

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08790

研究課題名(和文)労働環境における鉱物油曝露と自己免疫

研究課題名(英文)Exposure to mineral oil at working environment and autoimmunity

研究代表者

佐藤 実 (SATO, Minoru)

産業医科大学・産業保健学部・教授

研究者番号：90162487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトは日常生活における食品、化粧品、医薬品を初め労働環境、環境汚染などを介して石油由来の鉱物油(ミネラルオイル)に曝露されているが、鉱物油は一般的に無害とみなされ、ヒトにおける曝露の影響は注目されて来なかった。プリスタンや他の鉱物油成分の投与が、関節リウマチ類似の関節炎に加えて、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患を起こすことがマウスのモデル動物で報告されたが、ヒトの鉱物油曝露と自己免疫疾患の関連はほとんど研究されていない。本研究ではヒトにおいて労働環境での鉱物油曝露が、自己免疫性全身性リウマチ性疾患に関連する自己抗体の産生や自己免疫疾患に関係するかどうかを調査した。

研究成果の概要(英文)：Humans are exposed to petroleum-derived mineral oils via food, cosmetics, medicine in daily life, exposure at working environment, environmental pollution and others. Mineral oils are generally believed inert and the effects of mineral oil exposure in human life have not been getting much attention. Development of lupus-like autoimmune syndrome as well as arthritis similar to rheumatoid arthritis, following an administration of pristane and other components of mineral oils, has been reported in mouse studies. An increased risk of rheumatoid arthritis among workers exposed to mineral oils also was reported. Nevertheless, little has been studied on the possible association between mineral oil exposure and autoimmunity in human. In this study, whether exposure to mineral oil at working environment is associated with production of autoantibodies associated with systemic autoimmune rheumatic diseases, was investigated.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：自己抗体 抗核抗体 自己免疫 鉱物油 労働環境

## 1. 研究開始当初の背景

石油由来の鉱物油成分は一般的に無害と考えられ、化粧品、食品、医薬品、動物へのワクチンアジュバントなどに広く使われているほかディーゼル排気、ジェット燃料などの環境汚染物質にも含まれ、また労働作業環境下でも鉱物油への曝露はよくみられる<sup>1</sup>。我々は原油由来の鉱物油成分プリスタン(2,6,10,14-tetramethylpentadecane)、ヘキサデカン、アジュバント活性を持つ鉱物油の正常マウス腹腔内単回投与がヒト SLE 類似の自己免疫疾患を起こすことを発見し、環境因子による新たな自己免疫疾患モデルとして確立し研究を続けている<sup>2,3</sup>。

### (1) 鉱物油成分による自己免疫疾患の動物モデル

原油由来の鉱物油およびその成分プリスタンが感受性のマウス系で形質細胞腫やヒト関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)類似の慢性破壊性関節炎を起こすこと、またラットでも関節炎を起こすことが知られていた。我々は正常マウスでプリスタンの腹腔内単回投与が抗核抗体、抗二本鎖 DNA、クロマチン、U1snRNP, Sm, リポソーム P、Su/Argonaute2(Ago2)などの膠原病関連自己抗体、免疫複合体腎炎で特徴づけられる SLE 様症候群を起こすことを発見した<sup>2,3</sup>。B6 系マウスではびまん性肺胞出血も見られた。これは遺伝的背景に関わらない環境因子による新たな自己免疫疾患モデルとして確立され世界 30ヶ所以上の施設で使用されている。プリスタンに加え、アジュバント鉱物油(不完全フロイントアジュバント)、ヒトのワクチンアジュバント MF59 の主成分として用いられているスクアレン、鉱物油成分ヘキサデカンも抗 U1RNP, Su/Ago2 などの自己抗体を誘導し自己免疫誘導はアジュバント活性を持つ油成分に広く共通した性質と考えられた<sup>1,4</sup>。鉱物油は不均質な炭化水素の混合物であるがその性状は製品、用途により多様であり、マウスに投与した際の自己抗体の頻度にも差があった。

### (2) ヒトにおける鉱物油曝露と自己免疫疾患

ヒトは食品、化粧品、医薬品を初め労働環境、環境汚染などを介して鉱物油成分に曝露されている。FDA は 1 人 1 年あたり 47.5g の炭化水素油を摂取と試算したほか欧米では便通調整目的の鉱物油摂取もみられる<sup>1</sup>pm<sup>2</sup>。5。先進国では高率に脂肪肉芽腫(lipogranuloma)/濾泡性脂質蓄積症(follicular lipidosis)と呼ばれる病理組織像が肝、脾臓、リンパ節などにみられる。ヒトにおける鉱物油曝露と自己免疫疾患との関連を調べた報告は少ないが、労働

環境での鉱物油曝露と関節リウマチ(RA)発症の危険因子の分析では血清リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性 RA で自動車油、油圧作動油などの鉱物油曝露との関係が報告された<sup>5</sup>。鉱物油の注射事故は報告されていたが美容目的で鉱物油を皮内注射した患者におけるリウマチ性疾患様の症状は、最近アジュバントによる自己免疫性炎症性症候群(Autoimmune/Inflammatory Syndrome induced by Adjuvant: ASIA)の一部として記載された<sup>6</sup>。抗核抗体が高頻度でメキシコとの共同研究による 21 例の試料の分析では抗 U1RNP 抗体、抗 Su/Ago2 抗体は 14%に検出され、アジュバント鉱物油を投与されたマウスに類似していた。これらの成績はヒトでも鉱物油曝露により自己免疫が起こる可能性があることを示唆する。

## 2. 研究の目的

自己免疫疾患は遺伝因子と環境因子の相互作用により起こるが、環境因子の解析はその測定、評価が困難な場合が多いこともあり検討が不十分である。

石油由来の鉱物油成分(ミネラルオイル)は一般的に無害とみなされ、日常生活、労働環境での曝露は注目されて来なかった。鉱物油成分プリスタン、ヘキサデカン、アジュバント活性を持つ鉱物油の正常マウス腹腔内への単回投与がヒト全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)類似の症候群を起こすことを発見し、環境因子(化学物質)による自己免疫疾患の新たなモデルとして確立し研究を続けて来た<sup>2,3</sup>。ヒトの鉱物油曝露と自己免疫疾患の関連はほとんど研究されておらず、労働環境での鉱物油曝露と関節リウマチ(RA)の関連の報告がみられる程度である<sup>5</sup>。本研究ではヒトにおける鉱物油曝露と自己免疫の関連について、労働環境での鉱物油曝露の実態調査と労働者における自己抗体、自己免疫疾患の調査、を通じて追求する。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

日常的に鉱物油に曝露されている工場労働者 200 人および曝露されていない施設の職員 600 人を調べた。

### (2) 労働環境における鉱物油曝露の実態調査

研究内容の説明と同意のもと対象の鉱物油曝露歴と健康情報を調査票と問診で集めた。資料：年齢、性別、既往歴、職業歴、鉱物油曝露歴 [経路(気体、ミスト、液体の皮膚

接触など)、年数、頻度、程度など]、健康調査票、健康診断に含まれる血液、尿検査の情報(蛋白尿、末梢血、肝機能、腎機能、炎症反応など)などを収集した。

### (3)免疫学的検査

血清自己抗体の検査では ELISA による特異自己抗体 (Ro52, Ro60, CENP-A, CENP-B, DFS70(partial, full-length))測定を行った。抗 DFS70 抗体高力価陽性例など一部の検体では蛍光抗体法による抗核抗体 (HEp-2 細胞スライド) の測定を行った。

#### 酵素免疫測定法(ELISA)

血清中の特異自己抗体はリコンビナント蛋白を用い Ro52, Ro60, CENP-A, CENP-B, 2 種類の DFS70((dense fine speckled 70, lens epithelium-derived growth factor (LEDGF))リコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435) に対する抗体を測定した。各抗体の高力価陽性血清を標準血清として 1/250 倍希釈より段階希釈し、各試料の反応性を半定量化し、ユニットとして表した。

#### 蛍光抗体法による抗核抗体の測定

市販の標準的抗核抗体用の HEp-2 細胞スライドを用いて 80 倍希釈血清でスクリーニングを行った。PBS で洗浄後、DyLight488 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体(100 倍希釈)と室温 1 時間反応、洗浄後 DAPI 含有封入剤で固定し蛍光顕微鏡で観察、写真撮影し、蛍光染色の有無、パターン、強さをデータベースに記録した。

免疫沈降法による各種自己抗体の検出一部の試料では患者血清中の特異自己抗体を <sup>35</sup>S-メチオニン標識 K562 細胞抽出物を用いた免疫沈降法で検査した。特異性は標準血清を用い、必要に応じて免疫プロット法、免疫沈降-免疫プロット法、酵素免疫測定法(ELISA)も併用し抗体の特異性を同定した。

## 4. 研究成果

抗 Ro52, Ro60, CENP-A, CENP-B 抗体 ELISA のデータの一部を示す(図 1)。抗 Ro52, Ro60 抗体は献血者や健診などのデータから健康人でも 0.5-2%に検出されることが報告されているが、~5 ユニット以上はこれら従来の報告とほぼ同程度の頻度(1-3%)と考えられた。抗セントロメア抗体の対応抗原である CENP-A, CENP-B に対する抗体は稀でこの群では~0.5%以下と考えられた。

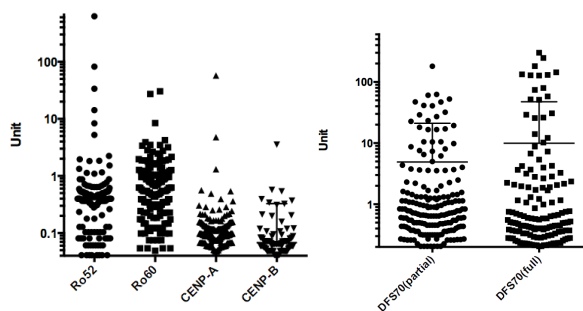


図 1(左). 抗 Ro52, Ro60, CENP-A, CENP-B 抗体 ELISA

図 2(右). ELISA による抗 DFS70 抗体

DFS70 に対する自己抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435)を用いて測定した。

抗核抗体は膠原病の自己免疫を特徴づけるが実際には膠原病ではない一般人でも 5-15%に検出される<sup>7</sup>。一般人では抗核抗体が陽性でも、膠原病と関連する自己抗体はほとんどの例で陰性であり、これらの抗核抗体の特異性やその意義は明らかでない。しかし、最近 DFS70 (dense fine speckled 70, lens epithelium-derived growth factor (LEDGF))と呼ばれる核蛋白が一般人に見られる抗核抗体の 30 - 70%をしめることが報告され<sup>8</sup>、膠原病と関連する特異自己抗体とは負の相関があることから、「膠原病を除外できる可能性のある抗核抗体」として注目されている。さらにアレルギー性疾患であるアトピー性皮膚炎で抗 DFS70 抗体が高頻度であることも報告されている<sup>9,10</sup>。抗 DFS70 抗体がアトピー性皮膚炎患者の 30%、喘息の 16%に検出されたとする報告もあるが、抗 DFS70 抗体の産生機序、病的意義に関しては不明である。抗 DFS70 抗体はアレルギー疾患全般あるいは発症前のアレルギー状態やサイトカインバランスの異常を反映するバイオマーカーになる可能性がある。環境の側から考えると、抗 DFS70 抗体の産生は、アレルギー環境のマーカーとなる可能性も考えられる。

DFS70 に対する自己抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435)を用いて ELISA で測定する系を確立して結果を比較検討した。陽性例については蛍光抗体法での DFS70 に特徴的な染色パターンとの関連を検討した。ELISA では 10-15%が抗 DFS70 抗体陽性と考えられたが、膠原病における自己抗体の分布が陽性群と陰性群に明らかに分かれるのに対し、連続的に分布し、陽性と陰性のカットオフを決めるのは困難であった。

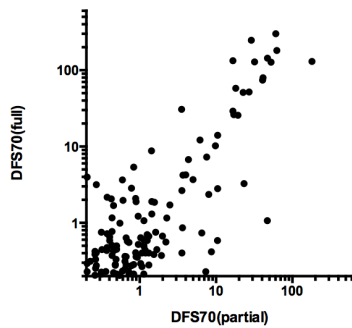
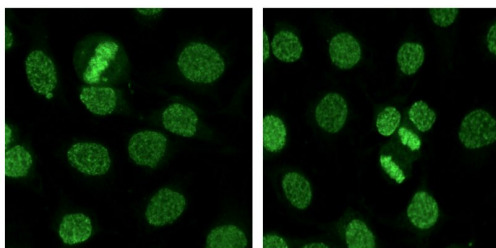


図 3. DFS70 の全長蛋白と部分蛋白を用いた ELISA  
DFS70 に対する自己抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435)を用いて測定した。Spearman  $r=0.5290$ (95% CI 0.4178-0.6246),  $p<0.0001$   
全長と部分の DFS70 リコンビナント蛋白を用いた ELISA の結果はよく相関したが (Spearman  $r=0.5290$ (95% CI 0.4178-0.6246),  $p<0.0001$ )、結果に解離が見られる例もあった。

強陽性例の蛍光抗体法による抗核抗体では、中間期の細胞で微細斑紋型の核染色、分裂期細胞での染色体のびまん性染色の典型的な DFS70 パターンを示す例が多く見られたが、ELISA の抗体価が高くても典型的な蛍光抗体染色の見られない例もあったため、何をもって抗 DFS70 抗体陽性とするか、今後、さらに免疫プロット法の結果も合わせて検討する。背景因子、鉱物油曝露とこれら自己抗体の関連についても、解析する。

図 4. 蛍光抗体法による抗 DFS70 抗体  
抗 DFS70 抗体陽性血清による HEp-2 細胞の染色。



#### 引用文献

1. Kuroda, Y., Nacionales, D.C., Akaogi, J., Reeves, W.H. & Satoh, M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother* 58, 325-337 (2004).
2. Satoh, M. & Reeves, W.H. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 180, 2341-2346 (1994).
3. Satoh, M., Kumar, A., Kanwar, Y.S. & Reeves,

W.H. Antinuclear antibody production and immune complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 10934-10938 (1995).

4. Kuroda, Y., et al. Distinctive patterns of autoimmune response induced by different types of mineral oil. *Toxicol Sci* 78, 222-228 (2004).

5. Sverdrup, B., et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther* 7, R1296-1303 (2005).

6. Vera-Lastra, O., et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 21, 128-135 (2012).

7. Satoh, M., et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 64, 2319-2327 (2012).

8. Watanabe, A., et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum* 50, 892-900 (2004).

9. Muro, Y. Autoantibodies in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 25, 171-178 (2001).

10. Watanabe, K., Muro, Y., Sugiura, K. & Akiyama, M. High-avidity IgG Autoantibodies against DFS70/LEDGF in Atopic Dermatitis. *Clin Cell Immunol* 4, 170 (2013).

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件、全て査読あり)

1. Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Satoh M, Selmi C. Detection of anti-mitochondrial antibodies by immunoprecipitation in patients with systemic sclerosis. *J Immunol Methods* 452:1-5, 2018  
doi: 10.1016/j.jim.2017.10.001
2. Amlani A, Hazlewood GS, Hamilton L, Satoh M, Fritzler MJ. Autoantibodies to the Survival of Motor Neuron (SMN) Complex in a patient with necrotizing autoimmune myopathy. *Rheumatology* 57: 199-200, 2018  
doi: 10.1093/rheumatology/kex392.
3. Jotatsu T, Oda K, Kawanami T, Kido T, Satoh M, Yatera K. Immune-mediated thrombocytopenic purpura and hypothyroidism in a lung cancer patient

- treated with nivolumab. *Immunotherapy* 10: 85-91, 2018  
doi: 10.2217/imt-2017-0100
4. S. Calise J, Zheng B, Hasegawa T, **Satoh M**, Isailovic N, Ceribelli A, Andrade LEC, Boylan K, Cavazzana I, Fritzlner MJ, de la Torre IG, Hiepe F, Kohl K, Selmi C, Shoenfeld Y, Tincani A, Chan EKL, and the IUIS Autoantibody Standardization Committee. Reference standards for the detection of anti-mitochondrial and anti-rods/rings autoantibodies. *Clin Chem Lab Med* (In Press), 2018  
doi: 10.1515/cclm-2017-1152.
  5. Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, Damoiseaux J, Fritzlner MJ, von Muhlen, **Satoh M**, Chan EKL and the other members of the Executive Committee of ICAP. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns on defining negative results and recommendation in reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med* (In Press), 2018  
doi: 10.1515/cclm-2018-0052.
  6. Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, **Satoh M**, Hasegawa T, **Tanaka S**, Hara A, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Koyama H, Morita T, Nakamichi S, Obase Y, Ishimatsu Y, Mukae H. Elevated -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulmonary Medicine* 18(1):44, 2018  
doi: 10.1186/s12890-018-0609-5.
  7. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid Y, Fritzlner MJ, von Mühlen CA, **Satoh M**, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Chan EKL, on behalf of the Executive Committee of ICAP. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med* (In Press) 2018  
doi: 10.1515/cclm-2018-0188
  8. **Satoh M**, Tanaka S, Ceribelli A, Chan EKL, A. comprehensive overview on myositis-specific antibodies: New and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 52: 1-19, 2017  
doi: 10.1007/s12016-015-8510-y.
  9. Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, **Satoh M**, Selmi C. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 36:469-475, 2017  
doi: 10.1007/s10067-016-3453-0.
  10. Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, Ceribelli A, Carabellese N, Tincani A, **Satoh M**, Franceschini F. Calcinosis in poly-dermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options. *Clin Exp Rheumatol* 35:303-308, 2017
  11. Momohara-Ogawa M, Muro Y, **Satoh M**, Akiyama M. Autoantibodies to Su/Argonaute 2 in Japanese patients with inflammatory myopathy. *Clin Chim Acta* 471: 304-7, 2017  
doi: 10.1016/j.cca.2017.06.022.
  12. Yura H, Sakamoto N, **Satoh M**, Ishimoto H, Hanaka T, Ito C, Hasegawa T, **Tanaka S**, Miyamura T, Nakashima S, Hara A, Kakugawa T, Oda K, Kido T, Obase Y, Ishimatsu Y, Yatera K, Mukae H. Clinical features in patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonias. *Resp Med* 132: 189-94, 2017  
doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.020.
  13. Dinse GE, Jusko TA, Whitt IZ, Co CA, Parks CG, **Satoh M**, Chan EKL, Rose KM, Walker NJ, Birnbaum LS, Zeldin DC, Weinberg CR, Miller FW. Associations between Selected Xenobiotics and Antinuclear Antibodies in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 124: 426-36, 2016  
doi: 10.1289/ehp.1409345.
  14. Yamasaki Y, **Satoh M**, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, Shibata T, Nakano H, Ogawa H, Azuma K, Maeda A, Ito H, Mitomi H, Kiyokawa T, Tsuchida K, Matsushita H, Mikage H, Murakami Y, Chan JYF, Ozaki S, Yamada H. Clinical implication of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS)-positive inflammatory myopathies in association with anti-Ro52 antibodies: analysis of 97 patients from a single-center. *Mod Rheumatol* 26: 403-9, 2016  
doi: 10.3109/14397595.2015.1091155.
  15. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Carvalho Franciscantonio PL, Fritzlner MJ, Herold M, Mimori T, **Satoh M**,

- Andrade LEC, Chan EKL, Conrad K. International Consensus on ANA Patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights* 7:1, 2016  
doi: 10.1007/s13317-016-0075-0.
16. Chan EKL, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Carvalho Francescantonio PL, Fritzler MJ, Garcia-De La Torre I, Herold M, Mimori T, **Satoh M**, von Mühlen CA, Andrade LEC. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015, *Lupus* 25: 797-804, 2016  
doi: 10.1177/0961203316640920.
17. Satoh M, Tanaka S, Chan EKL. The uses and misuses of multiplex autoantibody assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Frontiers Immunol* 6: 181, 2015  
doi: 10.3389/fimmu.2015.00181

〔学会発表〕(計 2 件)

1. **Satoh M**. Autoantibodies associated with systemic autoimmune rheumatic diseases in interstitial lung disease and lung cancer. 13th Dresden Symposium on Autoantibodies and Autoimmunity, Dresden, Germany 2017
2. **Satoh M**. Current status and issues of concern for the diagnostic autoantibody tests. 12th Dresden Symposium on Autoantibodies and Autoimmunity, Dresden, Germany 2015

〔図書〕(計 4 件)

1. Jotatsu T, Oda K, Kido T, Yatera K, Hasegawa T, Tanaka S, **Satoh M**. Autoantibodies associated with systemic autoimmune rheumatic diseases in lung cancer patients. In “Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity Vol 11, Immunodeficiency, Infection and Autoimmune Diseases” Conrad K, Andrade LEC, Chan EKL, Fritzler MJF, Pruijn GJM, Shoenfeld Y, Steiner G., Editors, Pabst Science Publishers, Lengerich, Germany, p342-8, 2017
2. **Satoh M**, Ceribelli A, Hirakata M, Chan EKL. Immunodiagnosis of autoimmune myopathies. In “Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology”, 8th edition, Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, Reeves WH, Editors. American Society of Microbiology Press: Washington, D.C. pp878-887, 2016
3. **Satoh M**, Fritzler MJ, Chan EKL.

Anti-histone and spliceosomal antibodies. In “Systemic Lupus Erythematosus”. Tsokos G, Editor, Elsevier, Amsterdam, pp213-221, 2016

4. **Satoh M**, **Tanaka S**, Chan EKL. Current status and issues of concern for the diagnostic autoantibody tests. In “Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity Vol 10, From autoantibody research to standardized diagnostic assays in the management of human diseases” Conrad K, Chan EKL, Andrade LEC, Steiner G, Pruijn GJM, Shoenfeld Y, Editors, p231-239, 2015

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 実 (SATOH, Minoru)  
産業医科大学・産業保健学部・教授  
研究者番号：90162487

(2)研究分担者

黒田嘉紀 (KURODA, Yoshiki)  
宮崎大学・医学部・教授  
研究者番号：50234620

保利 一 (HORI, Hajime)  
産業医科大学・産業保健学部・教授  
研究者番号：70140902

田中 晋 (TANAKA, Shin)  
産業医科大学・産業保健学部・講師  
研究者番号：70280253