村和司

【目的】抗体産生能測定における T 細胞依存性抗原としては、ヒツジ赤血球 (SRBC) と key-hole limpet hemocyanin (KLH) がよく用いられている。そこで、SRBC または KLH でラットおよびイヌを免疫し抗原特異的 IgM 抗体価を比較するとともに、これら 2 つの抗原を用い薬剤による特異抗体価抑制の程度を調べた。

【方法】実験 1：SRBC または KLH で雌性 F344 ラットおよび雄性 TOYO ビーグルイヌを免疫した。ラットの場合 1×10^8 cells/匹の SRBC あるいは 2, 0.2, 0.02mg/匹の KLH を用い、イヌの場合は 4×10^6 cells/匹の SRBC あるいは 6 mg/匹の KLH を用いた。免疫は主に静脈内 (iv) 投与で行ったが、ラットにおいては静脈内投与に加えて腹腔内 (ip) あるいは皮下 (sc) 投与でも行った。ラット、イヌともに免疫後、経時的に採血を行い酵素免疫測定法 (ELISA) によって血清中の抗原特異的 IgM 抗体価を測定した。

実験 2：雌性 F344 ラットあるいは雌性 TOYO ビーグルイヌにシクロホスファミド (CY), シクロスポリン A (CSA) あるいはデキサメタゾン (DEX) を反復経口投与し、さらに SRBC (iv) あるいは KLH (iv) で免疫した。その後、血清中の抗原特異的 IgM 抗体価を ELISA によって測定した。

【結果】実験 1： 1×10^8 cells/匹の SRBC (iv) あるいは 0.2mg/匹の KLH (iv, ip, sc) でラットを免疫すると、抗原特異的 IgM 抗体価はいずれも免疫後 6 日目に最も高くなった。ただし KLH 免疫での抗体価には投与経路によって差があり、静脈内投与の場合が最も高く SRBC の静脈内投与の場合と同程度の抗体価であった。また 4×10^6 cells/匹の SRBC (iv) または 6 mg/匹の KLH (iv) でイヌを免疫すると、抗原特異的 IgM 抗体価のピークは SRBC の場合に免疫後 7 日目、KLH では免疫後 9 日目であった。ラット、イヌともに SRBC に対する抗体価の個体間のばらつき (CV 値) は KLH に対する抗体価のそれより小さかった。

実験 2：ラットに 3 または 6 mg/kg/日の CY を 10 日間投与し抗原特異的 IgM 抗体価への影響を調べたところ、免疫抗原に SRBC を用いた場合に抗体価の抑制率は最も大きく、以下 0.2, 0.02mg/匹の KLH 免疫の順となった。2 mg/匹の KLH 免疫では CY 投与による抗体価への有意な抑制は認められなかった。また 10, 40mg/kg/日の CSA または 0.2, 2mg/kg/日の DEX を 7 日間投与したラットの場合、抗原特異的 IgM 抗体価に対する抑制が最も強く現れたのは CY 処置の場合と同様 SRBC 免疫であった。イヌに 3 あるいは 6 mg/kg/日の CY を 14 日間投与し抗原特異的 IgM 抗体価への影響を調べたところ、ラットの場合と同様の結果になった。

【考察】ラット、イヌともに薬剤処置後の抗原特異的 IgM 抗体産生抑制率は、KLH 免疫よりも SRBC 免疫のほうが大きかったことから、抗体産生能に対する薬剤の抑制作用を検討する際には免疫抗原として SRBC を用いたほうが検出感度は高いと考えられた。また KLH を用いる場合には免疫抗原量として 0.2mg/匹が適当と考えられた。

【日本語キーワード】T 細胞依存性抗原, ヒツジ赤血球, ヘモシアニン

【英語キーワード】T-cell dependent antigen, sheep red blood cells, keyhole limpet hemocyanin

O1-2 ヒツジ赤血球を用いる酵素免疫測定 (whole SRBC-ELISA)法の改良

皆川愛、渡辺斉志、土屋敏行、池田孝則、佐村恵治、錦邊優

万有製薬 安全性研究所

【目的】 昨年、ICH 6 において免疫毒性試験がトピック化され、げっ歯類での T 細胞依存性抗原を用いた特異的抗体産生能試験をはじめとする各試験法の標準化が重要となっている。日本の免疫毒性試験のガイダンス（案）は、特異的抗体産生能試験に用いる T 細胞依存性抗原としてヒツジ赤血球（SRBC）を推奨している。これまでに、血清中の特異的抗体価を測定する酵素免疫測定法（ELISA）法は、SRBC 膜抗原を抽出して用いる membrane 法と SRBC をそのまま用いる whole SRBC 法が報告されている。現在、前者が広く使用されているが、SRBC 膜抗原の調製が煩雑であることや調製ごとにその膜抗原の反応性が異なることなどの問題点が指摘されている。一方、後者は SRBC 膜抗原の調製が必要なく、感作時と同じ抗原を用いて抗体価を測定できる等の利点を持つが、ほとんど利用されていないのが現状である。その大きな理由の一つとして、ELISA 操作の過程において SRBC 自体が ELISA プレートから剥がれやすいことがあげられる。今回、whole SRBC 法における ELISA プレートへの SRBC の固着性の改善を試み、本法の有用性について検討した。

【方法】 9 週齢の雄性 SD ラット（Crj:CD (SD) IGS）を使用した。SRBC は 3×10^8 cells/ml に調製し、尾静脈から 1 mL を投与して免疫した。SRBC 感作 6 日後にイソフルラン麻酔下で採血後、分離した血清について SRBC 特異的抗体価を各 ELISA 法にて測定した。改良 whole SRBC 法では SRBC 懸濁液を ELISA プレートに播種して一夜放置後、上清除去前に高濃度のグルタルアルデヒドを少量添加することにより SRBC を固定する方法を試みた。

【結果および考察】 whole SRBC 法における細胞固定法を改良した結果、ELISA プレートへの SRBC の固着性は増強され、ELISA 操作の過程において SRBC の剥がれはほとんどみられなくなった。本法を用い、SRBC のロット差を検討した。感作時と同じロットの SRBC、あるいは異なるロットの SRBC を用いて測定した結果、同様の抗体価が得られた。さらに、同一の SRBC 感作血清を membrane 法及び改良 whole SRBC 法で測定した結果、membrane 法では数例のラットで IgM 抗体産生が検出されなかったが、whole SRBC 法では全例のラットで IgM 抗体産生が検出された。以上の結果から、改良 whole SRBC 法を用いることにより血清中 SRBC 特異的抗体価を簡便に、かつ再現よく検出できることが示唆された。

【キーワード】 ヒツジ赤血球、T 細胞依存性抗原、酵素免疫測定/Sheep red blood cell, T cell dependent antigen, ELISA

Improvement of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using whole sheep red blood cell.

Ai Minakawa,

Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

01-3 改良 whole SRBC-ELISA 法を用いた SRBC 感作ラットの抗体産生の検出

渡辺斉志、皆川愛、土屋敏行、池田孝則、佐村恵治、錦邊優

万有製薬 安全性研究所

【目的】T細胞依存性抗原を用いた特異的抗体産生能試験は、各極の医薬品免疫毒性評価ガイドランスにおいて重要な試験項目の一つである。日本の免疫毒性試験ガイドランス（案）は、特異的抗体産生能試験に用いるT細胞依存性抗原としてヒツジ赤血球（SRBC）を推奨している。血清中の特異的抗体価を測定する酵素免疫測定法（ELISA）法は、抽出したSRBC膜抗原を用いるELISA（membrane）法が広く使用され、SRBC感作ラットの抗体産生に関する報告の多くがmembrane法により測定されている。しかし、membrane法は調製ごとにSRBC膜抗原の反応性が異なることなどの問題点が指摘されていることから、SRBC感作ラットにおける抗体産生のばらつきがSRBCロット間の感作性の違いによるものか、membrane法における反応性の違いによるものか判断できない。我々は、SRBCをそのまま用いるELISA（whole SRBC-ELISA）法の細胞固着性に注目し、改良 whole SRBC法を確立した。その結果、本改良法によりSRBCを用いる特異的抗体産生能試験において、血清中SRBC特異的抗体価を簡便に、かつ再現よく検出できることを明らかにした。今回、異なるロットのSRBCで感作したラットの特異的抗体産生におけるSRBCの感作性のロット差及び抗体産生の経時変化を改良 whole SRBC-ELISA法を用い検討した。

【方法】9週齢の雄性SDラット（Crj:CD（SD）IGS）を使用した。SRBCは $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^9$ cells/mlに調製し、尾静脈から1 mLを投与して免疫した。SRBC免疫後、経時的にイソフルラン麻酔下で採血した後、分離した血清について、SRBC特異的IgM又はIgG抗体価を改良 whole SRBC-ELISA法にて測定した。

【結果】異なる4ロットのSRBCを用いて、 3×10^8 cells/ratのSRBC感作量でSDラットを感作し、改良 whole SRBC-ELISA法にて血清中SRBC特異的IgM抗体価を測定した。その結果、SRBCの各ロットを用いて感作したラットにおける血清中特異的IgM抗体の平均抗体価（log₂ titer ± SE, n=10）はそれぞれ 10.2 ± 0.1 、 9.4 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 であり、抗体産生における個体間のばらつき及び応答の強さはSRBCのロットが異なってもほぼ同様であった。また、SRBC感作ラットにおける各抗体産生の経時変化を検討した結果、IgM抗体産生のピークは感作6日目であり、IgG抗体産生は感作9日目から28日目の間に顕著な応答がみられた。これらの各特異的抗体産生に関しては再現性を確認した。

【考察】以上の結果から、改良 whole SRBC-ELISA法を用いることにより、SRBC感作ラットの特異的抗体産生能試験において、特異的抗体価は安定し、再現よく検出できることが示唆された。

【キーワード】 ヒツジ赤血球、感作、抗体産生/Sheep red blood cell, Immunization, Antibody response

Improved whole SRBC-ELISA method for detection of primary antibody response to SRBC in rats.

Hiroshi Watanabe,

Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

O2-1 Non-RI LLNA 試験法、LLNA-DA 法の開発

出原賢治、山下邦彦、山岸学、上森健至

ダイセル化学工業株式会社

【目的】

Local Lymph Node Assay (LLNA) は Ian Kimber らにより開発され、その後のバリデーションを経て2002年に OECD ガイドラインに採用された皮膚感作性試験法である。LLNA は Guinea pig を用いる従来の試験法と比較し、試験期間が短くかつ低コストであり、また定量的な評価ができるなど様々なメリットが言われているが、RI を動物に用いる点が、試験設備および廃棄物処理の面で実施に際する制約となっている。

われわれは、RI を用いない改変法として LLNA-DA 法を独自に開発した。LLNA-DA の改良点およびその検出力について報告する。

【方法】

LLNA と同等の検出力を有し、かつ操作の簡便な Non-RI のエンドポイントをもつ試験法とするため、以下の改変を行った。1) CBA/JN マウス (♀) の両耳介背面に、被験物質溶液を3日連続で投与 (Day 1～3) した後、Day 7 に4回目の投与を追加する。2) 1% SDS 水溶液による前処理を行う。3) リンパ節中の ATP 量をルシフェリナーゼ法で測定しエンドポイントとする。

感作性物質として、Eugenol、Isoeugenol、Hexylcinnamaldehyde (HCA) を用い、検出力の評価は SI 値または EC3 を指標として行った。

SI 値 (Stimulation Index) : $SI = \text{Sample group} / \text{Vehicle control group}$

EC3 : SI 値が3に達すると見積もられる被験物質濃度

【結果】

4回目の投与、および SDS 水溶液による前処理はそれぞれ、感作性物質によるリンパ節増殖活性を亢進させる効果が認められた。Isoeugenol の EC3 は、ATP をエンドポイントとしたとき LLNA とほぼ同等の値を示す事が確認された。10% Eugenol、15% HCA による SI 値はそれぞれ 4.99 ± 1.35 、 4.08 ± 0.91 であり、再現性よく3を超える値が得られた。

【考察】

LLNA-DA 法は、中程度以上の感作性物質を確実に検出できる感度を有するものと考えられる。ATP の測定は非常に簡便であり、多くの化学物質を評価する上で実用的な方法である。

【参考文献】

OECD (2002) *OECD guideline for the testing of chemicals* : 2002, No. 429

Loveless, S. E., *et al.*, *Toxicology* (1996) 108, 141–152.

【キーワード】(和・英3語づつ)

皮膚感作性、非 RI-局所リンパ節アッセイ、SI 値

Skin sensitization, Non-RI local lymph node assay, SI value

Development of a modified LLNA with non-radio isotopic endpoint.

Idehara K, Daicel Chemical Industries, LTD.

O2-2 既知感作性物質を用いた LLNA-DA の検出力の評価

出原賢治、山下邦彦、山岸学、上森健至

ダイセル化学工業株式会社

【目的】

局所リンパ節中の ATP 量をエンドポイントとすることにより、新規の Non-RI LLNA 法、LLNA-DA を開発した。LLNA-DA の皮膚感作性試験法としてのパフォーマンスを確認するため、既知の感作性物質を含む約20種の化学物質について評価を行い、LLNA による結果との比較を行った。

【方法】

評価する化学物質は、LLNA による結果が報告されているものの中から選択した。1) 非常に強い感作性物質：2, 4-Dinitrochlorobenzene (DNCB)、4-Phenylenediamine、2) 比較的強い感作性物質：Isoeugenol および Cinnamic aldehyde、3) 中程度の感作性物質：Abietic acid、Citral、Hexylcinnamaldehyde、Eugenol、Benzocaine、4) 弱い感作性物質または刺激性物質：Methyl salicylate、Propylparaben、SDS、5) DMF 溶媒を用いる被験物質：Imidazolidinyl urea、2-Mercaptobenzothiazole、6) DMSO 溶媒を用いる被験物質（金属塩）：CoCl₂、NiSO₄、7) 気道感作性物質。

ATP 量に基づく SI 値より、EC 3 を算出し、LLNA による EC 3 と比較した。LLNA-DA による判定結果と、LLNA および Guinea pig を用いる試験による判定結果とを比較し、相互の一致率を求めた。

【結果】

感作性物質として知られる化学物質の殆どは、LLNA-DA において明確な用量依存性が認められ、疑いのない陽性判定が得られた。LLNA で false negative となることが報告されている NiSO₄ は、LLNA-DA でも同様に検出できなかった。また、LLNA で false positive となることが報告されている SDS は、LLNA-DA でも陽性であった。

LLNA-DA の判定結果の、LLNA および Guinea pig を用いる試験による判定結果に対する一致率は、それぞれ80%以上であった。

LLNA-DA により求めた EC 3 は、LLNA の EC 3 と概ね一致する値となった。

【考察】

以上の結果から、LLNA-DA は LLNA とほぼ同等の検出力を持ち、RI を使用しない LLNA の代替法として極めて有用であると考えられる。

感作誘導期における局所リンパ節の増殖を検出するという点において LLNA と同じ原理に基づいているため、LLNA で false positive となる一部の刺激性物質については、LLNA-DA でも同様に false positive になると予想される。この刺激性物質との区別の問題は、今後の課題の一つである。

【キーワード】局所リンパ節アッセイ、EC 3、検出感度

Local lymph node assay, EC3, Sensitivity

Evaluation of the performance of LLNA-DA with known dermal sensitizers.

Idehara K, Daicel Chemical Industries, LTD.

02-3 金属製医療用具の安全性評価における 感作性試験法の1例

金澤由基子¹⁾、佐藤秀隆²⁾、松岡千明¹⁾、稲田浩子¹⁾、吉田員則²⁾、小島幸一¹⁾

1；(財)食品薬品安全センター

2；(財)日本食品分析センター

【目的】通常、金属製医療用具の安全性評価のために行われる感作性試験では、平成15年3月30日に発出した「医療機器審査 No.36」に従い、金属イオンを用いる Maximization test が行われている。その本文中においても述べられているように、金属製品の感作性は、溶出率が大きく影響する。従ってそれぞれの構成成分の金属イオンについて試験を実施し、感作性を調べても、最終製品の安全性評価は難しく、溶出率を考慮した試験の実施が求められている。今回、私達は、ニッケルクロム合金製のステント（MULTI-LINK ビジョンコロナリーステントシステム、日本ガイダント）について、その構成金属イオンおよび溶出率から換算した金属イオン混合液で感作、惹起することで、ステントの安全性評価を行う方法を検討したので報告する。

【方法】動物は、Hartley 系モルモット（雌、7週齢）を使用した。ステントの主要構成金属5種（ニッケル、クロム、コバルト、マンガン、タングステン）それぞれの1%オリブ油液を皮内投与（処置第1日）し、同金属イオン2%液（媒体：30%エタノール）を週3回、2週間、24時間閉塞貼付（処置第1～3日、処置第8～10日）した。惹起（処置第22日）では、それぞれの金属と被験物質抽出液を24時間閉塞貼付した。また、溶出試験で得られた最高溶出濃度の1000倍に設定した5種金属混合液を同様のスケジュールで感作し、同混合液の希釈液で惹起した。

【結果】マンガンを除く4種金属イオンで感作性が確認された。これらの感作動物は、ステント抽出液に対して陽性反応を示さなかった。最高溶出濃度の1000倍に設定した5種金属混合物（原液）で感作し、同混合物原液とその1/10、1/100希釈液で惹起した場合、原液とその1/10希釈液で明らかな感作性が認められたが、この動物をステント抽出液で惹起した場合には、陽性反応は全く認められなかった。

【考察】臨床において多数報告がなされている金属イオンアレルギーは、動物で再現することが難しいと言われてきたが、本感作方法で明らかな感作性動物を作製することができた。溶出試験結果から求めた最高溶出濃度の1000倍濃度で感作し、惹起濃度を変化させることで、製品から溶出する金属イオンの感作性を評価することが可能となった。本試験方法を用いることで金属製医療用具の感作性評価が確実にできることが示された。

【キーワード】皮膚感作性試験、金属製医療用具、溶出試験

skin sensitization test, metallic medical device, elution test

An estimable method of skin sensitization test for metallic medical devices

Yukiko KANAZAWA

Food and Drug Safety Center

O2-4 経口感作および経口惹起によるマウスの食物アレルギーモデル(3)

新藤智子¹、金澤由基子¹、斉藤義明¹、臼見憲司¹、古谷真美¹
小島幸一¹、手島玲子²

1；食品薬品安全センター秦野研究所 2；国立医薬品食品衛生研究所

遺伝子組換え食品の安全性の評価においては、導入された組換え蛋白質のアレルギー惹起性の有無を調べるのが重要である。我々は動物を用いたアレルゲン性の評価試験系を確立することを目的として経口感作および経口惹起の成立条件の検討を行い、昨年の本学会で報告した。本年は、試験系の確立およびアレルギー発症機序の両面から検討を加えた。

【方法】試験には雌性 BALB/c マウスを用い、感作投与群、溶媒対照群とも2回/週の頻度でサリチル酸ナトリウム(2 mg/匹)を腹腔内投与した。抗原 1 mg/匹を生理食塩液とリノール酸/レシチン(4：1)との等量混合液を溶媒として、5回/週の頻度で経口投与して感作した。惹起は100 mg/匹の抗原を経口投与して行い、アナフィラキシー症状の有無の観察および血清中の抗体価を指標としてアレルギーの成立を確認した。試験条件として、惹起時の溶媒、感作開始時週齢、感作期間延長の影響および複数の抗原種を検討した。また、一部の動物については、惹起1週間後に採取した脾臓のリンパ球を培養し、IFN- γ および IL-4 の産生を調べた。

【結果】惹起時の溶媒について感作投与時と同一溶媒(卵黄レシチン)、レシチンの種類を変えた感作投与時の溶媒(大豆レシチン)および生理食塩液を比較したところ、いずれの溶媒でも惹起が可能であった。感作開始時週齢について3週齢と7週齢を比較したところ、いずれの週齢でも感作を成立させることが可能であり、両者の間に惹起時のアナフィラキシー症状の頻度や強弱および抗体価の差は認められなかった。感作期間を4週間に延長したところ、3週間に比べてアナフィラキシー症状は強くなる傾向が認められ、特に症状の強い群では血清中に特異的 IgG 1 抗体に加えて特異的 IgE 抗体が認められた。抗原種について、オブアルブミンに加えてラクトアルブミンおよびウシ血清アルブミンを検討したところ、いずれの蛋白質においても感作の成立を認めた。惹起1週間後に採取した脾臓のリンパ球では、培養液中への抗原の添加によって IFN- γ の産生は減少し、IL-4 の産生は増加する傾向にあった。

【考察】本試験系における惹起はいずれの溶媒でも可能であったことから、感作と惹起時の溶媒を変えることで、溶媒対照群に認められるレシチン中の共雑蛋白質に起因すると考えられる鼻こすりなどの軽度のアナフィラキシー症状を減少させることが可能となった。また、腸管バリアの成熟に左右されずに感作が可能であること、複数の蛋白質のアレルゲン性の比較が可能であること、および血清中 IgE 抗体との関連を調べるのが可能となったことから、本試験系は、動物を用いたアレルゲン性の評価に有用であると考えられた。一方、本試験系におけるアレルギー状態は、サイトカインバランスの変化から全身の免疫系へも影響を与えるものであることが示唆された。

【キーワード】(和) 食物アレルギー、経口感作、経口惹起

(英) Food Allergy Model, Oral Sensitization, Oral Challenge

Murine Food Allergy Model with Oral Sensitization and Oral Challenge (3)

TOMOKO SHINDO,

Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center.

O3-1 インドメタシンをラットの妊娠後期に 投与した際の次世代免疫系への影響

串間清司¹、星野健二¹

1；山之内製薬株式会社 安全性研究所

【目的】抗炎症剤として使用されているインドメタシンは、哺乳類の免疫応答においてサイトカイン産生や抗体産生を抑制することが知られている。しかしながら、妊娠期間に投与した際の次世代の免疫系への影響は明らかになってない。そこで我々は妊娠後期のラットにインドメタシンを経口投与した際の、次世代免疫系への影響について検討した。

【方法】インドメタシンを0.25, 0.5あるいは1.0mg/kg/dayの投与量でSprague-Dawleyラットに妊娠18から21日（膣内に精子が確認された日を妊娠0日とした）まで経口投与し、分娩させた。各群雌雄20例の出生児のうち5例ずつ生後3週および8週に剖検後、脾臓重量および脾臓細胞数を測定し、フローサイトメーター（FCM）を用いて脾臓リンパ球中の各サブセットを評価した。また、5例ずつ同時期にKLHを静脈内投与により200μg/bodyの投与量で免疫し、免疫後6日目に抗KLH IgM抗体をELISAにより測定した。さらに、免疫後7日目に同様にKLHを追加免疫し、追加免疫後6日目に抗KLH IgG抗体を測定した。

【結果】生後3週では脾臓重量および脾臓細胞数の増加が認められ、FCM解析において1.0mg/kg/day群でNKR-P1A⁺細胞の割合の有意な減少が認められたがCD3⁺CD4⁺細胞、CD3⁺CD8⁺細胞、CD45RA⁺細胞の割合に影響は認められなかった。一方、生後8週では脾臓重量および脾臓細胞数に影響は認められなかったが、1.0mg/kg/day群でNKR-P1A⁺細胞の割合および細胞数の有意な減少が認められた。その他のサブセットでは割合および細胞数に影響は認められなかった。また生後3週では、ELISAにおいて抗KLH抗体の産生抑制が認められたが生後8週では影響は認められなかった。

【考察】インドメタシンを妊娠後期のラットに投与すると次世代ラットの脾臓リンパ球サブセットおよびT細胞依存性抗原に対する抗体産生能に影響を与えることが示唆された。今後は、サイトカインへの影響も検討し、脾臓サブセットおよび抗体産生能の変化と総合的に考察することで、インドメタシンによる次世代ラットの免疫系への影響をより詳細に明らかにすることができると考える。

【キーワード】インドメタシン、次世代ラット、免疫毒性

Indomethacin, rat pups, immunotoxicity

Effects of indomethacin administered in late-gestation on the development of immune system in rat pups.

Kiyoshi Kushima and Kenji Hoshino

Safety Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

03-2 メトキシクロール(MXC)の周産期および 哺育期投与の幼若ラットにおける 抗羊赤血球抗体産生能に及ぼす影響

○林宏一, 小坂忠司, 田島由香里, 藤江秀彰, 松本力, 首藤康文, 原田孝則

財団法人 残留農薬研究所

【目的】我々は、内分泌攪乱作用を有する有機塩素系農薬のメトキシクロール(MXC)を妊娠期および哺育期の雌親ラットに暴露した場合、その哺育児に胸腺リンパ球のアポトーシスおよび胸腺萎縮を誘起することを報告した¹⁾。そこで今回は、哺育期にMXCを暴露した幼若ラットの免疫毒性作用を検索するため、免疫毒性評価の重要な項目の一つである羊赤血球(SRBC)に対する特異的抗体価を検討した。

【方法】コーンオイルに溶解したMXCを0、30、100および150mg/kg/dayの用量(各用量6腹)でWistar系ラットに妊娠10日目から哺育20日目にわたり強制経口投与した。哺育4日目(分娩確認日は哺育0日)に各腹の仔動物数を8匹に調整し、21日齢で離乳した。抗羊赤血球(SRBC)IgM抗体価に対する影響を検討するために、4週齢に羊赤血球(SRBC)にて免疫し、SRBC免疫の6日後に採血した。次にIgG抗体価への影響を検討するため、4週齢および5週齢時にSRBC免疫を行い、その7日後に採血した。SRBCの免疫では、SRBCを 2×10^8 個/0.5mlに調製し、尾静脈より投与した。採血はエーテル麻酔下で後大静脈より行い、血清を分離して抗SRBC抗体価をELISA法にて測定した。抗体価測定には各用量とも雌雄8匹の動物を使用した。

【結果・考察】IgM抗体価測定群において、雄ではMXC30mg投与群で抗SRBC IgM抗体価の有意な増加が認められた。雌ではIgM抗体価がMXC100および150mg投与群で用量相関性に有意に減少した。一方IgG抗体価測定群において、雄ではMXC30mg投与群にIgG抗体価の増加傾向が認められ、雌ではMXC100および150mg投与群でIgG抗体価の減少傾向が認められた。

以上の結果から、メトキシクロール暴露後の幼若ラットの特異的抗体産生能において、その反応性に性差があることが示唆された。

【参考文献】1) Takeuchi et al. Thymic atrophy induced by methoxychlor in rat pups. Toxicol. Lett. 135 (2002) 199-207.

【キーワード】メトキシクロール, 幼若ラット, 羊赤血球抗体価

Methoxychlor, Immature rat, SRBC-antibody titer

Effects on immune-response to SRBC-antigen in the immature rats exposed to methoxychlor during the prenatal and postnatal period.

Koichi Hayashi, Tadashi Kosaka, Yukari Tajima, Hideaki Fujie, Tsutomu Matsumoto, Yasufumi Shutoh and Takanori Harada.

Institute of Environmental Toxicology

O4-1 大豆タンパク摂取自己免疫 MRL/lpr マウスにおけるタンパク質尿症の促進効果

趙 建宏、孫 素菊、堀口兵剛、香山不二雄

自治医科大学 地域医療センター 環境医学部門

Potential adverse effects such as the production of thymic and immune abnormalities have been reported recently. However, there was no information on the effects of isoflavone on autoimmune disease yet.

Objective. To determine long-term soy-diet effects on the progression of autoimmune disease in MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/lpr) mice.

Methods. MRL/lpr female mice (4-week old) were fed with soy-diet (AIN-76A based diet including 20%soybean protein and 5% soybean oil) and the control of casein-diet (AIN-76A based diet including 20% casein protein and 5% corn oil). Urine was collected for periods of 24 h from individual mice once a week, and protein and creatinine excretion was quantified. The level of isoflavones in the urine was determined by HPLC. One group was sacrificed at the age of 16-week. Thymus, spleen, lymph node (LN), liver, kidneys were removed and weighted. Immunofluorescence analysis was performed by flow cytometry. ³H-Thymidine uptake and hematology analysis were also done. Another group was fed until all of them died naturally for assessment of survival rate.

Results. No difference of body, organ weight change, and urine amount between the two groups was observed. Nevertheless, thymus weight and number of white blood cell were slightly increased in the soy-diet ($p=0.08$) compared with casein group. MRL/lpr mice treated with soy-diet had more severe proteinuria after 1-week to 8-week exposure than the control. The mean amount of 24-h protein in urine was 1261 ± 116 ng (SD) in soy-diet mice and 742 ± 35 ng (SD) in casein-diet mice during the 8-week exposure ($p=0.003$). Similarly, creatinine excretion had the pattern.

The proliferative response of splenocytes stimulated with ConA was higher in soy-diet fed mice ($p=0.04$). Whereas, in LN, the proliferative response of lymphocytes stimulated with LPS was also slightly higher in soy-diet fed mice ($p=0.07$).

After exposure to soy-diet for 16-week since 4-week old, no statistical difference of double negative (DN), CD4⁺, CD8⁺, and double positive (DP) cell in thymus were found. Survival rate are still observed.

The concentrations of isoflavones in urine were extremely high after feeding soy-diet than control group.

Discussion. Long-term soy-diet could accelerate kidney lesion in the MRL/lpr mice and increased the mortality before 22-week old. Those outcomes might be related to high isoflavone in the body after feeding soy-diet. Further studies are needed to understand the mechanisms of soy-diet effect on SLE disease in different periods.

Keyword. Soy-diet, in autoimmune MRL lpr/lpr mice, proteinuria
大豆タンパク、自己免疫、タンパク質尿症

Soy-diet accelerates proteinuria in autoimmune MRL/Mp-lpr/lpr mice.

Zhao Jian-Hong, Sun Su-Ju, Kayama Fujio

Department of Environmental Medicine, Center for Community Medicine, Jichi Medical School

O4-2 ヒトポリクローナル T 細胞株 MT-2における chrysotile-B 抵抗性亜株における IL-10産生過剰

三浦由恵¹, 高田晶子¹, 坂口治子², 畑田聡美¹, 幡山圭代¹, 兵藤文則¹, 勝山博信³, 大槻剛巳¹

1 ; 川崎医大・衛生学 2 ; 川崎医大・組織培養免疫センター 3 ; 川崎医大・公衆衛生学

【目的】当教室では珪肺症における自己免疫異常の発症機序を解析してきている。我々はヒトポリクローナル T 細胞株 MT-2において、珪酸化合物（chrysotile-B : CB）によりアポトーシスが惹起されることを報告してきた。本研究では、CB 誘導のアポトーシスに対して抵抗性を示す亜株を作成しその性質の差異をサイトカイン産生の面より検討することにより、ヒトにおける *in vitro* の実験モデルを構築することを目的とした。

【方法】MT-2細胞（MT-2Org）を10μg/ml の CB と共培養し、低濃度長期暴露を継続した上で、一定期間毎に CB に対するアポトーシスの割合を TUNEL 法によりモニターし、抵抗性を検討した。MT-2Org と 8 ヶ月以上の培養によりアポトーシス誘導に抵抗性を示した亜株（MT-2Rst）の培養上清中に放出されるサイトカインは、Human Th1/Th2Cytokine Cytometric Bead Array Kit を用いて FACS にて測定した。また両株について、サイトカインシグナルに関連するタンパク質の発現をウエスタンブロット法にて検討した。

【結果・考察】MT-2Org では CB 濃度依存的に細胞増殖の抑制がみられ、それはアポトーシスによるものであった。MT-2Rst では、CB 添加 8 ヶ月後にはアポトーシスの出現頻度が非常に低くなった。これら両株の培養上清中に放出されたサイトカイン量を測定したところ、測定可能であった IFN γ , TNF α , IL-6, IL-10について、MT-2Rst における IFN γ , IL-6の産生低下と IL-10の産生増強が認められた。さらにサイトカインシグナルに関連するタンパク質を両株で検討したところ、MT-2Rst では MT-2Org に比べ STAT 3 の発現およびリン酸化が亢進していた。これらの結果より、産生過剰となった IL-10が、両細胞株の性質の差異に影響している可能性が示唆されるものの、珪酸塩に対するアポトーシス感受性の低下との直接的な関連は未だ不明であり、今後更なる検討が必要と思われる。また、珪肺症症例の免疫異常のみならず、石綿肺における悪性腫瘍発症の免疫学的側面の検討としても今後多岐に渡る視点より解析を加えていきたい。

【キーワード】ヒトポリクローナル T 細胞株・chrysotile-B・アポトーシス

human polyclonal T cell line・chrysotile-B・apoptosis

Alteration of IL-10production in chrysotile-B-resistant human polyclonal T cell line MT-2

Miura Yoshie

Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

O4-3 asbestos [chrysotile]のヒト T 細胞株 (MT-2) に対するアポトーシス誘導と長期低濃度曝露に伴うアポトーシス抵抗性獲得による変化

大槻剛巳¹, 三浦由恵¹, 坂口治子², 幡山圭代¹, 畑田聡美¹, 立川智久^{1,3}, 高田晶子¹, 勝山博信⁴, 兵藤文則¹

1 ; 川崎医科大学衛生学 2 ; 川崎医科大学組織培養免疫センター

3 ; 川崎医療短期大学医用工学科第 3 学年 4 ; 川崎医科大学公衆衛生学

【目的】珪肺症に合併する自己免疫疾患, 石綿肺症に合併する肺癌や悪性中皮腫の病態生理の検討にあたって, 珪酸や珪酸塩の免疫担当細胞への影響を検討してきている。ヒトポリクローナル T 細胞株である MT-2 を用いて, 珪酸塩である asbestos (chrysotile-B [CB] もしくは chrysotile-A [CA]) のアポトーシス誘導の詳細の検討を行い, また, CB 長期低濃度曝露によりアポトーシス抵抗性を獲得した亜株における性質の変化を検討した。

【方法と結果】MT-2 細胞に対する CA の影響は, 増殖曲線 (抑制度), TUNEL 法・活性化 caspase 3 の検出 (アポトーシス検出), 並びに, スーパーオキシドの検出と抗酸化剤の影響 (活性酸素の関与の検討) で解析し, 珪酸塩誘導のリンパ球のアポトーシスには ROS (reactive oxygen species) の関与が重要であることが想定された。また, 同様にアポトーシスを惹起する CB を比較的低濃度で長期 (1 年以上) 曝露されるとアポトーシス抵抗性を示すようになった亜株を得ることが可能であった。この亜株を親株と比較すると, サイトカイン産生の面では幾つかの興味深い差異が認められたが, アポトーシス関連遺伝子の発現は全般的に大きな変化がなかった。

【考察】珪酸や珪酸塩の T 細胞への影響を観察する中で, asbestos の場合には, 含有される金属の中でも Fe の作用は無視できない。Amosite: $(\text{Mg,Fe})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ であったり, crocidolite: $\text{Na}_2\text{Fe}_{32}+\text{Fe}_{32}+\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ などである。今回使用した chrysotile は $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ の化学組成式であり Fe 自体の影響は乏しいと思われるが (化学組成として Fe_2O_3 : 0.44%, FeO : 0.28% である), 繊維状物質であり, 珪酸の結晶性物質とはリンパ球への影響も異なるように思われる。今回, アポトーシス誘導に ROS の関与が示されたことから, 今後, 刺激の誘導にあたる接着因子や受容体群の解析が必要になってくるであろうと共に, 吸着剤の効果の検討も必要であろう。また, 抵抗性株のサイトカインの変化では, IL-10 の過剰産生に着目してそのシグナル伝達への影響を観察している。

【キーワード】珪酸塩・アポトーシス・T 細胞 silicate・apoptosis・T cell

Apoptosis-inducing effect of asbestos (chrysotile) on human T cell line (MT-2) and cellular biological changes in sub-line of MT-2, which acquired resistance to chrysotile-induced apoptosis by long-term and low-dose exposure to chrysotile

Takemi Ostuki

Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

05-1 輸入木材ホワイトアッシュによる職業性喘息の一例

須藤守夫¹⁾、○小林 仁²⁾

1) 須藤内科クリニック 2) 岩手医科大学第三内科

近年、輸入木材ホワイトアッシュは建具や家具によく使われている。ホワイトアッシュはトネリコ類モクセイ科の中ないし大型の樹木である。我々は大工にみられたホワイトアッシュによる職業性喘息の1例を経験したので報告する。

〔症例〕 44才 男性

〔既往歴〕 アレルギー性鼻炎

〔家族歴〕 特記事項なし

〔職業歴〕 15歳より大工（一人親方として建設業者と契約）

〔現病歴〕 2002年春より建材にホワイトアッシュを使いだした。2003年12月より喘息発作が出現した。ホワイトアッシュを加工した日、加工後、また帰宅後に発作があった。2004年3月9日当院を受診した。

〔データ〕 初診時検査 末梢血白血球5500/ μ l、好酸球24%、IgE(RIST)281IU/ml, RASTscore スギ3、ブタクサ2。プリックテスト (Tree Mix (ホワイトアッシュ, ほか5種) 陽性、ホワイトアッシュ陽性)。ホワイトアッシュ加工作業前後の肺機能: 5月12日努力性肺活量2.55から1.55 L (39%低下)、ピークフロー値 (PFR) 395から202 L/sec . (49%低下), 5月13日 PFR306から223さらに137、5月14日 PFR316から170 L/sec と低下。

〔経過〕 一人親方のため転職、配置転換は不可能なため、花粉用マスクを使用し有用であった。治療には吸入ステロイド、モンテルカスト、ツロブテロールテープを投与し落ち着いている。

〔考察〕 本例はホワイトアッシュによる職業性喘息と診断した。本邦における初めての症例である。ホワイトアッシュの建材、家具が増加し、今後ホワイトアッシュによる職業性喘息患者が増加する可能性があり、警鐘する必要がある。

A case of occupational asthma due to import wood white ash.

Hitoshi Kobayashi

The Third of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

05-2 職業性犬アレルギー

宇佐神 篤

うさみクリニック、東海花粉症研究所

症 例：U-0546 20才 女性 動物看護助手（テクニシャン）

既往歴：13才頃アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎症状が通年性、3～5月増悪型で発病した。

家族歴：アレルギー素因濃厚 職業歴：18才で動物病院にテクニシャンとして就職した。

現病歴：動物病院に勤務してから1ヶ月後から患犬を看護すると皮膚、鼻炎、結膜炎症状が出現または増悪することに気づいた。

検査結果：鼻鏡検査、鼻汁好酸球検査、末梢血好酸球増多とも陽性で、HD、ダニ、スギ花粉、イヌ皮屑共にIgE抗体陽性、イヌ皮屑には鼻誘発テストも陽性であった。

経 過：仕事が多忙のため、年に1～2度の通院で、そのつど抗アレルギー薬、局所ステロイド薬を処方した。その後退職し、動物看護とは関係のない職を求職中である。

まとめ：同様の例はさらに1例あり、犬アレルギーは動物病院勤務者では注意すべき職業アレルギーと考える。

キーワード：イヌ皮屑、職業アレルギー、アレルギー性鼻炎

dog dander, occupational allergy, allergic rhinitis

05-3 職業アレルギーにおける鼻炎、喘息の展開

宇佐神 篤

うさみクリニック、東海花粉症研究所

目 的：職業アレルギー例でアレルギー性鼻炎と喘息の発病順を知ることにより、職業性気道アレルギーの治療に役立てる。

対象と方法：自験の職業アレルギー中、発病順について何らかの記載がある例を対象とし、鼻炎症状、喘息症状の発病順を調べた。また、第1回～第12回職業アレルギー研究会における症例報告から、鼻炎と喘息の発病順について何らかの記載のある例を調べた。

結 果：自験例中発病順について何らかの記載のある例は12例みつけた。このうち、鼻炎⇒喘息例は4例、鼻炎⇒喘息らしい例は3例、両者が同時または同じ頃発病の例が2例、発病順不明が3例であった。喘息が先発したことが明らかな例は無かった。文献上では、鼻炎⇒喘息は21例（77.8%）、喘息⇒鼻炎は6例（22.2%）であった。

考 察：自験例、文献検索上ともに鼻炎⇒喘息例が多くを占めることは、気道アレルギー一般の発病順序とは異なり、職業性アレルギーの特徴といえそうである。また、鼻炎から喘息へと進展する例が圧倒的に多いということは、職業アレルギー例では鼻炎発病の段階で適切な対策を自己管理、医療管理の面で施すことが、喘息発病の遅延または阻止に貢献し得ることを示唆すると考える。

参考文献：第1回～第12回職業アレルギー研究会二次抄録

キーワード：職業アレルギー、アレルギー性鼻炎、喘息
occupational allergy, allergic rhinitis, asthma

O6-1 皮膚感作性試験法 LLNA-DA による イソシアネート化合物およびエポキシ化合物の評価

出原賢治

ダイセル化学工業株式会社

【目的】

イソシアネート化合物は気道感作性を有し、喘息等の呼吸器疾患の原因物質となることが知られている。一方エポキシ化合物は、その多くが遅延型の接触皮膚感作を引き起こす事が知られている。これらの化学物質の感作性ポテンシャルを把握する事は、産業衛生上極めて重要である。我々は、皮膚感作性試験法である局所リンパ節アッセイ（LLNA）の簡便な改変法として LLNA-DA 法を独自に開発した。LLNA-DA は、化学物質の感作性ポテンシャルを定量的に評価することが可能である。今回、イソシアネート化合物約10種およびエポキシ化合物約20種について LLNA-DA による感作性評価を行い、感作性強度の比較を試みた。

【方法】

LLNA-DA は以下の手法で行う。CBA/JN マウス（♀）の両耳介背面より被験物質溶液を経皮曝露させる（Day 1、2、3、7 の計4回、1回の投与につき25 μ L/ear）。Day 8 に耳下リンパ節を摘出し、その増殖活性を、含有する ATP 量を指標として測定する。

被験物質溶液の濃度は0.1%、15%、35%とし、各濃度における ATP 量の溶媒投与群に対する比（SI 値）を求めた（SI 値=Sample/Vehicle control）。より低濃度で一定の SI 値に達する化学物質は、感作性ポテンシャルがより高いと判断できる。また、同一濃度で比較した場合、より高い SI 値を与える物質は、感作性ポテンシャルがより高いと判断できる。

【結果】

イソシアネート化合物として、TDI、MDI、HDI をはじめとするジイソシアネート 6 物質と、モノイソシアネート 6 物質を評価した。その殆どが0.1%濃度で明確なリンパ節増殖活性を示し、15%以上の濃度では毒性により死亡する例もあった。0.1%での SI 値を比較したところ、HDI が13.6と最も高く、TDI は5.5、MDI は2.5であった。

エポキシ化合物では、15%濃度で SI 値が3を超えるものが12物質であった。皮膚感作性が良く知られているビスフェノール A 型ジグリシジルエーテル（DGEBA）の SI 値は8.3であった。15%濃度において最高で SI=16.2を示すものがある一方、リンパ節増殖活性を示さない物質も幾つか確認された。

【考察】

イソシアネート化合物、エポキシ化合物、それぞれの化学物質群内における感作性ポテンシャルの定量的な比較が可能である。ポテンシャルの差異は個々の化合物の構造による影響と思われる。化学物質群としてはイソシアネートの方がより感作性ポテンシャルが高い傾向が示された。LLNA-DA による感作性ポテンシャルの評価は、TDI や DGEBA など既知の感作性物質の値との定量的な比較が可能であるので、新規化学物質のリスク評価および安全管理の面で有用である。

【参考文献】

Vanoirbeek, J. A. J., *et al.*, *Toxicol. Sci.* (2003) 76, 338-346.

Basketter, D. A., *et al.*, *Contact Dermatitis* (2000) 42, 344-348.

【キーワード】(和・英3語ずつ)

皮膚感作性、イソシアネート、エポキシ化合物

Skin sensitization, Isocyanate, Epoxy compound

Assessment of the skin sensitization potential of isocyanates and epoxy compounds using the modified non-RI local lymph node assay.

Idehara K.

Daicel Chemical Industries, LTD.

O6-2 TDI 曝露による喘息ラットの気道における炎症及び免疫状況の分析

鄭 奎城、クアメ クアジュ、有泉 誠

琉球大学医学部医学科環境生態医学分野

【目的】 To investigate the inflammatory and immunological events in the airway induced by a short period of repeated exposure to toluene diisocyanate (TDI), an animal model which resembled an industrial field exposure was established.

【方法】 After Wister rats were exposed whole-bodyly to 0.38 or 1.2 ppm for 4 h per day for 5 consecutive days, the airway symptoms were observed, bronchoalveolar lavage (BAL) was performed, the BAL cellular contents were analyzed, cytokine productions from BAL were determined, and lung histological changes were examined.

【結果】 The results showed that exposure to both concentrations of TDI vapor resulted in airway hypersensitivity symptoms similar to asthma. BAL cellular analysis and lung morphological examination revealed that inflammatory response characterized with marked eosinophil infiltration occurred in central airways and peripheral airways as well. Cytokine assay demonstrated that IL-4 was significantly produced in the airways of TDI-exposed rats.

【考察】 These findings indicated that this animal model may provide an opportunity to explore the mechanism underlying TDI-induced occupational asthma, and a short period of exposure to TDI may cause respiratory hypersensitivity in which airway inflammation represented by eosinophil infiltration and Th2 cytokines may play an important role in airway hypersensitivity.

【キーワード】 (和・英3語づつ)

TDI, 好酸球、サイトカイン、

TDI, Eosinophils, Cytokines

Airway Inflammatory and Immunological Events in a Rat Model Exposed to Toluene Diisocyanate

Kui-Cheng Zheng

Department of Environmental and Preventive Medicine,

School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan

O6-3 イソシアネート類感作マウスにおける短期絶食によるアレルギー反応の抑制

西尾信宏, 甲田勝康, 河野比良夫

関西医科大学 衛生学教室

【目的】

TDIをはじめとするイソシアネート類によりおこる感作には、呼吸器系感作と皮膚感作があり、そのいずれもが著明に起こる点が他の職業性アレルギー惹起物質と比較した際のイソシアネート類の特徴である。我々はイソシアネート類により惹起された呼吸器障害のメカニズムを研究するために、接触性皮膚炎モデルマウスを作成し、TDI、HDIの塗布により皮膚肥厚および軽度の交叉反応性がみられること、およびTDI感作マウスにおいて皮膚および呼吸器系ともヒトのアレルギー性炎症像と共通した病理所見がみられること、また炎症細胞においてはIL-4産生能が亢進していることを報告してきた。一方動物実験において栄養不良を伴わない程度の食事制限が寿命延長効果を持つこと、生体内の内分泌、代謝、免疫系に種々の変化をもたらし自己免疫疾患や薬剤誘発による炎症モデルにおいて抑制的に作用することが報告されている。中村はDNFB感作マウスにおいて誘発後の24時間絶食が接触性皮膚炎を抑制することを報告している。イソシアネート類により接触性皮膚炎を感作誘発させたマウスにおいて、誘発後短期間絶食を行い、その炎症抑制効果を検討したので報告する。

【方法】

1) BALB/c系マウス(8週齢)を2群に分けて別々のゲージで飼育し、それぞれにイソシアネート類(TDIまたはMDI)を剃毛した背部に塗布することにより感作し、4日後に耳朶に塗布して反応を誘発した。2) 塗布後1群は餌を自由摂取(ad libitium, AL)させ、他の1群は絶食(食餌量0)とした。餌は維持食を使用し、水は自由に摂取させた。感作後24時間で両群の耳朶の厚さを測定し、Ear swelling rate (ESR)を計算した。ESRは誘発前の耳朶の厚さと誘発後の耳朶の厚さの違いからその増加率を求めるものである。

【結果】

TDI感作誘発マウス、MDI感作誘発マウスとも誘発後24時間の絶食群が自由摂取群に比較してESRが低く、誘発後絶食が接触性皮膚炎に対して抑制効果を示した。

【考察】

ヒトにおいても重篤な免疫性疾患患者の食餌制限または短期絶食の導入が検討されている。またこれらのアレルギー性炎症の抑制には酸化ストレスの軽減や副腎皮質ホルモンの増減が関与している可能性がある。

【参考文献】

Nakamura H et al. Suppressive effects on delayed type hypersensitivity by fasting and dietary restriction in ICR mice. Toxicology Letters 146259-2672004

【キーワード】

イソシアネート、短期絶食、アレルギー
isocyanate, fasting, hypersensitivity

Hypersensitivity of mice induced by diisocyanate-Suppressive effects by fasting-

Nobuhiro Nishio

Department of Hygiene, Kansai medical University

07-1 トンネル工事従事者に生じたイソシアネート誘発性喘息の1例

津島健司、神田慎太郎、角田美佳子、伊東理子、吉川純子、田名部毅、安尾将法、
吉池文明、岡田光代、漆畑一寿、花岡正幸、小泉知展、藤本圭作、久保恵嗣
信州大学医学部内科学第一講座

【症例】 54歳 男性

【主訴】 労作時息切れ

【既往歴】 高血圧症 内服加療中、慢性C型肝炎

【喫煙歴】 20-53歳まで60本/日

【家族歴】 特記すべきことなし

【職業歴】 1972年からトンネル工事従事

【現病歴】 2003年7月トンネル内での就労中に咳嗽、呼吸困難を自覚し、近医を受診したところ気管支喘息と診断され吸入ステロイド薬、気管支拡張薬を処方された。以降も、トンネル内での就労中に息苦しさを自覚することはあったが増悪はなかった。2004年3月トンネル内での作業中に今までにない呼吸困難、喘鳴、チアノーゼを認め、救急搬送され、気管支喘息として加療を受け改善した。その後本人の希望もあり、喘息の原因精査目的に当院へ紹介入院となった。

【データ】

【現症】 身長169cm、体重90kg、脈拍72/min、整血圧149/88mmHg。体温35.9度。貧血、黄疸はなし。チアノーゼなし。ばち指なし。表在リンパ節を触知せず。甲状腺腫大なし。心音、呼吸音に異常なし。腹部に異常なし。下腿に浮腫はなし。神経学的所見に異常なし。

【血液検査】 WBC5680 (Neu33.3, Lym50.5, Eos7.2%), CRP0.05, ESR 2 mm, BUN11, Cr0.78, AST105, ALT150, LDH215, ALP565, GTP225, CK166, IgE789

動脈血ガス分析 (室内気) pH7.419, pCO₂ 40.2, pO₂ 70.2, HCO₃⁻25.5

RAST ラテックス0.97(+), TDI18.8(+), MDI>100(+), HDI44.4(+)

【経過】 患者の問診から職業誘発性喘息が考えられ、トンネル工事に使用する有機溶剤を調べたところMDIを含むものがあり、RASTの結果から考え、イソシアネート誘発性喘息がうたがわれた。患者の同意の下、吸入誘発試験を施行し、スーパーSRFの吸入10分後に約800ml FEV₁の低下を認め、診断確定とした。

【まとめ】 問診、RAST、吸入誘発試験からトンネル硬化剤であるスーパーSRFによる喘息発作と診断しえた1例を報告した。

【キーワード】 (和・英3語ずつ)

イソシアネート、気管支喘息、吸入誘発試験

Isocyanate, bronchial asthma, provocation test

A case of tunneling worker with isocyanate induced asthma

Kenji Tsushima, MD, PhD

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

07-2 エポキシ樹脂による職業性アレルギー性皮膚炎の3例

原 一郎¹, 三家 薫²

1 大阪産業保健推進センター、 2 関西医科大学皮膚科・みつや皮膚科

約20年前の未発表例と、最近経験の2例を報告する。

症例1：18歳，男性，建築物の補強工事例

1982年4月，煉瓦造りの旧兵器倉庫を美術館に転用のため，煉瓦壁に穴をあけて，ステンレス棒とエポキシ系接着剤（主剤：ビスA型液状エポキシ樹脂，硬化剤：ポリアミドアミン，変性脂肪族ポリアミン）を注入して補強する工事に，高校卒業直後の新人が，衛生上の注意をほとんどされないままに従事した．約2週間後から手腕，顔，首に激しい皮膚炎を生じた．労災補償を受けたが，転職した．

症例2：58歳，男性，新築建物地下室の床の塗装作業例

1998年に大阪の新築建物の地下室の床の塗装のために，変性エポキシ樹脂（ビスフェノールA型）と硬化剤（変性脂肪族ポリアミン）の混合作業に従事した後，顔面，両手に皮膚炎を生じた．パッチテストにより使用樹脂・硬化剤に陽性反応を示した．一人親方であったが，本作業従事前特別加入していたので，労災補償を受けた．

症例3：56歳，男性，建材等の原料の秤量・梱包作業例

化学会社で，仕上げ係から原料係に配置転換され，脂肪族アミンなど15種の原料の小分け・秤量・仕込みに従事．配転の1ヶ月後の1999年5月，顔面・頸部・手背に痒みを伴う皮膚炎が生じた．パッチテストにより，標準エポキシ樹脂(+)，使用のHY960・HN5500に陽性反応を示した．配置転換．

考察：近年は，MSDS（化学物質等安全データシート）の普及に伴って，原因物質の把握・パッチテストの実施が容易になってきた．臨床医と産業衛生関係者の協力によって，病因の把握による確定診断・的確な治療とともに，労災補償，予防対策の推進にも役立ち得ることを示した．

（ご指導を頂いた関西医大皮膚科 堀尾 武教授に，厚く感謝する．）

キーワード 和：エポキシ樹脂，職業性アレルギー，皮膚炎症例

英：Epoxy resin, Occupational allergy, Dermatitis case

Three cases of occupational allergic dermatitis due to epoxy resin

Osaka Occupational Health Promotional Center

07-3 職業アレルギーを惹起する職場における アレルギー免疫学的管理の重要性

中村 晋

前大分大学

生活環境内に存在する異物が生体に与える障害を考えると、①粉塵の蓄積による塵肺症、②細胞中毒を惹起する有機溶剤・重金属中毒、③病原体による障害としての感染症、④感作性物質（抗原）による感作を base とするアレルギー疾患に大別できる。

職業アレルギーは職業に関連する特定の物質が抗原となり惹起されるアレルギー疾患で、臨床アレルギー学的視点からは単一抗原によるアレルギー疾患の貴重な人体 model である。したがって本症の研究はアレルギー疾患の免疫アレルギー機序を解明し、抗原をめぐってわれわれが如何に対応すべきかの指針を得るための難型として重要な位置を占める。

本症については1926年関による米杉喘息の報告以来現在までわが国で139種のものが知られ、抗原の種類、飛散方式より、A：植物性微細粉塵によるもの、B：動物の体成分あるいは排泄物によるもの、C：花粉、孢子、菌糸によるもの、D：薬剤、化学物質粉塵によるものの4群に分類するのが好都合である。

これに対しこれまで公衆衛生～産業医学領域では産業革命以来進められた大企業・大工場中心の労働行政により主対象とされた疾患は①、②に属するもの、そして④においてもD群中の臨床アレルギー側面の比較的稀薄なものに限られ、産業医も衛生管理者もいない中小～零細企業内に多発するA, B, C群の（physical agents による）職業アレルギーについては認識が乏しく、未だに①、②の延長としてしか理解されていない。その結果“免疫毒性”なる奇異な呼び方がなされ、その延長線上の対応に止まりアレルギー学的対応はとられていない。この点が労働行政上最大の欠落部分であり、盲点といえる。

職業アレルギーの発症には従業者が職業環境（職場）内の感作性物質（抗原）に感作され、従業によるこれへの継続曝露で症状発現に至るという2段階の step がある。したがって本症においてはこれら2つの step それぞれについて忍限量、許容量が存在する筈で、この点が塵肺症等（①、②）と根本的に異なる点で、それらと同列あるいは延長線上の対応では当を得ていないのは明白である。そこで演者は allergist として報告して来た本症の知見を基に実例を挙げて純アレルギー免疫学的視点から就業時検診、定期検診、職場転換・転職、材料の変更、作業環境の整備といった新たな職場管理の方向づけが必要で、従業者の個人防禦に対しても学際的研究知見を結集再検討して職業アレルギー専用の装具の速やかな開発が重要であることを提起したい。

O8-1 トリブチルスズ曝露マウスにおける Th 1 /Th 2 バランスの検討

高橋一夫¹、岩村千秋¹、竹下芳裕¹、吉岡直也¹、池澤優子¹、池澤善郎¹

横浜市立大学大学院医学研究化環境免疫病態皮膚科学

我々はアレルギー疾患急増の理由を知りたいと考えてる。その理由がわかり対策を打てればアレルギー疾患は減り、重症な人も減ると考えられる。しかし、真の意味でその理由はわかっていない。日本人の遺伝因子はほとんど変わっていないはずなので環境要因の変化が重要と思われる。一口に環境要因といっても漠然としているので我々はここ 2, 3 年環境ホルモンのアレルギー疾患への関与を研究してきた。そこで、今回は C57BL/6、アレルギー疾患モデルマウスに対するトリブチル錫 (TBT) 曝露によるマウス免疫系への影響を検討した。

TBT を経口曝露した B 6 マウスの脾臓より細胞浮遊液を作成し FACS にて解析した。その結果、有意に NK 細胞、NKT 細胞、CD 4 +CD25+T 細胞が低下しており、明らかに自然免疫系を数のうえで抑制していた。また、脾臓細胞浮遊液を ConA 刺激した際の細胞上清中のサイトカイン産生能は IL-4 では TBT 曝露/非曝露で有意差はなかったが、IFN- γ は有意に低下していた。また、LPS 刺激後でも IFN- γ は有意に低下し、IL-12 も低下傾向にあった。従って TBT は Th 1 /Th 2 バランスを Th 2 にシフトさせている事が示唆された。

TBT の樹状細胞 (DC) への影響をみた結果、CD11c+Class II +DC の割合が有意に増加していたが、LPS 刺激では IFN- γ 産生は有意に低下し、IL-12 産生は低下傾向がみられた。従って、活性化はうけているが機能は逆に落ちている事が示唆された。Ni などの他の金属は *in vitro* では樹状細胞を活性化することも知られている。金属間の相違なのか、*in vivo* と *in vitro* の違いによるものかは今のところ不明である。

OVA の喘息モデルでは気管支洗浄液中の IgE の有意な上昇、全細胞数における好酸球の割合が上昇する傾向が見られた。また、AD モデルマウスでは TBT 曝露により明らかな皮疹の悪化を認めた。従って、喘息モデルや AD マウスモデルで TBT が症状の増悪因子である事がわかった。

全体として完成された免疫系に対して TBT は自然免疫系を落とし、獲得免疫系を Th 2 系によりシフトさせる作用がある事がみえてきた。アレルギー疾患モデルでも、同じ事が起こるので Th 2 へのシフトに拍車がかかり症状の悪化として捉える事ができるようななると考えられる。

O8-2 極微量のヒ素によるヒト末梢血単球からマクロファージへの分化攪乱作用について

櫻井照明、小島力、富田規文、藤原祺多夫

東京薬科大学生命科学部環境衛生化学研究室

【目的】亜ヒ酸は環境汚染物質として慢性中毒の原因となる一方で、最近では白血病治療の特効薬として臨床応用が進められている。慢性ヒ素中毒を発症している患者の血中ヒ素濃度、及びヒ素治療中の白血病患者における有効血中ヒ素濃度は共に数百 nM 程度と低く、通常このレベルの亜ヒ酸には殺細胞作用は無いので、いわゆる急性毒性は発現しないとされる。しかし亜ヒ酸の殺細胞作用以外の詳細な細胞毒性については余り研究されておらず、特にヒト免疫細胞に及ぼす影響は殆ど明らかにされていない。今回我々はヒト末梢血モノサイトを GM-CSF で *in vitro* においてマクロファージに増殖分化させる実験系を用い、亜ヒ酸の未知なる免疫攪乱作用について観察したので報告する。

【方法】ヒト末梢血モノサイトは健常人の末梢血より既報に準じて分離した。亜ヒ酸、GM-CSF は市販されているものを使用した。細胞表面の抗原発現量は FACS を用いて解析した。

【結果及び考察】モノサイトを 5000U/mL の GM-CSF と共に 7 日間培養してマクロファージに増殖分化させる系に亜ヒ酸を添加したところ、亜ヒ酸はこの増殖分化を強く抑制し、 IC_{50} 値は 200nM であった。興味ある事に、50-500nM の亜ヒ酸の添加は、モノサイトのマクロファージへの増殖分化を抑制するだけでなく、細胞表面に多数の突起を持つ非付着性の異常な細胞への分化を誘導した。この異常細胞の表面抗原の発現を解析した所、樹状細胞マーカーである CD1a、CD80 などは発現しておらず、マクロファージのマーカーである CD14 及び HLA-DR を通常のマクロファージより極めて強く発現していた。我々はこの細胞をヒ素誘導性マクロファージ (arsenite induced macrophage ; As-Mp) と名付けた。モノサイトから As-DMp への分化が nM レベルの亜ヒ酸で誘導された事は非常に興味深く、現在その誘導機構と意義について解析中である。

【日本語キーワード】ヒ素、単球、マクロファージ

【英語キーワード】arsenic, monocytes, macrophages

Immunodisruptive effects of arsenic on macrophage generation from human peripheral blood monocytes
Laboratory of Environmental Chemistry, School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

O8-3 有機リン農薬 DDVP によるヒト NK 細胞内の Perforin, Granzyme A, Granulysin への影響

李卿¹、中台亜里¹、石崎正通²、森本兼囊³、Krensky AM⁴、川田智之¹

1：日医大衛生公衛、2：日医大第一病理、3：大阪大医学部環境医学、4：スタンフォード大医学部

【目的】NK、LAK 及び CTL は主に二つのメカニズムで標的細胞を傷害する。その1はこれらの細胞内顆粒中に存在する Perforin、Granzyme および Granulysin の放出による標的細胞の傷害であり (Granule exocytosis pathway)、その2は Fas ligand/Fas pathway を介した標的細胞の傷害である (apoptosis)。演者らのこれまでの研究では、有機リン農薬が Granule exocytosis pathway 及び Fas ligand/Fas pathway の両方を障害することによって NK、CTL 及び LAK 活性を顕著に抑制することを明らかにした^{1,2)}。本研究では有機リン農薬による Granule exocytosis pathway への影響の機序を詳細に解明する目的で、有機リン農薬 DDVP による NK 細胞内の Perforin, Granzyme A, Granulysin への影響を検討した。

【材料と方法】

1. 有機リン農薬：12.5～100ppm の dimethyl 2, 2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) を用いた。
2. NK 細胞：ヒト NK 細胞株 NK-92CI を用いた。
3. 測定方法：DDVP で NK-92CI を in vitro で15時間処理した後、細胞を回収した。細胞内 Perforin の測定は FITC-anti-perforin を、Granzyme A の測定は FITC-anti-granzyme A を、Granulysin の測定は rabbit anti-granulysin 及び PE-anti-rabbit IgG を、NK 細胞表面マーカーの測定は PE-anti-CD56を用いて Flow cytometry 法³⁾で行った。NK 活性の測定は chromium release assay を用いた^{1,2)}。DDVP による NK-92CI の脱顆粒はそれぞれの抗体を用いた蛍光抗体法によって観察した。

【結果】1. NK-92CI は高い NK 活性を持つが、DDVP がこの NK 活性を顕著に抑制することを確認した。

2. DDVP が顕著に NK-92CI 細胞内 Perforin、Granzyme および Granulysin の濃度及び NK-92CI の Perforin、Granzyme A および Granulysin 陽性率をそれぞれ減少させた。

3. DDVP が NK-92CI 表面マーカー CD56の発現レベルも減少させた。

4. 免疫細胞学的観察では、DDVP 処理 NK-92CI 内の Perforin、Granzyme A および Granulysin 陽性の顆粒が未処理細胞より顕著に減少した。

【考察】DDVP 処理は有意に NK-92CI 細胞内 Perforin、Granzyme および Granulysin の量を低下させたが、その機序として DDVP 処理による NK-92CI の脱顆粒が考えられる。また NK-92CI 細胞内 Perforin、Granzyme および Granulysin の量の低下が DDVP による NK 活性低下に関与することが示唆された。

本研究は平成16年度科研費 (No. 15590523) の助成を受けた。

【参考文献】

1). Li, Q., Nagahara, N., Takahashi, H., Takeda, K., Okumura, K., Minami, M., 2002. Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. Toxicology 172, 181-190.

2). Li, Q., Nakadai A., Takeda, K., Kawada, T., 2004. Dimethyl 2, 2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. Toxicology (in press).

3). Li, Q., Minami, M., Hanaoka, T., Yamamura, Y., 1999. Acute immunotoxicity of p-chloronitrobenzene in mice : II. Effect of p-chloronitrobenzene on the immunophenotype of murine splenocytes determined by flow cytometry. Toxicology 137, 35-45.

【キーワード】 DDVP, Perforin, Granzyme A, Granulysin

Effect of dimethyl 2, 2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) on perforin, granzyme A and granulysin in human NK-92CI cell line

Qing Li

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

O8-4 17 β -Estradiol によるマウス接触性皮膚炎の増強作用に関する基礎的検討

坂崎文俊¹、藤井一憲¹、藤山雅弘¹、上野 仁¹、中室克彦¹

¹；摂南大学薬学部環境衛生学研究室

【目的】閉経後の女性に17 β -estradiol (E₂)を経皮投与すると接触性皮膚炎が発生する症例が報告されている。当研究室で雌性マウスの接触性皮膚炎に対する E₂の効果を検討したところ、惹起から6～30時間後の耳介の腫脹が E₂投与群において E₂非投与群に比べて増大することが認められた。また投与群の胸腺重量は非投与群の胸腺重量に比して増大した。そこで E₂による接触性皮膚炎の増強作用に関する詳細な知見を得るために、種々の条件により検討を加えた。

【方法】3週齢の雌性 BALB/c マウスから卵巣を摘出し、3.2 μ g E₂の皮下投与を週2回、一定期間行った。その後、背部を剃毛して3%4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (OXA) 100 μ Lの塗布により感作し、1週間後、右耳介に1%OXAを15 μ L塗布して皮膚炎を惹起し、耳介の厚さを経時的に測定した。測定終了後に解剖を行って胸腺を摘出し、重量を測定した。

【結果】マウスに0～8週間 E₂を投与して接触性皮膚炎の惹起24時間後の耳介腫脹を比較したところ、腫脹の厚さは周期的に変化し、E₂によって腫脹が増強されたのは1回投与（感作時3週齢）と4週間投与（感作時7週齢）のときであった。5～6週間投与（感作時8～9週齢）においては惹起から24時間後の腫脹は増大しなかったが、6時間後における腫脹は増強した。試験終了後に胸腺を摘出して重量を比較すると、3週間投与（解剖時7週齢）までは E₂投与群の胸腺が非投与群の胸腺よりも小さく、5週間投与（解剖時9週齢）以降では逆に E₂投与群の胸腺の方が非投与群の胸腺よりも大きかった。

【考察】E₂による接触性皮膚炎の増強作用は投与期間あるいは週齢によって周期的に変化したことから、E₂の他にも接触性皮膚炎に影響を及ぼす因子が存在することが示唆された。惹起から6時間後の腫脹が E₂によって増強された結果から、半遅延型 (semi-delayed) 反応すなわち B1細胞の抗体分泌と、引き続いて起こる肥満細胞の脱顆粒が E₂によって増強されている可能性が示唆された。また、E₂による胸腺の萎縮はマウスの週齢によって異なることが示唆された。

【キーワード】17 β -エストラジオール、接触性皮膚炎、胸腺萎縮、17 β -Estradiol、Contact dermatitis、Thymus atrophy（和・英3語づつ）

Fundamental studies on effects of 17 β -estradiol on mouse contact dermatitis.

Humitoshi Sakazaki

Development of Environmental Health, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

O9-1 ミョウガ成分分析と皮膚刺激作用

Qingjun Wei¹⁾、原田幸一²⁾、魏長年¹⁾、大森昭子¹⁾、上田厚¹⁾

1；熊本大学医学薬学研究部環境保健医学分

2；熊本大学医学部保健学科

【目的】 ミョウガ栽培者にアレルギー性皮膚炎がみられている、このアレルギー性皮膚炎の本態を解明するために、ミョウガ成分の分析やミョウガ成分の皮膚刺激作用を調べた。

【方法】 ミョウガ成分の薄層クロマトグラム分析 クロロホルム：メタノール：水（=60 ml：40ml：8 ml）を展開溶媒とした。10%グルコース溶液、10%フルクトース溶液、10%サッカロース溶液をスタンダードとし、ミョウガ水抽出成分をシリカゲル薄層上で展開した。展開後、SIGMA SPRAY REAGENT ANILINE-DIPHENYLAMINE（発色剤）を噴霧し乾燥させたのち85℃で10分間焼いた。

ミョウガ成分のガスクロマトグラム分析 20ml バイアルにミョウガを2.0g 入れこれをシールしたのち、37℃に設定した加温器（COMPACT INCUBATION SCI-1 SIBATA）に入れた。つぎに、バイアル上部に気化したミョウガの臭成分の1 ml をガスタイトシリンジを用いて採取し、ガスクロストグラフ（GC-2010島津製作所）で分析をおこなった。

ミョウガ成分の抽出 ミョウガ（320g）を細切し、2 L の三角フラスコに入れた。これに水（640ml）を加え、24時間、80rpm で浸透抽出した。ガーゼで水溶液をろ過し、凍結乾燥標品を得た。凍結乾燥標品を0.9%NaC に懸濁し、ミョウガ成分の抽出原液とした

モルモットのパッチテスト 抽出原液ならびに、抽出原液の125倍、25倍、5倍希釈液を調整し、ハートレー雌性モルモットの腹部皮膚に FINN CHAMBER などを用い塗布した。24時間貼付したのちテープ類を剥離し、剥離後24時間経過したのちモルモットの腹部を観察し塗布部位の紅斑の程度により評価した。

【結果】 ミョウガ成分の薄層クロマトグラム分析の結果、類糖物質の存在がみられた。また、ガスクロマトグラフ分析により、ミョウガ成分として α -pinene、 β -pinene、limonene などが検出された。パッチテストの結果、 α -pinene、 β -pinene、limonene、そしてミョウガ成分に一次刺激作用がみられた

【考察】 ミョウガ成分である α -pinene、 β -pinene、limonene は、モルモットの腹部皮膚に一次刺激作用を示した。このことから、ミョウガ栽培者にみられる手指の皮膚炎の一部はこれらミョウガ成分の一次刺激作用が関与していると考えられた。今後は、ミョウガ栽培者の皮膚炎をアレルギー性接触皮膚炎の観点から検索するために、GMT（guinea-pig maximization test）を実施する必要がある。

【キーワード】 ミョウガ、一次刺激作用、アレルギー性接触皮膚炎、Japanese Ginger、primary irritation、allergic contact dermatitis

The analysis of Major chemical components of the Japanese ginger and their primary irritation

Qingjun Wei

Department of Environmental and Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences of Kumamoto University

09-2 3才児の食物並びに吸入アレルゲン 特異的 IgE 抗体の実態調査

○手島玲子¹, 高木加代子¹, 奥貫晴代¹, 中村亮介¹, 蜂須賀暁子¹, 澤田純一¹, 小島幸一²,
大沢基保³, 吉田貴彦⁴

1 国立医薬品食品衛生研究所、2 食品薬品安全センター、3 帝京大学薬学部、4 旭川医大

【目的】 小児での生活環境リスク評価のための免疫影響指標開発の一環として、3歳児健診において得た血清中総 IgE 値及びアレルゲン（抗原）特異的 IgE 抗体の測定を行った。総 IgE 値については、蛍光酵素免疫測定法（FEIA）で定量し、アレルゲン特異的 IgE 抗体価については、食物アレルゲン4種（卵白、牛乳、大豆、小麦）及び室内吸入アレルゲン3種（ネコ上皮、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト）に対する特異的 IgE 抗体価につき、ELISA で半定量測定を行った。室外吸入アレルゲンについては、関東地区（東久留米市、多摩市、横浜市）はスギ、旭川市はシラカバにつき、ELISA 並びに AlaSTAT で定量を行い、さらに総 IgE 抗体値との関連について検討した。

【結果】 総 IgE 抗体値を測定することができた3歳児血清は、平成13年度187検体、平成14年度204検体、平成15年度147検体であり、予備的調査を行った平成12年度74検体を合わせると総数612検体であった。これら血清につき、抗原特異的 IgE 抗体の測定も行い、これらの調査結果とアンケート結果をもとに、総 IgE 抗体価と個々の抗原別 IgE 抗体価あるいは症状との関係、地域による違い、年度による推移等を解析した。総 IgE 抗体価は全体では34.7IU/ml、関東地区で44.7IU/ml、旭川市が22.5IU/ml であり、旭川市の方が幾分低い傾向が得られた（幾何平均）。特異的 IgE 抗体陽性率は、旭川25.7%（58/226）、東久留米27.1%（54/199）、多摩38.5%（10/26）、横浜32.9%（51/155）、全体では28.5%（173/606）であり、食物アレルギー陽性者の割合は、旭川3.5%（8/226）、東久留米7.0%（14/199）、多摩15.4%（4/26）、横浜9.7%（15/155）、全体では6.8%（41/606）で、室内吸入アレルギー陽性者の割合は、旭川25.7%（58/226）、東久留米22.6%（45/199）、多摩26.9%（7/26）、横浜30.3%（47/155）、全体では25.9%（157/606）であった。また、総 IgE 値が80IU/ml 以上の群では何らかのアレルゲン特異的 IgE 抗体を有する者が67.6%（123/182）と高い値を示した一方、総 IgE 値が40IU/ml 未満の群では6.6%（21/320）であったことから、総 IgE 値はアレルギー状況のよい指標であることが確認された。食物アレルギー IgE 抗体の内訳としては、卵白5.6%、牛乳2.1%、大豆1.0%、小麦0.2%の順であった。室内吸入アレルギー IgE 抗体の内訳としては、ダニ23.2%、ハウスダスト10.6%、ネコ上皮6.0%であった。室外吸入アレルゲンでは、旭川の試料の内の高 IgE 群の50名中8名が陽性と判定され、陽性率は16.0%であった。また、精製したスギ花粉抗原を用いて関東地区全員を対象とした ELISA 法による抗原特異的 IgE 陽性者は15.6%であった。以上、食物 IgE 抗体、室内型吸入抗原に対する IgE 抗体ばかりでなく、3歳児においても室外型の吸入アレルゲンに対する IgE 抗体の産生のみられることが判明し、総 IgE 抗体価及び吸入アレルゲン特異的 IgE 抗体価が、環境リスクを評価する指標となることが示された。また、東京と旭川で、特異的 IgE 抗体陽性率には大きな違いは見られなかった。

【考察】 今回用いた総 IgE 値及びアレルゲン特異的 IgE 値測定の2つのアレルギー指標は、地域住民への環境リスク評価のための予見的アプローチ手段として、実用面において有効性が示

された。

【キーワード】IgE 抗体 (IgE antibody)、3 歳児 (children aged three years)、アレルゲン (allergen)

Survey of food-and inhaled-allergen specific IgE antibody in the sera of children aged three years

Reiko Teshima

National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

09-3 健常職域集団でのアレルギー性疾患と血清脂質値や炎症マーカーとの関連性

近藤高明¹、高木健三¹、柴田英治²

1：名古屋大学医学部保健学科 2：愛知医科大学衛生学

【目的】アレルギー性疾患罹患と血清脂質値や全身炎症マーカーとの関連性を、横断的疫学調査で明らかにする。

【方法】1997年実施の健診を受診したA県自治体とB企業職員の男性8,582人のうち、生活習慣問診、健診成績の利用、残余血清の利用に同意した40～65歳の者が7,046名おり、さらに飲酒喫煙習慣、運動習慣、BMI、白血球数、高感度CRP値が判明しており、高脂血症と糖尿病治療中の者を除外した3,420名が対象となった。問診により、何らかのアレルギー疾患を有する者は941名で、喘息、アトピー、花粉症を有する者はそれぞれ92、77、629名であった。統計解析は、各疾患を有する者とアレルギー疾患を有しない者と間で血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、白血球数、CRP値の比較を一般線形回帰モデルを適用して行い、年齢、BMI、飲酒喫煙習慣、運動習慣を補正要因とした。

【結果】喘息罹患群では有意な白血球数とCRPの増加が見られたが、血清脂質値では差が見られなかった。アトピー罹患群はいずれの項目も有意な差を示さなかった。花粉症ではHDLコレステロール値が有意に高く、白血球数は有意に低かった。

【考察】喘息罹患患者では小児でも高齢者でもHDLコレステロールが高値であるという報告がなされているが、本研究では有意な関連がなく、花粉症で有意に高値となることが明かとなった。また喘息患者では炎症反応が亢進している状態であり、花粉症では低下していることが示唆された。

【キーワード】(和・英3語づつ) アレルギー性疾患、血清脂質、炎症反応、allergic diseases, serum lipid, marker of inflammation

Association of allergic diseases with serum lipid profile and inflammatory markers among healthy workers

Kondo Takaaki

Nagoya University School of Health Sciences

O10-1 ハウスダストからの真菌 DNA 抽出法の基礎的検討

竹内保雄¹、安枝 浩¹、谷口正実¹、槇村浩一²、山口英世²、齋藤明美¹、秋山一男¹

1；国立病院機構相模原病院臨床研究センター 2；帝京大学医真菌研究センター

【背景】環境中の真菌汚染を評価の新しい手段として、環境サンプルから真菌 DNA を抽出して定量、評価する動きがある。我々はハウスダストから DNA を抽出して評価する方法を提案したい。現状では、ハウスダストからの DNA 抽出は試みられているものの詳しい検討はされておらず最適な抽出方法は未だ確立していない。一般に DNA 抽出を行う際、DNA 分解酵素の影響を最小限に抑えることが重要とされ、DNA 分解酵素を失活させるため、65度10分間以上の熱処理が必ず加えられる。しかしハウスダストからの DNA 抽出に際し、どの時点で加熱処理を行うのがよいかという検討は行われていない。

【目的】我々が開発したリアルタイム PCR を用いた真菌量の定量測定法（2004、春季アレルギー学会）を用いて、ハウスダストからの DNA 抽出法の最適化を行う。

【方法】Haugland（2002）らはガラスビーズによる粉碎後、熱処理を加えて DNA 抽出する方法を報告しているが、ガラスビーズ粉碎時から、DNA 分解酵素の影響が生じ得ると考えられるため、我々はガラスビーズ粉碎前、粉碎中、粉碎後の3パターンの熱処理を試みた。同一ハウスダスト検体10mg にガラスビーズ及び、DNA 抽出バッファー（QIAGEN）を加え、粉碎前熱処理群、粉碎後熱処理群に分け検討した。さらにガラスビーズ粉碎機でもビーズショッカー（安井機械）ではあまり発熱しないのに対し、ミニビードビーター（BIOSPEC PRODUCTS）では発熱するという違いを利用し、ミニビードビーターで処理した群を粉碎時処理群として抽出効率、再現性を検討した。なお、ミニビードビーター群もビーズショッカー群も両方とも粉碎後に熱処理を加えた。ハウスダストから抽出した DNA 中の真菌 DNA 量をリアルタイム PCR を用いて測定した。

【結果・考察】ビーズショッカーもミニビードビーターも *Aspergillus niger* の分生子で行った粉碎効率は顕微鏡による評価においてどちらもほぼ100%であった。粉碎前熱処理群は粉碎後熱処理群よりも真菌 DNA 量は有意に低く、粉碎後に熱処理を行った方が DNA の抽出効率が高いと考えられた。また、粉碎時に発熱するビードビーターで処理した群はビーズショッカーで処理した群に比し抽出された真菌 DNA 量が少なく、また再現性も低下した。以上のことからハウスダスト中の真菌 DNA を効率的に抽出するためには、試料をガラスビーズで粉碎した後に加熱処理を行うのが最適であると考えられた。

【参考文献】Haugland RA, Brinkman N, Vesper SJ. J Microbiol Methods. 2002Aug；50(3):319-23.

【キーワード】環境真菌、ハウスダスト、PCR、environmental fungi、house dust、PCR

Evaluation of DNA extraction methods from house dust for the quantitative detection of fungi using real-time PCR analysis.

Yasuo Takeuchi

Clinical research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

O10-2 シイタケ栽培業者にみられたシイタケ肺の1例

毛利孝¹⁾、吉田浩子¹⁾、伊藤晴方¹⁾、鹿内俊樹¹⁾、小林仁¹⁾、山内広平¹⁾、井上洋西¹⁾、
及川浩樹²⁾、増田友之²⁾、板倉康太郎³⁾

岩手医科大学第三内科 1)、岩手医科大学第2病理 2)、総合水沢病院内科 3)

「症例」症例は53歳女性。主訴、咳。2003年5月より咳があった。同年10月胸部X-Pでびまん性陰影を指摘され、総合水沢病院紹介され、入院となる。3年前より屋内でシイタケ栽培に従事している。「既往歴」喫煙歴はなく粉塵暴露歴もない。「データ」検査所見：WBC, 6000/mm³, eos, 2%, RBC, 4.08X10⁶/mm³, Hb, 11.6g/dl, CRP, 1.8, TP, 8.7, alb, 3.7, TTT, 15.0, ZTT, 26.9, LDH, 241, IG-E, 228, KL6, 1850, SPA, 140, SPD, 286.。肺機能検査；VC1.43l (%VC, 57%), FEV1.0l.27l, (FEV1.0%, 88.8%)。胸部CTではびまん性の粒状陰影、すりガラス陰影を認めた。経気管支肺生検の病理所見では肺泡隔壁へのリンパ球に浸潤と肉芽様組織が見られた。気管支肺胞洗浄では細胞数312X10³/ml, Ly, 52.0%, CD4/8, 0.75, HLADR⁺, 77.9%。シイタケ孢子抽出物に対する血清沈降抗体が検出された。以上よりシイタケ肺（シイタケ孢子による過敏性肺炎）と診断した。「経過」プレドニソロン30mg投与にてすみやかに症状の改善が得られた。「まとめ」近年屋内でのシイタケ栽培が行われるようになり高濃度でシイタケ孢子に暴露されるものが多くなったと考えられる。シイタケ肺の増加が懸念される。

A case of hypersensitivity pneumonitis that was present in Shiitake cultivator.

Takashi Mouri

The third department of internal medicine, school of medicine, Iwate Medical University

O10-3 *Trichoderma viride* が原因と考えられた 過敏性肺炎の一例

吉川弥須子、福島康次、石井芳樹、福田健

1；獨協医科大学呼吸器アレルギー内科

【症例】 T.M22歳男性

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし

【職業歴】 ピートモスなどを用いて肥料を作る職業に従事

【現病歴】 H16.1/20～/31発熱、咳、呼吸困難にて近医へ入院、肺炎の診断で抗生剤加療うけていた。退院後5日間職場に復帰したところ2/6に呼吸困難、食欲低下出現、抗生剤処方されるも改善なく、2/9当科紹介受診し、肺炎、急性呼吸不全にて緊急入院となる。

【データ】 WBC8,700 (band2.5 seg 72.0 eo0.0 mo8.5 lym 16.0 Alym1.5) Hb16.1 Plt34.9

GOT18 GPT15 ALP160 LDH183 腎機能電解質 n.p. KL6 703 SPD491

ACE12.7マイコプラズマ抗体価<40倍 βDG8.3カンジテック (－)

血ガス (room air) PH7.404 PCO₂ 42.0 PO₂ 49.6 HCO₃ 25.7 BE0.8 SO₂ 85.5

BF: BALF total cell 11×10⁵/ml Neu30.5 Lym50.4 Eo0.1 M 16.2 Mast cell 0.7%

TBLB 肉芽腫性炎症像、非乾酪性で巨細胞の出現あり、肉芽腫周囲の間質には高度の炎症細胞浸潤あり

呼吸機能検査: VC1.5L % VC33.7% FEV1.0 1.61L FEV1.0% - G96.12%

【経過】 職業及び繰り返す肺炎と両側全肺野にわたるび慢性すりがらす粒状影、呼吸困難、低酸素血症より過敏性肺臓炎を疑い、ステロイドパルス3日間施行した。呼吸状態胸部レントゲンの著明な改善認め3lnasal投与下 paO₂ 145.4へ改善した。入院2日目のBFでのBALF, TBLB所見より過敏性肺臓炎と診断し、後療法はPLS45mg(0.8 mg/kg) から減量し3/5軽快退院した。

【まとめ】 TBLBの組織所見より過敏性肺臓炎と診断確定した。

原因検索のため職場環境調査を行った。肥料の資材原料でHPをおこす可能性のあるものとして乾燥おから由来の糸状菌やコウモリの糞、ピートモス、フェザーミール(羽毛)等が考えられ、それらをもちかえり、各種培養し、各種抗原検査を行い、いずれも *Trichoderma viride* で陽性を示した。

【キーワード】 (和・英3語づつ) *Trichoderma viride*, 過敏性肺臓炎, 肥料

O11-1 獣医学科の学生を対象とした 室内環境アレルゲン量の調査

齊藤明美(Akemi Saito)¹, 小菅旬子², 上杉清香², 安枝 浩¹, 秋山一男¹, 後藤義孝²

1 国立病院機構相模原病院臨床研修センター, 2 宮崎大学農学部

【目的】 アレルギー疾患の原因となる室内環境アレルゲンの中で最も重要なのはダニであり、次いでネコ、イヌ、齧歯類などのペットアレルゲンがある。近年ペット飼育家庭に生まれた小児の方が、非飼育家庭の小児よりも将来的に感作される頻度、アレルギー疾患を発症する頻度が有意に低いという欧米での疫学データが報告されており、室内環境中のアレルゲン量、すなわち曝露量と感作、発症の関係については様々な議論がされている。そこで今回我々は、動物との関わりが密であり、飼育率が著しく高い集団を対象にして、室内環境アレルゲン量の調査を実施した。

【方法】 対象は宮崎大学獣医学科の学生と教師の25例（M群）である。各家庭の掃除機から回収したゴミの紙パック（室内塵）、ハンディタイプの掃除機で寝具から採集したゴミの紙パック（寝具塵）中のダニアレルゲン(Der1)、ペットアレルゲンとしてネコ(Fel d1)、イヌ(Can f1)と近年アレルギー疾患との関係が示唆されているエンドトキシン量をELISA法により測定した。また気管支喘息(BA)群、アトピー性皮膚炎(AD)群を対象として調査した結果と比較検討した。

【結果】 我々が2002年に全国の国立療養所・国立病院に通院している気管支喘息患者を対象とした調査では、約30%の家庭でイヌまたはネコを飼育しているのに対し、M群は学校において動物と接触するだけでなく、その約70%が自宅でもイヌまたはネコを飼育していた。M群とBA群の飼育家庭において室内塵、寝具塵中のDer1量には差が認められなかったが、Fel d1、Can f1量は、BA群よりもM群においていずれも有意に高値であった。また非飼育家庭においてもFel d1、Can f1量は、BA群よりもM群において有意に高値であり、特にFel d1量はBA群の約20倍であった。

【考察】 M群のペット飼育・非飼育にかかわらず半数以上のかたが鼻炎など、何らかのアレルギー症状があると答えており、ペットアレルゲンへの暴露による感作が示唆された。職業アレルギーという点からも何らかの対策が必要と思われる。

(キーワード) 獣医学科, ペットアレルギー, 室内アレルゲン

(英名キーワード) Department of Veterinary Medicine, Pet allergy, Indoor allergen

Indoor allergen survey in the houses of student in the veterinary medicine

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami Hospital
National Hospital

O11-2 医師の職業性アレルギーについての 福井大学医学部コホートスタディ

加藤幸宣、金崎愛、栗田みどり、呉林秀崇、小林祐介、槇尾智、
山田文、長澤澄雄、菅沼成文、佐藤一博、日下幸則

福井大学医学部医学科環境保健学

- 【目的】 医学生時代の調査（ベースライン）を基に、医師になってからの職業性アレルギー（皮膚、鼻、目、呼吸器）の発生率を調べ、その関連要因（原因物質を含む）を抽出する。
- 【方法】 福井大学在学時（４年次）に、ベースラインとして総計484人を対象に、アレルギーに関する既往歴、家族歴、症状ならびにライフスタイル、環境因子を調べた。その他に、ダニ、スギに対する血清抗体、金属、ホルマリンに対するパッチテストを行った。この人達の卒業後１年目～９年目に、自記式質問票を用いて追跡調査を行った。質問票では、目、皮膚、鼻、呼吸器のアレルギー様症状、仕事内容との関連性の有無、仕事において曝露する物質などを尋ねた。
- 【結果】 262名（54.7%）からの返答があった。約10%内外の職業関連のアレルギー様症状が新規にみられた。少なくとも数例の典型的な症例が抽出された。さらなる解析は現在進行中である。
- 【考察】 医師の職業性アレルギーは実在するといえる。ラテックスの手術用手袋、洗剤、動物実験の毛などが要因として指摘された。それらアレルギーを生じさせる要因の確認、頻度・関連などをさらに解析を通して、医師の職業性アレルギーに対し、必要な対策を考察する。
- 【キーワード】
医師、職業性アレルギー、手術用手袋

O11-3 自然飛散状態におけるスギ花粉症の病態

加藤昌志¹、荻野景規¹、神林康弘¹

¹；金沢大学医学系研究科環境生態医学

【目的】我々は、自然飛散状態におけるスギ花粉症の病態に好酸球顆粒蛋白(ECP、MBP)、可溶性接着分子（可溶性 ICAM-1、VCAM-1、I-セレクトリン等）やサイトカイン（IL-4等）が関与している可能性を示してきた。今回我々はスギ花粉症の病態におけるの TNF および可溶性 TNF レセプター（sTNFR）の作用を調べた。

【方法】スギ花粉症患者（n=12）と健常者（n=10）において、自覚症状、血清および鼻腔洗浄液中の TNF、sTNFR 1、sTNFR 2 のレベルを測定し、比較した。

【結果】血清および鼻腔洗浄液中の TNF、sTNFR 1、sTNFR 2 のレベルは、花粉飛散期と非飛散期の間で、変化がみられた。

【考察】TNF、sTNFR 1 および sTNFR 2 が、花粉症の病態に関与している可能性が推測された。

【キーワード】スギ花粉症、自然飛散、病態、allergic rhinitis、TNF、TNF receptor

Pathogenesis of seasonal allergic rhinitis under natural allergen provocation

Department of Environmental and Preventive Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University

O12-1 栃木県タクシードライバーにおける アレルギー性鼻炎の疫学

蒲 伸泰

1；獨協医科大学 2；耳鼻咽喉科気管食道科

【目的】 近年、アレルギー性鼻炎の有症率は増加傾向を示している。今回我々は職場環境に注目しタクシードライバーにおける有症率について調査を行った。

【方法】 栃木県タクシー連盟加盟のタクシードライバー2,000名に対して連盟を通じたアンケート調査を行った。

【結果】 有効回答数は926名。男女比は12対1。平均年齢は53.2歳であった。栃木県の一般市民を対象にした同様のアンケートと比較して、高い有症率であった。

【考察】 アレルギー性鼻炎の有症率に、職場環境がなんらかの影響を与えている事が推測された。

【参考文献】

【キーワード】 タクシードライバー アレルギー性鼻炎 アンケート調査
Taxi Driver. Allergic rhinitis. Questionnaire.

Epidemiology of the allergic rhinitis in Taxi Driver

Nobuyasu Gama

Dokkyo University school of Medicine. Otolaryngology

O12-2 群馬県1市1村中年住民の花粉症の疫学 ——ライフスタイルを中心に

橋本由利子¹、鈴木庄亮²、小山 洋³、笹澤吉明³

1；東京福祉大学 2；群馬産業保健推進センター 3；群馬大学

【目的】花粉症発症には花粉の存在の他にいろいろな要因が複雑に関わっていると考えられているがその詳細についてはいまだ十分明らかにされてはいない。この研究では群馬県の1市と1村とについて花粉症の発症に関係していると思われる生活要因を検討した。

【方法】2000年に群馬県内1市1村の47歳から77歳までの男女10,898名を対象として健康やライフスタイルに関する自記式質問紙調査を行った（下記参考文献1参照）。その結果の中で花粉症の有無と健康状態、生活習慣、日頃の活動などを比較検討した。有効回答者は9,041名（83.0%）であった。

【結果】花粉症になったことがある人の割合は全回答者の17%であった。花粉症になったことがある人となない人とを比較すると、村に在住している人より市に在住している人の方が、男性より女性の方が、70代より40代の人の方が多かった。健康状態との関連では高脂血症、喘息、腰痛、うつ病になったことがある人に多かった。生活習慣との関連では、タバコを吸わない人、睡眠時間の少ない人に多く、日頃の活動との関連では庭仕事や畑仕事を行わない人、芝居や買い物に良く出かける人に多かった。また、農林業の人よりサラリーマンに多く、仕事にストレスを感じている人ほど、収入の多い人ほど多かった。食生活との関連では甘いものを良く食べると答えた人に多かった。脂肪分の多い食事を好んで食べると答えた人に多いということとはなかったが、30代のころパンや牛乳をよく摂取していた人に花粉症になったことのある人が多かった。花粉症になったことはあるが、この1年間症状がない人の割合は、年齢があがるにつれて多くなった。

【考察】花粉症は年々患者が増加しているといわれているが、その原因としては花粉の増加のほかいろいろな要因が関係していると考えられる。今回の調査結果で花粉の量が多いと思われる村部より都市部のほうが花粉症にかかった人が多いことから、まず大気汚染との関連が考えられる。また、花粉に暴露される機会や量が多いと思われる農林業の人よりサラリーマンのほうが多い、仕事にストレスを感じている人のほうが多いという点からライフスタイルとの関連も大きいと思われる。また、若いころからパンや牛乳をよく摂取している人に多いことから、食生活の欧米化がアレルギー体質を強め、それが花粉症にかかる人を多くしているということも考えられる。今後、さらにこれらの可能性を実証する研究が望まれる。

【謝辞】この研究を支援してくださったnpo国際エコヘルス研究会に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) 鈴木庄亮：老人のQOLを規定する心理社会要因の日米比較（科研費番号国11694243）。群馬大学医学部、2001。
- 2) 遠藤朝彦：大気汚染と花粉症。アレルギー科；2004。p21-28。
- 3) 岡本美孝：花粉症はなぜ増えているのか。からだの科学；2004。p28-31。

【キーワード】花粉症、疫学、ライフスタイル、
pollinosis、epidemiology、lifestyle

Epidemiology of pollinosis in middle aged population of a village and a city in Gunma, Japan, related to their lifestyle factors

Yuriko Hashimoto

Tokyo University of Social Welfare

O12-3 1 シックハウス症候群の診断における 神経眼科学的検査とアトピー性皮膚炎患者群との比較

松井孝子¹、川上 智史²、坂部 貢^{1,2}、吉田 貴彦³

1；北里研究所病院・臨床環境医学センター 2；北里大学大学院医療系研究科、

3；旭川医科大学医学部健康科学講座

【目的】室内空気汚染により発症するシックハウス症候群では滑動性追従運動障害、コントラスト感度の低下、自律神経の不安定性の存在が、他覚的検査として診断上有用であることは知られている。今回、アレルギー疾患の代表としてアトピー性皮膚炎の患者群とシックハウス症候群で検査結果を比較し、室内空気汚染による健康障害を神経眼科学的検査により評価した。

【対象・方法】当院臨床環境医学センターを受診し、シックハウス症候群（男性11名、女性18名、平均39.8才）、成人型アトピー性皮膚炎（男性4名、女性7名、平均29.2才）の診断を受けた40名。検査項目は眼球運動検査（以下 EOG）、視空間周波数特性検査（以下 MTF）、瞳孔反応検査（以下 IRIS）である。

【結果】EOG は滑動性追従運動時に見られる saccade 成分の割合は通常25%未満が正常であるのに対し、シックハウス症候群は水平時 $41.6 \pm 23.5\%$ 、垂直時 $58.0 \pm 27.0\%$ 、アトピー性皮膚炎群では水平時 $18.0 \pm 14.4\%$ 、垂直時 $31.9 \pm 22.0\%$ であった。MTF はシックハウス症候群で平均測定値が高周波域で低下したが、アトピー性皮膚炎群では正常範囲内であった。瞳孔反応検査では刺激前瞳孔面積がシックハウス症候群で $33.3 \pm 9.76\text{mm}^2$ 、アトピー性皮膚炎群では $40.2 \pm 7.2\text{mm}^2$ であったが両群とも縮瞳率が40%以上あり、十分な縮瞳を呈していた。

【考察】アレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎が、今回の結果から単なるアレルギー性皮膚疾患として捉えるだけでなく、神経系をも含めた全身性疾患という見地から解釈する必要性のあることがわかった。またシックハウス症候群においても、検査結果から過去の報告と同様に中枢神経系の機能異常を反映する結果であり、室内空気汚染が中枢神経系に及ぼす影響が示された。

【キーワード】シックハウス症候群 sick house (building) syndrome

アトピー性皮膚炎 atopic dermatitis

神経眼科的解析 neuro-ophthalmological analysis

Clinical Study on Sick House Syndrome and Atopic Dermatitis, with Special Reference to Neuro-Ophthalmological Analysis

Takako MATSUI

Environmental Medical Center, Kitasato Institute Hospital

日本職業・環境アレルギー学会
特設委員会

中間報告

「職業性アレルギー疾患の予防のガイドライン（案）」
「GHS 準拠の感作性化学物質リスト（案）」
作成

特設委員会 中間報告

「職業性アレルギー疾患の予防のガイドライン（案）」作成

メンバー：

- ・委員長 日下幸則（福井大医）気管支喘息・その他担当
- ・顧問 牧野壮平（獨協医大）職業性呼吸器疾患全般担当
- ・委員 土橋邦生（群大医）過敏性肺臓炎担当
早川律子（名大医）接触皮膚炎担当
藤枝重治（福井大医）アレルギー性鼻炎担当
鹿庭正昭（国立医薬品衛生研究所）感作性化学物質リスト全般担当
佐藤一博（福井大医）気管支喘息担当

趣旨

世界中には2,000万種以上の化学物質が存在し、国際化によって多くの化学物質が世界中で移送・取引されていることを考えれば、化学物質の適切な取扱・管理に必要となる危険性・有害性（発がん性、急性毒性、慢性毒性、感作性、生殖毒性など）の記述やラベル表示のための、危険性・有害性に基づいて化学物質を分類するための国際的に統一された基準が求められている。1992年に国連環境開発会議において、危険性・有害性の分類・表示のための国際調和システム（globally harmonized hazard classification and compatible labeling system；GHS）を作成することが行動計画に採択され、OECD（経済協力開発機構）が担当し、昨年2003年7月国際連合から勧告出版された¹⁾。これに準拠して、感作性化学物質のリストを作成すること、さらにはその予防のガイドラインを作ることが我々科学者に求められている。

活動経過

日本職業環境アレルギー学会では、中澤次夫理事長から「職業性アレルギー疾患の予防のガイドライン作成」特設委員会が2003年9月に認められた。2004年5月12日（水）第16回日本アレルギー学会春季臨床大会（群馬県前橋市）期間中にメンバーが集まり、特設委員会の最初の仕事として「GHS 準拠の感作性化学物質リスト作り」の打ち合わせ会を行った。

ここで、GHS 文書は勿論のこととして、米国の ACGIH²⁾、AAAI³⁾・ドイツの MAK⁴⁾、接触抗原リスト⁵⁾・EU が掲げている感作性物質⁶⁾・我国の日本産業衛生学会許容濃度等が勧告している感作性物質⁷⁾、日本接触皮膚炎学会のアレルゲン解説書⁸⁾、中村 晋による職業性喘息の原因物質⁹⁾、佐藤一博、日下幸則による職業性アレルギーの感作性化学物質¹⁰⁾に挙げられている感作性化学物質を全て検討した。GHS では感作性物質の基準として、1) ヒトでの呼吸器特異性感作、皮膚感作の集団疫学 2) 信頼性のある動物実験での陽性報告の2つ（いずれか）を挙げている。それを踏まえての感作部位、CAS No., 根拠となるヒトや動物の論文をリストアップするためのリスト形式を作成した（添付資料）。これを踏まえて、「アレルギー性職業性喘息の予防のガイドライン（案1, 2）」（和・英）と「職業性鼻アレルギーの感作性化学物質リスト」（案3）を挙げておく。

中間まとめ

上記3案をここに紹介する。さらに、リストそのものに鋭意邁進する予定である。

文献

- 1) [http : //www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/officialtext.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/officialtext.html)
- 2) ACGIH. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, 2002
- 3) [http : //asmanet.com/asmapro/agents.htm](http://asmanet.com/asmapro/agents.htm)
- 4) Deutsche Forschungsgemeinschaft List of MAK and BAT values 2002. Wiley-VCH. Germany
- 5) Schlede E, Aberer W, Fuchs T, Gerner I, Lessmann H, Maurer T, Rossbacher R, Stropp G, Wagner E, Kayser D. Chemical substances and contact allergy-244 substances ranked according to allergenic potency. Toxicology 193 (3) : 219-259, 2003
- 6) [http : //ecb.jrc.it/classification-labelling/CLASSLAB_SEARCH/](http://ecb.jrc.it/classification-labelling/CLASSLAB_SEARCH/)
- 7) 許容濃度等の勧告（2003年度）. 産衛誌45（4）：147-171, 2003
- 8) [http : //www.fujita-hu.ac.jp/JSCD/all_folder/text_folder/contents__06.html](http://www.fujita-hu.ac.jp/JSCD/all_folder/text_folder/contents__06.html)
- 9) 中村 晋. 職業アレルギーの本質. アレルギー・免疫11（5）：9-21, 2004
- 10) 佐藤一博, 日下幸則. アレルギー・免疫11（5）：82-88, 2004

添付資料(案)リスト形式

	化学物質名	別称(通称)	CAS No	ID No	化学式	商品名	臓 器			分類基準		根 拠 (文献No)	既存リスト			備 考
							皮	皮/気	気	人	動		EU	MAK	その他	
英																
和																

案1（和） アレルギー性職業性喘息の予防のガイドライン —国際調和システム（GHS）に準拠して—

1. 一次予防：

表 職業性アレルギーの感作性化学物質（59種類）とその用途、産業現場

感作性化学物質	用途、産業現場
アクリル酸ブチル★	アクリル繊維、接着剤製造
アクリル酸メチル★	アクリル繊維、塗料、接着剤
α-アミラーゼ#	パン製造、食品産業(baker's asthma)
イソホロンジイソシアネート#	ポリウレタン製造
エチレンオキシド★	有機合成原料
エチレンジアミン	染料、樹脂類
塩酸	研究スタッフ、製薬工場
カゼイン	食品産業、皮なめし工
過酸化ジベンゾイル★	小麦粉、油脂の漂白剤
グルタルアルデヒド	消毒薬
クロルヘキシジン	消毒剤
クロム	合金、メッキ
コバルト	触媒、合金元素
コロホニウム（ロジン）	接着剤、タイヤ産業
ジアゾニウム	プラスチック、ゴム製造
ジアゾメタン#	有機化学工業
2-シアノアクリル酸メチル	石油化学工業製品
4,4'-ジアミノジフェニールメタン★	接着剤、塗料
ジクロロプロパン★	溶剤、合成中間体
ジニトロクロロベンゼン(DNCB)★	染料、合成中間体、医薬品
水銀★	電極、金銀の抽出、アマルガム
スチレン#	ポリスチレン樹脂、合成ゴムの原料
セファロスポリン#	製薬業界、医療スタッフ
テレピン油★	溶剤、医薬
テトラサイクリン#	製薬業界、医療スタッフ
銅★	各種合金
トルエンジイソシアネート(TDI)#	ポリウレタン原料
ニッケル	貨幣、合金、メッキ
二硫化テトラメチルチオラム(TMTD)#	ゴム加硫促進剤、抗真菌剤
1,5-ナフタレンジイソシアネート#	接着剤、塗料
白金	触媒、宝石、白金精錬所
バニリン#	香料
ビスフェノール A 型 F 型★	エポキシ樹脂
ヒドラジン★	ジェット燃料、発砲剤
ヒドロキノン★	写真現像

ピペラジン	検出試薬、触媒、駆虫剤
2-ヒドロキシエチルメタクリネート★	建築材料・塗料・接着剤
o-フェニレンジアミン★	染料の中間体、かび防止剤
p-フェニレンジアミン★	染料の中間体、硬化剤
m-フェニレンジアミン★	アゾ染料の製造、白髪染原料
フタル酸ジブチル★	ラッカー、接着剤の製造
プリカット酸#	大工・林業従事者（米杉喘息）
ヘキサメチレンジイソシアネート(HDI)#	接着剤、塗料
ペニシリン#	製薬業界、医療スタッフ
ヘバイン（ラテックス抗原）	医療用手袋
ベリリウム	合金、原子炉の材料
ベンゾフラン★	農薬、殺虫剤
ホルムアルデヒド	合成樹脂、防腐剤
ポリ塩化ビニル★	衣料用、インテリア、産業用
無水トリメット酸(TMA)#	可塑剤、塗料、エポキシ樹脂
無水フタル酸#	フタル酸系可塑剤、塗料
無水マレイン酸	樹脂原料、可塑材、塩化ビニル安定剤
メタクリル酸メチル	建築材料、塗料、接着剤
メチルテトラヒドロ無水フタル酸(MTHPA)#	樹脂原料、エポキシ樹脂硬化剤
ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート(MDI)#	接着剤、塗料
4-メトキシフェノール★	繊維潤滑油の安定剤、化学合成中間体
レゾルシノール★	爆薬、色素、染料の製造
ロジウム#	メッキ工
ヨウ素★	医薬、殺菌剤

#気道感作の報告のみがあるもの。

*皮膚感作の報告のみがあるもの。

- ・感作性化学物質の曝露濃度を日本産業衛生学会許容濃度等委員会、アメリカの ACGIH、ドイツの MAK が勧告する許容濃度以下にする。感作性が考慮されていない許容濃度の場合、更に厳密にする。許容濃度が勧告されていない感作性化学物質については、発散の防止・換気等により曝露を極力少なくする。
- ・マスク等の保護具をしっかりと身につける。
- ・曝露時間をなるべく少なくする。

2. 二次予防

- ・病歴（既往歴、家族歴にアレルギー疾患があれば、アトピー性素因がり職業性喘息に対して感受性があることを示す。）
- ・職歴聴取の必須性は強調しすぎることはない（職種のみでなく、曝露されている物質名を聞き取るべきで、症状と曝露—仕事の内容、曝露される化学物質—との時間関連性が聴取されなければならない）。
- ・作業で扱われている物質の中で、疑わしい物質が浮かべばその物質を用いて吸入誘発

試験することにより職業性喘息の確定診断ができる。注) インフォームド・コンセントを得たうえで、病院に入院させ医師が救急処置できるように待機しなければならない。

- ・皮膚テストとして、スクラッチテスト・パッチテストを実施すべきである。
- ・職業性喘息でも細胞性免疫または遅延性過敏症の関与がある。
- ・血液学的検査：特異的 IgE 抗体の検出は重要であるが、低分子感作性化学物質の検出率は高くない。試験管内の抗原に対するリンパ球幼若化反応、白血球遊走阻止試験等の細胞免疫学的検索も有用である。
- ・早期発見のためのスクリーニングや職業性喘息のサーベイランスを確立する。

3. 三次予防

- ・治療は、他の薬物に準ずる。いたずらに漫然と治療すべきではない。
- ・職業性喘息は一度感作されてしまうと、症状は年余に及ぶため、労災認定の支援と退職後の補償システムの整備が必要である。

国際調和システム (GHS)

呼吸器および皮膚感作性：ヒトにおける報告（症例報告、疫学研究）と動物実験の結果、特異的呼吸器過敏症を引き起こし得るとのヒトでの証拠があること、接触性皮膚炎を引き起こし得るとのヒトでの報告がある程度数なされていること、適切な動物実験で陽性結果が得られていること等を基準に分類

【文献】

1. 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度等の勧告（2002）
産衛誌45：147-171, 2003
2. 中村の職業性喘息を起こす原因分類135種類（中村 晋：職業性喘息—研究の歴史（4）喘息13no.4：115-120, 2000）の主に D 群（薬剤・化学物質粉塵を抗原とするもの）41種類
3. 労働基準法75条/同施行規則35条にあげられている
作性物質/作業（上田 厚：12. 職業性アレルゲンの発生のある職場。産業医実践ガイド。和田 攻編354-359, 東京, 文光堂, 1998）
4. 佐藤一博, 日下幸則：5. 免疫毒性・アレルギー。中毒—基礎・臨床・社会医学—。荒記俊一編74-79, 東京, 朝倉書店, 2002
5. 佐藤一博, 日下幸則, 中村 晋：職業性喘息。喘息16no.3：45-54, 2003
6. 佐藤一博, 日下幸則：職業性アレルギー・金属アレルギーなど。室内空気質と健康影響。室内空気質健康影響協会編, 197-207, 東京, ぎょうせい, 2004
7. 佐藤一博, 日下幸則：職業性アレルギーの疫学調査。アレルギー・免疫11：574-579, 2004.

案 2 (provisional)

Guideline for prevention of allergic occupational asthma

-in conformity with the globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS)-

Working Group for Evaluation and Recommendation of Sensitizing Chemicals, Japanese Society of Occupational and Environmental Allergy (JSOEM)

prepared by Kazuhiro Sato, Yukinori Kusaka

1. Primary prevention

Table Sensitizers (n=53) causing occupational allergy and their uses

Sensitizers	Uses, workplace
α -amylase	bread (baker's asthma)
Benzofuran★	pesticide, insecticide
Beryllium	alloy, nuclear reactor
Bisphenol type A, F★	epoxy resin
Butyl acrylate	acryl fiber, adhesives
Casein	tanner, food industry
Cephalosporine	pharmacy, medical staff
Chlorhexidine	disinfectant
Chromium (Cr)	alloy, catalyst
Cobalt (Co)	alloy, gilding
Colophony (Rosin)	adhesives, tire industry
Copper★	alloy
4,4-diaminodiphenylmethane	adhesives, paint
Diazomethane	organic chemical industry
Dibenzoyl peroxide★	wheat flour, bleach
Dibutylphthalate★	lacquer, adhesives
Dichloropropane	solvent, Synthetic intermediate
Diphenylmethane-4,4'- diisocyanate (MDI)	adhesives, paint
Ethylenediamine	dyes, resin
Ethylene oxide	organic synthesizer
Formaldehyde	antiseptic, synthetic resin
Glutaraldehyde	disinfectant
Hevein (latex antigen)	medical gloves
Hexamethylene diisocyanate (HDI)	adhesives, paint
Hydrazine★	jet fuel, foaming agent
Hydrochloric acid (HCl)	laboratory staff, pharmacy
2-hydroxyethyl-	construction materials

metacrylate*	paint, adhesives
Hydroquinone*	photographic development
Iodine (I)	disinfectant, medicine
Isophoron diisocyanate	polyurethane
Maleic anhydride	resin, plastic, stabilizer
Mercury*	electrode, amalgam, extraction of gold
4-methoxyphenol*	stabilizer, chemical stabilizer
Methyl 2-cyanoacrylate	petroleum industry
Methylmetacrylate	construction material, Paint, adhesives
1,5-naphtylene	
diisocyanate (NDI)	adhesives, paint
Nickel (Ni)	coin, alloy, gilding
m-phenylenediamine*	azo dyes, hair dye
o-phenylenediamine*	dye intermediate, fungicide
p-phenylenediamine*	dye intermediate, hardener
Phthalic anhydride	phthalic plastic, paint
Piperazine	detection reagent, catalyst pesticide
Platinum (Pt)	catalyst, jewellery, platinum refinery
Plicatic acid	carpenter, woodman
Polyvinylchloride (PVC)*	clothes, interior for industry
Resorcinol*	explosive, dye
Rhodium (Rh)	gilding
Stylene	polystyrene resin Synthetic gum
Tetracycline	pharmacy, medical staff
Toluene diisocyanate (TDI)	polyurethane
Trimellitic anhydride (TMA)	plasticizer
Turpentine oil*	solvent, medicine
Vanilline	perfumery

*skin sensitisation

- Exposure concentration is defined as the concentration of a sensitizer in the air which will be inhaled by a worker without the use of protective respiratory equipment.
- OEL recommended by the Japan Society for Occupational Health, TLV recommended by ACGIH (U.S.A.) and TLV by MAK (Germany). If an OEL or TLV is not recommended, the exposure should be limited to as low as possible by prevention of volatilization and improvement of ventilation.
- Protective respiratory equipment (mask, gauze and so on) should always be used.
- Exposure duration should be shortened.

2. Secondary prevention

- Taking of a history to determine if a person has a past history or family history of allergic diseases, or if he is sensitive to an occupational asthmagen.
- Taking of an occupational history is essential (Non-occupational exposure to sensitizers should be noted. The time association between exposure and symptoms should be taken.)
- Inhalation challenge test to identify a suspicious agent allows a correct diagnosis of occupational asthma. ★) A person who undergoes an inhalation challenge test should be admitted to hospital for care.
- Since occupational asthma is associated with cell-mediated and delayed type hypersensitivity, intracutaneous reaction test and patch test may be performed.
- Hematological studies : Specific IgE against sensitizer is important, however, its detection rate is low because its molecular weight is small. Lymphocyte transformation reaction and lymphocyte inhibitory factor test are also important.
- Screening for early diagnosis and surveillance of occupational asthma should be established.

3. Tertiary prevention

- Treatment is in conformity with routine asthma treatment.
- The symptoms last for several years if a person take an occupational asthma. Therefore its recognition and compensation are important.

Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS)

Respiratory or skin sensitisation

A respiratory sensitizer is substance that will induce hypersensitivity of the airways following inhalation of the substance. A skin sensitizer is a substance that will induce an allergic response following skin contact.

- If there is evidence in human that the substance can induce specific respiratory hypersensitivity and/or
- If there are positive results from an appropriate animal test

【References】

1. Recommendation of occupational exposure limits (2002-2003) J Occup Health44 : 267-282, 2002
2. Nakamura S : Occupational asthma-history of research and investigation (part4). Asthma 13 no.4 :

115-120,2000

3. Ueda A : 12. Workplace in which occupational sensitizers are emitted. In Wada O ed. "Sangyo-Ijissen-gaido" 354-359, Tokyo, Bunko-do, 1998
4. Sato K, Kusaka Y : 5. Immunotoxicology · Allergy. In Araki S ed. "Toxicology-basic, clinical and social medicine-"74-79, Tokyo, Asakura-syoten, 2002

案3 アレルギー性鼻炎：原因としての化学物質・職業因子

福井大・医・耳鼻科 藤枝重治教授 作成

Low molecular weight agents		
Substance	Comment	Ref
Diisocyanates		
Diphenyl-methane diisocyanate	Urethane mould workers	[1]
Toluene diisocyanate	Painters	[2]
Sodium iso-nonanoyl oxybenzene sulphonate		[3]
Hexamethylene diisocyanate		[4]
Polyurethane		[5]
Isocyanate		[5]
Anhydrides		
Trimellitic anhydride	Epoxy resin production	[6]
Methyl tetrahydrophthalic anhydride	Epoxy resin production	[7]
Pyromellitic dianhydride	Chemical workers	[8]
Methyl tetrahydro-phthalic anhydride	Electric condenser workers	[9]
Methylhexahydrophthalic anhydride		[10]
Hexahydrophthalic anhydride		[10]
Unsaturated polyester resin		[11]
Trimellitic anhydride		[12]
Wood dust		
Mansonia (Mansonia altissima)	Carpentry (fixtures)	[13]
Mansonia (Mansonia altissima)	Carpentry (fixtures)	[14]
Western red cedar (Thuja plicata)	Furniture making	[15]
Several woods	Furniture making	[16]
Metals		
Platinum	Platinum refinery	[17]
lithium		[18]

Drugs		
Psyllium	Health care workers	[19]
Spiramycin	Pharmaceutics	[20]
Psyllium	Hospital workers	[21]
Psyllium	Psyllium production	[22]
Methacrylate	Dental personnel	[23]
2 -Hydroxyethyl methacrylate	Dental personnel	[23]
Chloramine	Health care workers	[24]
Casein	Medical staff	[25]
Chemicals		
Reactive dyes	Reactive dye product	[26]
Carmines	Reactive dye product	[27]
Polyamide, polyester and para-amide	Synthetic fibre production	[28]
Cotton and synthetic fibres	Cotton and synthetic fibre mills	[29]
Cotton defolians		[30]
Persulphates	Persulphate product	[31]
Solvents and organic dusts	Shoe manufacturing	[32]
Azo and reactive dyes	Textile dyeing	[33]
Polyester	Synthetic fibre production	[34]
Ammonium persulphate	Hairdressing	[35]
Ammonium thioglycolate	Hairdressing	[36]
1, 2-Benzisothiazolin-3-one	Detergent	[37]
2 -(1 H-benzotiazol-1-yl)-1, 1, 3, 3-tetramethyluronium hexafluorophosphate	Pharmaceutical plant	[38]
2 -(1 H-benzotiazol-1-yl)-1, 1, 3, 3-tetramethyluronium tetrafluoroborate	Pharmaceutical plant	[38]
2 -Butanone		[39]
Ethyl benzene		[39]
Chlorine	Pulp and paper production	[40]
Diethylamine	Mice model	[41]

Di-n-butyl-phthalate	Mice model	[42]
Di-n-octyl-phthalate	Mice model	[42]
Di-iso-nonyl-phthalate	Mice model	[42]
Di-iso-decyl phthalate	Mice model	[42]
Glutaraldehyde		[43]
Ninhydrin		[44]
Sodium iso-nonanoyl oxybenzene sulphonate		[45]
Sulphur dioxide	Radiographers	[46]
Formaldehyde	Radiographers	[46]
Xerographic toner		[47]
Air conditioned building	Office workers	[48]
Pyrene	Mice model	[49]
Anthracene	Mice model	[49]
Fluorathene	Mice model	[49]
Benzo (a) pyrene	Mice model	[49, 50]
Diesel exhaust particle	Mice model, bus stop, human	[49-55]
Tert-butylhydroxyquinone	Human in vitro	[50]
Phenanthrene	Human in vitro	[55]

High molecular weight agents		
Laboratory animal allergens		
Laboratory, animals (<i>rat, mouse, rabbit, guinea-pig</i>)	Laboratory workers	[101-103]
Laboratory animals	Laboratory workers	[104, 105]
Laboratory animals (<i>rat, mouse, rabbit, guinea-pig, cat, hamster</i>)	Laboratory workers	[106]
Laboratory animals (<i>rat, mouse, rabbit, guinea-pig, hamster, dog, cat, monkey</i>)	Laboratory workers	[107]
Rat	Laboratory workers	[108-111]
Mouse	Laboratory workers	[110, 112]
Pig	SCW	[113-115]
Wool	Wool textile workers	[116]
Insects and mite		
Locust	Laboratory workers	[117, 118]
Storage mites	Farm workers	[119-122]
Fruit fly (<i>D. melanogaster</i>)	Laboratory workers	[123]
Sheep blowfly	Technicians	[124]
Beneficial arthropods	Laboratory workers	[125]
Spider mites (<i>T. urticae, P. citri</i>)	Horticulture and citric culture workers	[126]
Grain dust	Grain elevators	[127-130]
Tribolium confusum (confused flour beetle)		[131]
Mealworm		[132]
Dermeestidae spp	Museum personnel	[133]
Flour		
Flour, grain mites, Flour beetle, moulds	Bakers	[134]
Flour,	Bakers	[135-138]
Latex		
Latex	Glove manufacture	[139-143]
Other plant allergens		
Tobacco leaf	Tobacco manufacturing	[144]
Green coffee/castor beans	Dockers	[145]

Guar gum	Carpet manufacturing	[146]
Emco Gum 563(guar gum powder)		[147]
Cayenne peppers (<i>Capricum annum</i>)	Hot pepper workers	[148]
Pollens and moulds	Lawn cutters	[149]
Green coffee/castor beans	Coffee workers	[150]
Dried fruits and teas	Dried fruit/tea workers	[151]
Saffron flower (<i>Crocus sativus</i>)	Saffron workers	[152]
Cocoa	Packers (confectionery)	[137]
Green coffee beans	Coffee workers	[153]
Courgette		[154]
Bishop's weed (<i>Ammi majus</i>)		[155]
Garlic		[156]
White pepper		[157]
Sweet bell pepper	Horticulture worker	[158]
Carnation (<i>Dianthus caryophyllus</i>)	Flower shop	[159]
Easter lily (<i>Lilum longiflorum</i>)	Flower shop	[160]
Tulip	Flower shop	[160]
Spathe flowers (<i>Spathiphyllum</i>)		[161]
Aniseed		[162]
<i>Diplotaxis erucoides</i> (wall rocket)		[163]
Chunkung (<i>Cnidii rhizome</i>)	Herbal agent	[164]
Banha (<i>Pinellia ternate</i>)	Herbal agent	[164]
Synyak (<i>Dioscorea radix</i>)	Herbal agent	[164]
Danggui (<i>Angelica Radix</i>)	Herbal agent	[164]
Kunkang (<i>Zingiberis rhizome</i>)	Herbal agent	[164]
Camomile	Cosmetician	[165]
Artichoke (<i>Cynara scolymus</i>)	Horticulture worker	[166]
<i>Chrysanthemum pollen</i>	Greenhouse keeper	[167]

Biological enzyme		
Papain	Pharmaceutics	[168]
α -amylase	Pharmaceutics	[169]
Lactase	Pharmaceutics	[170]
Protease, lipase, cellulase, carboxyhydrase	Detergent industry	[171]
Peptidase		[172]
Lysozyme		[131]
Lactase	Pharmaceutics	[173]
Pectinase	Factory	[174]
Prawn	Prawn workers	[175]
Crab	Snow-crab processors	[176]
Fish protein, endotoxin	Trout processors	[177]
Fish-feed (<i>C. thummi thummi</i>)	Aquarists and fish-food factory workers	[178]
Clam protein	Clam-processors	[179]
Shrimp protein	Shrimp-processors	[179]

References : **Low molecular weight agents**

- [1] Bernstein DI, Korbee L, Stauder T, Bernstein JA, Scinto J, Herd ZL, Bernstein IL. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; **92** : 387-96.
- [2] Ucgun I, Özdemir N, Metintas M, Metintas S, Erginel S, Kolsuz M. Prevalence of occupational asthma among automobile and furniture painters in the center of Eskisehir (Turkey) : the effects of atopy and smoking habits on occupational asthma. *Allergy* 1998 ; **53** : 1096-100.
- [3] Ferguson H, Thomas KE, Ollier S, Davies RJ. Bronchial provocation testing of sodium isononanoyl oxybenzene sulphonate. *Hum Exp Toxicol*. 1990 ; **9** : 83-9.
- [4] Bernstein DI, Korbee L, Stauder T, Bernstein JA, Scinto J, Herd ZL, Bernstein IL. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 ; **92** : 387-96.
- [5] Littorin M, Welinder H, Skarping G, Dalene M, Skerfving S. Exposure and nasal inflammation in workers heating polyurethane. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002 ; **75** : 468-74.
- [6] McGrath KG, Roach D, Zeiss R, Patterson R. Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *J Occup Med* 1984 ; **26** : 671-5.
- [7] Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Andersson P, Skerfving S. Symptoms and immunologic markers induced by exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1994 ; **49** : 281-6.
- [8] Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, Zimmermann FB, Schmitt B, Egen-Korthaus M, Tenkhoff N, Degens PO. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 1995 ; **67** : 395-403.
- [9] Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. The association between serum levels of Th cytokines and rhinoconjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1998 ; **53** : 803-7.
- [10] Yokota K, Johyama Y, Miyaue H, Matsumoto N, Yamaguchi K. Occupational contact urticaria caused by airborne methylhexahydrophthalic anhydride. *Ind Health*. 2001 ; **39** : 347-52.
- [11] Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T, Tupasela O, Pfaffli P, Kanerva L. Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. *Contact Dermatitis*. 1995 ; **32** : 204-9.
- [12] Patterson R, Harris KE. Responses of human airways to inhaled chemicals. *N Engl J Med* 1985 ; **6** : 238-40.
- [13] Gaffuri E, Bonino R, Terribile PM, Reggiani A. Patologia professionale da legno di Mansonia. *Folia Med* 1968 ; **51** : 569-79.
- [14] Salamone L, Di Blasi S, Coniglio L. Rilievi sulla patologia da legno di Mansonia. *Folia Med* 1969 ; **52** : 427-49.
- [15] Ishizaki T, Shida T, Miyamoto T, Matsumura Y, Mizuno K, Tomaru M. Occupational asthma from western red cedar dust (*Thuja plicata*) in furniture factory workers. *J Occup Med* 1973 ; **15** : 580-5.
- [16] Wilhelmsson B, Jernudd Y, Ripe E, Holmberg K. Nasal hypersensitivity in wood furniture workers.

Allergy 1984 ; **39** : 586-95.

- [17] Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS, Moorman WJ, Brooks S, Gann PH. The diversity of reagenic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; **76** : 794-802.
- [18] Rebar AH, Greenspan BJ, Allen MD. Acute inhalation toxicopathology of lithium combustion aerosols in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 ; **7** : 58-67.
- [19] Nelson WL. Allergic events among health care workers exposed to psyllium laxatives in the workplace. *J Occup Med* 1987 ; **29** : 497-9.
- [20] Malo J-L & Cartier A. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax* 1988 ; **43** : 371-7.
- [21] Malo J-L, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezze H, Lagier F, Trudeau C, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; **142** : 1359-66.
- [22] McConnochie K, Edwards JH, Fifield R. Ispaghula sensitization in workers manufacturing a bulk laxative. *Clin Exp Allergy* 1990 ; **20** : 199-202.
- [23] Lindstrom M, Alanko K, Keskinen H, Kanerva L. Dentist's occupational asthma, rhinoconjunctivitis, and allergic contact dermatitis from methacrylates. *Allergy*. 2002 ; **57** : 543-5.
- [24] Palczynski C, Walusiak J, Krakowiak A, Szymczak W, Witczak T, Ruta U, Gorski P, Szymczak W. Nasal lavage fluid examination in diagnostics of occupational allergy to chloramine. *Int J Occup Med Environ Health.* 2003 ; **16** : 231-40.
- [25] Bonadonna P, Senna G, Passalacqua G Dermatological powder as hidden cause of occupational allergy due to casein : a case report. *Occup Environ Med.* 2003 ; **60** : 609-10.
- [26] Park HS, Lee MK, Kim BO, Lee KJ, Roh JH, Moon YH, Hong C-S. Clinical and immunologic evaluations of reactive dye-exposed workers. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; **87** : 639-49.
- [27] Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM, Tabar AI. Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; **93** : 44-52.
- [28] Kremer AM, Pal TM, Boleij JSM, Schouten JP, Rijcken B. Airway hyper-responsiveness and the prevalence of work-related symptoms in workers exposed to irritants. *Am J Ind Med* 1994 ; **26** : 655-69.
- [29] Fishwick D, Fletcher AM, Pickering CAC, Niven R, Mc L, Faragher EB. Ocular and nasal irritation in operatives in Lancashire cotton and synthetic fibre mills. *Occup Environ Med* 1994 ; **51** : 744-8.
- [30] Scarborough ME, Ames RG, Lipsett MJ, Jackson RJ. Acute health effects of community exposure to cotton defoliants. *Arch Environ Health.* 1989 ; **44** : 355-60.
- [31] Merget R, Buenemann A, Kulzer R, Rueckmann A, Breitstadt R, Kniffka A, Kratisch H, et al. A cross sectional study of chemical industry workers with occupational exposure to persulphates. *Occup Environ Med* 1996 ; **53** : 422-6.
- [32] Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Doko-Jelinic J, Bradic V. Respiratory function in shoe manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1997 ; **31** : 50-5.
- [33] Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Doko-Jelinic J. Respiratory function of textile workers

- employed in dyeing cotton and wool fibers. *Am J Ind Med* 1997 ; **31** : 344-52.
- [34] Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Budak A, Godnic-Cvar J. Respiratory findings in synthetic textile workers. *Am J Ind Med* 1998 ; **33** : 263-73.
- [35] Leino T, Tammilehto L, Hytonen M, Sala E, Paakkulainen H, Kanerva L. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1998 ; **24** : 398-406.
- [36] Hytonen M, Leino T, Sala E, Kanerva L, Tupasela O, Malmberg H. Nasal provocation test in the diagnostics of hairdressers' occupational rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997 ; **529** : 133-6.
- [37] Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, Colli MC, Pugliese F, Locatelli C, Scibilia J. Occupational asthma and rhinitis caused by 1, 2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med (Lond)*. 1997 ; **47** : 249-51.
- [38] Miralles JC, Negro JM, Alonso JM, Garcia M, Sanchez-Gascon F, Soriano J. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to TBTU and HBTU sensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003 ; **13** : 133-4.
- [39] van Thriel C, Haumann K, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Seeber A. Time courses of sensory irritations due to 2-butanone and ethyl benzene exposure : influences of self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS). *Int J Hyg Environ Health*. 2002 ; **204** : 367-9.
- [40] Leroyer C, Malo J-L, Girard D, Dufour J-G, Gautrin D. Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999 ; **56** : 334-8.
- [41] Lynch DW, Moorman WJ, Stober P, Lewis TR, Iverson WO. Subchronic inhalation of diethylamine vapor in Fischer-344 rats : organ system toxicity. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 ; **6** : 559-65.
- [42] Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen P, Poulsen OM. Adjuvant effect of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. *Pharmacol Toxicol*. 2002 ; **91** : 264-72.
- [43] Palczynski C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P. Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde : changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy*. 2001 ; **56** : 1186-91.
- [44] Piirila P, Estlander T, Hytonen M, Keskinen H, Tupasela O, Tuppurainen M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. *Eur Respir J*. 1997 ; **10** : 1918-21.
- [45] Ferguson H, Thomas KE, Ollier S, Davies RJ. Bronchial provocation testing of sodium isononanoyl oxybenzene sulphonate. *Hum Exp Toxicol*. 1990 ; **9** : 83-9.
- [46] Smedley J, Inskip H, Wield G, Coggon D. Work related respiratory symptoms in radiographers. *Occup Environ Med* 1996 ; **53** : 450-4.
- [47] Wittczak T, Walusiak J, Ruta U, Palczynski C. Occupational asthma and allergic rhinitis due to xerographic toner. *Allergy*. 2003 ; **58** : 957.
- [48] Robertson AS, Burge PS, Hedge A, Sims J, Gill FS, Finnegan M, Pickering CAC, Dalton G. Comparison of health problems related to work and environmental measurements in two office buildings with different ventilation systems. *B M J* 1985 ; **291** : 373-6.
- [49] Kanoh T, Suzuki T, Ishimori M, Ikeda S, Ohasawa M, Ohkuni H, Tunetoshi Y. Adjuvant activities of pyrene, anthracene, fluoranthene and benzo (a) pyrene in production of anti-IgE antibody to

- Japanese cedar pollen allergen in mice. *J Clin Lab Immunol.* 1996 ; **48** : 133-47.
- [50] Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 ; **102** : 539-54.
- [51] Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, Tokiwa H. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 ; **77** : 616-23.
- [52] Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 199 ; **95** : 103-15.
- [53] Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest.* 1994 ; **94** : 1417-25.
- [54] Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A. Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces In vivo IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998 ; **19** : 507-12.
- [55] Tsien A, Diaz-Sanchez D, Ma J, Saxon A. The organic component of diesel exhaust particles and phenanthrene, a major polycyclic aromatic hydrocarbon constituent, enhances IgE production by IgE-secreting EBV-transformed human B cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 ; **142** : 256-63.

High molecular weight agents

- [101] Gross NJ. Allergy to laboratory animals : epidemiological, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol* 1980 ; **66** : 158-65.
- [102] Venables KM, Tee RD, Hawkins ER, Gordon DJ, Wale CJ, Farrer NM, Lam TH, Baxter PJ, Newman Taylor AJ. Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med* 1988 ; **45** : 660-6.
- [103] Beeson MF, Dewdney JM, Edwards RG, Lee D, Orr RG. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. *Clin Allergy* 1983 ; **13** : 433-42.
- [104] Slovak AJM & Hill RN. Laboratory animal allergy : a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981 ; **38** : 38-41.
- [105] Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, Andersson N. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981 ; **1** : 827-30.
- [106] Agrup G, Belin L, Sjostedt L, Skerfving S. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. *Br J Ind Med* 1986 ; **43** : 192-8.
- [107] Aoyama K, Ueda A, Manda F, Matsushita T, Ueda T, Yamauchi C. Allergy to laboratory animals : an epidemiological study. *Br J Ind Med* 1992 ; **49** : 41-7.
- [108] Platts-Mills TAE, Longbottom J, Edwards J, Cockcroft A, Wilkins S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats : serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; **79** : 505-15.
- [109] Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Gordon S, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman Taylor AJ. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med* 1994 ; **51** : 589-92.
- [110] Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; **98** : 545-54.
- [111] Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson A-S, Renstrom A, Doekes G, Nieuwenhuijsen M, Gordon S. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens : results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; **103** : 678-84.
- [112] Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; **68** : 310-8.
- [113] Brouwer R, Biersteker K, Bongers P, Remijn B, Houthuijs D. Respiratory symptoms, lung function, and IgG4 levels against pig antigens in a sample of Dutch pig farmers. *Am J Ind Med* 1986 ; **10** : 283-5.
- [114] Holness DL, O'Brien EL, Sass-Kortsak A, Pilger C, Nethercott JR. Respiratory effects and dust exposures in hog confinement farming. *Am J Ind Med* 1987 ; **11** : 571-80.
- [115] Vogelzang PFJ, van der Gulden JWJ, Cox AL. Hazards of inexperience in swine confinement work. *Am J Ind Med* 1993 ; **24** : 261-3.
- [116] Love RG, Smith TA, Gurr D, Soutar CA, Scarisbrick DA, Seaton A. Respiratory and allergic symptoms in wool textile workers. *Br J Ind Med* 1988 ; **45** : 727-41.
- [117] Tee RD, Gordon DJ, Hawkins ER, Nunn AJ, Lacey J, Venables KM, Cooter RJ, McCaffery AR,

- Newman Taylor AJ. Occupational allergy to locusts : an investigation of the sources of the allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; **81** : 517-25.
- [118] Burge PS, Edge G, O'Brien IM, Harries MG, Hawkins R, Pepys J. Occupational asthma in a research centre breeding locusts. *Clin Allergy* 1980 ; **10** : 355-63.
- [119] Cuthbert OD, Jeffrey IG, McNeill HB, Wood J, Topping MD. Barn allergy among Scottish farmers. *Clin Allergy* 1984 ; **14** : 197-206.
- [120] van Hage-Hamsten M, Johansson SGO, Höglund S, Tüll P, Wirén A, Zetterstrom O. Storage mite allergy is common in a farming population. *Clin Allergy* 1985 ; **15** : 555-64.
- [121] Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Respiratory symptoms in arable farmworkers : role of storage mites. *Thorax* 1988 ; **43** : 697-702.
- [122] Patussi V, Mazzucato S, Lorusso A, Collareta A, Chermaz E, Buttazzi P, Fiorito A. Storage mites and their role in the onset of asthma and oculorhinitis among cattle farmers in north-east Italy. *Med Lav* 1994 ; **85** : 402-11.
- [123] Spieksma FThM, Vooren PH, Kramps JA, Dijkman JH. Respiratory allergy to laboratory fruit flies (*Drosophila melanogaster*) . *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; **77** : 108-13.
- [124] Kaufman GL, Gandevia BH, Bellas TE, Tovey ER, Baldo BA. Occupational allergy in an entomological research centre. I Clinical aspects of reactions to the sheep blowfly *Lucilia cuprina* . *Br J Ind Med* 1989 ; **46** : 473-8.
- [125] Lugo G, Cipolla C, Bonfiglioli R, Sassi C, Maini S, Cancellieri MP, Raffi GB, Pisi E. A new risk of occupational disease : allergic asthma and rhinoconjunctivitis in persons working with beneficial arthropods. Preliminary data. *Int Arch Occup Environ Health* 1994 ; **65** : 291-4.
- [126] Burches E, Pelaez A, Morales C, Braso JV, Rochina A, Lopez S, Benito M. Occupational allergy due to spider mites : *Tetranychus urticae* (Koch) and *Panonychus citri* (Koch) . *Clin Exp Allergy* 1996 ; **26** : 1262-7.
- [127] doPico GA, Reddan W, Flaherty D, Tsiatis A, Peters ME, Rao P, Rankin J. Respiratory abnormalities among grain handlers. A clinical, physiologic, and immunologic study. *Am Rev Respir Dis* 1977 ; **115** : 915-27.
- [128] Chan-Yeung M, Schulzer M, MacLean L, Dorken E, Grzybowski S. Epidemiologic health survey of grain elevator workers in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1980 ; **121** : 329-38.
- [129] doPico GA, Reddan W, Anderson S, Flaherty D, Smalley E. Acute effects of grain dust exposure during a work shift. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; **128** : 399-404.
- [130] Broder I, Corey P, Davies G, Hutcheon M, Mintz S, Inouye T, Hyland R, Leznoff A, Thomas P. Longitudinal study of grain elevator and control workers with demonstration of healthy worker effect. *J Occup Med* 1985 ; **27** : 873-80.
- [131] Alanko K, Tuomi T, Vanhanen M, Pajari-Backas M, Kanerva L, Havu K, Saarinen K, Bruynzeel DP. Occupational IgE-mediated allergy to *Tribolium confusum* (confused flour beetle). *Allergy*. 2000 ; **55** : 879-82.
- [132] Bernstein JA, Bernstein IL. A novel case of mealworm-induced occupational rhinitis in a school teacher. *Allergy Asthma Proc*. 2002 ; **23** : 41-4.
- [133] Brito FF, Mur P, Barber D, Lombardero M, Galindo PA, Gomez E, Borja J. Occupational rhino-

- conjunctivitis and asthma in a wool worker caused by Dermestidae spp. *Allergy*. 2002 ; **57** : 1191-4.
- [134] Musk AW, Venables KM, Crook B, Nunn AJ, Hawkins R, Crook GDW, et al. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989 ; **46** : 636-42.
- [135] Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman Taylor AJ. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med* 1994 ; **51** : 579-83.
- [136] De Zotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994 ; **51** : 548-52.
- [137] Zuskin E, Kanceljak B, Schachter EN, Godnic-Cvar J, Mustajbegovic J, Budak A. Respiratory function and immunological status in cocoa and flour processing workers. *Am J Ind Med* 1998 ; **33** : 24-32.
- [138] Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; **158** : 1499-503.
- [139] Kujala VM & Reijula KE. Glove-related rhinopathy among hospital personnel. *Am J Ind Med* 1996 ; **30** : 164-70.
- [140] Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; **85** : 626-31.
- [141] Vandenplas O, Delwiche J-P, Evrard G, Aimont P, van der Brempt X, Jamart J, Delaunois L. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; **151** : 54-60.
- [142] Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL. Latex sensitivity in dental students and staff : a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; **99** : 396-401.
- [143] Pisati G, Baruffini A, Bernabeo F, Falagiani P. Environmental and clinical study of latex allergy in a textile factory. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; **101** : 327-9.
- [144] Viegi G, Paggiaro PL, Begliomini E, Vaggetti E, Paoletti P, Giuntini C. Respiratory effects of occupational exposure to tobacco dust. *Br J Ind Med* 1986 ; **43** : 802-8.
- [145] De Zotti R, Patussi V, Fiorito A, Larese F. Sensitization to green coffee bean (GCB) and castor bean (CB) allergens among dock workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 ; **61** : 7-12.
- [146] Malo J-L, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezzi H, Soucy F, Somers J, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to guar gum among employees at a carpet-manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; **86** : 562-9.
- [147] Kanerva L, Tupasela O, Jolanki R, Vaheri E, Estlander T, Keskinen H. Occupational allergic rhinitis from guar gum. *Clin Allergy*. 1988 ; **18** : 245-52.
- [148] Blanc P, Liu D, Juarez C, Boushey HA. Cough in hot pepper workers. *Chest* 1991 ; **99** : 27-32.
- [149] Gautrin D, Vandenplas O, DeWitte J-D, L'Archevêque J, Leblanc C, Trudeau C, Paulin C, Arnould D, Morand S, Comtois P, Malo J-L. Allergenic exposure, IgE-mediated sensitization, and related symptoms in lawn cutters. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; **93** : 437-45.

- [150] Romano C, Sulotto F, Piolatto G, Ciacco C, Capellaro E, Falagiani P, Constable DW, Verga A, Scansetti G. Factors related to the development of sensitization to green coffee and castor bean allergens among coffee workers. *Clin Exp Allergy* 1994 ; **25** : 643-50.
- [151] Zuskin E, Zanceljak B, Schacter EN, Mustajbegovic J. Respiratory function and immunologic status in workers processing dried fruits and teas. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ; **77** : 417-22.
- [152] Feo F, Martinez J, Martinez A, Galindo PA, Cruz A, Garcia R, Guerra F, Palacios R. Occupational allergy in saffron workers. *Allergy* 1997 ; **52** : 633-41.
- [153] Larese F, Fiorito A, Casasola F, Molinari S, Peresson M, Barbina P, Negro C. Sensitization to green coffee beans and work-related allergic symptoms in coffee workers. *Am J Ind Med* 1998 ; **34** : 623-7.
- [154] Miralles JC, Negro JM, Sanchez-Gascon F, Garcia M, Pascual A. Occupational rhinitis/asthma to courgette. *Allergy*. 2000 ; **55** : 407-8.
- [155] Kiistala R, Makinen-Kiljunen S, Heikkinen K, Rinne J, Haahtela T. Occupational allergic rhinitis and contact urticaria caused by bishop's weed (*Ammi majus*). *Allergy*. 1999 ; **54** : 635-9.
- [156] Seuri M, Taivanen A, Ruoppi P, Tukiainen H. Three cases of occupational asthma and rhinitis caused by garlic. *Clin Exp Allergy*. 1993 ; **23** : 1011-4.
- [157] Arias Irigoyen J, Talavera Fabuel A, Maranon Lizana F. Occupational rhinoconjunctivitis from white pepper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003 ; **13** : 213-5.
- [158] Vermeulen AM, Groenewoud GC, de Jong NW, de Groot H, Gerth van Wijk R, van Toorenenbergen AW. Primary sensitization to sweet bell pepper pollen in greenhouse workers with occupational allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003 ; **33** : 1439-42.
- [159] Sanchez-Guerrero IM, Escudero AI, Bartolome B, Palacios R. Occupational allergy caused by carnation (*Dianthus caryophyllus*). *J Allergy Clin Immunol*. 1999 ; **104** : 181-5.
- [160] Piirila P, Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Keskinen H, Pajari-Backas M, Tuppurainen M. Occupational IgE-mediated asthma, rhinoconjunctivitis, and contact urticaria caused by Easter lily (*Lilium longiflorum*) and tulip. *Allergy*. 1999 ; **54** : 273-7.
- [161] Kanerva L, Estlander T, Aalto-Korte K. Occupational protein contact dermatitis and rhinoconjunctivitis caused by spathe (*Spathiphyllum*) flowers. *Contact Dermatitis*. 2000 ; **42** : 369-70.
- [162] Garcia-Gonzalez JJ, Bartolome-Zavala B, Fernandez-Melendez S, Barcelo-Munoz JM, Miranda Paez A, Carmona-Bueno MJ, Vega-Chicote JM, Negro Carrasco MA, Ameal Godoy A, Pamies Espinosa R. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 ; **88** : 518-22.
- [163] Brito FF, Mur P, Bartolome B, Galindo PA, Gomez E, Borja J, Martinez A. Rhinoconjunctivitis and occupational asthma caused by *Diploaxis erucoides* (wall rocket). *J Allergy Clin Immunol*. 2001 ; **108** : 125-7.
- [164] Lee SK, Cho HK, Cho SH, Kim SS, Nahm DH, Park HS. Occupational asthma and rhinitis caused by multiple herbal agents in a pharmacist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 ; **86** : 469-74.
- [165] Rudzki E, Rapiejko P, Rebandel P. Occupational contact dermatitis, with asthma and rhinitis,

- from camomile in a cosmetician also with contact urticaria from both camomile and lime flowers. *Contact Dermatitis*. 2003 ; **49** : 162.
- [166] Miralles JC, Garcia-Sells J, Bartolome B, Negro JM. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 ; **91** : 92-5.
 - [167] Groenewoud GC, de Jong NW, Burdorf A, de Groot H, van Wyk RG. Prevalence of occupational allergy to *Chrysanthemum* pollen in greenhouses in the Netherlands. *Allergy*. 2002 ; **57** : 835-40.
 - [168] Novey HS, Keenan WJ, Fairshier RD, Wells ID, Wilson AF, Culver BD. Pulmonary disease in workers exposed to papain : clinico-physiological and immunological studies. *Clin Allergy* 1980 ; **10** : 721-31.
 - [169] Losada E, Hinojosa M, Quirce S, Sánchez-Cano M, Moneo I. Occupational asthma caused by α -amylase inhalation : clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; **89** : 118-25.
 - [170] Muir DCF, Verrall AB, Julian JA, Millman JM, Beaudin MA, Dolovich J. Occupational sensitization to lactase. *Am J Ind Med* 1997 ; **31** : 570-1.
 - [171] Johnsen CR, Sorensen TB, Larsen AI, Secher AB, Andreassen E, Kofoed GS, Nielsen LF, Gyntelberg F. Allergy risk in an enzyme producing plant : a retrospective follow-up study. *Occup Environ Med* 1997 ; **54** : 67-5.
 - [172] Park HS, Nahm DH. New occupational allergen in a pharmaceutical industry : serratial peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* . 1997 ; **78** : 225-9.
 - [173] Bernstein JA, Bernstein DI, Stauder T, Lummus Z, Bernstein IL. A cross-sectional survey of sensitization to *Aspergillus oryzae*-derived lactase in pharmaceutical workers . *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; **103** : 11537.
 - [174] Belleri L, Brunelli E, Crippa M, Golia M, Vanoni O, Alessio L. Occupational exposure to pectinase. *Allergy*. 2002 ; **57** : 755.
 - [175] Gaddie J, Legge JS, Friend JAR. Pulmonary hypersensitivity in prawn workers. *Lancet* 1980 ; **2** : 1350-3.
 - [176] Cartier A, Malo J-L, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin J-J, Dubois J-Y. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; **74** : 261-9.
 - [177] Sherson D, Hansen I, Sigsgaard T. Occupationally related respiratory symptoms in trout-processing workers. *Allergy* 1989 ; **44** : 336-41.
 - [178] Liebers V, Hoernstein M, Baur X. Humoral immune response to the insect allergen *Chi t I* in aquarists and fish-food factory workers . *Allergy* 1993 ; **48** : 236-9.
 - [179] Desjardins A, Malo J-L, L'Archevêque J, Cartier A, McCants M, Lehrer SB. Occupational IgE-mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; **96** : 608-17.

日本免疫毒性学会の歴史

	開催年月	学術大会長	(所属)	開催地
第1回	1994.10	吉田 武美	(昭和大学)	東 京
第2回	1995.9	牧 栄二	(ヤンセン協和)	東 京
第3回	1996.9	牧 栄二	(ヤンセン協和)	東 京
第4回	1997.9	高橋 道人	(昭和大学)	東 京
第5回	1998.9	森本 兼曩	(大阪大学)	大 阪
第6回	1999.9	名倉 宏	(東北大学)	仙 台
第7回	2000.9	上田 志朗	(千葉大学)	千 葉
第8回	2001.9	香山不二雄	(自治医科大学)	宇都宮
第9回	2002.9	荒川 泰昭	(静岡県立大学)	静 岡
第10回	2003.9	北條 博史	(昭和薬科大学)	相模原
第11回	2004.9	日下 幸則	(福井大学)	福 井

日本職業・環境アレルギー学会の歴史

職業アレルギー研究会

回 数	年 度	会 長	開催地
第1回	1970 (昭和45年)	七 条 小次郎	群馬県水上市
第2回	1971 (昭和46年)	光 井 庄太郎	盛岡市
第3回	1972 (昭和47年)	宮 地 一 馬	三重県賢島
第4回	1973 (昭和48年)	西 本 幸 男	広島市
第5回	1974 (昭和49年)	石 崎 達	栃木県藤原町
第6回	1975 (昭和50年)	奥 田 稔	和歌山市
第7回	1976 (昭和51年)	小 林 節 雄	群馬県草津市
第8回	1977 (昭和52年)	塩 田 憲 三	宝塚市
第9回	1978 (昭和53年)	長 野 準	長崎市
第10回	1979 (昭和54年)	島 正 吾	犬山市
第11回	1980 (昭和55年)	赤 坂 喜三郎	福島市
第12回	1981 (昭和56年)	信 太 隆 夫	箱根市
第13回	1982 (昭和57年)	中 村 晋	別府市
第14回	1983 (昭和58年)	中 島 重 徳	奈良市
第15回	1984 (昭和59年)	宮 本 昭 正	東京都
第16回	1985 (昭和60年)	城 智 彦	広島市
第17回	1986 (昭和61年)	牧 野 莊 平	栃木県塩谷郡塩原町
第18回	1987 (昭和62年)	中 川 俊 二	神戸市
第19回	1988 (昭和63年)	笛 木 隆 三	群馬県水上市
第20回	1989 (平成元年)	可 部 順三郎	東京都
第21回	1990 (平成 2年)	石 川 哮	熊本県阿蘇町
第22回	1991 (平成 3年)	佐 竹 辰 夫	浜松市
第23回	1992 (平成 4年)	木 村 郁 郎	岡山市

日本職業アレルギー学会

回 数	年 度	会 長	開催地
第1回	1993 (平成 5年)	中 澤 次 夫	前橋市
第2回	1994 (平成 6年)	末 次 勸	名古屋市
第3回	1995 (平成 7年)	伊 藤 幸 治	東京都
第4回	1996 (平成 8年)	森 本 兼 曩	吹田市
第5回	1997 (平成 9年)	松 下 敏 夫	鹿児島市
第6回	1998 (平成10年)	早 川 律 子	名古屋市
第7回	1999 (平成11年)	泉 孝 英	京都市
第8回	2000 (平成12年)	眞 野 健 次	東京都
第9回	2001 (平成13年)	宇佐神 篤	浜松市

日本職業・環境アレルギー学会

回 数	年 度	会 長	開催地
第33回	2002 (平成14年)	池 津 善 郎	横浜市
第34回	2003 (平成15年)	福 田 健	宇都宮市
第35回	2004 (平成16年)	日 下 幸 則	福井市

日本産業衛生学会 アレルギー・免疫毒性研究会の歴史

回	年 次	開催地	担当世話人	
1	昭和51年 6月	大 阪	原	一 郎
2	51年11月	名古屋	島	正 吾
3	52年11月	東 京	牛 尾	耕 一
4	53年10月	熊 本	野 村	茂
5	55年 2月	名古屋	島	正 吾
6	56年 3月	大 阪	原	正 一郎
7	58年 4月	大 阪	松 下	敏 夫
8	59年 6月	札 幌	野 村	茂
9	60年 3月	北九州	松 下	敏 夫
			野 村	茂 吾
10	61年 4月	広 島	島 原	正 一郎
			望 月	義 夫
11	61年 9月	名古屋	島	正 吾
12	63年 4月	金 沢	鏡 森	正 信
13	平成元年 4月	青 森	寺 西	定 秀
14	2年 4月	熊 本	野 村	敏 夫
15	2年 7月	大 阪	松 下	兼 一
16	3年 3月	大 阪	森 原	健 一
17	3年 7月	東 京	田 中	健 彦
18	4年 2月	鹿児島	桜 井	治 敏
19	4年 3月	徳 島	松 下	成 文
20	5年 1月	名古屋	實 島	正 吾
21	5年 5月	横 浜	野 村	和 幸
22	5年10月	大 阪	大 森	前 兼
23	平成6年 3月	岡 山	植 本	木 絢
24	6年 2月	富 山	鏡 森	定 信
25	7年 4月	名古屋	立 川	莊 一
26	7年 3月	仙 台	佐 藤	俊 洋
27	8年 4月	旭 川	広 瀬	晃 幸
28	9年 2月	高 松	山村	晃 太郎
29	9年 4月	富 山	實 成	文 彦
30	9年11月	東 京	日 下	幸 則
31	10年 4月	岩 手	吉 田	貴 彦
32	10年 9月	大 阪	広 瀬	俊 雄
33	11年 5月	東 京	森 本	兼 曩
34	11年11月	倉 敷	吉 田	貴 彦
35	12年 4月	北九州	植 木	絢 子
36	12年12月	名古屋	上 田	厚 浩
37	13年 4月	高 知	竹 内	康 彦
38	13年 9月	宇都宮	實 成	文 彦
39	14年 4月	神 戸	香 山	不 二
40	14年10月	札 幌	白 川	太 郎
			岸 吉	玲 子
41	15年 4月	山 口	大 槻	貴 剛
42	15年10月	鹿児島	竹 内	亨
43	16年 4月	名古屋	谷 脇	広 茂
44	16年 9月	福 井	日 下	幸 則

御 礼

本学会の運営の一部は、寄付により行われています。寄付企業各社におかれましては、本学会の趣旨にご賛同いただき多大なるご支援を賜りましたこと、ここに深甚なる感謝の意を表します。

2004年免疫毒性・アレルギー学会長 日下 幸則

寄 付 企 業 一 覧 (順不同)

藤 沢 薬 品 工 業 (株)
ヤ ン セ ン フ ァ ー マ (株)
(財) 福 井 県 予 防 医 学 協 会
(株) 福 井 環 境 分 析 セ ン タ ー
明 治 ナ シ ョ ナ ル 工 業 (株)
バ イ エ ル 薬 品 (株)
(株) 大 塚 製 薬 工 場
山 之 内 製 薬 (株)
(株) 新 日 本 科 学
グラクソ・スミスクライン(株)
真 晃 機 材 (株)
(株) 服 部 商 会
(株) 上 田 五 兵 衛 商 店
三 谷 商 事 (株)
関 電 興 業 (株)

フ ァ イ ザ ー 製 薬 (株)
(株) 資 生 堂
福井県厚生農業協同組合連合会
ワ イ ス (株)
(株) 日 研 医 学
武 田 薬 品 工 業 (株)
帝 人 在 宅 医 療 中 部 (株)
第 一 製 薬 (株)
(株) ツ ム ラ
中 外 製 薬 (株)
大 正 製 薬 (株)
三 菱 ウ エ ル フ ァ ー マ ー (株)
協 和 発 酵 工 業 (株)
平 野 純 薬 (株)

資材・商品提供

日本アビオニクス販売 (株)

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

第12巻 1号 2004年 免疫毒性・アレルギー学会 講演要旨集号

第11回 日本免疫毒性学会総会・学術大会(JSIT 2004)

第35回 日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会

第44回 日本産業衛生学会アレルギー免疫毒性研究会総会・学術大会

平成16年9月1日 発行

Edited by Yukinori KUSAKA and Motoyasu OHSAWA,
Proceeding for 2004 Conference on Immunotoxicology and Environmental Allergology in Fukui

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY **Vol. 12-1, September 2004**

編集(共)：日下 幸則 (2004年 免疫毒性・アレルギー学会 会長)
大澤 基保 (日本免疫毒性学会 理事長)
〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1自治医科大学
地域医療学センター 環境医学部門 日本免疫毒性学会 事務局
TEL 0285-58-7336 FAX 0285-44-8465

発行：2004年 免疫毒性・アレルギー学会 事務局
福井大学医学部 国際社会医学講座 環境保健学領域
〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
TEL 0776-61-8338 FAX 0776-61-8107
E-mail: roentgen@fmsrsa.fukui-med.ac.jp
URL: <http://www.tokyukanko.com/conv/3404/ita-2004/>

印刷所：株式会社エクシート
〒919-0482 福井県坂井郡春江町中庄61-32
TEL 0776-51-5678 FAX 0776-51-3413