

有意差検定には、等分散（F 検定で評価）の場合、unpaired Student's t-test を用い、不等分散の場合は Welch's test を使用した。独立多群間の有意差は Dunnett test を用いて検定した。なお、危険率（P）が 5%未満の場合に有意差ありと評価した。

## C 研究結果

### 実験 1

ホルマリンに加え、キシレン、トルエン、スチレン、ベンゼン、エチルベンゼンはカプサイシンと同様、皮膚血漿漏出を惹起したが、脂肪族類のヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、また、それ以外のアセトン、ジエチルエーテルはこの作用を有さなかった（図 1）。

### 実験 2

バニロイド受容体拮抗薬であるカプサゼピンの前塗布はカプサイシンによる皮膚反応を部分的に抑制したが、ホルマリン、キシレン、トルエンによる皮膚反応には影響を及ぼさなかった（図 2、3、4、5）。

### 実験 3

CP-99,994 は用量依存性にカプサイシン、ホルマリン、キシレン、トルエンによる皮膚反応を抑制した。この薬剤による抑制効果の大きさはカプサイシン、ホルマリン、トルエン、キシレンの順であった。一方、ケトチフェンは、低血圧等のアゴニスト様反応を引き起こさない最大投与量（3 mg/kg）においても、カプサイシンや VOCs による皮膚反応を有意に抑制しなかった（図 2、3、4、5）。

## D まとめ

- (1) ラットの腹部皮膚にアルデヒド類（ホルマリン）、芳香族類（キシレン、トルエン、ベンゼン、エチルベンゼン）を塗布すると血管透過性亢進が引き起こされた。一方、脂肪族類（ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン）、アセトン、ジエチルエーテルは皮膚血漿漏出反応を惹起しなかった。
- (2) この皮膚反応が CP-99,994 で部分的に抑制されたことから、ホルマリン、キシレン、トルエン塗布により C 線維終末部からタキキニンが遊離され、これが血管内皮細胞上のタキキニン NK1 受容体を刺激して血漿漏出を引き起こしたと考えられる。しかし、キシレン、トルエンによる皮膚反応における CP-99,994 の効果は部分的であり、これらの機序の役割は大きくないと考えられた。
- (3) カプサゼピンを前塗布することでカプサイシンによる皮膚反応が濃度依存性に抑制されたことから、VR1 がこの反応に介在していることが明らかとなった。しかし、VOCs による皮膚反応にはカプサゼピンの抑制効果が認められず、VR1 を介した機序は関与しないか重要でないと考えられた。
- (4) ホルマリン、トルエン、キシレンによる皮膚反応はケトチフェンで抑制されなかった。ケトチフェンは抗ヒスタミン作用に加えて肥満細胞膜安定化作用を有することから、この皮膚反応に肥満細胞の関与はなかったと考えられた。

## 研究 3：揮発性有機化合物がラット皮膚の神経原性血管透過性に及ぼす影響—動物モデルを用いた検討—

### A 研究背景・目的

皮膚の刺激感や搔痒感がシックハウス症候群の代表的な症状であることから、室内環境中の揮発性有機化合物がこれらの皮膚症状を引き起こす可能

性が予想される。昨年度のわれわれの研究結果より、ホルマリン、キシレン塗布はカプサイシン塗布と同様、皮膚知覚神経 C 線維終末部からタキキニンを遊離し、急性の皮膚反応（血漿漏出など）を惹起す

ることが明らかとなった。また、キシレン塗布による急性反応消失から 12 日経過後、ホルマリンの皮内投与による皮膚血漿漏出が有意に増強されたが、ホルマリンは C 線維を特異的に刺激し、遊離したタキキニンにより血漿漏出を引き起こすことから、これは神経原性皮膚血漿漏出亢進の増強メカニズムを解析するためのラットモデルといえる (図 1)。

一方、アトピー性皮膚炎における慢性病変部位では健常部に比べて知覚神経の分布が密になっているという報告がある。アトピー性皮膚炎の治療薬としてのタクロリムス軟膏は炎症性サイトカインの発現を阻害することによる抗炎症効果を有するが、同時にこうした皮膚知覚神経の過剰分布、過敏反応を抑制することによる止痒機序があることも報告されている。そこで今回、キシレン塗布による神経原性皮膚血漿漏出亢進の増強ラットモデルを用いて、タクロリムス軟膏の効果を検討した。さらに、キシレンによる急性の皮膚血漿漏出反応に対してタクロリムス外用が及ぼす影響についても検討した。

## B 研究方法

**実験 1.** キシレン塗布後にみられる神経原性皮膚血管透過性亢進の増強に対するタクロリムス外用の抑制効果の検討

5 週齢の Wistar 雄性ラットの腹部皮膚をチアミラール麻酔下にて剃毛し、正中より右側にエタノールにて 3 倍希釈したキシレンを 0.2 ml 滴下し、均一に塗布した。この前日から 5 日間、1 日 1 回、タクロリムス軟膏 (0.1 %) を同一ラットの腹部全体に均一に塗布した。対照として、タクロリムス軟膏基剤を同様に塗布した。12 日後にラットをジエチルエーテルにて全身麻酔し、エバンスブルー染色液 (20 mg/kg、1 ml/animal) を尾静脈から静注し、腹部皮膚にホルマリン (3 %) と PBS を各 50  $\mu$ l ずつ皮内投与した。20 分後に灌流死させ、漏出部の皮膚片を採取し、ホルムアミド溶液に浸透させてエバンスブルーを抽出した (37  $^{\circ}$ C、72 時間)。抽出液の

620 nm の吸光度を測定し、エバンスブルー量を算出した。

**実験 2.** キシレン塗布による皮膚血漿漏出に対するタクロリムス外用の抑制効果の検討

6 週齢の Wistar 雄性ラットを用い、実験 1 と同様に全身麻酔・剃毛を行い、ラットの腹部全体にタクロリムス軟膏 (0.03 %、0.1 %)、あるいはタクロリムス軟膏基剤を均一に塗布した。2 時間後、8 時間後、16 時間後にラットをジエチルエーテルで全身麻酔し、エバンスブルー染色液 (20 mg/kg、1 ml/animal) を尾静脈から静注し、腹部皮膚を酒精綿にて清拭した後にカプサイシン (10 mM) とキシレン (原液) をそれぞれ 15  $\mu$ l ずつ、直径 1.5 cm の円内にすばやく塗布した。40 分後に灌流死させ、皮膚片を採取した。組織中のエバンスブルー量を実験 1 と同様の方法で測定した。

## C 研究結果

**実験 1.**

タクロリムス軟膏基剤を塗布した群では、キシレン塗布施行部におけるホルマリンによる皮膚血管透過性亢進の有意な増強がみられた。一方、タクロリムス軟膏 (0.1 %) 塗布群ではキシレン塗布後のホルマリンによる皮膚反応に有意差を認めなかった (図 2)。

**実験 2.**

タクロリムス外用はキシレン塗布による皮膚血漿漏出を抑制したが、カプサイシン塗布による皮膚血漿漏出には影響を及ぼさなかった。また、タクロリムスの抑制効果は外用 2 時間以内では認められず、また、効果発現後少なくとも 8 時間以上持続することが明らかとなった (図 3-1、3-2)。

## D 考察

**実験 1.**

キシレン塗布後、血漿漏出による浮腫や炎症細胞

の浸潤などの皮膚反応がおこるが、数日後には上皮の増殖による角層の肥厚が見られた。キシレン塗布後、炎症細胞や上皮細胞などの構成細胞から神経栄養因子が産生され、知覚神経線維の過密化やタキキニン受容体数の増加が生じた可能性が予想される。これが神経原性の皮膚炎症反応の亢進をもたらすと考えられる。タクロリムスの抗炎症効果の一環として、皮膚に分布する知覚神経の過形成、過反応を制御する可能性が考えられる。

## 実験 2.

タクロリムス軟膏塗布により、キシレン塗布による急性の皮膚血漿漏出が抑制されたが、カプサイシン塗布による急性の血漿漏出は抑制されなかった。すなわち、タクロリムス外用による血漿漏出抑制の機序に、C 線維からのタキキニン遊離の抑制は含まれないと考えられる。

### 図 1.キシレン塗布による急性反応終了後の C 線維

## 刺激による皮膚反応の変化

キシレン塗布 12 日経過後において、ホルマリン皮内投与による C 線維刺激で引き起こされる皮膚反応が増強した。

### 図 2.神経原性皮膚血漿漏出の増強に対するタクロリムス軟膏塗布による抑制効果

0.1%タクロリムス軟膏塗布群では、キシレン塗布後のホルマリンによる皮膚反応の増強効果が消失した。

### 図 3-1.キシレンによる急性の皮膚反応に対するタクロリムス軟膏塗布による抑制効果

タクロリムス軟膏外用 2 時間後ではキシレン塗布による急性の皮膚血漿漏出への影響は見られなかったが、8 時間後、16 時間後には皮膚血漿漏出を有意に抑制した。

### 図 3-2.カプサイシンによる急性の皮膚反応に対するタクロリムス軟膏塗布による作用

カプサイシン塗布による急性の皮膚血漿漏出反応は、タクロリムス軟膏塗布後 2 時間後、8 時間後ともに有意な変化はみられなかった。

## 研究 4 : カプサイシン刺激によるヒト気道上皮細胞からの IL-6 の産生

### A 研究目的

アレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎は、非特異的気道過敏性を伴う疾患である。本疾患においては、カプサイシンの鼻粘膜処置により長期間の症状の緩和がもたらされることが報告されている。カプサイシンの作用はその受容体である VR1 を介して作用していると考えられおり、これらの疾患の病態に関与している可能性が考えられる。従来 VR1 は神経に発現し作用していると考えられていたが、非神経組織である上皮細胞（細胞株）にも機能する受容体が発現するところが報告されている。我々の昨年の研究では、ヒト下鼻甲介の VR1 は末梢神経のみならず上皮と血管内皮細胞にも発現していることを確認している。今回は、ヒト培養上皮細胞にも機能する VR1 が発現するかどうかを確認するために、IL-6 産生を指標に研

究した。

### B 研究方法

#### 1.ヒト鼻粘膜初代培養上皮細胞 (HNEC)

培養方法は以前に報告した方法を用いた。手術で得られた下鼻甲介をプロテアーゼ処理し、上皮細胞を遊離させコラーゲンコートした 6 穴ディッシュで培養した。サブコンフルエントになった時点で、種々の濃度のカプサイシンないしカプサゼピンを添加し、経時的に培養上清と total RNA を採取し保存した。

#### 2.正常ヒト気管支気管上皮細胞 (NHBE)

正常ヒト気管支気管上皮細胞は Cambrex 社の製品を用いた。培養液の組成等も同社の無血清培地を用い前述の HNEC と同様にサブコンフルエントになった時点で、同様な刺激を加え経時的に培

養上清と total RNA を採取し保存した。

### 3. 上皮細胞からの IL-6 産生の評価方法

培養上清の IL-6 濃度は市販の ELISA キットを用いて測定した。リアルタイム RT-PCR による IL-6 mRNA の半定量は ABI PRISM7700 システムを用いて行い、TaqMann プローブはアプライドバイオシステム社に合成依頼した。ELISA による IL-6 濃度は pg/ml で示し、リアルタイム RT-PCR での半定量では未刺激の上皮細胞（コントロール）に対する割合（%）で示した。

## C 研究結果

### 1. ヒト鼻粘膜初代培養上皮細胞（HNEC）からの IL-6 産生

カプサイシン (10 nM-10  $\mu$ M) 刺激により、HNEC の IL-6 mRNA は刺激 4 時間をピークとする増加が認められた。カプサイシン 1  $\mu$ M の刺激が最大となり、この反応はカプサゼピン 3  $\mu$ M 抑制された (図 1)。培養上清中の IL-6 濃度もカプサイシン (10 nM-10  $\mu$ M) 刺激により上昇した。カプサイシン 1  $\mu$ M の刺激が最大となり、この反応はカプサゼピン 3  $\mu$ M 抑制された (図 2)。

### 2. 正常ヒト気管支気管上皮細胞（NHBE）からの IL-6 産生

HNEC と同様に NHBE においてもカプサイシン (10 nM-10  $\mu$ M) 刺激により、IL-6 mRNA は刺激 4 時間をピークとする増加が認められた。カプサイシン 1  $\mu$ M の刺激が最大となり、この反応はカプサゼピン 3  $\mu$ M 抑制された (図 3)。培養上清中の IL-6 濃度もカプサイシン (10 nM-10  $\mu$ M) 刺激により上昇した。カプサイシン 1  $\mu$ M の刺激が最大となり、この反応はカプサゼピン 3  $\mu$ M 抑制された (図 4)。

## D 考察

カプサイシンによる気道上皮細胞からの IL-6 の産生は、すでに細胞株 (BEAS-2B と A549) を用いた報告がなされている。今回の我々は、細胞株ではなく上気道と下気道の上皮細胞を培養し

て同様な検討を行った。今回の研究では、カプサイシン 1  $\mu$ M の刺激が IL-6 産生における最適刺激濃度であったが、BEAS-2B  $\mu$ M で最大反応が得られたことが報告されている。予備実験で、カプサイシン 10  $\mu$ M では、HNEC と NHBE ともに細胞死が誘導されていることを確認している。従って、カプサイシンによりアポトーシスが誘導されることも上皮細胞を用いた実験系では、充分考慮されなければいけない。今回の研究では、カプサイシンの受容体である VR1 の拮抗剤であるカプサゼピンによりカプサイシンによる IL-6 の産生亢進が著明に抑制された。この結果から考えると、上皮細胞に発現している VR1 は実際に機能し、サイトカイン産生などの炎症や免疫調節に関わっていることが示唆される。上気道の上皮細胞は種々の刺激を初めに受けるバリアであり、鼻アレルギーなどの非特異的気道過敏性を伴う疾患や、種々の刺激に過敏な化学物質過敏症にこの受容体が関わっている可能性も考えられる。このように考えると、上皮細胞の VR1 の発現調節やその拮抗剤が、それらの疾患に対する新たな治療法の開発につながるかもしれない。

## E 結論

気道上皮細胞の VR1 の機能を IL-6 産生の点から研究した。上皮細胞の VR1 が気道過敏性亢進を伴う種々の疾患における役割の解明には、さらなる研究を要すると思われる。

## 研究発表

二村昌樹、木村量子、広瀬 泉、加藤久美子、鳥居明子、三宅美緒、坂本龍雄、森下雅史、伊藤浩明、鳥居新平

カプサイシン塗布によるラット皮膚血管透過亢進モデルの薬理的解析

第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会、前橋、2004. 5. 12-14.

木村量子、三宅美緒、森井志歩、広瀬 泉、二村昌樹、加藤久美子、坂本龍雄、森下雅史、伊藤浩明、鳥居新平

ホルムアルデヒド吸入曝露がラットの気道知覚神経C線維に及ぼす傷害作用について

第54回日本アレルギー学会総会、横浜、2004. 11. 4-6.

関 伸彦、白崎英明、菊池めぐみ、坂本龍雄、渡邊直人、氷見徹夫

ヒト鼻粘膜および気管支上皮におけるパニロイド受容体(VR1)の局在

第54回日本アレルギー学会総会、横浜、2004. 11. 4-6.

坂本龍雄、二村昌樹、加藤久美子、木村量子、広瀬 泉、森井志歩、鳥居新平、森下雅史、伊藤浩明

揮発性有機化合物塗布による皮膚血管透過性亢進とその機序-ラットを用いた研究

第41回日本小児アレルギー学会、東京、2004. 11. 27-28.

Morii S, Kato K, Futamura Mi, Hirose I, Kimura R, Ito K, Morishita M, Sakamoto T

Effects of skin application of volatile organic compounds (VOCs) on microvascular leakage in rat skin.

APAPARI-KAPARD joint Congress 2005、Seoul, Korea、2005.4.7-9.

森井志歩、三宅美緒、木村量子、広瀬 泉、加藤久美子、坂本龍雄、森下雅史、伊藤浩明

揮発性有機化合物(VOCs)塗布による皮膚反応性亢進の検討

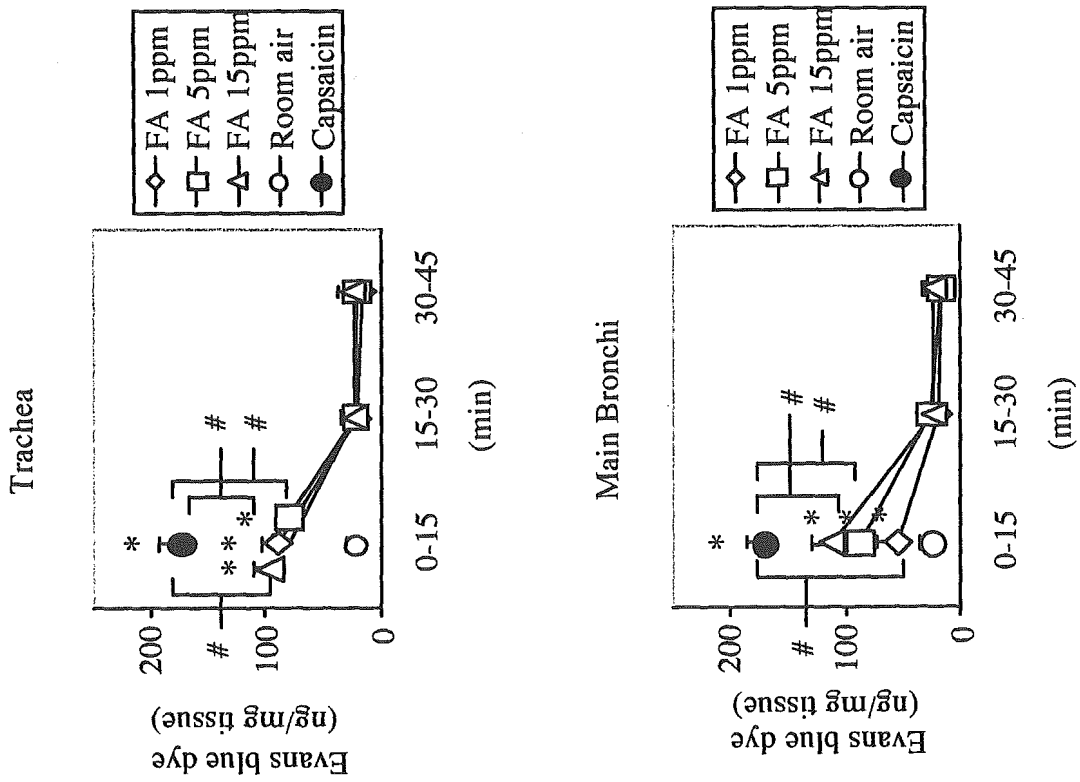
第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005. 6. 2-4.

森井志歩、三宅美緒、木村量子、広瀬 泉、二村昌樹、坂本龍雄、伊藤浩明

キシレン塗布後にみられる神経原生皮膚血管透過性亢進の増強をタクロリムス塗布は抑制する

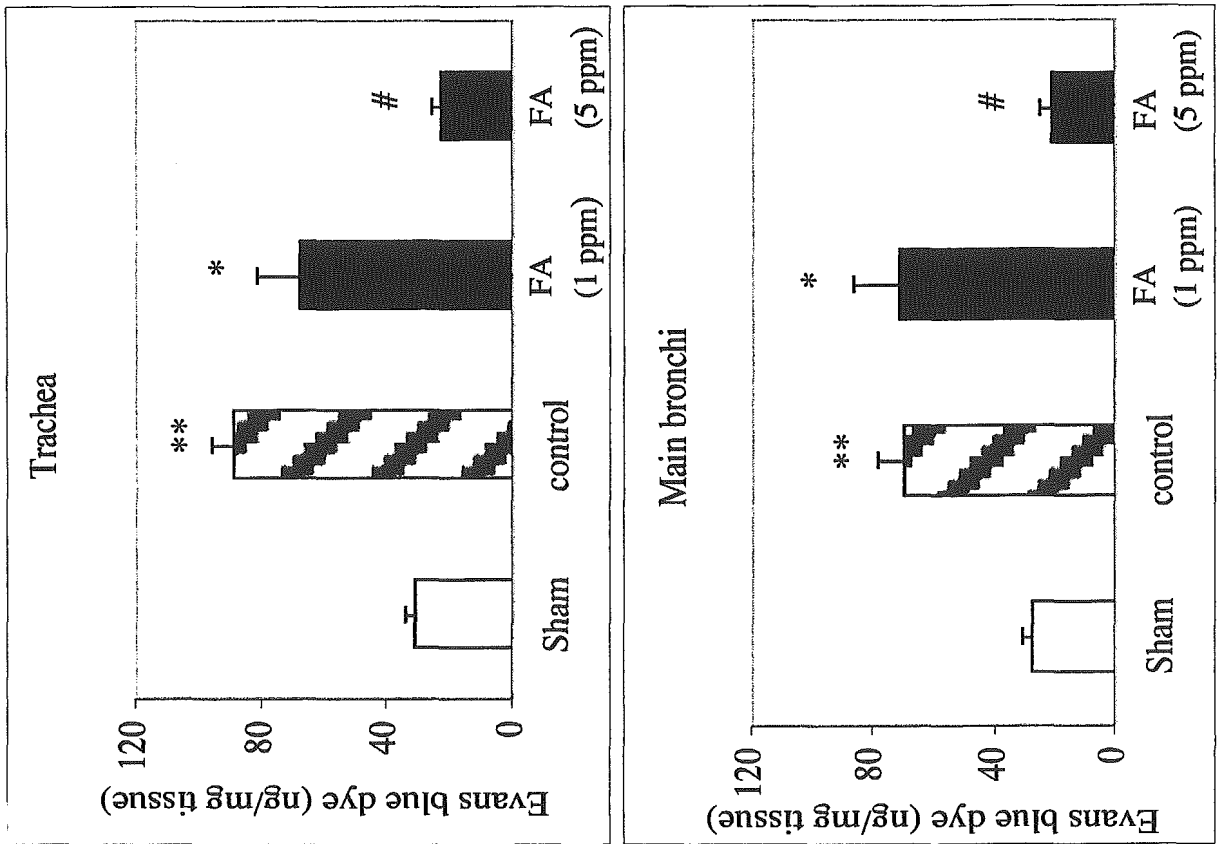
第42回日本小児アレルギー学会、福井、2005. 11. 19-20.

Figure 1



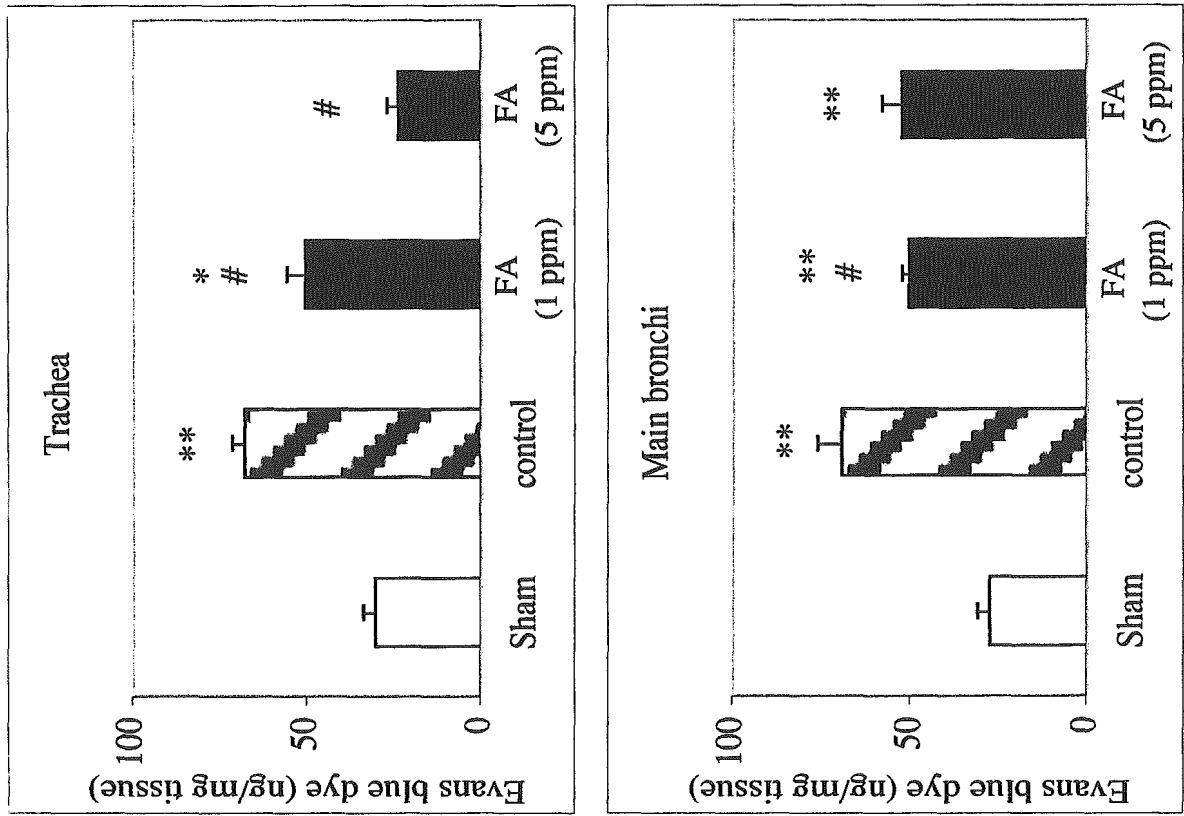
Time course of extravasation of Evans blue dye in the trachea and main bronchi induced by an inhalation of formaldehyde (FA; 1,5 or 15 ppm) in rats. The leakage of the dye for 15 min (left), between 15 and 30 min (middle), and between 30 and 45 min (right) after the start of formaldehyde inhalation. Values are the mean  $\pm$  S.E.M. (n = 4-6) \*  $P < 0.01$  vs. room air-exposed group, analyzed by the unpaired Student's *t* test or Welch's test. #  $P < 0.05$  vs. capsaicin-treated group, analyzed by the unpaired Student's *t* test or Welch's test.

Figure 2



Effect of formaldehyde (FA; 1 or 5 ppm, 30 min) on Evans blue dye extravasation in the trachea (upper panel) and main bronchi (lower panel) induced by an inhalation of formaldehyde (5 ppm, 15 min) in rats. Open bar: room air-pretreated, room air-exposed group (sham, n = 5). Shaded bar: formaldehyde-pretreated, formaldehyde-exposed group (control, n = 8). Solid bars: formaldehyde-pretreated, formaldehyde-exposed group (n = 5, 6). Values are the mean  $\pm$  S.E.M. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs. sham, analyzed by the unpaired Student's *t* test or Welch's test. #  $P < 0.05$  vs. control, analyzed by the Bonferroni/Dunn test.

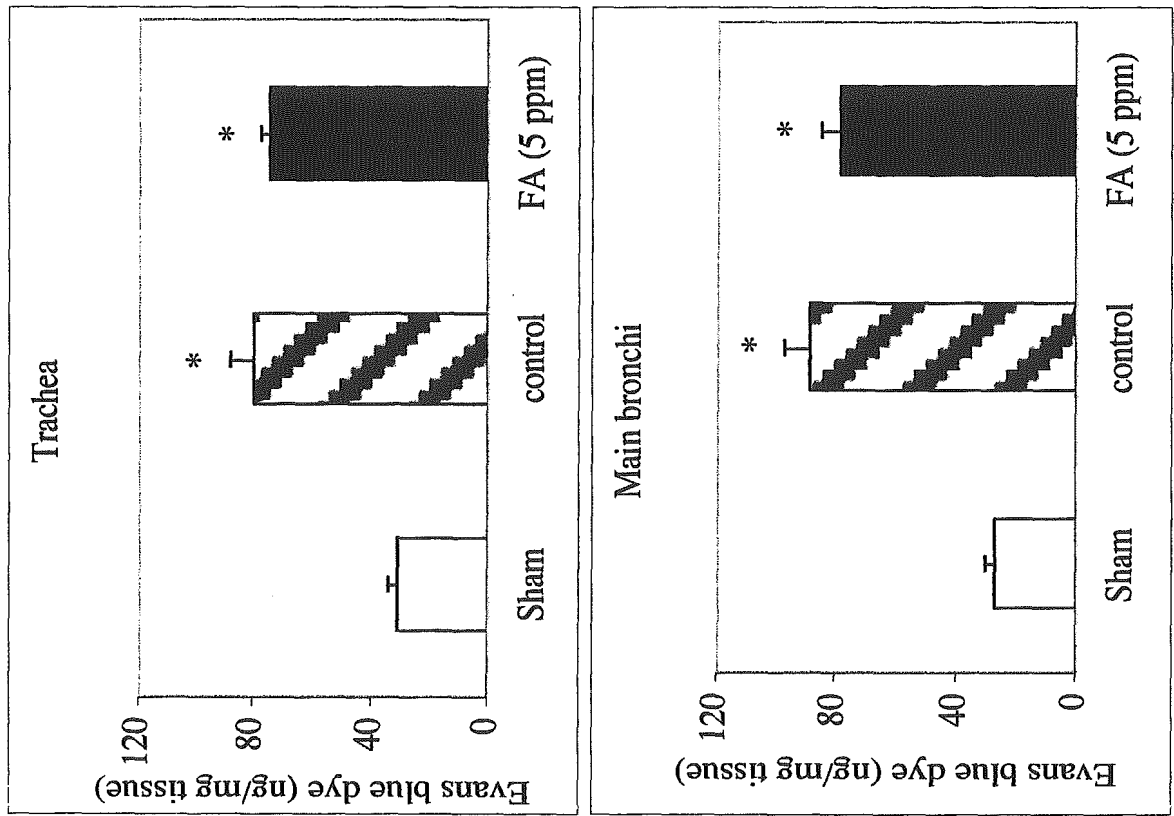
Figure 3



Effect of formaldehyde (FA; 1 or 5 ppm, 30 min) on Evans blue dye extravasation in the trachea (upper panel) and main bronchi (lower panel) induced by an intravenous injection of capsaicin (0.75 mg/kg) in rats. Open bar: room air-pretreated, vehicle for capsaicin-treated group (sham, n = 5) . Shaded bar: room air-pretreated, capsaicin-injected group (control, n = 5) . Solid bars: formaldehyde-pretreated, capsaicin-injected group (n = 5, 6) . Values are the mean  $\pm$  S.E.M. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs. sham, analyzed by the unpaired Student's *t* test or Welch's test . #  $P < 0.05$  vs. control, analyzed by the Bonferroni/Dunn test.



Figure 4



Effect of formaldehyde (FA; 5 ppm, 30 min) on Evans blue dye extravasation in the trachea (upper panel) and main bronchi (lower panel) induced by an intravenous injection of substance P (50 µg/kg) in rats. Open bar: room air-pretreated, 0.9% saline-treated group (sham, n = 5). Shaded bar: room air-pretreated, substance P-injected group (control, n = 6). Solid bar: formaldehyde-pretreated, substance P-injected group (n = 5). Values are the mean ± S.E.M. \* P < 0.01 vs. sham, analyzed by the unpaired Student's *t* test or Welch's test.

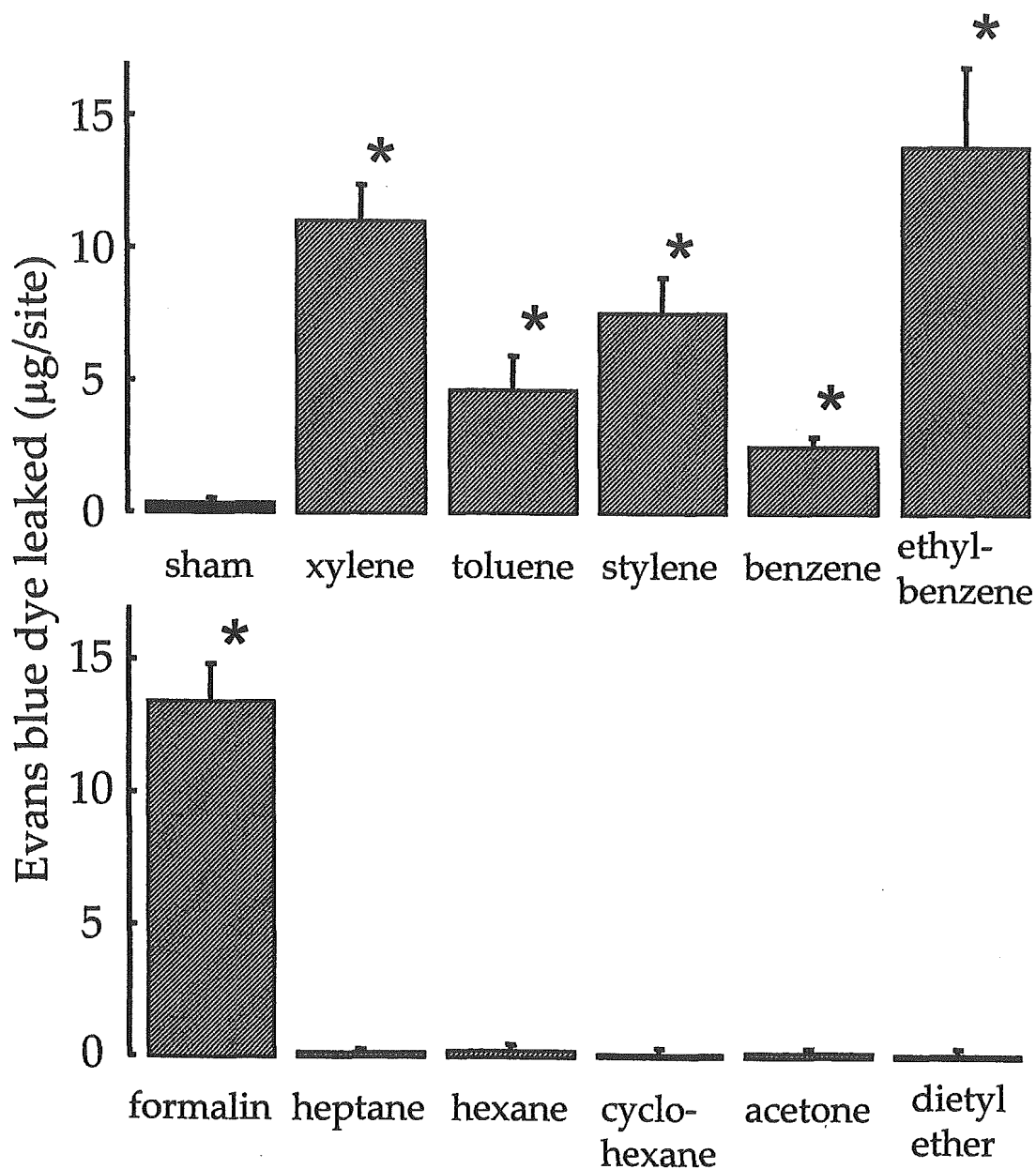


Figure 1: Effects of skin application of several aromatic volatile organic compounds (VOCs), m-xylene, toluene, styrene, benzene and ethylbenzene, and another group of VOCs, formalin, heptane, hexane, cyclohexane, acetone and diethyl ether on microvascular leakage in rat skin. The VOCs and formalin were tested without being diluted. The amount of Evans blue dye extravasated into the skin served as an index of the increase in skin vascular permeability. The response by ethanol applied topically was used as sham control. Each data represents the mean  $\pm$  S.E.M. from six experiments. \* $P < 0.01$  vs. sham control, assessed by Student's *t*-test or Welch's test.

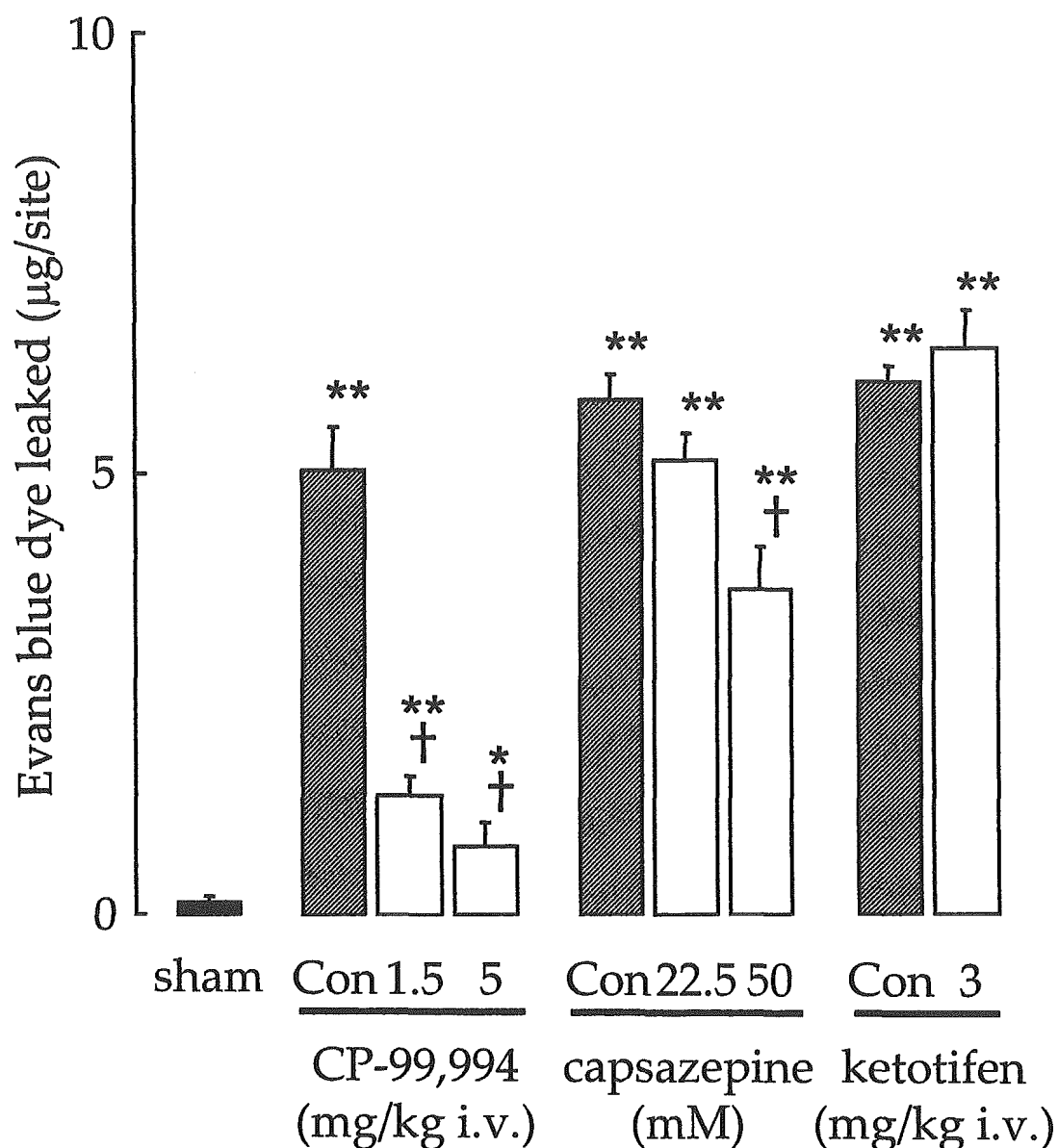


Figure 2: Effects of CP-99,994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, capsazepine, a vanilloid VR1 receptor antagonist, and ketotifen, a histamine H1 receptor antagonist with mast cell stabilizing property, on skin microvascular leakage induced by topically-applied capsaicin (10mM) in rat. CP-99,994 and ketotifen were administered intravenously, and capsazepine was applied to the skin of abdomen before capsaicin challenge. The amount of Evans blue dye extravasated into the skin served as an index of the increase in skin vascular permeability. The response by ethanol applied topically was used as sham control. Each data represents the mean  $\pm$  S.E.M. from six experiments. \* $P$ <0.05, \*\* $P$ <0.01 vs. sham control, assessed by Student's  $t$ -test or Welch's test. † $P$ <0.05 vs. control (Con), assessed by Dunnett's test.

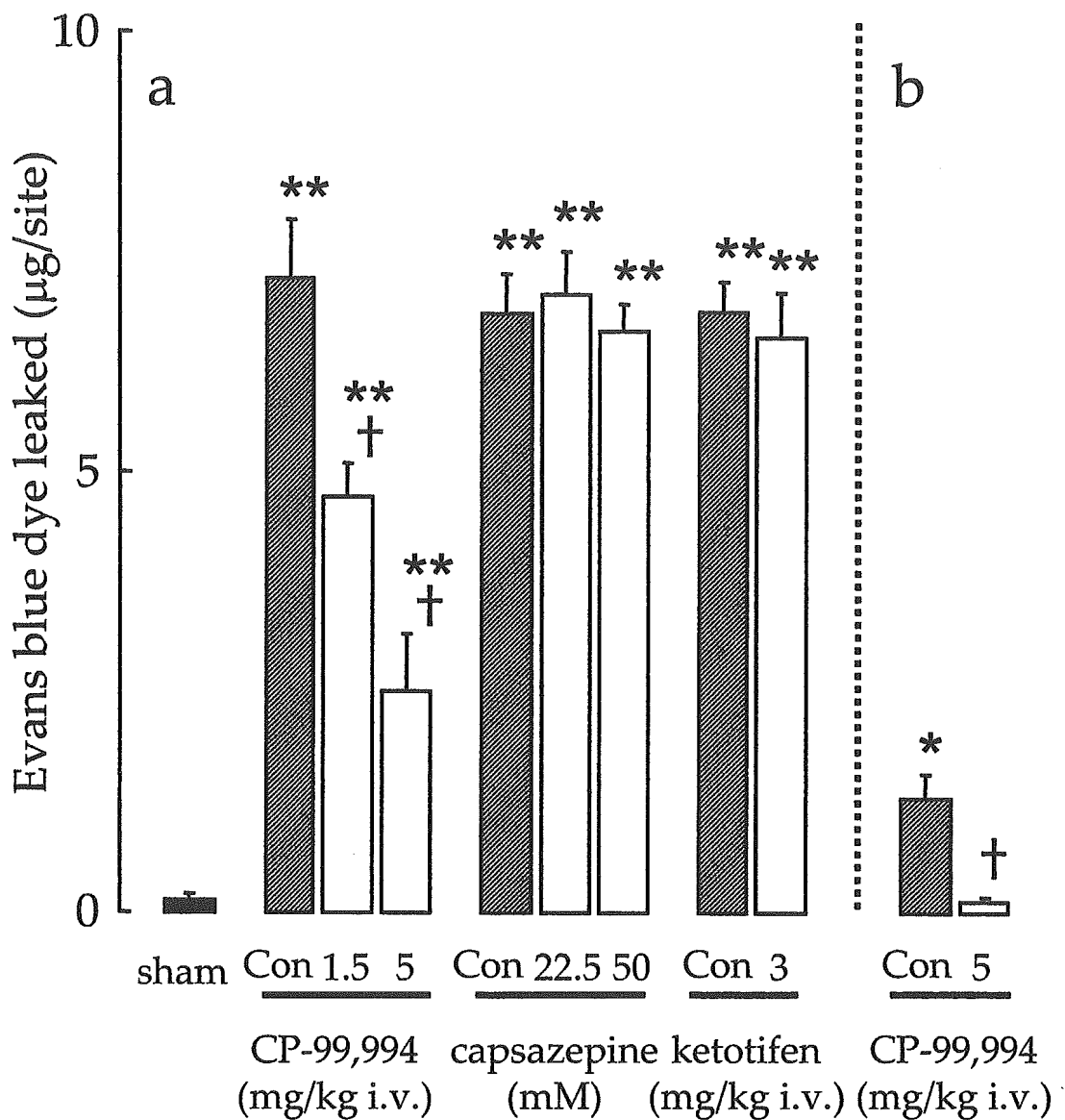


Figure 3: Effects of CP-99,994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, capsazepine, a vanilloid VR1 receptor antagonist, and ketotifen, a histamine H1 receptor antagonist with mast cell stabilizing property, on skin microvascular leakage induced by topically-applied formalin (a: 10%; b: 3%) in rat. CP-99,994 and ketotifen were administered intravenously, and capsazepine was applied to the skin of abdomen before formalin challenge. The amount of Evans blue dye extravasated into the skin served as an index of the increase in skin vascular permeability. The response by a diluent for formalin (13% methanol) was used as sham control. Each data represents the mean  $\pm$  S.E.M. from six experiments. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. sham control, assessed by Student *t*-test or Welch's test. † $P < 0.05$  vs. control (Con), assessed by Dunnett's test or Welch's test.

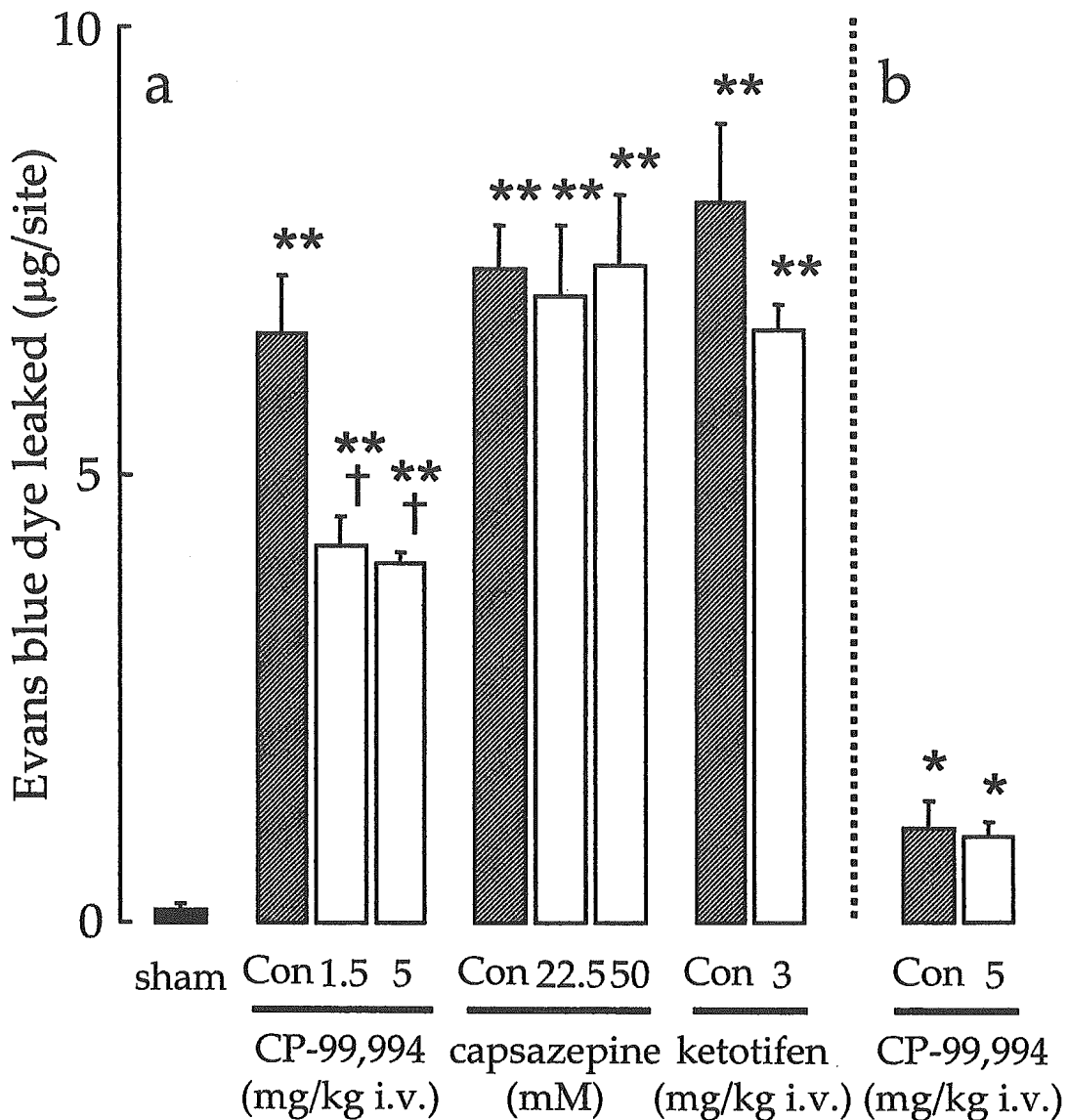


Figure 4: Effects of CP-99,994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, capsazepine, a vanilloid VR1 receptor antagonist, and ketotifen, a histamine H1 receptor antagonist with mast cell stabilizing property, on skin microvascular leakage induced by topically-applied m-xylene (a: 33%; b: 10%) in rat. CP-99,994 and ketotifen were administered intravenously, and capsazepine was applied to the skin of abdomen before m-xylene challenge. The amount of Evans blue dye extravasated into the skin served as an index of the increase in skin vascular permeability. The response by ethanol applied topically was used as sham control. Each data represents the mean  $\pm$  S.E.M. from six experiments. \* $P$ <0.05, \*\* $P$ <0.01 vs. sham control, assessed by Student's  $t$ -test or Welch's test. † $P$ <0.05 vs. control (Con), assessed by Dunnett's test.

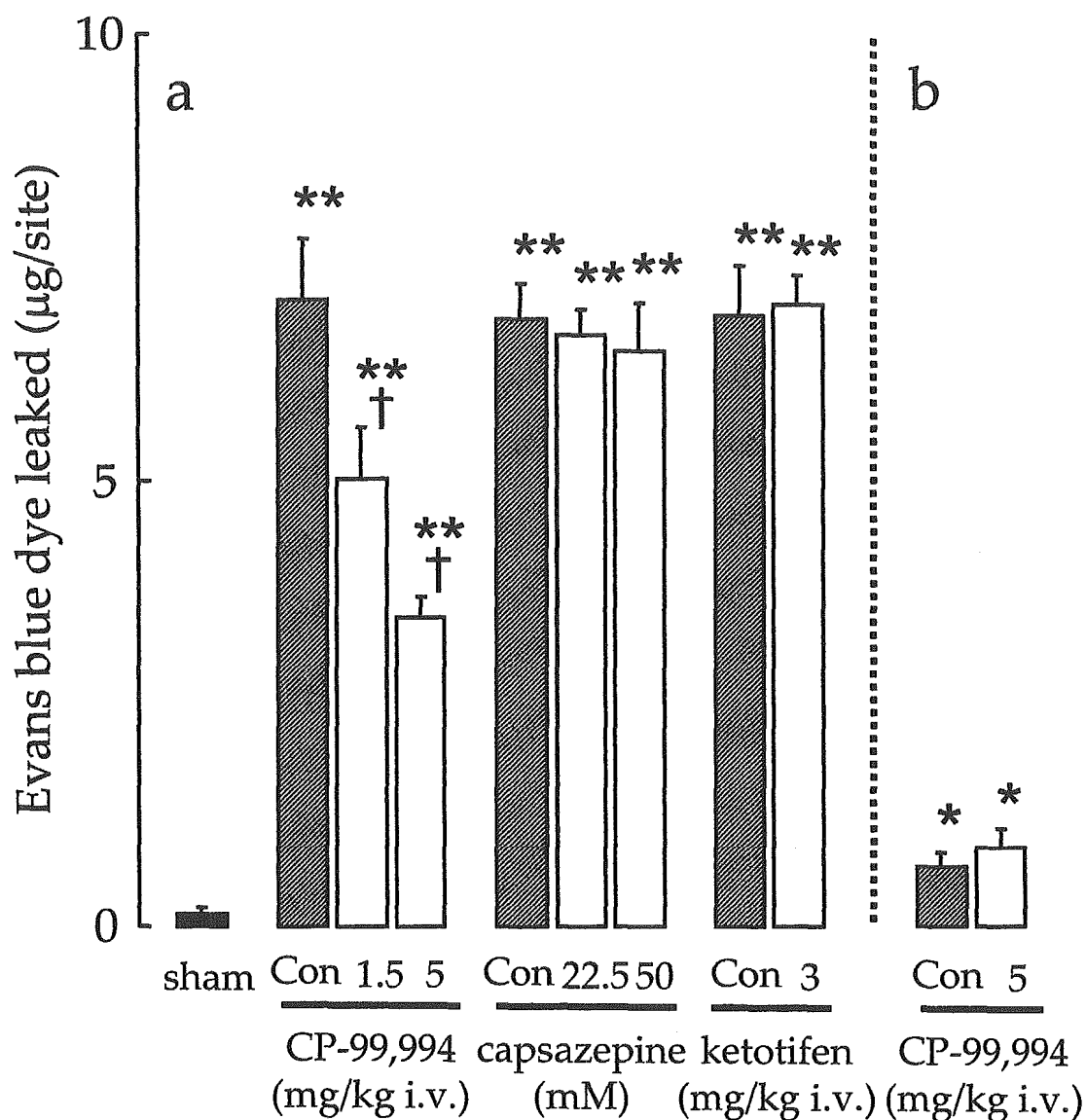


Figure 5: Effects of CP-99,994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, capsazepine, a vanilloid VR1 receptor antagonist, and ketotifen, a histamine H1 receptor antagonist with mast cell stabilizing property, on skin micro leakage induced by topically-applied toluene (a: 100%; b: 33%) in rat. CP-99,994 and ketotifen were administered intravenously, and capsazepine was applied to the skin of abdomen before toluene challenge. The amount of Evans blue dye extravasated into the skin served as an index of the increase in skin vascular permeability. The response by ethanol applied topically was used as sham control. Each data represents the mean  $\pm$  S.E.M. from six experiments. \* $P$ <0.05, \*\* $P$ <0.01 vs. sham control, assessed by Student's  $t$ -test, or Welch's test. † $P$ <0.05 vs. control (Con), assessed by Dunnett's test.

Fig 1

### キシレン単回塗布後の ホルマリン皮内投与による皮膚血漿漏出

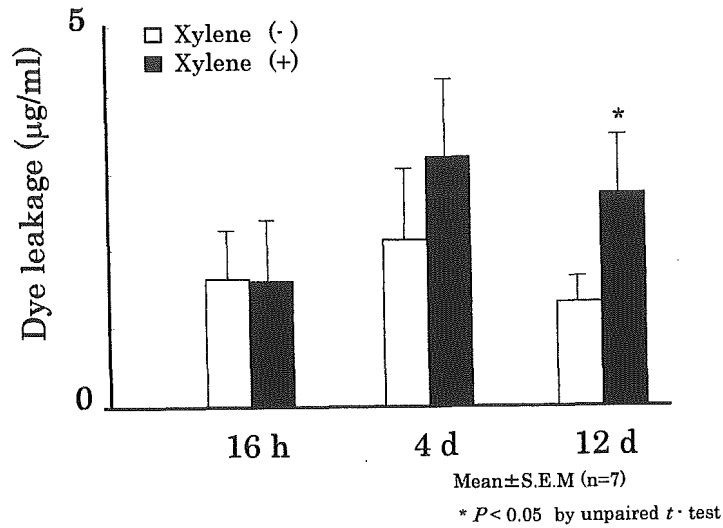


Fig 2

### キシレン単回塗布による神経原性皮膚血漿漏出の増強に対するタクロリムス軟膏の抑制効果

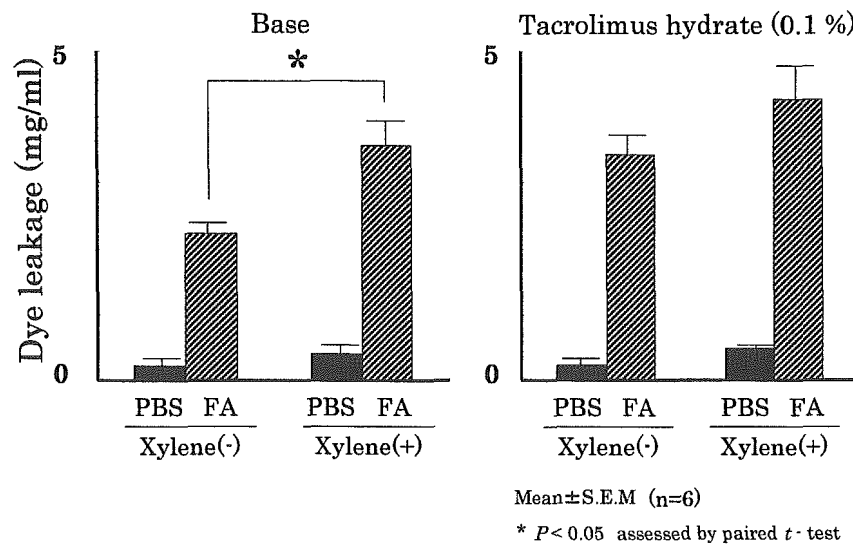


Fig 3-1

### キシレン塗布による皮膚血漿漏出に対する タクロリムス軟膏塗布の抑制効果

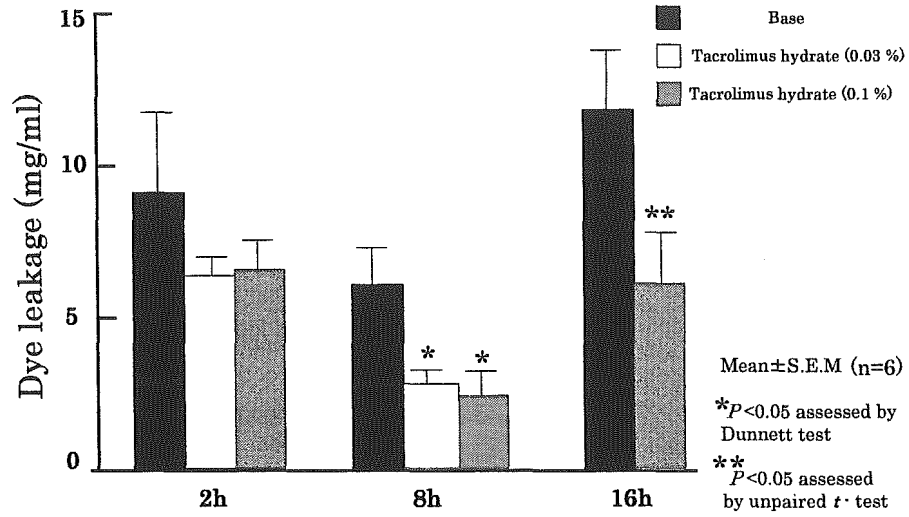
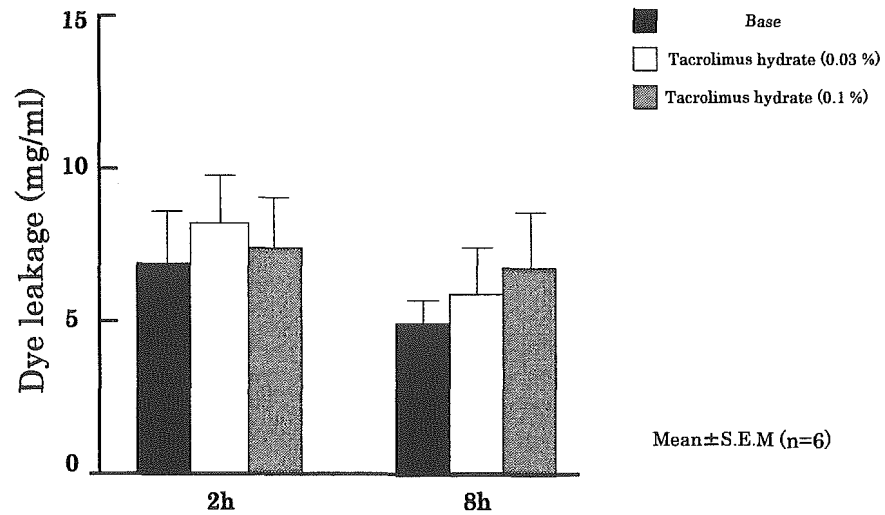


Fig 3-2

### カプサイシン塗布による皮膚血漿漏出に対する タクロリムス軟膏の抑制効果





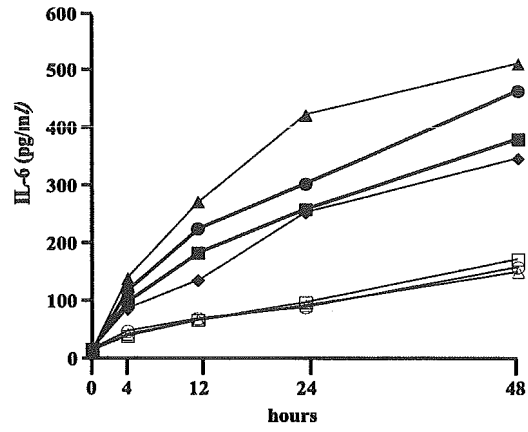
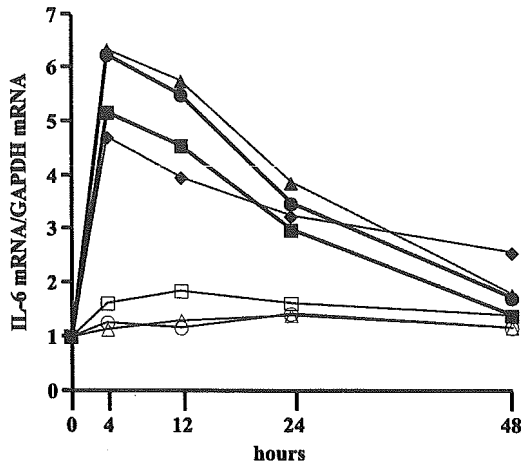


図1 HNECのIL-6 mRNAの経時的変化。図2 HNECからのIL-6産生

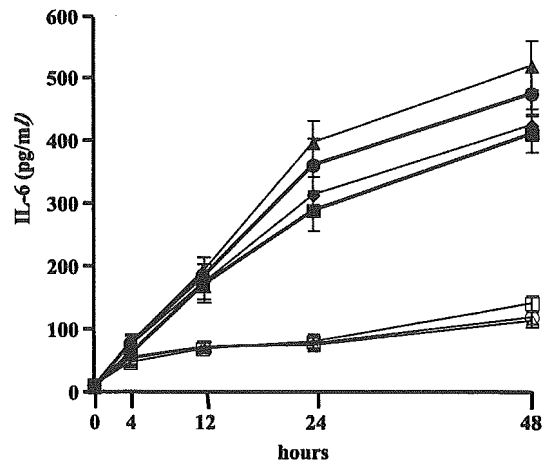
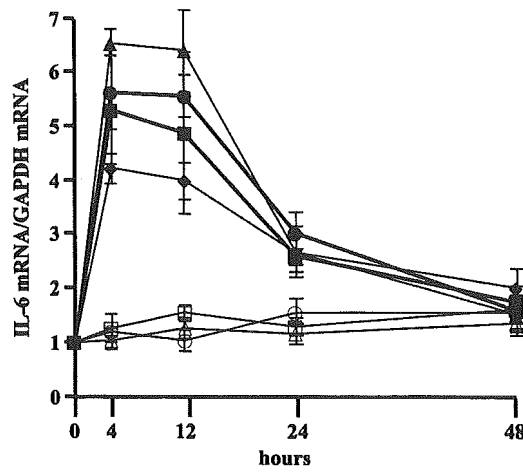
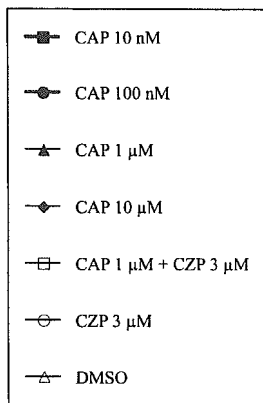


図1 NHBEのIL-6 mRNAの経時的変化。図2 NHBEからのIL-6産生



### Ⅲ、研究成果の刊行に関する一覧

#### 書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版年	巻 名	ページ
内尾英一、 大野重昭	アレルギー性結 膜炎	—	喘息・アレルギー・リウマチ 疾患治療薬ハンドブック	メディカル レビュー社	2003	—	41-47
内尾英一	眼球表面の免疫	大野重昭、小竹 聡、中村 聡	New Mook 眼科 眼の自己免疫疾患	金原出版	2003	4	22-27

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
内尾英一	今月の話題—眼アレルギーのリモデリン グとこれからの治療戦略—	臨床眼科	57	399-404	2003
内尾英一	アレルギー性結膜炎の診断と治療	小児内科	35	769-771	2003
木村五郎	屋内化学物質と過敏症状	アレルギー科	16	450-455	2003
岡田千春	シックハウス症候群とアレルギー疾患 —喘息患者への対応—	Medicament News	8月23日	4-5	2003
岡田千春	化学物質過敏症	アレルギーの臨床	24	50-54	2004
岡田千春、宗田 良	化学物質過敏症	日本内科学会雑誌	93	2153-2158	2004
Uchio E	Possibilities of non-steroidal treatment in allergic conjunctival diseases	Allegol Int	53	315-319	2004
Matsuura N, Uchio E, Nakazawa M, Yago T, Matsumoto S, Ohno S, Minami M	Predominance of infiltrating IL-4 producing T cells in conjunctiva of patients with allergic conjunctival disease	Curr Eye Res	29	235-243	2004
内尾英一	アレルギー性結膜疾患の最近の動向 —特集に寄せて—	アレルギーの臨床	24	881	2004
長谷川眞紀、大友守、 三田晴久、秋山一男	化学物質過敏症可能性例の検討 —アレルギーの観点から—	アレルギー	54	478-484	2005
内尾英一	アレルギー科診断における眼病変	アレルギー	54	1250-1253	2005
内尾英一	アレルギー性結膜疾患の診断と治療	日本の眼科	76	337-341	2005
内尾英一、伊藤由起、 長瀬聡子、野村英一、 西出忠之、門之園一 明	春季カタルの重症化に関するアレル ギー学的要因の多変量解析	臨床眼科	59	187-192	2005
田中宏幸、稲垣直樹、 永井博弐	シックハウス症候群の動物モデルの作 成—神経・免疫学的機序から—	アレルギーの臨床	25	75-79	2005