

平成22年6月14日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19590612

研究課題名（和文） 乳幼児期の細菌刺激および化学物質曝露による成長後の Th1/Th2 バランスへの影響

研究課題名（英文） The effect of exposure to chemical substance with bacterial toxin on the development of Th1/Th2 balance in infant mice.

研究代表者

山元 昭二 (YAMAMOTO SHOJI)

独立行政法人国立環境研究所・環境リスク研究センター・主任研究員

研究者番号：40230552

研究成果の概要（和文）：本研究では、乳幼児期におけるグラム陽性菌性の経気道感染や刺激が成長後の Th1 型応答の発達やアレルギー抑制へと導くかどうかを明らかにするとともに、化学物質過敏症やシックハウスの原因物質の一つでもあるトルエン等による二次的な刺激が Th1/Th2 バランスにどのような修飾作用を持つのかをアレルギーモデル動物を用いて解明することを目的とした。その結果、①グラム陽性菌細胞壁成分ペプチドグリカン (PGN) による経気道刺激はアレルギー誘発マウスの Th1 機能の発達やアレルギー抑制へとは導かなかった。②ウシ型結核菌 BCG ワクチンの皮下接種では、アレルギー誘発マウスにおいて Th1 反応(血中 IgG2a, 肺や脾臓の IFN- γ) を高める結果が示され、経気道刺激とは異なるが BCG ワクチン接種が Th1 反応の亢進に有用であることが確認できた。③胎仔期から新生仔期にかけての低濃度トルエン曝露は、幼若マウスにおいて全身性の Th2 機能を高める方向に作用したが、PGN とトルエンの併用では、Th1/Th2 の両方の免疫を抑制的方向にシフトさせる結果が示された。④マウス乳仔期でのトルエン曝露および PGN 刺激との併用は Th1 系および Th2 系の血中 Ig 抗体レベルをかく乱することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The aims of the present study were to clarify whether the respiratory tract infection and stimulation can influence development of Th1 immune response and allergic reaction or not, and to investigate the effects of co-stimulation of the respiratory tract infectious agent with toluene which is one of the causative factors for chemical sensitivity and sick house syndrome can affect Th1/Th2 balance in infant mice using an allergic mouse model. Our findings indicate that (1) respiratory tract infection and stimulation with cell wall component of gram positive bacteria, peptidoglycan (PGN) does not affect development of Th1 immune response and allergic reaction in infant mice with ovalbumin (OVA) immunization; (2) subcutaneous inoculation with BCG vaccine enhanced Th1 response via increased plasma IgG2a antibody and IFN- γ expression in lung and spleen of OVA immunized mice (this finding clearly shows that although BCG inoculation did not induce respiratory tract stimulation, it can be used for induction of Th1 response); (3) low level toluene exposure only from fetal to neonatal stage may enhance the systemic Th2 function in infant mice, however, the co-exposure of low level toluene with PGN shifted Th1/Th2 immunity to suppressive direction; (4) in addition, the co-exposure of low level toluene with PGN in infant stage altered both Th1 and Th2 dependent blood Ig antibody level in 3 week-old mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：環境生理、小児健康影響

1. 研究開始当初の背景

1989年に英国の Dr. Strachan によって衛生仮説と呼ばれる学説、すなわち「衛生環境の改善や少子化にともなう乳幼児期の感染症リスクの低下がアレルギー増加の一因ではないか」という仮説が提唱された。これは、乳幼児期における感染性微生物による刺激が成長後のアレルギーの発症を抑えるのに重要な役割を果たしているのではないかという考えである。近年、この仮説がリンパ球サブセットの1型ヘルパーT (Th1) 細胞や2型ヘルパーT (Th2) 細胞機能の理解の進展とともに非常に注目されてきた。Th1細胞は細胞性免疫に関与し、Th2細胞は液性免疫に関与するが、この二つの細胞による免疫応答のバランスすなわち Th1/Th2 バランスが崩れるとヒトの健康に悪影響を及ぼし、Th2優位に傾くと花粉症やアトピー性皮膚炎、気管支喘息などのアレルギー疾患を起こしやすくなる。通常、胎児期および新生児期の免疫応答は Th2 側に偏り、成長にともなって Th1/Th2 バランスのとれたものへと移行するが、この間の Th1 型免疫応答の発達には生体を取り巻く多くの微生物からの刺激が重要であることがわかってきた。

微生物感染とアレルギーの抑制との関係については、例えばツベルクリン反応とアトピーの間には逆の相関があることや早期のBCG (結核死菌) 接種はアトピーを抑えること、また、乳酸菌投与による腸管からの微生物刺激は食物アレルギーモデルでの血中 IgE、IgG1 反応や全身性アナフィラキシーショックを抑えることなどが報告され、又、ペプチドグリカン (グラム陽性菌細胞壁成分: PGN) や lipid A (グラム陰性菌細胞壁成分) などの

トール様受容体 (TLR2, TLR4) リガンドはアレルギー性の炎症を減少させることなどもわかってきた。これらの結果は、微生物感染 (又は刺激) が免疫応答を Th1 型へと誘導し、Th2 細胞によるアレルギー誘発を阻害したためと考えられている。一方、乳幼児の冬かぜの原因となる RS ウイルス感染などは喘息のプロモーターとして作用することも知られており、微生物感染 (又は刺激) なら何でもアレルギーを抑える方向に作用するとは限らない。

我々は、これまでに車の排気粒子や揮発性有機化合物などに対する健康影響、特に免疫系への影響について研究を行ってきたが、これらの化学的刺激は Th1/Th2 バランスをかく乱しアレルギーを悪化させる方向に作用する結果を示している。近年、環境中の有害物に対する小児の脆弱性が注目されるようになってきたが、特に、乳幼児期における免疫系は発達の途上にあり、そこに微生物感染や化学物質などによる複合的な刺激が加わると生長後の免疫系の発達、特に Th1/Th2 バランスに様々な影響を及ぼす可能性が推測される。腸管からの乳酸菌による刺激がアレルギーを抑える方向に作用することについては前述したとおりである。一方で多くの微生物は経口以外に経気道からも体内に侵入するが、乳幼児期の経気道細菌感染 (又は刺激) が成長後の Th1 型応答の発達やアレルギー抑制へと導くのかどうかについての報告は少ない。さらに、そこに化学物質による刺激が複合的に加わった場合に Th1/Th2 バランスをどちら側に修飾するのか等についてもほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、乳幼児期におけるグラム陽性菌性の経気道感染や刺激（特に TLR2 のリガンドである菌体細胞壁成分の PGN やリポテイコ酸 (LTA) による刺激）が成長後の Th1 型応答の発達やアレルギー抑制へと導くかどうかを明らかにするとともに、化学物質過敏症やシックハウスの原因物質の一つでもあるトルエン等による二次的な刺激が Th1/Th2 バランスにどのような修飾作用を持つのかをアレルギーモデル動物を用いて解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) グラム陽性菌細胞壁成分ペプチドグリカンの経気道刺激による影響実験

乳幼児期におけるグラム陽性菌性の微生物経気道刺激（又は感染）が成長後の Th1 型応答の発達やアレルギー抑制へと導くかどうかを明らかにするために、離乳直後（3～4 週齢）の BALB/c 系雄マウスに黄色ブドウ球菌由来のペプチドグリカン (PGN) 4 μ g/50 μ l を 3 日おきに計 5 回点鼻投与（対照群は生理食塩水を投与）すると共に、アレルギー誘発（Th2 側に偏向したマウスの作製）のため、これらのマウスに 6 週齢時より卵白アルブミン (OVA) をアジュバントである水酸化アルミニウムゲルと共に 2 週間おきに 2 回または 4 回腹腔内投与した。そして、マウス成長後（8, 12 週齢時）の血中総 IgE, IgG1, IgG2a 抗体産生量や肺および脾臓での Th1 系サイトカイン (IL-12, IFN- γ)・Th2 系サイトカイン (IL-4, IL-5) の産生量、肺での Toll 様受容体 TLR2, TLR4 の遺伝子発現レベル等を測定し、グラム陽性菌性の経気道刺激による Th1 型応答の発達やアレルギーの抑制作用の有無について解析した。

(2) ウシ型結核菌 (BCG ワクチン) による微生物刺激とトルエンの腹腔内投与による影響実験

実験では、C57BL/6 系雄マウスの乳児期にトルエン (5 mg/10g b. w.) を複数回腹腔内投与し、同様のスケジュールで BCG ワクチン (10(6) CFU/mouse) を皮下接種した。そして、卵白アルブミン (OVA) による感作後のマウス 10 週齢時に Th1/Th2 バランス形成への影響について解析した。

(3) 胎仔期から乳仔期にかけてのペプチドグリカン刺激と低濃度トルエン吸入曝露による影響実験

動物は BALB/c 系 (s1c) マウスを用いトル

エン吸入曝露チャンバーを用いて、濾過空気（対照：0 ppm）または 5ppm、50ppm 濃度のトルエンを妊娠 14 日目から出産前日まで SLC BALB/c マウスに 1 週間曝露（6 時間/日、5 日/週）した。さらに、出生した仔マウスにも同様に 3 週間トルエンを曝露した（出生翌日から 21 日目まで）。トルエン曝露期間中、一部の妊娠マウスに 200 μ g/10ml の PGN エアロゾルを吸入曝露（10 分間/回、3 回/週）した。さらに、そのトルエンと PGN を曝露した妊娠マウスからの仔マウスに 100 μ g の PGN を 2 週間内に 5 回、腹腔内投与した（生後 7 日目から 21 日目まで）。トルエン曝露終了後、それぞれのマウスから血液、脾臓、肺を採取し、血中の総 IgE, IgG1, IgG2a 抗体レベルや脾臓・肺のサイトカイン (IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-5) 産生量を ELISA 法によって測定した。また、脾臓・肺のサイトカインや転写因子 T-bet の mRNA の発現をリアルタイム RT-PCR 法によって解析した。

(4) 乳仔期における PGN 刺激と低濃度トルエン吸入曝露による影響実験

動物は C3H/HeN 系 (s1c) 雄マウスを用い、乳仔期（生後 1 週目）に低濃度トルエン (0, 50 ppm) を 1 週間 (5 h/日, 5 日/週) 母獣とともに吸入曝露した（各群 6 匹）。生後 3 週目および 6 週目に仔マウスを搬出し、ネブター麻酔下で血液、胸腺、肺、脾臓を採取した。血液は血漿中の Total-IgG2a 抗体 (Th1-依存性) および -IgG1 抗体 (Th2-依存性) の産生量を ELISA 法によって測定した。肺または脾臓では、炎症性のサイトカイン (TNF- α , IL-12)、ケモカイン (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α) および Th1 型 (IFN- γ , IL-12)、Th2 型 (IL-4, IL-5) のサイトカインの産生または mRNA 発現レベルを ELISA 法およびリアルタイム RT-PCR によって測定した。なお、肺については Toll 様受容体 TLR2, TLR4（前者はグラム陽性菌の主要構成成分であるペプチドグリカンを認識し、後者はグラム陰性菌の主要構成成分であるリポ多糖を認識）の発現レベルについても測定した。脾臓の一部は、フローサイトメトリー法による T リンパ球サブセット (CD4+, CD8+) の解析を行った。

4. 研究成果

(1) グラム陽性菌細胞壁成分ペプチドグリカンの経気道刺激による影響実験

グラム陽性菌性の経気道刺激による Th1 型応答の発達やアレルギーの抑制作用の有無について解析した。マウス 12 週齢時において、OVA 処置マウスでは血中総 IgE, IgG1 抗

体や脾臓 IL-4, IL-5 産生量の有意な増加が見られ、Th2 系反応の亢進が示唆された。一方、幼若期における PGN 刺激は、肺での TLR2 の発現を高めたが、OVA 処置マウスにおいて Th1 機能の発達やアレルギー抑制へと導かなかった。

(2) ウシ型結核菌 (BCG ワクチン) による微生物刺激とトルエンの腹腔内投与による影響実験

BCG ワクチンの皮下接種では、OVA 処置マウスにおいて Th1 反応 (血中 IgG2a, 肺や脾臓の IFN- γ) を高める結果が示され、経気道刺激とは異なるが BCG ワクチン接種が Th1 反応の亢進に有用であることが確認できた。トルエン曝露と BCG との併用では、トルエン曝露のみに比べて血中や脾臓での Th1 反応の亢進と Th2 反応の抑制が見られた。さらに、肺ではトルエン曝露によって亢進した Th2 反応の抑制が見られた。このことから、乳児期における BCG 刺激は、マウス成長後にアレルギーに関係する Th2 反応を抑制する方向に作用することが示唆された。

(3) 胎仔期から乳仔期にかけてのペプチドグリカン刺激と低濃度トルエン吸入曝露による影響実験

5 ppm 又は 50 ppm の低濃度トルエン曝露は、対照群に比べて血漿中の IgG1 抗体レベルを増加させ、IgG2a 抗体レベルを減少させた。脾臓の Th1 タイプのサイトカイン IL-12 や IFN- γ mRNA 発現では減少傾向がみられ、転写因子である T-bet mRNA の発現は有意に減少した。次に、PGN 刺激と低濃度トルエンとの併用による曝露は、トルエン曝露のみに比べて、血漿中の IgG1, IgG2a 抗体レベルや脾臓の IL-12 mRNA 発現を減少させた。以上のことから、胎仔期から新生仔期にかけての低濃度トルエン曝露は、幼若マウスにおいて全身性の Th2 機能を高める方向に作用したが、PGN とトルエンの併用では、Th1/Th2 の両方の免疫を抑制的方向にシフトさせる結果が示された。

(4) 乳仔期における PGN 刺激と低濃度トルエン吸入曝露による影響実験

マウス 1 週齢時からのトルエン吸入曝露は、3 週齢時において総 IgG1 および総 IgG2a 抗体の産生レベルを高めた。PGN との併用はトルエンによって増加した総 IgG2a のレベルを低減させた。3 週齢時および 6 週齢時での肺および脾臓ホモジネート上清中のサイトカイン産生レベルは低値であり、トルエンや PGN

又は併用による影響はみられなかった。以上の結果から、マウス乳仔期でのトルエン曝露および PGN 刺激との併用は Th1 系および Th2 系の血中 Ig 抗体レベルをかく乱することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Win-Shwe, T. T., Tsukahara, S., Yamamoto, S., Fukushima, A., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Up-regulation of neurotrophin-related gene expression in mouse hippocampus following low-level toluene exposure, *Neuro. Toxicol.*, 31(1):85-93, 2010.
- ② 山元昭二・Tin-Tin-Win-Shwe・藤巻秀和, 揮発性有機化合物の胎仔期曝露による仔マウスの Th1, Th2 型免疫応答のかく乱, *岡山実験動物研究会報誌*, 26:45-49, 2010.
- ③ Fujimaki, H., Win-Shwe, T. T., Yamamoto, S., Nakajima, D., Goto, S., The expression of nerve growth factor in mice lung following low-level toluene exposure, *Toxicol. Lett.*, 191:240-245, 2009.
- ④ Yamamoto, S., Win-Shwe, T. T., Yoshida, Y., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Suppression of Th1- and Th2- type immune responses in infant mouse spleen after prenatal and postnatal exposure to low-level toluene and peptidoglycan, *Inhal. Toxicol.*, 21(9):793-802, 2009.
- ⑤ Yamamoto, S., Win-Shwe, T. T., Yoshida, Y., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Children's immunology, what can we learn from animal studies (2): Modulation of systemic Th1/Th2 immune response in infant mice after prenatal exposure to low-level toluene and toll-like receptor (TLR) 2 ligand, *J. Toxicol. Sci.*, 34(Spec. Issue 2):SP341-SP348, 2009.
- ⑥ 山元昭二, 時間的感度性要因に注目した化学物質の健康影響評価 -マウス胎児期・授乳期における免疫・感染指標の検討- 国立環境研究所特別研究報告書「環境リスク研究プログラム (中間報告), 平成 18~19 年度」米元純三 編, pp.18-19, 2008.
- ⑦ Win-Shwe, T. T., Hojo, R., Mitsushima, D., Nakajima, D., Yamamoto, S., Fujimaki, H., Establishment of a Mouse Model to Assess Brain Neurotransmitter Level and Learning Performance Simultaneously Following Toxic

- Chemical Exposure: Using in vivo Microdialysis and Schedule-Controlled Operant Behavior, *J. UOEH.*, 31(1):1-11, 2008.
- ⑧ Win-Shwe, T.T., Mitsushima, D., Yamamoto, S., Funabashi, T., Fujimaki, H., Strain Differences in Extracellular Amino Acid Neurotransmitter Levels in the Hippocampus of Major Histocompatibility Complex Congenic Mice in Response to Toluene Exposure, *Neuroimmunomodulation*, 16(3): 185-190, 2008.
- ⑨ Fujimaki, H., Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Nakajima, D., Goto, S., Role of CD4 (+) T cells in the modulation of neurotrophin production in mice exposed to low-level toluene, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 31(1):146-149, 2008.
- ⑩ Win-Shwe, T.T., Mitsushima, D., Nakajima, D., Ahmed, S., Yamamoto, S., Tsukahara, S., Kakeyama, M., Goto, S., Fujimaki, H., Toluene induces rapid and reverse of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice, *Toxicol. Lett.*, 168:76-82, 2007.
- ⑪ Fujimaki, H., Yamamoto, S., Win-Shwe, T.T., Hojo, R., Sato, F., Kunugita, N., Arashidani, K., Effect of long-term exposure to low-level toluene on airway inflammatory response in mice, *Toxicol. Lett.*, 168:132-139, 2007.
- ⑫ Ahmed, S., Tsukahara, S., Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Effects of low-level formaldehyde exposure on synaptic plasticity related gene expression in the hippocampus of immunized mice, *J. Neuroimmunol.*, 186:104-111, 2007.
- ⑬ Win Shwe, T.T., Yamamoto, S., Nakajima, D., Furuyama, A., Fukushima, A., Ahmed, S., Goto, S., Fujimaki, H., Modulation of neurological related allergic reaction in mice exposed to low-level toluene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 222:17-24, 2007.
- ⑭ Win-Shwe, T.T., Tsukahara, S., Ahmed, S., Fukushima, A., Yamamoto, S., Kakeyama, M., Nakajima, D., Goto, S., Kobayashi, T., Fujimaki, H., Athymic nude mice are insensitive to low-level toluene-induced up-regulation of memory-related gene expressions in the hippocampus, *Neurotoxicology*, 28:957-964, 2007.
- ⑮ Ahmed, S., Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Tsukahara, S., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Increased hippocampal mRNA expression of neuronal synaptic plasticity related genes in mice chronically exposed to toluene at a low-level human occupational-exposure, *Neurotoxicology*, 28:168-174, 2007.

[学会発表] (計 15 件)

- ① Win-Shwe, T.T., Kunugita, N., Yamamoto, S., Arashidani, K., Fujimaki, H.: A potential role of hippocampal memory function-related gene expression in developmental neurotoxicity of toluene, 13th Congr. Eur. Fed. Neurol. Soc., Sep. 2009, Florence
- ② Fujimaki, H., Win-Shwe T.T., Kunugita, N., Yamamoto, S., Arashidani, K.: Strain differences influence synaptic plasticity-related gene expression in olfactory bulb of a mouse model of allergy following toluene exposure, 13th Congr. Eur. Fed. Neurol. Soc., Sep. 2009, Florence
- ③ 山元昭二・Tin-Tin-Win-Shwe・樺田尚樹・吉田安宏・嵐谷奎一・藤巻秀和: マウス胎仔期・新生仔期・乳仔期における低濃度トルエン曝露が免疫系の発達に及ぼす影響、第 16 回日本免疫毒性学会学術大会、2009 年 8 月、旭川
- ④ Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita, N., Yamamoto, S., Arashidani, K., Fujimaki, H.: Effect of perinatal toluene exposure at different developmental phases on memory function-related gene expressions in mouse brain, 50th Annu. Meet. Jpn. Soc. Atmos. Environ., Sep. 2009, Yokohama
- ⑤ 樺田尚樹・Tin-Tin-Win-Shwe・山元昭二・吉田安宏・嵐谷奎一・藤巻秀和: マウス系統差で探るトルエン曝露に対する免疫系感受性要因、第 50 回大気環境学会年会、2009 年 9 月、横浜
- ⑥ Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita, N., Yamamoto, S., Arashidani, K., Fujimaki, H.: Effects of toluene exposure on developmental immunotoxicity in infant mice brain, 16th Annu. Meet. Jpn. Soc. Immunotoxicol., Aug. 2009, Asahikawa
- ⑦ 日吉孝子・山元昭二・井上健一郎・市瀬孝道: アスベスト肺に対する常在細菌による急性曝露の影響、第 16 回日本免疫毒性学会学術大会、2009 年 8 月、旭川
- ⑧ 山元昭二: トルエンの発達期影響 - 感染免疫 - 第 24 回全国環境研究所交流シンポジウム「揮発性有機化合物 (VOC) の動態と

- 健康影響」、2009年2月、つくば
- ⑨ 榊田尚樹・吉田安宏・嵐谷奎一・Tin-Tin-Win-Shwe・山元昭二・藤巻秀和：VOCと免疫毒性、第24回全国環境研究所交流シンポジウム「揮発性有機化合物(VOC)の動態と健康影響」、2009年2月、つくば
- ⑩ Fujimaki, H., Win-Shwe, T. T., Yamamoto, S.: Modulation of T cell development by biological and chemical agents neonatal mice, 7th Annu. Eur. Life Sci. Org. Meet., Sep. 2008, Nice
- ⑪ Tin-Tin-Win-Shwe・美津島大・山元昭二・藤巻秀和：トルエン曝露によるMHC-congenicマウス海馬における神経伝達物質レベルの変化、第15回日本免疫毒性学会学術大会、2008年9月、東京
- ⑫ 山元昭二・Tin-Tin Win-Shwe・藤巻秀和：マウス乳児期におけるトルエン曝露とBCG刺激がTh1/Th2 バランスの発達に及ぼす影響、第15回日本免疫毒性学会学術大会、2008年9月、東京
- ⑬ 山元昭二・藤巻秀和：低濃度トルエン曝露が発達期のマウス免疫系に及ぼす影響、第35回日本トキシコロジー学会学術年会—こどもシンポジウム5—、2008年6月、東京
- ⑭ 山元昭二・福島篤・Tin-Tin-Win-Shwe・北條理恵子・藤巻秀和：マウス胎生期および新生児期における低濃度トルエン曝露とペプチドグリカン刺激が全身性のTh1/Th2免疫バランスに及ぼす影響、第14回日本免疫毒性学会学術大会、2007年9月、神戸
- ⑮ Tin-Tin-Win-Shwe・山元昭二・藤巻秀和：トルエン曝露によるマウス海馬における記憶関連遺伝子発現増強へのT細胞の役割、第14回日本免疫毒性学会学術大会、2007年9月、神戸

[その他]

ホームページ等

<http://www.nies.go.jp/risk/members/yamamoto/yamamotoj.html>

http://www.nies.go.jp/risk/mei/mei003_4.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山元 昭二 (YAMAMOTO SHOJI)

独立行政法人国立環境研究所・

環境リスク研究センター・主任研究員

研究者番号：40230552

(2) 研究分担者

藤巻 秀和 (FUJIMAKI HIDEKAZU)

独立行政法人国立環境研究所・

環境リスク研究センター・室長

研究者番号：00124355

日吉 孝子 (HIYOSHI KYOKO)

静岡県立大学・看護学部・講師

研究者番号：90405580

福島 篤 (FUKUSHIMA ATSUSHI)

独立行政法人国立環境研究所・

環境リスク研究センター・NIESポストドクフェロー

研究者番号：10442716

(3) 連携研究者

該当なし