

<特集「アレルギー性疾患—最近の話題—」>

環境汚染とアレルギー

—最近の話題—

高野裕久

独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域*

Environmental Pollution and Allergy

—Recent Topics—

Hirohisa Takano

Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies

抄 録

アレルギー疾患が急増し、その増加・増悪の主因として環境要因の変化が挙げられている。居住環境、衛生環境、食環境、水・土壌・大気環境等、多くの環境要因の変化の重要性が指摘されているが、これらの背景には化学物質の増加に代表される環境汚染の問題が共通して存在する。いわゆるシックハウスの症候群においても、アレルギー疾患の再燃や増悪がしばしば経験される。また、環境汚染物質は、実験的にも種々のアレルギー疾患を増悪しうる。例えば、粒子と莫大な数の化学物質の集合体であるディーゼル排気微粒子はアレルギー性気管支喘息を増悪し、この寄与成分としては脂溶性化学物質が重要である。プラスチック製品の可塑剤として汎用されているフタル酸エステル類等の環境化学物質も、アトピー性皮膚炎を増悪する。ナノメートルサイズの極微小粒子や黄砂のアレルギー増悪作用も明らかにされている。この細胞、分子レベルの増悪メカニズムも明らかにされつつあるが、その一方、日々増加する環境汚染物質のアレルギー増悪作用を簡易かつ迅速に評価（スクリーニング）する手法の開発も進展しつつある。アレルギー疾患の制圧には、環境汚染物質対策も必須と考えられる。

キーワード：環境汚染、環境汚染物質、環境化学物質、大気汚染、アレルギー。

Abstract

Changes in environmental factors, rather than those in genetic factors, are thought to be responsible for the recent increase in allergic diseases. An increase in environmental pollutants such as environmental chemicals is involved in the recent changes in the environment and is thought to be responsible, at least partly, for the increase in allergic diseases. In fact, patients with sick building syndrome often demonstrate the aggravation or recurrence of allergic diseases. The author has reported that diesel exhaust particles (DEP) can enhance allergic asthma. Organic chemicals in DEP predominantly enhance the allergic inflammation. Furthermore, environmental chemicals including phthalate esters as a plasticizer also enhance atopic dermatitis. Nanomaterials and Asian sand dust particles can also enhance allergic inflammation. The underlying mechanisms are elucidated at cellular

and /or molecular levels. Evaluation of the enhancing effects of environmental pollutants on allergic diseases should be important for the remedy of allergic diseases.

Key Words: Environmental pollution, Environmental pollutants, Environmental chemicals, Allergy.

はじめに

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー等のアレルギー疾患が、先進国や都市部を中心に急速に激増し、人々の健康や社会経済に大きな損失をもたらしている。そのため、これらの疾患の増加・増悪要因を解明し、適切かつ迅速な対策を講ずることが急がれている。

一般に、疾患の発現、増加、増悪と関連する二大要因として、遺伝要因と環境要因が挙げられる。遺伝要因は、我々の遺伝子により規定され、種々の遺伝形式によりそれ単独でもある種の疾患群の原因となりうる。一方、アレルギー疾患等、多くの人々を悩ます疾患の患者さんには、一般に大きな遺伝子の異常は認められない。しかし、ある疾患になりやすい個人（高感受性個体・個人）とそうでない個人が存在することは経験的に認知されており、その事象の説明として、例えば、一塩基多形（single nucleotide polymorphism: SNP）の概念があげられている。すなわち、遺伝子を構成する莫大な数の核酸のわずかひとつが変異することにより、ある疾患に対するかかりやすさ（高感受性）が規定され、それに様々な外的要因が加わることにより疾患が発症したり増悪したりしやすいという考え方である。この発症や増悪の誘因となる外的要因が環境要因である。本総説では、環境要因とアレルギー疾患の関わりについて、室内や一般環境に存在する環境汚染物質に焦点を当て、我々の最近の知見を加えつつ概説する。

環境要因とアレルギー疾患

アレルギー疾患のように、近年急速に増加した、あるいは、増加しつつある疾患の急増原因

を考えると、我々の遺伝子が急速に、かつ、多くの人々に共通した部分に変異をきたすということは確率的にも非常に考えにくい。一方、われわれを取り巻く環境に関しては、それが急速に、かつ、大きく変化していることに気づかされる。一般に、アレルギー疾患の急増原因は、遺伝要因の変化より環境要因の急変に求められている。アレルギー疾患の急増に関わりうる環境要因として、以下のような事項が列挙されている。

1. 居住環境の変化

我々が居住している最近の家屋は、アルミサッシの使用やコンクリート住宅化、気密化工法の導入等により、居住（室内）環境は密閉化されてきている。また、空調の使用により室温が定常化され、ダニの繁殖に適した温度条件が経年的に生じやすくなっている。これらの諸条件により、ダニに関連するアレルゲンが増加し、気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患が増加しているという考えもある。また、湿度の高い状態で繁殖しやすいカビや、室内飼育が増えているペットの一部もアレルゲンとなりうる。加えて、花粉に関連するアレルゲンも容易に室内に侵入することが確認されている。このように、居住環境において種々のアレルゲンが増加しているのではないかという考え方が存在する。

一方、近年、家屋に用いられる木材、建材の防腐や防虫を企図した種々の化学物質の使用や、壁紙、塗料、接着剤、パーティクルボード等インテリア製品や一般家電製品、各種事務設備・機器にも多くの化学物質が使用されるようになり、居住環境における環境汚染物質の曝露機会の増加も危惧されている。また、プリンターのトナーや化粧品等の生活用品には、非常に粒径の小さいナノ粒子（直径が nm サイズの

極微小粒子)が使用されている場合もある。

2. 食環境の変化

物品の流通が飛躍的に向上し、食生活の多様化も急速に進んできた。かつて触れたことのない食材をわれわれが食する機会も増加した。新たな食材に含まれる成分は新たなアレルゲンとなる可能性を否定できない。しかし、現在急増しているアレルギー疾患の多くは、ダニ、スギ花粉、卵、牛乳、小麦、等の昔から存在するアレルゲンに対し特異的な反応を示して発症している場合が多く、新たなアレルゲンとの遭遇がアレルギー疾患を急増させているとは必ずしも考えにくい。一方、食生活の欧米化がアレルギー疾患増加の一因であるとも考えられている。例えば、肉食の増加と魚食の低下がその代表である。

もう一つの変容として、食物やその容器に対する添加物(化学物質)の使用が挙げられる。食品の劣化、腐敗や食中毒の防止のための防腐剤、酸化を防止するための抗酸化剤、色合いを引き立たせるための着色剤等、様々な化学物質が食品に使用されている。また、食品の原材料の効率的な生育や飼育のために、植物に対する農薬や除草剤、動物に対する抗生物質やホルモン製剤も使用される場合も指摘されている。また、利便性や経済性向上のためにディスプレイの食器や容器がしばしば使用されるが、この原材料であるプラスチックやビニールを成型するための可塑剤としていくつかの化学物質が使用されており、この溶出による曝露を我々は受ける可能性もある。特に、脂溶性の高い可塑剤は、食品に含まれる脂肪分に溶出し、容易に経口的に曝露される可能性を否定できない。さらに、自然界における捕食ピラミッドの上位にある大型魚類等には、有機スズ、水銀やダイオキシン等、水質あるいは底質の汚染物質が濃縮して存在する可能性もあり、我々は、食物等を介してこれらの環境汚染物質を経口的に摂取している可能性がある。

3. 衛生環境の変化

寄生虫疾患や細菌感染症の減少がアレルギー疾患増加の一因であると指摘する研究者もあ

る。感染症の減少とアレルギー疾患の増加の関連に関しては、以下のような考え方が代表的である。多くのアレルギー疾患は、一般に、Th2細胞というリンパ球が中心的役割を演じている病態である。一方、過去に多数みられた感染症の代表的存在である結核等では、Th1リンパ球(Th2リンパ球としばしば拮抗する活性を示す。)が主役を演じていることが多い。これらの感染症が減少したため、Th1が減弱し、Th2細胞が相対的に有意になり、アレルギー反応や疾患が発症・増悪しやすくなったという考え方である。しかし、これについても議論が残っている。

一方、もう一つの重要な衛生環境の変容は、農薬、防虫剤、抗生物質、抗菌剤等の化学物質の使用であろう。我々は、日常生活の中でも、殺虫剤あるいは殺・抗菌の化学物質の曝露を受けている可能性がある。

4. 水・大気・土壌環境の変化

水・大気・土壌環境等、狭義の環境因子の変化(いわゆる環境汚染)がアレルギー疾患の増加、増悪に関与するという考え方やその論拠も数多い。たとえば、我々は、大気汚染物質であるディーゼル排気微粒子(diesel exhaust particles: DEP)やディーゼル排気(diesel exhaust: DE)がアレルギー性気管支喘息を増悪させることをこれまでに明らかにしてきた。DEPは平均直径が1ミクロン未満と小さく、屋外のみならず室内環境にも容易に侵入しうる。環境汚染物質によりアレルギー疾患が増悪するという事実を我々に初めて示唆した物質がDEPである。

環境汚染物質による気管支喘息の増悪

DEPやDEはアレルゲンによる好酸球性気道炎症、粘液産生増加、気道反応性亢進、アレルゲン特異的抗体産生という気管支喘息の諸病態をさらに増悪する¹⁾。また、DEPは、アレルゲンの存在下で多くのサイトカインの局所(肺)における発現を増強するが、中でもTh2リンパ球由来のinterleukin(IL)-5の発現を加速することにより気管支喘息を悪化しているものと考え

られた。我々の実験モデルでは、IL-5により誘導、活性化された好酸球が、IL-4やIL-2により産生へと導かれた抗体やその他の炎症性分子の刺激により脱顆粒し、顆粒に含まれる酵素等の活性物質により気道の傷害や粘液産生細胞の増生などが引き起こされるという気管支喘息増悪のシナリオも推測された。

DEの組成は、粒子成分とガス成分の二種類に大別される。ガス成分には、炭化水素とその誘導体、アルデヒド、ケトン、アルカン、アルケン、芳香族酸、トルエン、ベンゼン、キノン、ハロゲン化物、硝酸塩、硫酸塩、一酸化窒素、二酸化窒素、二酸化硫黄、一酸化炭素、二酸化炭素、等が含まれる。粒子成分 (DEP) は、元素状炭素を核として持つことが多いが、沸点の高い炭化水素からなることもある。一般に、核の周囲や内部に、分子量の大きな炭化水素とその誘導体、多環芳香族炭化水素、ケトン、アルコール、飽和脂肪酸、シクロアルカン、芳香族酸、キノン、硝酸塩、硫酸塩、金属等の非常に多くの物質が存在する。換言すれば、DEPは、粒子と莫大な数の化学物質の集合体である。DEPに含有されるアレルギー増悪成分につき検討を進めると、気管支喘息を増悪させるDEPの主たる構成成分は、DEPに含まれる脂溶性化学物質 (群) であり、脂溶性化学物質を抽出した後の残渣粒子と脂溶性化学物質群が共存することによりアレルギー性炎症は相乗的に増悪することが明らかになった²⁾。また、気管支喘息の増悪メカニズムとして、好酸球を活性化するIL-5と好酸球を遊走させるeotaxinの肺における発現増強が非常に重要な役割を演じていた。加えて、粘液産生細胞の増加効果を持つIL-13の発現増強、単核球や好中球をの遊走効果を持つMCP-1やMIP-1 α の発現亢進も重要な役割を演じていると考えられた。

さらに、DEPに含有される環境化学物質であるフェナントラキノンの経気道曝露が、アレルギー特異的IgE抗体およびIgG抗体の産生を増強することも明らかになった。フェナントラキノンはアレルギー性の炎症に対しても軽度の増悪影響を示したが、その作用はDEPに含有さ

れる脂溶性化学物質 (群) に比較すると弱かった³⁾。また、DEPに含有される他の環境化学物質であるナフトキノンの経気道曝露も、アレルギー性の炎症と粘液産生細胞の増加を有意かつ濃度依存的に増悪した⁴⁾。

環境汚染化学物質による アレルギー疾患の増悪

環境汚染物質には、経気道的以外にも、経口的、あるいは、経皮的に曝露されるものが存在する。一方、アレルギー疾患は、気道炎症以外にも多々発現しうる。次いで、我々は、全身的に摂取 (経口曝露) される環境汚染化学物質が、若年者を中心に激増しているアトピー性皮膚炎に及ぼす影響に注目した。ここでは、プラスチックの可塑剤として汎用され、ヒト臍帯でも検出されているフタル酸ジエチルヘキシルの例を示す。ダニアレルギーをアトピー体質マウスの耳介の皮内に投与することにより誘導した皮膚炎モデルに対し、フタル酸ジエチルヘキシルを4.8, 24, 120, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を曝露したところ、皮膚炎の重症度は、フタル酸ジエチルヘキシルの低用量曝露で増悪した⁵⁾。逆に、高用量曝露では増悪影響は目立たなくなった (図1)。このような量一反応関係は、いわゆる「環境ホルモン」の作用においてもしばしば観察される現象であることから、フタル酸ジエチルヘキシルのアレルギー増悪作用は環境ホルモン作用と類似したメカニズムを介している可能性が示唆された。また、フタル酸エステルによるアレルギー性炎症増悪に関わる分子生物学的メカニズムとしても、IL-5やeotaxin等の皮膚における発現が重要と考えられた。本研究においてアトピー性皮膚炎を増悪させたフタル酸ジエチルヘキシルの曝露量は、肝臓に病理学的変化をもたらす量に比較し、かなり少ないということも特筆すべき知見といえる。その後、フタル酸ジエチルヘキシルの母胎への曝露が、乳児期に曝露を受けた子供 (雄) のアトピー性皮膚炎を増悪させることも明らかになった⁶⁾。また、フタル酸ジイソノニル等の可塑剤もアトピー性皮膚炎を増悪させるが⁷⁾、アレルギー増悪作用を

示さない化学物質も多々存在することも明らかになってきた。一方フタル酸ジイソノニルは、eotaxin ではなく抗原提示細胞の遊走に関わるケモカインレセプターの局所発現を増強しており、化学物質によりアレルギー増悪の作用点が異なることも示唆された。

環境汚染物質によるアレルギー増悪機構の解明とスクリーニング手法の開発

化学物質をはじめとする環境汚染物質は莫大な数に上り、かつ、日々増加しているため、これらのアレルギー増悪作用を簡易かつ迅速に評価（スクリーニング）することが、増悪機構の解明とともに重要である。これにより、いかなる環境汚染物質がアレルギーを増悪しうのか、類推することも可能となる。前述のアトピー性皮膚炎を用いた *in vivo* における評価は、実際の病態（アトピー性皮膚炎）の増悪を指標にしているという大きなメリットを持つが、約3~4週を評価に要し、動物を用いているため、対象とできる化学物質数も限られる。そこで、

われわれは、より簡易かつ迅速なスクリーニングの方法として、免疫・アレルギー反応や疾患に深く関わる樹状細胞、脾細胞の単独、あるいは、複合培養系を用い、*in vivo* でのアレルギー増悪作用をよく反映する *in vitro* スクリーニング手法の開発が可能か否か検討している。また、その簡便性、普及性の向上を図っている。具体的には、アトピー・アレルギー体質を持つ NC/Nga マウスから、骨髓由来の樹状細胞、脾細胞、脾臓由来の T 細胞等を採用し対象として用いている。抗原提示細胞については MHC class II, CD80, CD86, CD11c, DEC205 等の細胞表面分子の発現、T 細胞については TCR, CD3, CD28, IL-4R 等の細胞表面分子の発現、また、種々のサイトカイン・ケモカインの産生を環境汚染化学物質の存在下、非存在下で比較検討した。総じて、樹状細胞における CD86 の発現増加、脾細胞における TCR の発現および IL-4 産生、抗原刺激による細胞増殖の増強が、*in vivo* におけるアレルギー増悪影響をよく反映する *in vitro* スクリーニング系、及び、指標として非常に有

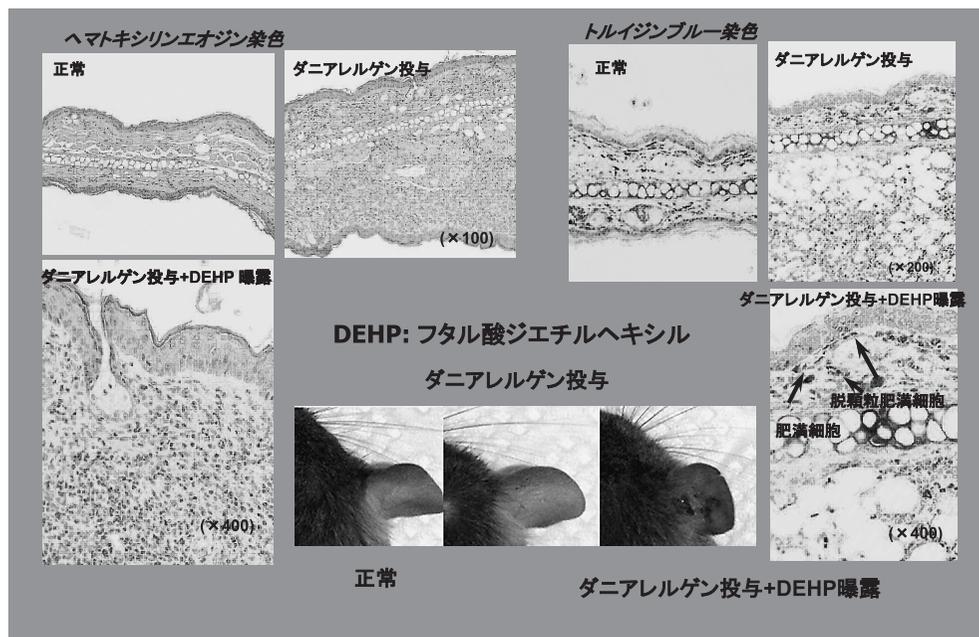


図1 可塑剤として汎用されているフタル酸ジエチルヘキシルという化学物質は、ダニアレルゲンによるアレルギー性の皮膚炎症を増悪する。

用であることが示されている⁷⁾⁸⁾ (図2)。

ナノ粒子によるアレルギー疾患の増悪

化粧品、日焼け止め、トナー、インク、等々、身近な環境で、非常に小さい(ナノメートルサイズ)粒径を持つ粒子が使用されるようになり、我々がそれらに曝露される機会が増加していることが危惧される。例えば、元素状炭素よりなる100 nm以下のナノ粒子の経気道曝露が感染性の炎症やアレルギー性の炎症に与える影響についても検討を加えたところ、総じて、粒径の小さなナノ粒子はこれらの炎症を増悪する傾向が強かった⁹⁻¹⁶⁾。しかし、ナノ粒子単独の影響は、それほど目立たなかった。また、皮膚バリア機能の破綻を想定したダニアレルギーによるアトピー性皮膚炎モデルは、酸化チタンのナノ粒子の複合曝露により顕著に増悪した¹⁷⁾¹⁸⁾ (図3)。この場合にも、ナノ粒子単独の影響は目立たなかった。また、マイクロメートルサイズの

粒子としては、大陸より飛来する黄砂が、それ単独でも気道傷害を惹起しうるが、アレルギーとの併存により、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等のアレルギー疾患を相乗的に増悪しうることも、我々は報告している¹⁹⁾²⁰⁾。これらのことから、今後は、複数の環境汚染物質曝露による健康影響の相乗的修飾効果の存在に、より大きな注意を払うべきであろう。

シックハウス症候群とアレルギー疾患

シックハウス症候群、シックビルディング症候群、シックスクール症候群では、自宅、学校、勤務先等の居住空間における環境化学物質を含む環境要因により、種々の症状が誘起される。広義には、化学物質以外にも、例えば室内の真菌が原因となる健康障害も含まれる。実験的にも、真菌に含まれる β グルカン、経気道的に曝露されるとそれ単独でも気道炎症を惹起するし、アレルギーと共存曝露されることでアレルギー

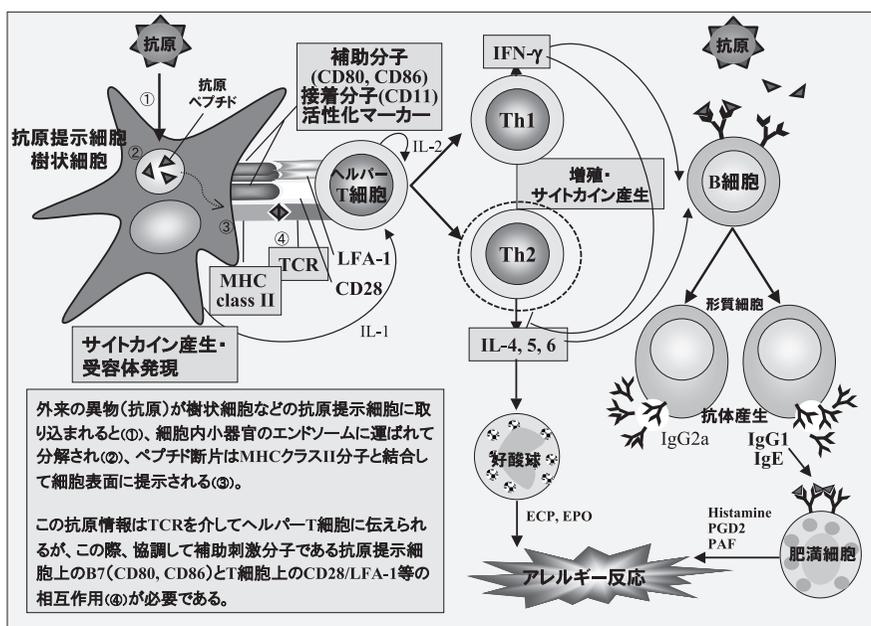


図2 免疫・アレルギー反応や疾患に深く関わる樹状細胞、脾細胞の単独、あるいは、複合培養系を用いて環境汚染物質によるアレルギー増悪メカニズムの解明を図るとともに、*in vivo*でのアレルギー増悪作用をよく反映する*in vitro*スクリーニング手法の開発が可能か否か検討している。

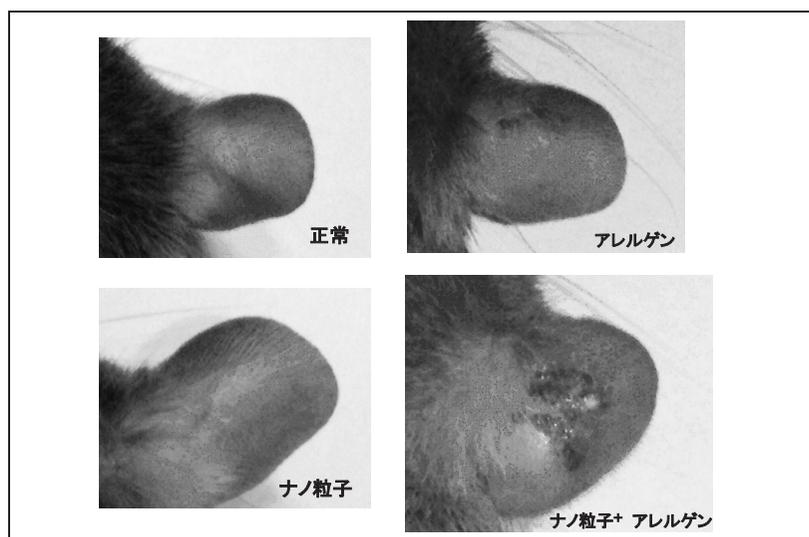


図3 酸化チタンナノ粒子の曝露はダニアレルギーによるアレルギー性の皮膚炎症を増悪する。

ギー性気管支喘息の病態をも増悪しうる²³⁾²⁴⁾。一方、狭義のシックハウス症候群、シックスタール症候群、シックビルディング症候群は、「何らかの化学物質（たとえば、ホルムアルデヒドやトルエン、等）に比較的高濃度に汚染されている屋内でのみ症状が出現し、汚染された室内空間を離れば、症状は消失する。」ことが一般的な特徴である。シックハウス症候群で認められる症状は、多岐にわたり、不定愁訴や自律神経失調症と診断されることも多いが、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、蕁麻疹、花粉症、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等、もともと罹っていたアレルギー疾患の増悪や再発で現われてくることもしばしば経験される。言い換えれば、アレルギー疾患の既往者やアトピー体質者はシックハウス症候群の罹患に対し高感受性群である可能性があることに留意する必要がある。

シックハウス症候群における発現症状の中で、アレルギー疾患増悪の要素が大きいと判断される場合には、環境化学物質に対する対策とともにアレルギー疾患に対する対

策、治療が有用である場合も少なくない。たとえば、カビやダニやペットが、アレルギーとして、特に呼吸器系のアレルギー疾患に関与している場合がしばしば存在する。もちろん、その場合には、室内の化学物質だけでなく、室内のアレルゲンを極力減らすことも重要である。カーペット、畳、床、ソファ、カーテン、寝具、エアコン、空気清浄機、等、徹底した掃除が有用となる場合がある。防虫剤や防カビ剤も化学物質であるため、それらは使わずに、掃除機で丹念に吸引することが効果的と考えられる。もちろん、掃除機の使用にあたっては、マスクや換気等のアレルギーと化学物質に対する対策や、家族や同僚の協力が不可欠である。化学物質対策に用いた機器が、ダニやカビの温床となり、アレルギー症状を増悪させる可能性さえあるので、もう一度、よく振り返ってみることが必要であろう。また、季節によっては、花粉がアレルギー性鼻炎の原因となることがある。一般に、花粉は日中に大量に飛散するため、花粉の時期の換気に関しては、この点にも注意を払う必要がある。換気により、化学物質

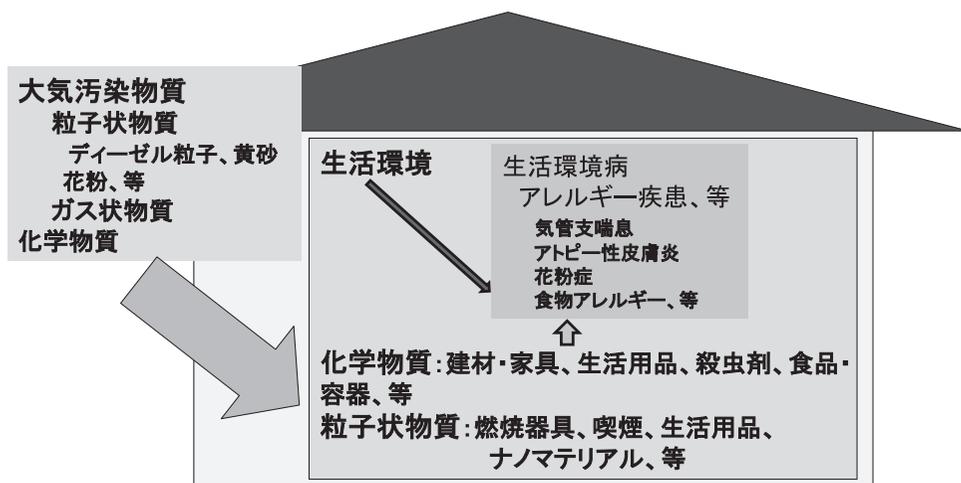


図4 身の回りに存在する環境汚染物質は、気管支喘息，アトピー性皮膚炎，花粉症，食物アレルギー等のアレルギー疾患を増悪する可能性がある。

は減少しても、花粉というアレルゲンが増加するためアレルギー症状が悪化する可能性も考えなければいけない。一般的なアレルギーに対する薬物治療が効果的なケースもあり、専門医への受診がその助けとなろう。

おわりに

身近な環境に存在する大気汚染物質、化学物質、ナノ粒子、黄砂、真菌成分等がアレルギー疾患を増悪させる可能性はありえ、いわゆるシックハウス症候群におけるアレルギー症状の増悪にも関与している可能性がある(図4)。特に、それ単独では低毒性と考えられる環境汚染物質の少量曝露が、アレルギー疾患等の感受性

の高い集団に与える影響(低毒性物質の低用量効果による高感受性集団への影響)に注意を向ける必要がある。環境汚染物質が曝露される時期により影響は異なりうることにも注意が必要である。今年度より、全国規模の疫学調査である「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」が開始され、環境汚染とアレルギー疾患の関係は、最重点課題の一つに挙げられている。現在、我々は、疫学的調査の成果を補完し、これに生物学的妥当性を付与すべく、さらなる実験的研究を環境省(環境研究・総合推進費)や文部科学省(新学術領域研究、基盤研究A)等の予算により進めている。

文 献

- 1) Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 36-42.
- 2) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Sakurai M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Yoshikawa T, Hayakawa K. Components of diesel exhaust particles differentially affect Th1/Th2 response in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 386-395.
- 3) Hiyoshi K, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y. Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in

- mice. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1243-1248.
- 4) Inoue K, Takano H, Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y. Naphthoquinone enhances antigen-related airway inflammation in mice. *Eur Respir J* 2007; 29: 259-267.
 - 5) Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshikawa T. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Environ Health Persp* 2006;114: 1266-1269.
 - 6) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Sadakane K, Ichinose T. Effects of maternal exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Persp* 2008; 116: 1136-1141.
 - 7) Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, Inoue K, Ichinose T, Takano H. Effects of di-isononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunological responses in vitro. *Environ Health Persp* 2010; 118: 472-478.
 - 8) Koike E, Inoue K, Yanagisawa R, Takano H. Di- (2-ethylhexyl) phthalate affects immune cells from atopic prone mice in vitro. *Toxicology* 2009; 259: 54-60.
 - 9) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Sakurai M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshikawa T. Effects of nano particles on antigen-related airway inflammation in mice. *Resp Res* 2005; 6: 106.
 - 10) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Ichinose T, Sakurai M, Yoshikawa T. Effects of nano particles on cytokine expression in murine lung in the absence or presence of allergen. *Arch Toxicol* 2006; 614-619.
 - 11) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Hirano S, Sakurai M, Shimada A, Yoshikawa T. Effects of airway exposure to nanoparticles on lung inflammation induced by bacterial endotoxin in mice. *Environ Health Persp* 2006; 114: 1325-1330.
 - 12) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Hirano S, Kobayashi T, Fujitani Y, Shimada A, Yoshikawa T. Effects of inhaled nanoparticles on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *Toxicology* 2007; 238: 99-110.
 - 13) Inoue K, Takano H, Ohnuki M, Yanagisawa R, Sakurai M, Shimada A, Mizushima K, Yoshikawa T. Size effects of nanomaterials on lung inflammation and coagulatory disturbance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 197-206.
 - 14) Inoue K, Takano H, Koike E, Yanagisawa R, Sakurai M, Tasaka S, Ishizaka A, Shimada A. Effects of pulmonary exposure to carbon nanotubes on lung and systemic inflammation with coagulatory disturbance induced by lipopolysaccharide in mice. *Exp Biol Med* 2008; 233: 1583-1590.
 - 15) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Koike E, Shimada A. Size effects of latex nanomaterials on lung inflammation in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 234: 68-76.
 - 16) Inoue K, Yanagisawa R, Koike E, Nishikawa M, Takano H. Repeated pulmonary exposure to single-walled carbon nanotubes exacerbates allergic inflammation of the airway: possible role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* (in press).
 - 17) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Kamachi T, Sadakane K, Ichinose T. Titanium dioxide nanoparticles aggravates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Exp Biol Med* 2009; 234: 314-322.
 - 18) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Sadakane H, Ichinose T. Size effects of polystyrene nanoparticles on atopic dermatitis-like skin lesions in Nc/Nga mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* (in press).
 - 19) Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Takano H, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R, Yoshida S, Kumagai Y, Tomura S, Shibamoto T. Asian Sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice. *Environ Res* 2005; 99: 361-3688.
 - 20) Ichinose T, Hiyoshi K, Yoshida S, Takano H, Inoue K, Nishikawa M, Mori I, Kawazato H, Yasuda A, Shibamoto T. Asian sand dust aggravates allergic rhinitis in guinea pigs induced by Japanese cedar pollen. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 985-993.
 - 21) Ichinose T, Sadakane K, Takano H, Yanagisawa R, Nishikawa M, Mori I, Kawazato H, Yasuda A, Hiyoshi K, Shibamoto T. Enhancement of mite allergen-induced eosinophil infiltration in the murine airway and local cytokine/chemokine expression by Asian sand dust. *J Toxicol Environ Health* 2006; 69: 1571-1585.
 - 22) Ichinose T, Yoshida S, Sadakane K, Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R, Kawazato H, Yasuda A, Shibamoto T*. Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide on allergic inflammation in the murine lung. *Inhal Toxicol* 2008; 20: 685-694.

23) Inoue K, Takano H, Oda T, Yanagisawa R, Tamura H, Ohno N, Adachi Y, Shimada A, Ichinose T, Yoshikawa T. Candida soluble cell wall β -glucan induces lung inflammation in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 499-508.

24) Inoue K, Takano H, Koike E, Yanagisawa R, Oda T,

Tamura H, Adachi Y, Ishibashi K, Ohno N. Candida soluble cell wall β -glucan facilitates ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice: possible role of antigen-presenting cells. *Respir Res* 2009; 10: 68.

著者プロフィール



高野 裕久 Hirohisa Takano

所属・職：独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究領域・領域長

略 歴：1984年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業

1984年5月 京都府立医科大学付属病院研修医（第一内科）

1988年4月 京都府立医科大学付属病院修練医（第一内科）

1995年4月 環境庁国立環境研究所主任研究員

2000年1月 京都府立医科大学客員講師（第一内科学教室）

2000年4月 環境庁国立環境研究所総合研究官

2002年8月 筑波大学社会医学系教授

2005年1月 独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域領域長

2006年6月 国立大学法人東北大学客員教授

2007年4月 京都府立医科大学客員教授

専門分野：環境医学，免疫・アレルギー学，内科学。

最近興味のあること：身近な環境汚染物質が、ありふれた疾患である生活習慣病や生活環境病（アレルギー疾患等）を増悪することを示し、そのメカニズムを解明すること。多数の汚染物質の影響をチェックできる影響評価系を開発すること。また、健康影響や疾患の予防・軽減・治療対策に役立てること。

主な業績：（文献以外）

1. Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, Lim HB, Sagai M. Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1138-1144.
2. Takano H, Yanagisawa R, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yoshikawa T, Morita M: Diesel exhaust particles enhance lung injury related to bacterial endotoxin through expression of proinflammatory cytokines, chemokines, and ICAM-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1329-1335.
3. Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Kumagai Y, Uchiyama K, Yoshikawa T, Morita M. Enhancement of acute lung injury related to bacterial endotoxin by components of diesel exhaust particles. *Thorax* 2003; 58: 605-612.
4. Inoue K, Takano H, Shimada A, Wada E, Yanagisawa R, Sakurai M, Satoh M, Yoshikawa T. Role of metallothionein in coagulatory disturbance and systemic inflammation induced by lipopolysaccharide. *FASEB J* 2006; 20: 533-535.