

平成 29 年 5 月 8 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860472

研究課題名(和文)小児の樹脂(プラスチック)感作状況調査～樹脂特異的抗体と小児アレルギーの関係～

研究課題名(英文)Relationship between chemical-specific IgGs and childhood allergies

研究代表者

辻 真弓(Tsuj, Mayumi)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40457601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】樹脂原料への感作状況、抗体とアレルギー疾患・サイトカインの関係を明らかにする目的で研究を行う。【方法】対象者は乳幼児202名(平均月齢19.7ヶ月)。質問票調査、樹脂特異的IgG抗体値の測定、サイトカインmRNA発現量を測定した。乳幼児の結果と比較するために成人104名の特異的IgG抗体値を測定した。【結果】アクリルアミド、ビスフェノールAジグリシジルエーテル、ホルムアルデヒド特異的IgGは成人より乳幼児が高い割合で検出された。またアクリルアミド特異的抗体は非喘息群より喘息群で高い割合で検出された。【結論】乳幼児において成人と比較し高いIgG抗体値を示す化学物質が認められた。

研究成果の概要(英文)：Study purpose is to analyze the following association for young children. 1. the sensitization situation of plastic-resin specific IgG. 2. The relationship between specific IgG antibodies and allergy symptoms.

[Material and Methods] Subjects included 202 children (mean age 19.7 months). A questionnaire survey was answered by a parent, and blood was collected to measure plastic-resin-specific IgGs and mRNA. In addition, adult blood was also collected to measure plastic-resin-specific IgGs (N=104).

[Results] Plastic-resin-specific IgG values were defined as: negative; non-detection (N.D.), positive >0 µg/ml. The ratios of positive groups for AA, BADGE, FA and PPD is following; adult; 15%, 8%, 9%, 18%. young children; 32%, 21%, 14%, 7%. In particular, AA-specific IgG positive levels had a tendency to be detected in asthmatic children. [Conclusion] In young children, there was a trend for some plastic-resin-specific IgGs to be detected in young children more frequently than in adults.

研究分野：社会医学

キーワード：小児 アレルギー 化学物質 社会医学 分子疫学

1. 研究開始当初の背景

近年アレルギー疾患罹患患者数、特に乳幼児のアレルギー疾患罹患患者数は増加しており社会問題の一つとなっている。1歳までの間に除草剤や農薬等の曝露を受けることがアレルギー発症のリスクになっているという報告もあり、小児アレルギーの発症・増悪に関与する因子を解明するための研究において、乳幼児を対象とする必要があると考えられる。我々は乳幼児期のアレルギーの発症・増悪に関与する遺伝因子・環境因子を明らかにすることを目的として、生後3ヶ月以降の乳幼児を対象にし、疫学調査・分子生物学的手法を用いた研究を2004年度から開始しており、乳幼児期の喘息とある種のPCBへの曝露は関連があり、その関連はバイオマーカーで推定可能であることを明らかにした。しかしながら、小児が早期から接触・摂取する可能性がある化学物質はPCBのみではなく、多数存在している。最も高頻度に接触する化学物質として考えられるものの一つが樹脂(プラスチック)原料である。我々が所属する研究室では、成人を対象として樹脂(プラスチック)原料の感作状況を把握するための研究を遂行しており、20代の青年層においていくつかの樹脂(プラスチック)への感作が高頻度に認められている。よって更に若い世代も樹脂(プラスチック)原料に感作していると推測されるが、小児を対象とした樹脂(プラスチック)原料感作状況を把握した研究は国内外で存在していなかった。またプラスチック製品の使用が小児アレルギー発症に関与するという疫学研究や、プラスチックが原因で皮膚炎を生じたケースも報告されており、小児アレルギー疾患と樹脂曝露の関係を明らかにする研究が必要であった。

2. 研究の目的

乳幼児期から接触する機会の多い樹脂(プラスチック)原料に着目し、以下の項目を明らかにする目的で小児を対象とした分子疫学的研究を行う。

- (1)樹脂(プラスチック)原料への感作状況の把握
- (2)樹脂(プラスチック)特異的抗体とアレルギー疾患の関係
- (3)樹脂(プラスチック)特異的抗体値とサイトカインの関係

3. 研究の方法

(1)対象者は乳幼児202名(男児111名 平均月齢19.0ヶ月、女児91名 平均月齢20.6ヶ月)。質問票調査(保護者記載。質問票の内容:同胞数、授乳形態、妊娠週数、両親の喫煙状況、児並びに両親のアレルギー疾患既往歴等)及び児の血液を用いて、化学物質(樹脂)特異的IgG抗体値の測定ならびり

アルタイムPCR法を用いて各種サイトカイン(IL-6,8,10,22)のmRNA発現量を測定した。また乳幼児の結果と比較するために成人104名(男性58名 51.9歳 女性46名 平均年齢46.4歳)の血液を用いて同様に化学物質(樹脂)特異的IgG抗体値を測定した。対象とした化学物質(樹脂)のうちで現在までに抗体検出が安定して得られ、報告可能な化学物質は以下の通りである。

- AA: アクリルアミド
 - BADGE: ビスフェノールAジグリシジルエーテル
 - FA: ホルムアルデヒド
 - PPD: パラフェニレンジアミン
- 化学物質特異的IgG値は当講座で取得した測定方法を用いて測定した。

4. 研究成果

(1)樹脂(プラスチック)原料への感作状況の把握

Table1.化学物質IgG抗体値比較

特異的IgG値 (µg/ml)	成人	乳幼児
AA	N=44	N=201
N.D.	37(84%)	136(68%)
>0, <3.125	5(11%)	65(32%)
3.125, <6.25	0	0
6.25, <12.5	1(2%)	0
12.5	1(2%)	0
BADGE	N=104	N=201
N.D.	96(92%)	158(79%)
>0, <3.125	7(7%)	43(21%)
3.125, <6.25	1(1%)	0
6.25, <12.5	0	0
12.5	0	0
FA	N=104	N=201
N.D.	95(91%)	172(86%)
>0, <3.125	7(7%)	29(14%)
3.125, <6.25	2(2%)	0
6.25, <12.5	0	0
12.5	0	0
PPD	N=104	N=201
N.D.	85(82%)	187(93%)
>0, <3.125	16(15%)	14(7%)
3.125, <6.25	1(1%)	0
6.25, <12.5	1(1%)	0
12.5	1(1%)	0

化学物質特異的IgG抗体値 3.25µg/ml以上の割合は乳幼児0%に対し、成人はそれぞれ4%、1%、2%、3%であった。しかしながら化学物質特異的IgG抗体非検出(N.D.)群と検出

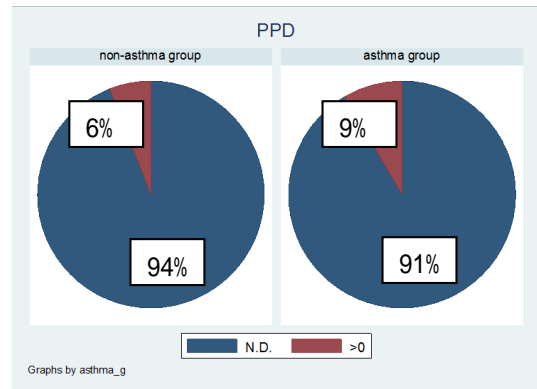
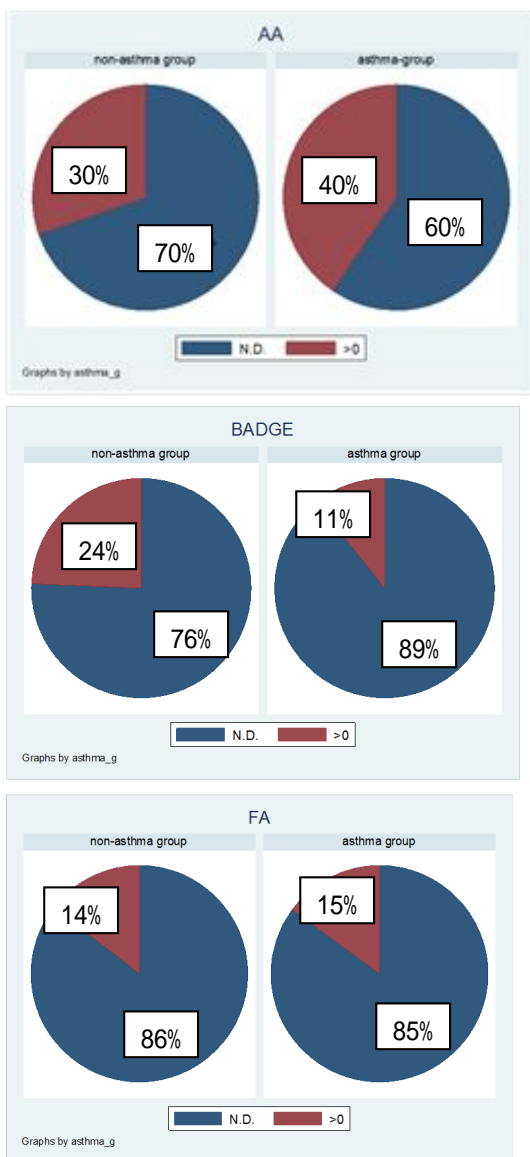
(> 0 $\mu\text{g/ml}$)群で検討すると AA、BADGE、FA で検出群は成人 (15%、8%、9%) 乳幼児 (32%、21%、14%) と乳幼児の方が高い割合で特異的 IgG が検出された。

(2) 樹脂 (プラスチック) 特異的抗体とアレルギー疾患の関係

Fig.1. 特異的 IgG 抗体値と非喘息児・喘息児の比較

・ 特異的抗体値
negative : 非検出 (N.D.) 群、
positive: 検出 (> 0 $\mu\text{g/ml}$) 群

・ 喘息診断なし (N=155)
喘息診断あり (N=47)

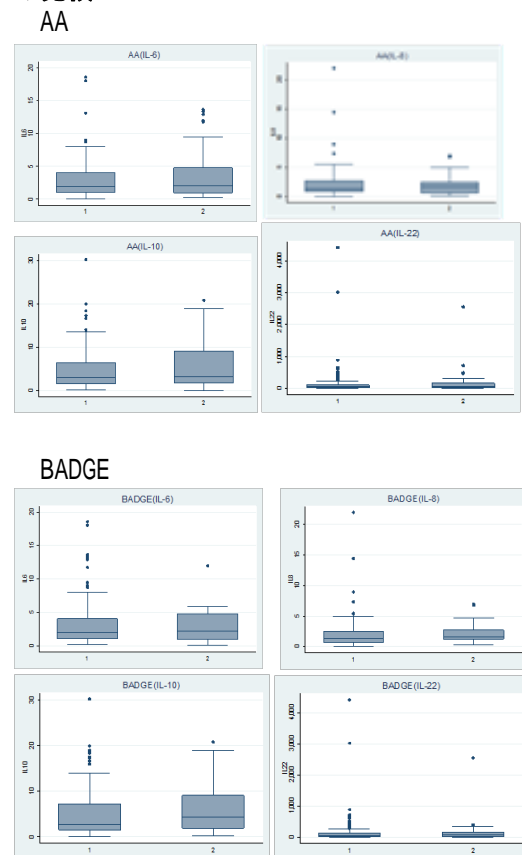


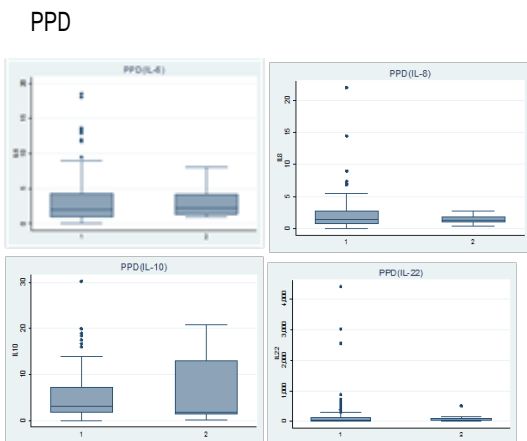
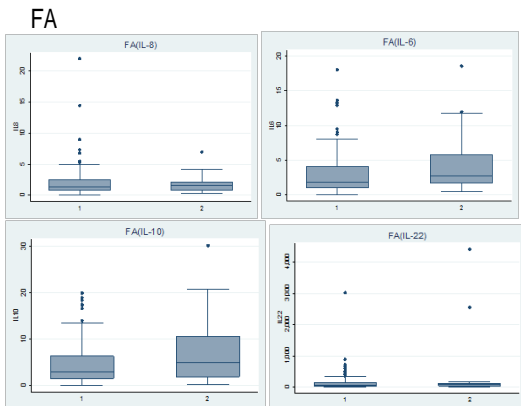
非喘息児群と喘息児群において化学物質特異的 IgG 抗体 非検出・検出割合を比較した。AA 特異的 IgG 抗体検出率は非喘息群で 30%、喘息群で 40%と喘息群の方で AA 特異的抗体が検出されやすいことが分かった。

(3) 樹脂 (プラスチック) 特異的抗体値とサイトカインの関係

リアルタイム PCR 法を用いて、炎症に関わるマーカーとしてサイトカイン IL-6, 8, 10, 22 mRNA 発現量を測定した。

Fig.2. 特異的 IgG 抗体値とサイトカイン児の比較





*特異的抗体値

1. negative : 非検出(N.D.)群、
2. positive: 検出(> 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)群

FA 特異的 IgG 抗体非検出群に比べて検出群の方が IL-6mRNA が有意に高かった(P=0.028 Mann-Whitney U test)。またすべての抗原において、検出群の方が IL-10mRNA 発現量が高い傾向が認められる。しかしながらカットオフポイントの検討が十分であるといえず、特異的抗体とサイトカインの関係は今後慎重な討が必要である。

【考察・結論】乳幼児において成人と比較し高い IgG 抗体値を示す樹脂(プラスチック)が認められた。そのなかでも AA は非喘息児群と比較して喘息児群で検出されやすい傾向が認められた。AA は変異原性や皮膚へのアレルギー反応性が認められる物質である。アクリルアミド樹脂やそのほかの樹脂の硬化剤として使用されるだけでなく、食品中から摂取される場合もある。今回の結果からでは、どのような物質から、どのような経路で乳幼児が曝露したのかはわからない。今後は曝露経路やその他のアレルギー疾患を考慮した検討が必要であると考え。今回の研究は樹脂(プラスチック)関連物質曝露による乳幼

児への影響を明らかにするための貴重な研究の第一歩となった。今後は IgG 抗体検出方法を改良し、更に多くの抗原と小児アレルギー疾患・炎症性サイトカインの関係を明らかにするために継続的な研究を施行する予定である。

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 3 件)

1. Tsuji M, Hsu-Sheng Yu, Ishihara Y, Isse T, Ikeda-Ishihara N, Tuchiya T, Kawamoto T. A simple method for detection of multiple chemical-specific IgGs in serum based on dot blotting. Health. 2016, 8, 1645-1653, ISSN Online: 1949-5005, ISSN Print: 1949-4998. 査読有
2. Tsuji M, Koriyama C, Yamamoto M, Anan A, Shibata E, Kawamoto T. The association between maternal psychological stress and inflammatory cytokines in allergic young children. PeerJ. 2016 Jan 18;4:e1585. doi: 10.7717/peerj.1585. eCollection 2016. 査読有
3. Kawamoto T, Tsuji M, Isse T. Comparison of IgG against plastic resin in workers with and without chemical dermatitis. BMC Public Health. 2015 Sep 21;15:930. doi: 10.1186/s12889-015-2302-4. 査読有

[学会発表](計 15 件)

1. Tsuji M. Comparing specific IgGs of unexposed and exposed chemical plant workers to plastic resins by a simple method to detect plural chemical specific IgGs in serum. PPTOXV. 2016.11.15. 福岡県・北九州市 北九州国際コンベンションセンター.
2. 辻 真弓. 母親の精神的ストレスとアレルギー児の炎症性サイトカインの関係. 第 75 回日本公衆衛生学会総会. 2016 年 10 月 27 日. 大阪府大阪市 グランフロント大阪.
3. 辻 真弓. 職場における化学物質特異的抗体保有率に関する研究. 第 89 回日本産業衛生学会. 2016 年 5 月 25 日. 福島県福島市 働く婦人の家.
4. 辻 真弓. 職場における化学物質特異的抗体保有率に関する研究. 第 86 回日本衛生学会総会. 2016 年 5 月 11 日. 北海道旭川市 旭川市民文化会館.
5. Tsuji M. Toluene diisocyanate and

- formaldehyde specific IgE and IgG antibodies in the urethane resin handling plant. SOT55th Annual Meeting & ToxExpo. 2016.3.16.New Orleans Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA.
6. 辻 真弓. 職場における化学物質特異的抗体保有率に関する研究. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 2015 年 11 月 5 日. 長崎県長崎市 長崎ブリックホール.
 7. 辻 真弓. 感作物質特異的抗体の保有率の検討 1. 第 88 回日本産業衛生学会. 2015 年 5 月 15 日. 大阪府大阪市 グランフロント大阪.
 8. M. Tsuji. PCBs decrease the Placental Syncytiotrophoblast Volume and increase Placental Growth Factor in the placenta of normal pregnancy. SOT54th Annual Meeting & ToxExpo. 2015.3.25. San Diego Convention Center, San Diego, California, USA.
 9. 辻 真弓. 感作物質特異的抗体の保有率の検討. 第 32 回産業医科大学学会. 2014 年 10 月 4 日. 福岡県北九州市 産業医科大学.
 10. M. Tsuji. Challenges of Connecting Environmental Toxicology and the Epidemiology of Childhood Allergies. 248th ACS National Meeting, 2014. 8. 10. San Francisco, California, USA. (招待講演)
 11. 辻 真弓. 環境中化学物質が小児に与える影響の検討～小児分子疫学的研究～ ミニシンポジウム「次世代が切り開く胎生期、発達毒性研究」第 41 回日本毒性学会学術年会. 2014 年 7 月 4 日. 兵庫県神戸市 神戸コンベンションセンター・神戸国際会議場(招待講演).
 12. 辻 真弓. 環境中化学物質が小児に与える影響の検討 - 小児分子疫学へのチャレンジ -. 第 84 回日本衛生学会学術総会 奨励賞受賞講演 第 84 回日本衛生学会学術総会. 2014 年 5 月 27 日. 岡山県・岡山市 岡山コンベンションセンター (招待講演).
 13. M. Tsuji. IL-22 mRNA Expression in Blood Samples is a Useful Biomarker for Assessing the Adverse Health Effects of PCBs in Allergic Children. SOT 53rd Annual Meeting & ToxExpo, 2014.3.24. Phoenix Convention Center, Phoenix, Arizona, USA.
 14. M. Tsuji. The occupational allergic actual situation in Japan. JPAS Meeting, 2013.11.22. Koahsiung medical university, Taiwan. (招待講演)
 15. 辻 真弓. 母親のメンタルヘルスが小児に及ぼす影響について. 第 72 回日本公衆

衛生学会総会. 2013 年 10 月 25 日. 三重県・津市 三重県総合文化センター.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻 真弓 (TSUJI, Mayumi)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 40457601