

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06308

研究課題名（和文）環境学、医学の両方向からアレルギーの制圧・撲滅をめざす総合的、系統的研究

研究課題名（英文）Comprehensive and systematic study for control/eradication of allergic diseases via environmental and medical approaches

研究代表者

高野 裕久 (Takano, Hirohisa)

京都大学・地球環境学堂・教授

研究者番号：60281698

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 142,770,000円

研究成果の概要（和文）：環境汚染物質とアレルゲンの現実的・日常的な複合曝露の下に、アレルギー悪化メカニズムを生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で根源的に解明した。悪化の鍵を握る分子を同定し、医学的対策に役立てた。簡易in vitro 評価系を用いたスクリーニングでアレルギー悪化作用の存在が疑われる物質や消費者製品を疾患モデルに適用し、in vivoで病態悪化作用を確認する「アレルギー悪化影響評価システム」を確立し、稼働した。アレルギー悪化に寄与する環境要因を同定し、環境学的対策に役立てた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療の標的分子を同定することで、アレルギー関連医学と医学的対策に貢献した。一方、「アレルギー悪化影響評価システム」により悪化に寄与する環境要因を同定することで、環境学の進展と環境学的対策に貢献した。以上、環境汚染が蔓延する現代において、新国民病「アレルギー」を、医学、環境学の両方向から総合的に制圧することに貢献する、学術的にも社会的にも意義の深い研究である。また、効率的評価システムの確立により、動物実験の削減にも貢献する研究である。

研究成果の概要（英文）：The present study elucidated the fundamental mechanisms by which environmental pollutants enhance allergic diseases and the critical molecules for the enhancement. On the other hand, in vitro screening was useful for identifying environmental substances/factors that can aggravate allergic responses. Furthermore, in vivo evaluation after in vitro screening should be the best and most practical method for assessing the aggravating effects of environmental substances/factors on allergies. Our comprehensive and systematic study can contribute to the control/eradication of allergic diseases via medical and environmental approaches.

研究分野：環境医学

キーワード：アレルギー・ぜんそく 環境 衛生 社会医学 免疫学

## 1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患（気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等）が増加し、新たな国民病となっている。この増加・悪化の主因は環境要因の変化に求められ、環境汚染の果たす役割が注目されてきた。我々は、大気中の微小粒子状物質 (PM2.5) の代表であるディーゼル排気微粒子 (DEP)、プラスチック可塑剤等の身の回りに広く存在する環境化学物質、ナノマテリアルなど、多数の環境汚染物質がアレルギーを悪化させることを報告してきた。いくつかの物質は、一般環境中に存在するような少量でアレルギーを悪化させることも明らかにしてきた。こうした背景から、環境汚染が蔓延する現代社会においてアレルギーを制圧するためには、医学的対策のみならず、環境汚染物質対策（環境学的対策）が不可欠である。特に、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの根源的解明とそれに基づく治療薬の創生（創薬）、及び、「アレルギー悪化影響評価システム」の構築とそれに基づく悪化要因や悪化物質の同定と削減対策が必須であり、極めて重要であると考えているにいたった。

アレルギーは、教科書的に、特定の抗原に特異的に応答する獲得免疫系の異常と考えられてきた。我々はまず、環境汚染物質が、生体・免疫応答の最下流で、好酸球性炎症、肥満細胞の脱顆粒、B細胞の抗体産生等、獲得免疫系の異常による諸病態を悪化させることを明らかにした。その後、それらがT helper (Th)2細胞や抗原提示細胞にも影響を及ぼしている可能性を見出し、「環境汚染物質は生体・免疫応答のより上流でアレルギーを悪化させている可能性がある。」という事実に気付いた。

一方、近年、Th2以外のT細胞やnatural helper (NH) 細胞とアレルギーの関連が示唆されてきた。また、これらの細胞と抗原提示細胞や上皮細胞が相互に影響し合うことも報告された。しかし、こうした生体・免疫応答の源流にある細胞や細胞間の相互作用に環境汚染物質が及ぼす影響について、系統だった研究はなかった。

我々は、「環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムを根源的に解明するためには、下流にある獲得免疫系に捉われず、生体・免疫応答の源流にある細胞と細胞間相互作用を対象に系統的研究を進める必要がある。特に、これらの細胞の機能や活性化を決定する分子や細胞間相互作用を担う分子に環境汚染物質が及ぼす影響を明らかにしなければならない。」と考えた。また、我々のこれまでの研究において、【環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムで重要な役割を演ずると考えられる分子】のいくつかは、その *in vitro* における変化が *in vivo* におけるアレルギー悪化作用と良好な相関を示した。このことから、これらの分子をアレルギー悪化影響評価の指標として活用できるのではないかと考えた。さらに、*in vitro* の簡易影響評価によりスクリーニングした環境汚染物質について、既確立のアレルギー疾患モデルを用いて *in vivo* でアレルギー悪化作用の存在を確認してゆく「アレルギー悪化影響評価システム」の構築にも連結しうると考えるに至った。

## 2. 研究の目的

抗原提示細胞、T細胞やNH細胞、上皮細胞と、その相互作用、及び、これらの細胞の発生・分化に注目し、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムを、生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で、根源的に解明する。

特に、*in vivo*、*ex vivo* (サブテーマ 参照)、*in vitro* (サブテーマ 参照) の手法を用いた系統的研究により、悪化の鍵を握る細胞、及び、細胞間相互作用と、それらで重要な役割を演じている分子を同定し、創薬の新たな標的として医学的対策に役立てる。

一方、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムで重要な役割を演ずる細胞、細胞間相互作用や分子を選定・利用し、アレルギー悪化作用を簡易にスクリーニングできる汎用的な *in vitro* 影響評価系を確立する。さらに、スクリーニングした物質（群）について、既確立のアレルギー疾患モデルにより *in vivo* で悪化作用を確認してゆく「アレルギー悪化影響評価システム」を構築する(サブテーマ 参照)。本システムにより、環境中に存在するアレルギー悪化要因や悪化物質（群）を同定し、その削減をめざす環境学的対策に役立てる。

以上の提案により、今や国民の数分の一を悩まし、新たな国民病ともいえる「アレルギー」を、医学、環境学の両方向から総合的に制圧することに貢献する。

## 3. 研究の方法

サブテーマ における検討対象は、以下から選択し、経年的にその数を増やした：

大気汚染物質の代表である DEP とその含有成分、種々のナノマテリアル、種々の樹脂原料、種々のプラスチック可塑剤、種々の界面活性剤、種々の防燃・難燃剤、等。

サブテーマ では、上記の物質とともに、これまで未検討の環境汚染物質や、種々の環境汚染物質の複合体である personal care products (PCPs) 等の消費者製品も検討・評価の対象と

した。

サブテーマ、の具体的な内容を以下に記す。

**サブテーマ**、既確立のアレルギー疾患モデル（気管支喘息、アトピー性皮膚炎等）を用い、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの解析を *in vivo*、*ex vivo* で実施した。特に、生体・免疫応答の源流に位置する上皮細胞や抗原提示細胞、種々の免疫細胞に注目し、悪化の鍵を握る細胞、及び、細胞間相互作用と、それらで重要な役割を演ずる細胞表面分子や液性因子を解析した。さらに、病変局所だけでなく、所属リンパ節、骨髄における変化も解析し、関連細胞の発生・分化の源流で、アレルギー悪化メカニズムの根源的解明に迫った。一方、生物の高次機能の中核的器官である脳や行動に対する影響についても解析を加えた。

**サブテーマ**、サブテーマの研究により、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムで重要な役割を演ずる細胞と細胞間相互作用を対象とし、*in vitro* において、さらなる分子メカニズムの解明を図った。特に、NH細胞と上皮細胞に焦点を当てた。

上記のサブテーマ、の系統的研究により、生体・免疫応答と、関連細胞の発生・分化の源流で、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムを根源的に解析し、現実的・日常的な（環境汚染物質とアレルゲンの）複合曝露の下に、アレルギー治療の標的となる分子を解析、同定した。

**サブテーマ**、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムで重要な役割を演ずる細胞、細胞間相互作用や分子を用いた「簡易 *in vitro* 影響評価系」によりスクリーニングした物質について、*in vivo* の疾患モデルで悪化作用を確認する「アレルギー悪化影響評価システム」の構築、確立を試みた。種々の環境汚染物質やその複合物ともいえる PCPs を対象に、汎用的な簡易 *in vitro* 影響評価系を適用し、アレルギー悪化作用が疑われる物質や商品をスクリーニングし、候補物質や商品のアレルギー疾患悪化影響を *in vivo* で確認してゆく効率的な「アレルギー悪化影響評価システム」を確立し、環境中に存在するアレルギー悪化要因や悪化物質、悪化商品等を解析、同定した。

以上により、「アレルギー」を、医学、環境学の両方向から総合的に制圧することに貢献することを企図した。

## 4. 研究成果

### サブテーマ

まず、種々の環境汚染化学物質の低用量曝露がアレルギー喘息に及ぼす影響とメカニズムを解析した。対象物質は、樹脂材料であるビスフェノールA (BPA)、臭素系難燃剤の代替物質として樹脂等への使用が増加しているリン系難燃剤（リン酸トリス（2-ブトキシエチル）(TBEP)、リン酸トリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）(TDCIPP)）等とした。主要な曝露経路である経口曝露を中心に選択し、実環境で曝露され得るレベルを含む低用量の影響を検討した。免疫担当細胞の供給源、かつ、発生・分化の上流にある骨髄やリンパ組織を中心とした解析を行うとともに、化学物質曝露がアレルギー性喘息モデルマウスの中樞神経系に及ぼす影響にも着目し、行動学的変化や神経免疫学的指標の解析も実施した。

総じて、BPA、TBEP、TDCIPP等の環境化学物質の低用量経口曝露は、アレルギー性喘息の肺炎症を亢進すること、また、骨髄環境の変化をはじめ、炎症病態に重要な役割を担う免疫担当細胞のフェノタイプや機能を修飾した。これらのアレルギー悪化影響は、実環境レベル、あるいは耐容一日摂取量程度の低用量でも検出された。加えて、当該化学物質の経口曝露は、脳内の神経免疫バイオマーカーの発現を変動させ、記憶機能あるいは不安行動に影響を及ぼす可能性も見出した。

代表的成果として、BPAの経口曝露の実験について紹介する。

C3H/HeJマウスを、1) Vehicle群、2) BPA低用量群 (BPA-L)、3) BPA中用量群 (BPA-M)、4) BPA高用量群 (BPA-H)、5) アレルゲンとして卵白アルブミン (OVA) 群、6) OV A+BPA-L群、7) OVA+BPA-M群、8) OVA+BPA-H群の8群に分けた。BPAは、経口による予測最大曝露量をBPA-L群として3用量 (0.090, 0.901, 9.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 相当) を設定した。尚、BPAの耐容一日摂取量は、4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  (設定したBPA-H群の1/2程度) である。

アレルゲン非存在下、BPA単独曝露群では、肺炎症への影響は認められなかった。一方、アレルゲン存在下、OVA+BPA群では、OVA単独群に比し、好酸球、リンパ球浸潤が増加し、気管支周囲の炎症細胞浸潤、粘液産生細胞増生も亢進した。肺組織のIL-5、IL-13、IL-33、*eotaxin*、血清中OVA-IgE、OVA-IgG<sub>1</sub>もこれに並行した。以上より、BPAは、Th2反応の活性化を介し、アレルギー性喘息における肺炎症を亢進する可能性が示された。

生体・免疫応答を上流に遡り、リンパ組織を解析したところ、肺炎症の亢進に並行し、OVA+BPA群で縦隔リンパ節における総細胞数の増加および活性化抗原提示細胞 (MHC class II<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>等)の増加、OVA再刺激による細胞増殖とIL-4、IL-5産生等が促進された。

次に、細胞発生・分化を上流に遡り、骨髄について解析を加えた。OVA単独群に比しOVA+BPA-M群、OVA+BPA-H群では、骨髄細胞の総細胞数は低下傾向を示し、OVA+BPA-M群では骨髄における顆粒球の分化と成熟に関連するGr-1の発現強度およびGr-1陽性細胞の割合や細胞内顆粒等の密度を示すSSCの強度が増加した。さらに、骨髄液中のSDF-1 レベルと骨髄細胞のSDF-1 受容体 (CXCR4) の発現強度の低下傾向等も観察された。以上の

ことから、BPA曝露による骨髄環境の変化が、免疫担当細胞の発生・分化と炎症局所への動員に寄与している可能性が示された。

さらに、中枢神経系への影響としては、OVA+BPA-H群で、記憶機能の顕著な低下および海馬における記憶・学習に関わるN-メチル-Dアスパラギン酸受容体 (NR1、NR2A) や炎症性マーカーのTNF- $\alpha$ 、COX2、酸化ストレスマーカーのHO1、ミクログリアマーカーのIba1の遺伝子発現の変動が観察された。これより、BPA曝露の中枢神経系への影響は、アレルギー投与下において複合的に増強され、海馬の炎症誘導等を介して記憶機能の低下を引き起こす可能性が示された。

以上、アレルギーと種々の環境化学物質の少量複合曝露は、免疫担当細胞の発生・分化と生体・免疫応答の源流や上流で、当該細胞の発生・分化・動員等の各イベントを修飾し、アレルギーを悪化させていることを明らかにした。また、下線を施した分子がアレルギー悪化メカニズムで重要であることも同定した。さらに、当該化学物質は、海馬の炎症関連遺伝子発現等の変動を介して中枢神経系にも影響を及ぼし、さらに、環境化学物質とアレルギーとの複合曝露により、相加・相乗的な悪化作用が認められることを明らかにした。

一方、粒子と多種の化学物質の複合体である DEP とアレルギーを経気道曝露した。既報同様、アレルギー性喘息の諸病態は DEP により悪化した。この時、生体・免疫応答の下流では、アレルギー特異的 IgE、IgG 抗体の一層の上昇が観察された。生体・免疫応答を上流に遡って検討を加えると、肺において Th2 細胞関連サイトカインである IL-4、IL-5 および IL-13 はアレルギー単独曝露で上昇し、アレルギーと DEP の複合曝露でさらに上昇した。また、白血球遊走に参与するケモカインである eotaxin、monocyte chemotactic protein (MCP)-1、keratinocyte chemoattractant (KC = IL-8)、macrophage-derived chemokine (MDC) についても同様の結果が得られた。また、DEP 曝露は、骨髄の総細胞数と Gr1 陽性細胞数を増加させ、組織へと動員される細胞を細胞発生・分化の源流である骨髄において増加させていることも明らかにした。

加えて、種々の環境化学物質を対象に、アトピー性皮膚炎に及ぼす影響とメカニズムについても解析を加えた。例えば、臭素系難燃剤 (Penta-bromodiphenyl ether : DE71)、Octa-bromodiphenyl ether : DE79)、多環芳香族炭化水素 (ベンゾ[a]ピレン)、樹脂材料 (スチレンモノマー) の曝露によって、アトピー性皮膚炎の病態は悪化した。分子レベルの解析では、生体・免疫応答の下流で、アレルギー特異的 IgE 抗体の一層の上昇が観察された。また、生体・免疫応答の上流では、病態形成部位である耳介において、アレルギーと各種環境化学物質の複合曝露により、IL-5、eotaxin、MCP-1、histamine、total protein 等の産生の増加、あるいは、増加傾向が観察された。

### サブテーマ

*in vitro*の実験に関しては、NH 細胞と上皮細胞に焦点を当てた。

対象物質は、アレルギー悪化作用が既に確認されているプラスチック可塑剤、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル : DEHP)とした。GATA-3 を高発現する NH 細胞に、IL-33 及び DEHP を複合的に曝露したところ、Vehicle 及び IL-33 単独曝露と比較して、IL-5 産生の顕著な増加が認められた。また、IL-33 存在下に、DEHP を曝露した NH 細胞より RNA を抽出後、RNA-Seq 遺伝子発現網羅的解析を実施したところ、特に、metabolic process や binding に関連する遺伝子が発動していた。すなわち、DEHP は IL-33 存在下に IL-5 産生を増加させ、代謝系や分子結合の機能に關する遺伝子発現の変動が寄与している可能性が示された。以上、環境化学物質の NH 細胞活性化作用を世界で初めて明らかにした。この発見により、環境化学物質によるアレルギー悪化メカニズムにおいて、自然免疫系が重要な役割を演じているという新たな知見を得ることができたとともに、NH 細胞の果たす重要な役割を指摘することができた。

一方、DEPについて、多環芳香族炭化水素 (PAH) に焦点を当て、いかなる化合物が生体・免疫応答の源流にある細胞に影響をきたすのか、スクリーニングを実施した。具体的には、肺胞上皮細胞に、17種類のPAHs、12種類の多環芳香族キノン類、8種類の多環芳香族ケトン類、1種類の多環の酸無水物をアレルギーとともに曝露した。その結果、ジベンゾ[a,h]ピレン、ジベンゾ[a,i]ピレン、1,4-ナフトキノ、1,4-アントラキノ、4,5-ピレンキノ、1,4-クリセンキノ、5,6-クリセンキノ等がIL-8産生を有意に増加させ、炎症性サイトカイン誘導において、キノン類が大きく寄与していることが示された。また、ジベンゾ[a,h]ピレンは、IL-6、ICAM-1、TNF- $\alpha$ も増加させた。DEPがIL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ などの各種サイトカイン、ケモカインを強く誘導することが知られているが、含有される有機成分の中で、PAHsや多環芳香族キノン類が重要であることを示した。

以上、サブテーマ、により、種々の環境汚染物質が、実際に環境中に存在するような曝露の量と経路においても、アレルギーを悪化させることを新たに示した。また、環境汚染物質によるアレルギー悪化の鍵を握る分子を複数、同定した(下線分子参照)。さらに、環境化学物質によるNH細胞、自然免疫系活性化作用の重要性を世界で初めて指摘した。加えて、骨髄環境の変化が悪化メカニズムの根源にあることも示した。一方、

環境化学物質は、アレルゲンと相加・相乗的に脳神経や行動に影響を及ぼすこと、また、そのメカニズムにおいて重要な分子を明らかにした。

これらの成果により、生体・免疫応答と、関連細胞の発生・分化の源流で、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムを根源的に解明し、現実的・日常的な（環境汚染物質とアレルゲンの）複合曝露の下に、アレルギー治療の標的となる分子を同定し、医学的対策に役立てることができた（右図）。

### サブテーマ

我々は、多数の環境汚染物質

について、【アレルギー悪化メカニズムで重要な役割を演ずると考えられる分子】の *in vivo* と *in vitro* における研究成果の相関を解析し、抗原提示細胞の細胞表面分子（CD86等）や上皮細胞のIL-6やIL-8が、*in vivo*（疾患モデル）におけるアレルギー悪化作用と相関性が高く、簡易 *in vitro* 影響評価に有用であることを既に示してきた。

本研究では、PCPsを代表とする複数の消費者製品（ナノ粒子や種々の環境化学物質を含有する洗剤、柔軟剤、洗髪剤、消臭・芳香剤、制汗剤等）を本簡易影響評価系に適用し、*in vitro* でスクリーニングを実施した。消費者製品としては、アレルギーとの関連が示唆されている、銀、酸化チタン、酸化亜鉛、パラベン、界面活性剤、香料等に注目し、これらを含有する、あるいは、含有する可能性がある34種類を対象として選択した。その内訳は、消臭・芳香製品5種類、制汗製品3種類、ヘアケア製品8種類、クリーニング製品3種類、化粧品7種類、乳幼児製品1種類、浴用製品3種類、口腔用製品1種類、殺虫剤・除虫剤3種類であった。

まず、各消費者製品の実際の使用方法、濃度と細胞障害性に着目し、各種製品を10倍から1,000,000倍に希釈し、上皮細胞と抗原提示細胞に曝露した。その結果、消臭・芳香製品、ヘアケア製品、制汗製品、クリーニング製品、化粧品、乳幼児製品、浴用製品の中には、明らかな細胞障害性が認められない濃度において、上皮細胞のIL-6産生を誘導するものが存在した。また、消臭・芳香製品、制汗製品、ヘアケア製品、化粧品の中には、抗原提示細胞のCD86発現を増大させるものも存在した。

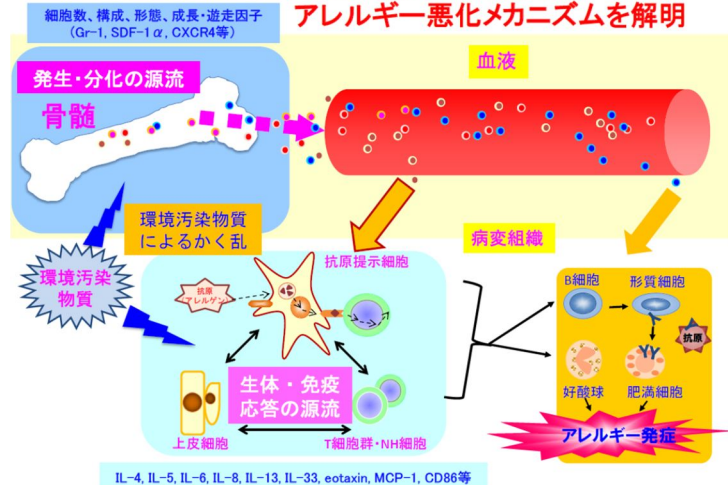
これらの製品のうち、*in vitro* の簡易影響評価において指標とする分子の変動が顕著であった制汗剤および化粧品の2種について、*in vivo*のアレルギー疾患モデルに適用し、曝露実験を行った。曝露量、曝露経路は実生活における使用を想定し、制汗剤は、原液、10倍希釈液を、化粧品は、5、50倍希釈液を経皮的に曝露した。その結果、何れも、アレルゲン存在下において、アトピー性皮膚炎の病態を悪化させた。また、病態形成部位である耳介において、アレルゲンと消費者製品の複合曝露により、好酸球数、肥満細胞数、*eotaxin*、total proteinが上昇していた。一方、アレルゲン非存在下では、製品単独による病態形成は、ほとんど認められなかった。

以上のように、複数の物質や環境汚染物質の複合物ともいえるPCPs等の消費者製品を対象に、汎用的な簡易 *in vitro* 影響評価系に適用し、アレルギー悪化作用が疑われる物質や商品スクリーニングし、候補物質や商品のアレルギー病態悪化影響を *in vivo* のアレルギー疾患モデルで確認してゆく効率的な「アレルギー悪化影響評価システム」を確立した（右図）。

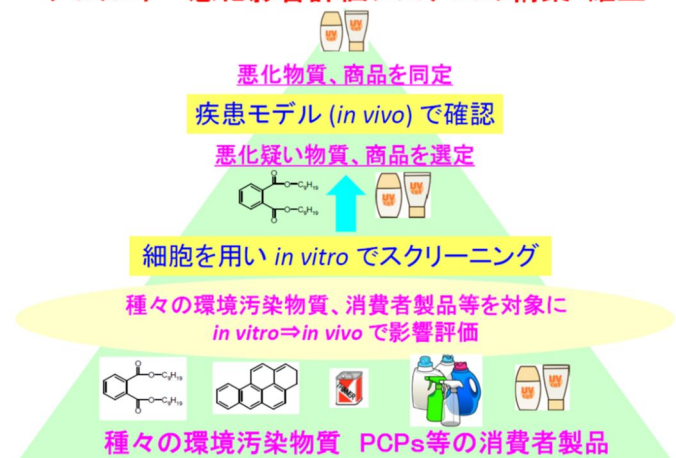
特に、単独では何ら影響を示さないPCPsの中にも、環境中に広く存在するアレルゲンとの複合的な曝露により、アレルギー疾患を悪化させる商品があることを明らかにした。

以上、本システムの確立、稼働から得られた研究成果を、アレルギー悪化に寄与する環境要因を削減することをめざす環境学的対策に役立てることができた。加えて、動物実験の削減にも貢献することができた。

## 細胞発生・分化、生体・免疫応答の源流で アレルギー悪化メカニズムを解明



## アレルギー悪化影響評価システムの構築・確立



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Inoue K, Takano H, Shimada A	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of 95nm carbon black nanoparticles on inflammatory conditions in the murine lung - Controversy to size dependent efficacy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Respiratory Diseases and Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Win-Shwe TT, Yanagisawa R, Koike E, Takano H	4. 巻 -
2. 論文標題 Dietary exposure to bisphenol A affects memory function and neuroimmune biomarkers in allergic asthmatic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Appl Toxicol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jat.4143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Kawaguchi M, Takano H	4. 巻 40(11)
2. 論文標題 The impact of oral exposure to low-dose tris(2-butoxyethyl) phosphate in allergic asthmatic mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Appl Toxicol	6. 最初と最後の頁 1498-1510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jat.4001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H	4. 巻 6
2. 論文標題 Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicology Reports	6. 最初と最後の頁 1253-1262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.toxrep.2019.11.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Inoue K, Shimada A, Mimura T, Takano H	4. 巻 11(2)
2. 論文標題 Effects of repeated pulmonary exposure to carbon nanotubes on lung function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicol Environ Health Sci	6. 最初と最後の頁 120-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13530-019-0396-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue K, Takano H, Shimada A	4. 巻 30(5)
2. 論文標題 Effects of diesel exhaust particles on apoptosis related to lung inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 796-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35841/biomedicalresearch.30-19-337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Inoue K, Shimada A, Takano H	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 Physiological effects of brominated flame retardants on NC/Nga mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunopharmacol Immunotoxicol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08923973.2017.1405440.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 本田晶子	4. 巻 32(2)
2. 論文標題 高校生向けの知的人材育成プログラム(ELCAS)実施報告	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 環境衛生工学研究	6. 最初と最後の頁 29-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高野 裕久	4. 巻 28
2. 論文標題 PM2.5の健康影響評価に係る実験的研究の現状と展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児呼吸器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 34-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue K, Takano H	4. 巻 72
2. 論文標題 Occupational pesticide exposure and respiratory health	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue K, Takano H	4. 巻 174
2. 論文標題 Effects of diesel exhaust particles on coagulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brit J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 4199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.13991	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 TakanoH, Inoue K	4. 巻 30(3)
2. 論文標題 Environmental pollution and allergies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Toxicologic Pathology	6. 最初と最後の頁 193-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1293/tox.2017-0028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 本田晶子, 高野裕久	4. 巻 36(6)
2. 論文標題 アレルギーに対する微量化学物質の影響	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 17-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 本田晶子, 高野裕久	4. 巻 24(6)
2. 論文標題 気道炎症と環境汚染物質	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 80-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高野裕久	4. 巻 25(2)
2. 論文標題 環境汚染と免疫・アレルギー	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床環境医学	6. 最初と最後の頁 61-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 柳澤利枝, 小池英子, Tin-Tin-Win-Shwe, 川口真以子, 嶋田努, 高野裕久
2. 発表標題 リン酸トリス(2-ブトキシエチル)によるアレルギー性喘息の増悪と腸内細菌叢の変化
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三崎健太郎, 高村岳樹, 高野裕久, 井上健一郎
2. 発表標題 上皮細胞における抗原下生体応答増強活性に対する検出法の確立と多環芳香族化合物への適用
3. 学会等名 第49回日本環境変異原学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳澤利枝、小池英子、Tin-Tin Win-Shwe、川口真以子、嶋田努、高野裕久
2. 発表標題 リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)経口曝露がアレルギー性喘息マウスの肺炎症に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小池英子、柳澤利枝、Tin Tin Win Shwe、高野裕久
2. 発表標題 リン系難燃剤 TDCIPP の経口曝露がアレルギー性喘息マウスの免疫担当細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tin Tin Win Shwe、柳澤利枝、小池英子、高野裕久
2. 発表標題 リン系難燃剤 TDCIPP の経口曝露がアレルギー性喘息マウスの脳神経系に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長尾慧、本田晶子、田中満崇、高野裕久
2. 発表標題 Di-(2-ethylhexyl) phthalate は IL-33 存在下において ILC2 のサイトカイン産生を増強する
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中満崇、本田晶子、小池英子、柳澤利枝、井上健一郎、高野裕久
2. 発表標題 スチレンモノマーの低用量曝露がアトピー性皮膚炎モデルに及ぼす影響
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹嵯織、本田晶子、宮坂奈津子、田中満崇、田村紳、岡野人士、王造時、長尾慧、李銀鵬、韓雪、上田佳代、高野裕久
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎に影響を及ぼすパーソナルケア製品の推定と影響評価
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Misaki K, Takano H, Kanazawa H, Inoue K
2. 発表標題 The search for polycyclic aromatic quinones with amplifying action in antigen response
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会 ( the World Allergy Organization the 27th World Allergy Congress )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹嵯織、本田晶子、宮坂奈津子、田中満崇、田村紳、岡野人士、王造時、長尾慧、上田佳代、高野裕久
2. 発表標題 パーソナルケア製品がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響の評価
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田晶子、高野裕久
2. 発表標題 環境汚染物質による免疫担当細胞活性化機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上健一郎、三崎健太郎
2. 発表標題 粒子状物質と炎症性呼吸器疾患の感受性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Win-Shwe TT, Yanagisawa R, Koike E, Takano H
2. 発表標題 Exposure to flame retardant tris (2-butoxyethyl) phosphate induces memory deficit and neuroinflammatory responses in a mouse model of allergic asthma
3. 学会等名 55th Congress of the European Societies of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳澤利枝、小池英子、Tin-Tin-Win-Shwe、高野裕久
2. 発表標題 リン酸トリス(2-ブトキシエチル) の混餌経口曝露がアレルギー性喘息マウスモデルの肺炎症に及ぼす影響
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池英子、柳澤利枝、Tin-Tin-Win-Shwe、高野裕久
2. 発表標題 リン酸トリス(2-ブトキシエチル) の混餌経口曝露がアレルギー性喘息マウスモデルの免疫担当細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中満崇、井上健一郎、高野裕久
2. 発表標題 ディーゼル排気粒子は抗原提示細胞を介してTh2免疫応答を増幅させる
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池英子
2. 発表標題 ビスフェノールAの免疫かく乱作用 ～アレルギーへの影響を中心に～
3. 学会等名 第21回環境ホルモン学会研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Win-Shwe TT, Yanagisawa R, Koike E, Takano H
2. 発表標題 Exposure to bisphenol A on novel object recognition ability and neuroimmune biomarkers in allergic asthmatic mice
3. 学会等名 Joint Congress of the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology & the Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 「環境因子と生体反応」PM2.5の健康影響に関する最近の知見
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三崎健太郎、高野裕久、金澤寛明、井上健一郎
2. 発表標題 多環芳香族化合物の抗原応答修飾作用
3. 学会等名 第47回日本環境変異原学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 環境微粒子とLPS
3. 学会等名 第27回内毒素・LPS研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H
2. 発表標題 Oral exposure to bisphenol A impairs allergic asthma in mice
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tin-Tin-Win-Shwe, Yanagisawa R, Koike E, Takano H
2. 発表標題 Effects of exposure to bisphenol A on brain of allergic asthma mouse model
3. 学会等名 平成29年室内環境学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 環境因子による生体影響 アレルギーなのか化学炎症なのか!? 「環境汚染とアレルギー」
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 (2017年度生命科学系学会合同年次大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳澤利枝, 小池英子, Tin Tin Win Shwe, 高野裕久
2. 発表標題 ビスフェノールAの混餌経口曝露がアレルギー性喘息マウスモデルの肺炎症に及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池英子, 柳澤利枝, Tin Tin Win Shwe, 高野裕久
2. 発表標題 ビスフェノールAの混餌経口曝露がアレルギー性喘息マウスモデルのリンパ組織に及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tin-Tin-Win-Shwe, Yanagisawa R, Koike E, Takano H
2. 発表標題 Effects of exposure to bisphenol A on memory function and neuroimmune biomarkers in allergic asthmatic mice
3. 学会等名 第24回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三崎健太郎, 高野裕久, 大竹里沙, 土屋安那, 長谷川梓, 金澤寛明, 井上健一郎
2. 発表標題 肺胞上皮細胞におけるダニ抗原応答修飾に関わる多環芳香族化合物の探索
3. 学会等名 第26回日本環境化学討論会(静岡)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 PM2.5の健康影響評価に係る実験的研究の現状と展望
3. 学会等名 第87回日本衛生学会学術年会(宮崎)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 大気環境と子供の健康 PM2.5の健康影響評価に係る実験的研究の現状と展望
3. 学会等名 第49回日本小児呼吸器病学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 環境化学物質によるアレルギー悪化
3. 学会等名 第43回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高野裕久
2. 発表標題 粒子・化学物質(エクスポゾーム)による健康影響，粒子・化学物質(エクスポゾーム)とアレルギー
3. 学会等名 第16回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/pg112.html">http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/pg112.html</a> <a href="http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/pg112.html">http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/pg112.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	Tin・Tin Win・Shwe  (Tin-Tin Win-Shwe)  (00391128)	国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・主任研究員    (82101)	
研究分担者	井上 健一郎  (Inoue Kenichiro)  (20373219)	静岡県立大学・看護学部・教授    (23803)	
研究分担者	小池 英子  (Koike Eiko)  (60353538)	国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・室長    (82101)	
研究分担者	柳澤 利枝  (Yanagisawa Rie)  (70391167)	国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・主任研究員    (82101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関