

- 一を主症状としたシックハウス症候群の1例, 産業衛生学雑誌, 2008; 50 (3) , 83-85.
- [9] 井上 浩利, 門之園 一明, 内尾 英一, シックハウス症候群の眼症状の臨床的・アレルギー学的解析, 臨床眼科, 2008; 62 (5) , 719-722.
- [10] Hahm MI, Chae Y, Kwon HJ, Kim J, Ahn K, Kim WK, Lee SY, Park YM, Han MY, Lee KJ, Lee HY, Min I. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea. *Allergy*. 2014 ;69(4):479-87.
- [11] Chae Y, Hahm MI, Ahn K, Kim J, Kim WK, Lee SY, Park YM, Han MY, Lee KJ, Kwon HJ. Indoor environmental factors associated with wheezing illness and asthma in South Korean children: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Asthma*. 2014;51(9):943-9.
- [12] Jeong I, Kim I, Park HJ, Roh J, Park JW, Lee JH. Allergic diseases and multiple chemical sensitivity in korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(5):409-14.
- [13] Shu H, Jönsson BA, Larsson M, Nånberg E, Bornehag CG. PVC flooring at home and development of asthma among young children in Sweden, a 10-year follow-up. *Indoor Air*. 2013. doi: 10.1111/ina.12074.
- [14] Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Kishi R. A longitudinal study of aldehydes and volatile organic compounds associated with subjective symptoms related to sick building syndrome in new dwellings in Japan. *Sci Total Environ*. 2012; 417-418:61-67. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.12.060 .
- [15] Ikeda M, Hosoi K, Miyajima E, Kudo Y, Miki T, Satoh T, Aizawa Y. Symptoms of workers exposed to formaldehyde and volatile organic compounds in workplaces. *The Kitasato Medical Journal*. 2008; 38 (2) , 98-106.
- [16] Hashemi N, Boskabady MH, Nazari A. Occupational exposures and obstructive lung disease: a case-control study in hairdressers. *Respir Care*. 2010; 55 (7) :895-900.
- [17] Bekö G, Callesen M, Weschler CJ, Toftum J, Langer S, Sigsgaard T, Høst A, Kold Jensen T, Clausen G. Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res*. 2015 137:432-9.
- [18] Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of

- triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):475-81.
- [19] Bertelsen RJ, Longnecker MP, Løvik M, Calafat AM, Carlsen KH, London SJ, Lødrup Carlsen KC. Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children. *Allergy.* 2013;68(1):84-91. doi: 10.1111/all.12058.
- [20] Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):453-460. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.006.
- [21] Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, Toftum J, Sigsgaard T, Høst A, Jensen TK. Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(6):645-52.
- [22] Grandjean P, Poulsen LK, Heilmann C, Steuerwald U, Weihe P. Allergy and sensitization during childhood associated with prenatal and lactational exposure to marine pollutants. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(10):1429-1433. doi: 10.1289/ehp.1002289.
- [23] Perečinský S, Legáth L, Varga M, Javorský M, Bátorá I, Klimentová G. Occupational rhinitis in the Slovak Republic—a long-term retrospective study. *Cent Eur J Public Health.* 2014;22(4):257-61.
- [24] Lipińska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Świerczyńska-Machura D, Wittczak T, Nowakowska-Świrta E, Pałczyński C, Walusiak-Skorupa J. Work-related respiratory symptoms among health centres cleaners: a cross-sectional study. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014;27(3):460-6.
- [25] Kim YJ, Hwang ED, Leem AY, Kang BD, Chang SY, Kim HK, Park IK, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Chung KS. A case of occupational hypersensitivity pneumonitis associated with trichloroethylene. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;76(2):75-9.
- [26] Urbanček S, Kuklová-Bieliková M, Fetišová Ž, Klimentová G, Vilček R. Occupational dermatoses caused by contact with metalworking fluids in the region of central slovakia from 2000 to 2012. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(3):189-95.

- [27] Fathi F, Jafarpoor M. Matching evaluation between occupational contact dermatitis and various jobs in Yazd in during 2007–2012. *Acta Med Iran.* 2013;51(11):793–8.
- [28] Jia Q, Zang D, Yi J, Dong H, Niu Y, Zhai Q, Teng Y, Bin P, Zhou W, Huang X, Li H, Zheng Y, Dai Y. Cytokine expression in trichloroethylene-induced hypersensitivity dermatitis: an in vivo and in vitro study. *Toxicol Lett.* 2012; 215 (1) :31–39. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.018.
- [29] D’Erme AM, Bassi A, Lotti T, Gola M. Dimethyl fumarate contact dermatitis of the foot: an increasingly widespread disease. *Int J Dermatol.* 2012; 51 (1) :42–45. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04916.x.
- [30] Helmig S, Döhrel J, Schneider J. Decreased Cyp2E1 mRNA expression in human leucocytes in patients with fibrotic and inflammatory lung diseases. *Int J Mol Med.* 2010; 26 (1) :143–149.
- [31] Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh K, Ikeno T, Tamakoshi A, Kishi R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int.* 2014 ;65:127–34.
- [32] Bleck B, Tse DB, Gordon T, Ahsan MR, Reibman J. Diesel exhaust particle-treated human bronchial epithelial cells upregulate Jagged-1 and OX40 ligand in myeloid dendritic cells via thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol.* 2010; 185 (11) :6636–6645. doi: 10.4049/jimmunol.1000719.
- [33] Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Koike E, Inoue KI. The alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol and 4-tert-butylphenol aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *J Appl Toxicol.* 2013. doi: 10.1002/jat.2911.
- [34] Yamashita S, Segawa R, Satou N, Hiratsuka M, Leonard WJ, Hirasawa N. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by nonanoic acid and exacerbation of allergic inflammation in mice. *Allergol Int.* 2013; 62 (4) : 463–471. doi: 10.2332/allergolint.13-0A-0552.
- [35] Satou N, Ishihara K, Hiratsuka M, Tanaka H, Endo Y, Saito S, Iwakura Y, Leonard WJ, Hirasawa N. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl

- chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 157 (2) :194-201. doi: 10.1159/000327545.
- [36] Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, Mukoyama Y, Watanabe H. Phthalate ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic dermatitis in mice. *Immunology.* 2009; 128 (1 Suppl) :e849-e857. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03094.x.
- [37] Larson RP, Zimmerli SC, Comeau MR, Itano A, Omori M, Iseki M, Hauser C, Ziegler SF. Dibutyl phthalate-induced thymic stromal lymphopoietin is required for Th2 contact hypersensitivity responses. *J Immunol.* 2010; 184 (6) :2974-2984. doi: 10.4049/jimmunol.0803478.
- [38] Li J, Li L, Zuo H, Ke C, Yan B, Wen H, Zhang Y, Yang X. T-helper type-2 contact hypersensitivity of Balb/c mice aggravated by dibutyl phthalate via long-term dermal exposure. *PLoS One.* 2014;9(2):e87887.
- [39] Hirasawa N, Ohsawa Y, Ishihara K, Seyama T, Hong J, Ohuchi K. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: establishment of a modified allergic dermatitis model in mouse ear lobes by application of 12-0-tetradecanoyl phorbol 13-acetate: putative involvement of thymic stromal lymphopoietin and roles of histamine. *J Pharmacol Sci.* 2009; 110 (3) :245-250.
- [40] Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, Inoue K, Ichinose T, Takano H. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. *Environ Health Perspect.* 2010; 118 (4) :472-478. doi: 10.1289/ehp.0901255.
- [41] Smelter DF, Sathish V, Thompson MA, Pabelick CM, Vassallo R, Prakash YS. Thymic stromal lymphopoietin in cigarette smoke-exposed human airway smooth muscle. *J Immunol.* 2010; 185 (5) :3035-3040. doi: 10.4049/jimmunol.1000252.
- [42] Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Koike E. Effects of oral administration of di-(2-ethylhexyl) and diisononyl phthalates on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2014; 36 (1) :61-69. doi:10.3109/08923973.2013.866678.
- [43] Guo J, Han B, Qin L, Li B, You H, Yang J, Liu D, Wei C, Nanberg E, Bornehag CG, Yang X. Pulmonary

- toxicity and adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate in ovalbumin-immunized BALB/c mice. *PLoS One*. 2012; 7 (6) :e39008. doi: 10.1371/journal.pone.0039008.
- [44] Koike E, Inoue K, Yanagisawa R, Takano H. Di-(2-ethylhexyl) phthalate affects immune cells from atopic prone mice in vitro. *Toxicology*. 2009 ;259 (1-2) :54-60. doi: 10.1016/j.tox.2009.02.002.
- [45] Kennedy RH, Pelletier JH, Tupper EJ, Hutchinson LM, Gosse JA. Estrogen mimetic 4-tert-octylphenol enhances IgE-mediated degranulation of RBL-2H3 mast cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2012; 75 (24) :1451-1455. doi: 10.1080/15287394.2012.722184.
- [46] Hung CH, Yang SN, Kuo PL, Chu YT, Chang HW, Wei WJ, Huang SK, Jong YJ. Modulation of cytokine expression in human myeloid dendritic cells by environmental endocrine-disrupting chemicals involves epigenetic regulation. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (1) :67-72. doi: 10.1289/ehp.0901011.
- [47] Kobayashi R, Ikemoto T, Seo M, Satoh M, Inagaki N, Nagai H, Nagase H. Enhancement of immediate allergic reactions by trichloroethylene ingestion via drinking water in mice. *J Toxicol Sci*. 2010; 35 (5) :699-707. doi: 10.2131/jts.35.699.
- [48] Anderson SE, Meade BJ, Long CM, Lukomska E, Marshall NB. Investigations of immunotoxicity and allergic potential induced by topical application of triclosan in mice. *J Immunotoxicol*. 2015 27:1-8.
- [49] Anderson SE, Franko J, Kashon ML, Anderson KL, Hubbs AF, Lukomska E, Meade BJ. Exposure to triclosan augments the allergic response to ovalbumin in a mouse model of asthma. *Toxicol Sci*. 2013; 132 (1) :96-106. doi: 10.1093/toxsci/kfs328.
- [50] Kawano T, Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T, Nishino T, Fukushima C, Kohno S. Acetaldehyde at a low concentration synergistically exacerbates allergic airway inflammation as an endocrine-disrupting chemical and as a volatile organic compound. *Respiration*. 2012; 84 (2) :135-141. doi: 10.1159/000337112.
- [51] Nakajima Y, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for the development of childhood asthma: an animal model study. *Environ Health*. 2012; 11:8. doi:

- 10.1186/1476-069X-11-8.
- [52] Koike E, Yanagisawa R, Takigami H, Takano H. Brominated flame retardants stimulate mouse immune cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2013; 33 (12) :1451-9. doi: 10.1002/jat.2809.
- [53] Nayak AP, Hettick JM, Siegel PD, Anderson SE, Long CM, Green BJ, Beezhold DH. Toluene diisocyanate (TDI) disposition and co-localization of immune cells in hair follicles. *Toxicol Sci.* 2014;140(2):327-37.
- [54] Anderson SE, Beezhold K, Lukomska E, Richardson J, Long C, Anderson K, Franko J, Meade BJ, Beezhold DH. Expression kinetics of miRNA involved in dermal toluene 2,4-diisocyanate sensitization. *J Immunotoxicol.* 2013; 1-10. doi:10.3109/1547691X.2013.835891.
- [55] Samuelsson K, Bergström MA, Jonsson CA, Westman G, Karlberg AT. Diphenylthiourea, a common rubber chemical, is bioactivated to potent skin sensitizers. *Chem Res Toxicol.* 2011; 24 (1) :35-44. doi: 10.1021/tx100241z.
- [56] Bae ON, Ahn S, Jin SH, Hong SH, Lee J, Kim ES, Jeong TC, Chun YJ, Lee AY, Noh M. Chemical allergens stimulate human epidermal keratinocytes to produce lymphangiogenic vascular endothelial growth factor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;283(2):147-55.
- [57] Maiellaro M, Correa-Costa M, Vitoretto LB, Gimenes Júnior JA, Câmara NO, Tavares-de-Lima W, Farsky SH, Lino-dos-Santos-Franco A. Exposure to low doses of formaldehyde during pregnancy suppresses the development of allergic lung inflammation in offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;278(3):266-74.
- [58] Ito T, Inoue K, Nishimura N, Takano H. Phthalate esters modulate the differentiation and maturation of mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells. *J Appl Toxicol.* 2012; 32 (2) :142-148. doi: 10.1002/jat.1652.
- [59] Palmer RK, Hutchinson LM, Burpee BT, Tupper EJ, Pelletier JH, Kormendy Z, Hopke AR, Malay ET, Evans BL, Velez A, Gosse JA. Antibacterial agent triclosan suppresses RBL-2H3 mast cell function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 258 (1) :99-108. doi: 10.1016/j.taap.2011.10.012.

表 1-1 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（邦文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2012	水城	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2008	小川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド
2008	井上ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2007	池田ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	富川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2005	川内ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	子安ら	ヒト	シックハウス症候群	-	-
2004	吉野ら	ヒト	シックスクール症候群	-	-
2000	山川ら	ヒト	シックハウス症候群	-	ホルムアルデヒド

表 1-2 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（英文）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2014	Bekö et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	室内・室外アレルゲン 食物アレルゲン	phthalate
2014	Hahm et al.	ヒト	鼻炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Callesen et al.	ヒト	気管支喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎	-	mono-ethyl phthalate
2014	Spanier et al.	ヒト	気管支喘息	吸入アレルゲン 食物アレルゲン	triclosan, paraben
2014	Perečinský et al.	ヒト	鼻炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Jeong et al.	ヒト	気管支喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎	-	(indoor environmental factors)
2014	Chae et al.	ヒト	気管支喘息、喘鳴性疾患	吸入アレルゲン	(indoor environmental factors)
2014	Lipińska-Ojznanowska et al.	ヒト	気管支喘息	-	(occupational environmental factors)
2014	Kim et al.	ヒト	過敏性肺炎	-	trichloroethylene
2014	Urbanček et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Fathi et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	(occupational environmental factors)
2014	Okada et al.	ヒト	湿疹、喘鳴、アレルギー性鼻炎	-	perfluorooctanoic acid

表 1-2 化学物質の曝露影響に関するヒトを対象とした研究（英文）（続き）

出版年	著者	対象	対象とした疾患	アレルゲン	化学物質
2013	Bertelsen et al.	ヒト	鼻炎	吸入アレルゲン	triclosan
2013	Shu et al.	ヒト	気管支喘息	-	polyvinylchloride
2012	Takigawa et al.	ヒト	シックビルディング	-	aldehydes, volatile organic compounds
2012	Jia et al.	ヒト	過敏性皮膚炎	-	trichloroethylene
2012	D'Erme et al.	ヒト	接触性皮膚炎	-	dimethyl fumarate
2012	Savage et al.	ヒト	アレルギー疾患	吸入アレルゲン、 食物アレルゲン	triclosan, parabens
2010	Hashemi et al.	ヒト	呼吸器疾患	-	bleaching powder, hair spray
2010	Grandjean et al.	ヒト	気管支喘息、アトピー性皮膚炎	-	polychlorinated biphenyls, methylmercury
2010	Helmig et al.	ヒト	繊維化、炎症を伴う肺疾患	-	asbestos, silica, organic dust, chemical irritating particle
2008	Ikeda et al.	ヒト	シックハウス症候群	-	formaldehyde, volatile organic compounds

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2015	Anderson et al.	mouse	皮膚炎	-	triclosan
2015	Bae et al.	normal human keratinocytes	接触性皮膚炎	-	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one/2-methyl-4-isothiazolin-3-one(CMI/MI)、2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB)、4-phenylenediamine, cobalt Chloride, 2-mercaptobenzothiazole、citral、hexyl cinnamic alcohol (HCA)、cinnamic alcohol、imidazolidinyl urea、nickel chloride、avobenzone、formaldehyde、urushiol
2014	Maiellaro et al.	rat	気管支喘息	OVA	formaldehyde
2014	Nayak et al.	mouse	アレルギー疾患	toluene diisocyanate	toluene diisocyanate
2014	Li et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究 (続き)

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2014	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	di-(2-ethylhexyl), diisononyl phthalates
2013	Yamashita et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	OVA/PICL	fatty acid
2013	Anderson et al.	mouse	接触性皮膚炎	-	toluene 2,4-diisocyanate
2013	Anderson et al.	mouse	-	-	dimethyl carbonate
2013	Anderson et al.	mouse	気管支喘息	OVA	triclosan
2013	Givi et al.	mouse bone-marrow-derived mast cells	COPD	-	cigarette smoke medium
2013	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	pentabromodiphenyl ether mixture, octabromodiphenyl ether mixture, decabromodiphenyl ether mixture, hexabromocyclododecane, tetrabromobisphenol A
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	organic chemical components of diesel exhaust particles
2013	Sadakane et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	Dp	alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol, 4-tert-butylphenol
2012	Franko et al.	mouse	気管支喘息	-	furfuryl alcohol
2012	Guo et al.	mouse	気管支喘息	OVA	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Ito et al.	mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells	—	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate, mono-(2-ethylhexyl) phthalate
2012	Jia et al.	human keratinocyte cell line (HaCaT)	皮膚炎	-	trichloroethylene とその代謝物
2012	Kawano et al.	mouse	気管支喘息	Df	acetaldehyde
2012	Kennedy et al.	rat cell line derived from basophilic leukemia cells (RBL-2H3)	-	?	4-tert-octylphenol

表2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究（続き）

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2012	Nakajima et al.	mouse	気管支喘息	OVA	bisphenol A
2012	Palmer et al.	rat basophilic leukemia mast cells (RBL-2H3)	アレルギー性皮膚炎	DNP-BSA	triclosan
2012	Satou et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	xylene
2012	Sibilano et al.	mouse and human mast cells	-	-	6-formylindolo[3,2-b]carbazole
2012	Wagner et al.	rat	気管支喘息	OVA	ambient, concentrated PM2.5
2012	Yoshida et al.	pregnant mouse	気管支喘息	OVA	urban particulate matter
2011	Samuelsson et al.	mouse	皮膚炎	-	diphenylthiourea
2010	Antonios et al.	human dendritic cells	接触性皮膚炎	-	nickel sulfate
2010	Bleck et al.	human bronchial epithelial cells-myeloid dendritic cell	気管支喘息	-	diesel exhaust particles
2010	Hung et al.	dendritic cells (mDCs) from five subjects	-	-	nonylphenol, 4-octylphenol
2010	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	single-walled nanotubes
2010	Kobayashi et al.	mouse	-	OVA	trichloroethylene
2010	Koike et al.	mouse, bone-marrow-derived dendritic cells, splenocytes	アトピー性皮膚炎	Dp	diisonoyl phthalate
2010	Larson et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2010	Smelter et al.	human airway smooth muscle	呼吸器疾患(気道収縮)	-	cigarette smoke extract
2010	Stefaniak et al.	mouse peritoneal monocytesartificial, lung surfactant	接触性皮膚炎、呼吸器疾患	-	tungsten, tungsten carbide, cobalt, tungsten carbide and cobalt powders, spray dryer, post-sintered chamfer grinder powders

表 2 化学物質の曝露影響に関する実験的研究 (続き)

出版年	著者	実験動物・細胞	対象とした疾患	アレルゲンあるいは疾患モデル作成物質	化学物質
2009	Hirasawa et al.	mouse	アトピー性皮膚炎	PICL	12- <i>O</i> -Tetradecanoylphorbol 13-acetate
2009	Inoue K et al.	mouse, bone marrow-derived dendritic cells	気管支喘息	OVA	multi-walled nanotubes
2009	Koike et al.	mouse splenocytes, bone marrow-derived dendritic cells	アレルギー疾患	—	di-(2-ethylhexyl) phthalate
2009	Shigeno et al.	mouse	接触性皮膚炎	FITC	dibutyl phthalate
2009	Zhang et al.	rat	気管支喘息	-	trimellitic anhydride aerosol

OVA : ovalbumin, PICL : picryl chloride, FITC : fluorescein isothiocyanate, Dp : Dermatophagoides pteronyssinus, Df : Dermatophagoides farina, DNP : dinitrophenyl, BSA : bovine serum albumin

「シックハウス症候群の診断基準の検証に関する研究」

匂いが安静時脳活動に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 松田 哲也 玉川大学脳科学研究所 准教授

研究要旨

シックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが、その要因の 1 つとして匂いの影響も考えられる。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHS の要因を探る予備的な検討をおこなった。

被験者に 9 種類のアロマオイルに対する好み (好き-嫌い) を VAS で評価してもらい、その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件 (コントロール)、好きな匂い条件 (快条件)、嫌いな匂い条件 (不快条件) の 3 条件とした。それぞれの条件中の安静時脳活動を fMRI で測定し、SPM12 を用いて解析を行った。安静時脳活動を求める VOI は内側前頭葉 (MPFC) とした。

その結果、コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉 (MPFC) に加えて、線条体、後部帯状回 (PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFC に加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところ MPFC の活動が認められた。

これらの結果から、快な匂いは匂いを嗅いでいない状態と比較し違いは認められなかったが、不快な匂いを嗅いでいる時は、前頭前野の活動がより強くなり、MPFC の活動は低下していた。これらのことから、不快な匂いは安静にしている脳に何らかしらの影響を与えていることが明らかになった。今後この不快な匂いが安静時脳活動にどのような影響を与えているかについて、より詳細な検討ができるように新しい解析法を導入し検討することが必要である。

A. 研究目的

シックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが明らかになっていない。要因の1つとして、匂いの影響も考えられる。特に匂いは、心地よい香りであればアロマセラピーなどに用いられるように心を落ち着かせる作用がある一方、不快な香りの場合、心的に負担を与える可能性がある。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。

そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHS の要因を探る予備的な検討をおこなった。

B. 研究方法

a) 対象者について

被験者は健常大学生 19 名で、平均年齢 20.8 ± 1.25 歳 (男性 9 人: 20.56 ± 1.13 歳、女性 10 人: 21.1 ± 1.37 歳) であった。尚、被験者には、口頭ならびに書面において実験の内容等を説明し、書面で同意のとれた方を被験者とした。

b) 実験方法

匂い刺激として、市販のアロマオイル 9 種類 (Fresh Mint, Tropical Tuberosse, Peach Mango, Zakuro, Tea Tree, Rain Forest, Marjoram, Lavender Silk, Jolly

Orange) を使用した。プレレーティングとして、各被験者は 9 種類のアロマオイルに対する好み (好き-嫌い) を VAS で評価した。その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件 (コントロール)、好きな匂い条件 (快条件)、嫌いな匂い条件 (不快条件) の 3 条件とした。被験者は、MRI の中で安静、開眼の状態で見守っていた。MRI の撮像条件は、SIEMENS 社製 MAGNETOM Trio A Tim System 3T を使用し、EPI 法により TR2500ms、TE30msec、Slice 枚数 42 枚、FA90 度、 $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$ のボクセル、Ascending で撮像を行った。撮像時間は 6 分とした。

c) 解析

解析は、SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging) を用いて行った。各被験者の条件毎のデータを、統計解析前に、Slice timing による撮像時間補正を行い、その後 realine による体動補正、T1 画像のセグメンテーション後、白質、灰白質のコントラスト補正を行った画像と標準脳と coregistration を行い変換行列を求め、その体動補正後の EPI 画像に適用し標準化を行った。その後、半値幅 8mm の smoothing を行った。その後、EPI 画像の白質部分、脳脊髄液部分の各 volume 毎の平均値を求め、統計解析時の変数とした。

その後、各被験者の課題条件毎に、realign で求められた体動補正データ (6 パラメータ) と白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。F コントラスト uncorrected $p > 0.001$ で VOI の信号を抽出するコントラ

ストを作成した。その後、安静時脳活動として関連する Medial Prefrontal Cortex (MPFC) を VOI として信号を抽出した。MPFC の座標は、 $x=-10$, $y=58$, $z=2$ (Li et al., 2012, *Frontiers in Psychiatry*) とした。その後 VOI で得られた MPFC データ、体動補正データ、白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。MPFC データに対応する脳活動を T コントラストで求めた。

グループ解析として、各被験者の課題条件毎に得られた MPFC 関連の脳活動を、One-way ANOVA で解析し、それぞれの条件毎の安静時脳活動とした。それぞれの条件別の脳活動を求める統計値は corrected $p > 0.05$ とした。快条件 > コントロール、不快条件 > コントロール条件を求める統計値は uncorrected $p > 0.001$ とした。

d) 倫理的配慮

本研究内容は、玉川学園心理実験・脳活動計測実験倫理・安全委員会の承認を得た上で実験を行った。

C. 研究結果

コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉 (MPFC) に加えて、線条体、後部帯状回 (PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFC に加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、

有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところ MPFC の活動が認められた。

D. 考察

好きな匂いと嫌いな匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を fMRI により計測した。

快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、統計的に有意な領域はでてこなかった。一方、不快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、前頭前野が有意な領域としてでてきた。これは、前頭前野が不快な匂いに対して脳活動を持続的に抑制している可能性が考えられる。さらに、不快条件と比較しコントロールで MPFC の活動が強くなっていることから、前頭前野が MPFC の脳活動を抑制している可能性もある。今回の解析では、快条件ではコントロール条件と比較して、安静時脳活動に有意な差を認めないが、不快条件では変化がみられた。今回の解析だけでは、この因果関係をはっきりさせることはできないが、今後この関係性を検討する解析法を導入することが必要と思われる。

E. 結論

今回の実験では、快な匂い、不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を計測することで、それぞれの匂いが安静な状態の脳にどのような影響を与えるかを調べた。そ

の結果、快な匂いは匂いを嗅いでいない状態と比較し違いは認められなかったが、不快な匂いを嗅いでいる時は、前頭前野の活動がより強くなり、MPFCの活動は低下した。

これらのことから、不快な匂いは安静にしている脳に何らかしらの影響を与えていることが明らかになった。今後この不快な匂いが安静時脳活動にどのような影響を与えているかについて、より詳細な検討ができるように新しい解析法を導入し検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（査読付き論文）

- Okada R, Nakagawa J, Takahashi M, Kanaka N, Fukamauchi F,

Watanabe K, Namatame M, Matsuda T. The deaf phonological representations in visually presented verbal memory tasks. *Neurosci. Res.* 2015 Accepted.

- Ito T, Matsuda T, Shimojo S. Functional Connectivity of the Striatum in Experts of Stenography. *Brain and Behavior.* 2015 Accepted.
- Takahashi H, Matsuda T. A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior. *Neurosci, Res.* 2015 Accepted.
- Kanero J, Imai M, Okuda J, Okada H, Matsuda T. How sound symbolism is processed in the Brain: A study on Japanese Mimetic words. *PLoS ONE.* 2014, 9(5), e97905.

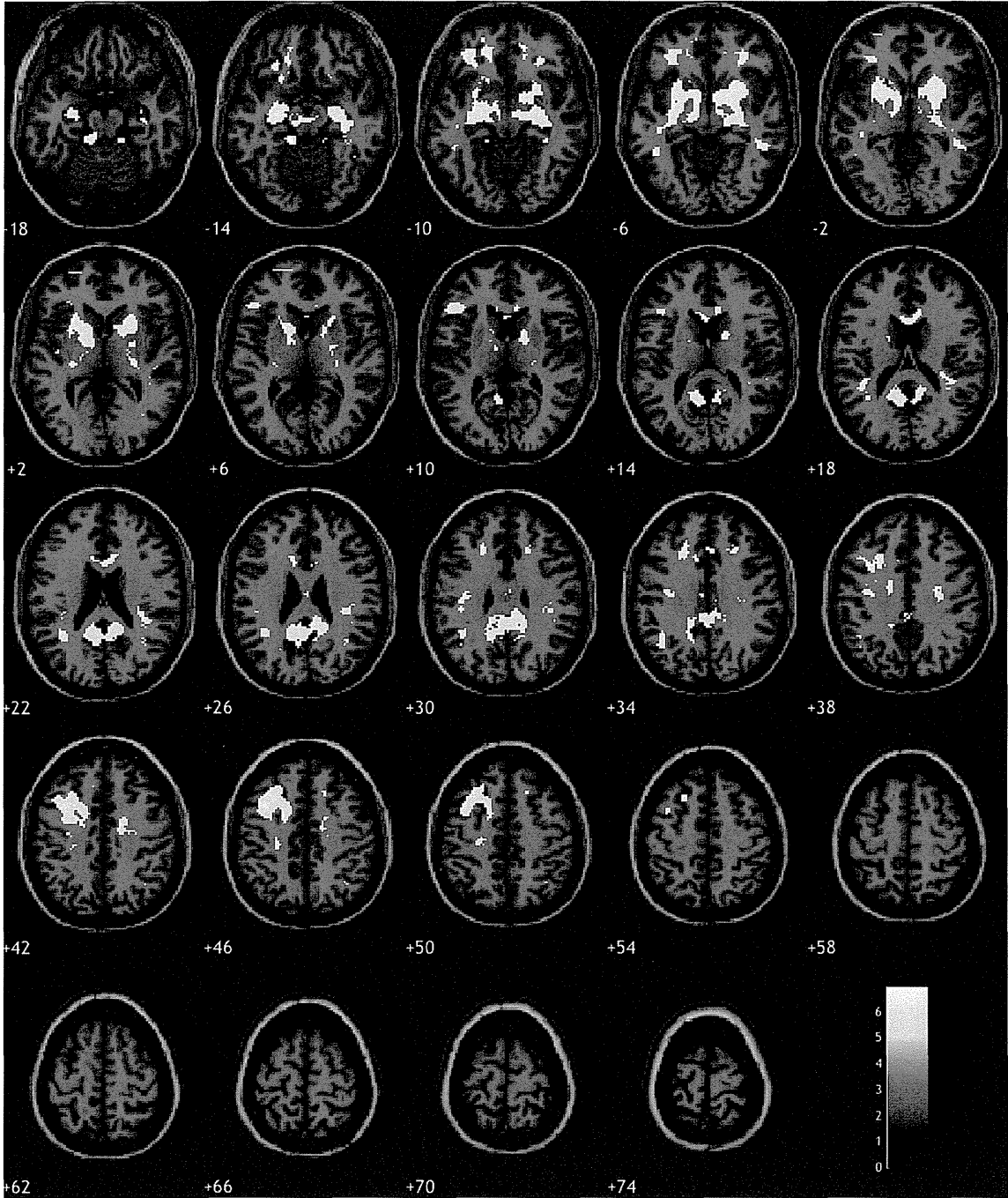


Fig1. 安静時脳活動（コントロール） corrected $p > 0.05$

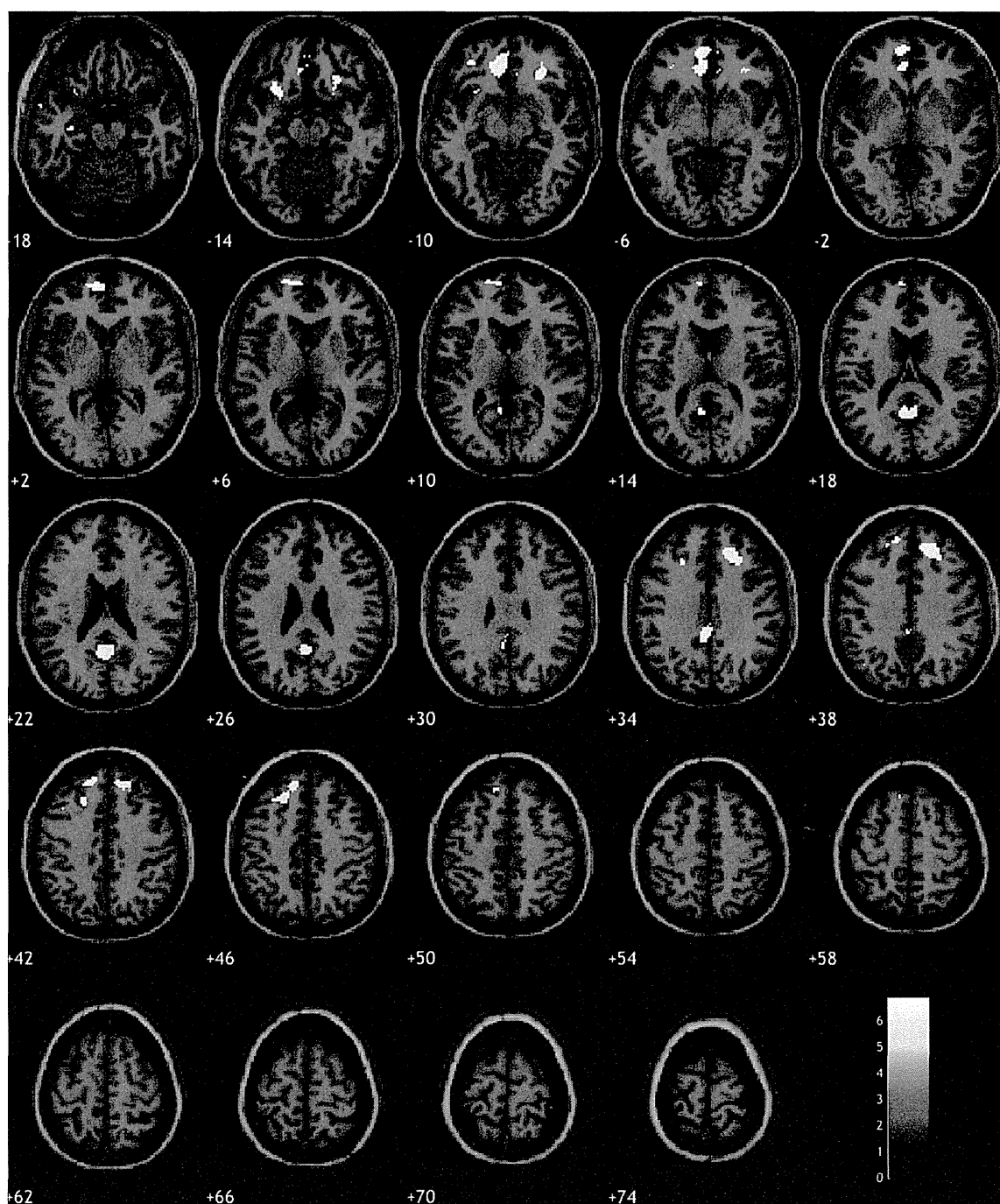


Fig2. 安静時脳活動（快条件） corrected $p > 0.05$

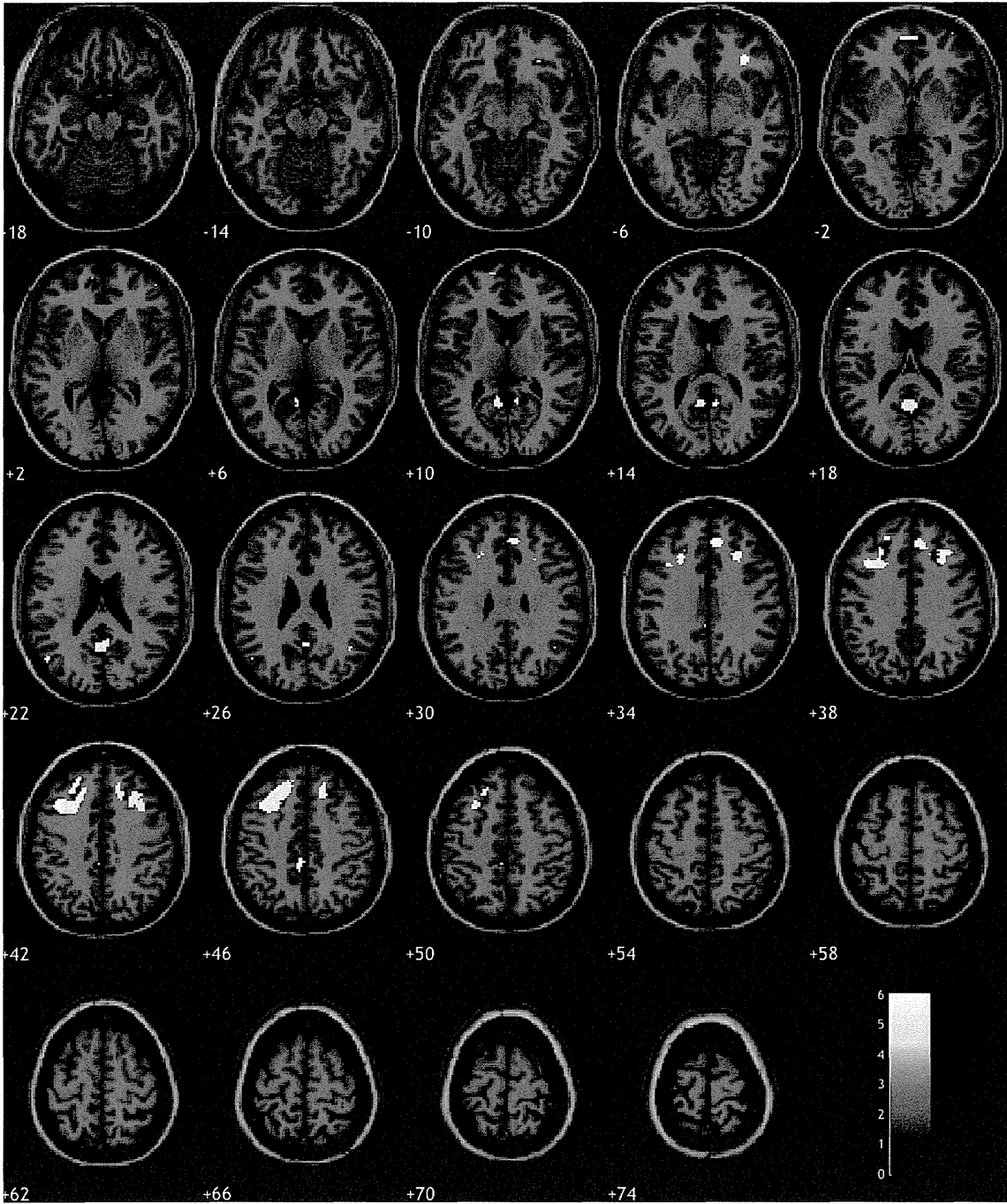


Fig3. 安静時脳活動（不快条件） corrected $p > 0.05$

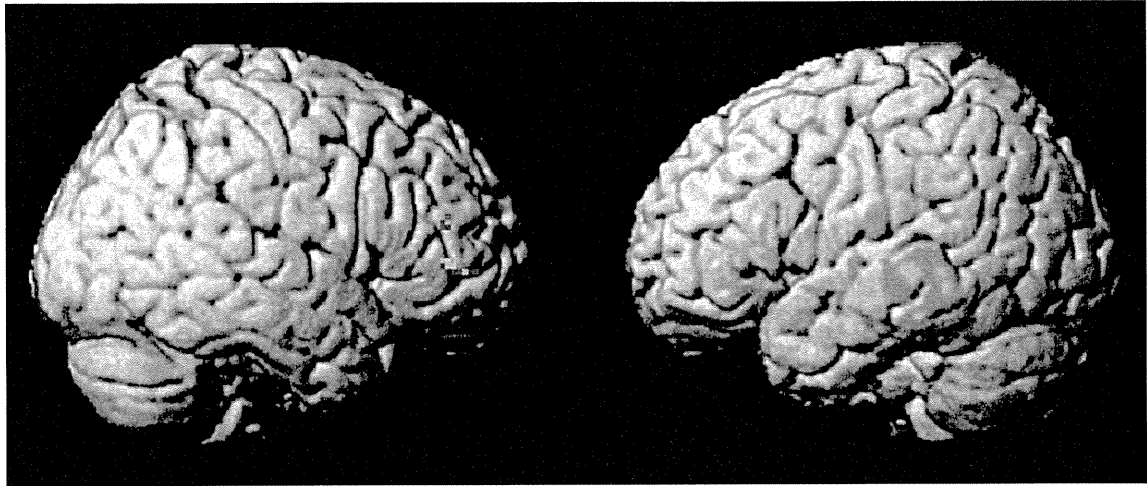


Fig4. 安静時脳活動（不快条件>コントロール） uncorrected $p>0.005$



Fig5. 安静時脳活動（コントロール>不快条件） uncorrected $p>0.005$