

酸化チタン等の経皮／経口暴露による免疫毒性の解析

研究分担者：安達 玲子 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 室長
研究協力者：為広 紀正 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 主任研究官

研究要旨

近年幅広く利用されているナノマテリアルについては、その特性による予想外の健康影響の可能性が指摘されている。酸化チタンや酸化亜鉛は、日焼け止め製品等の化粧品類へ配合されており、かつ着色あるいは遮光性・抗菌性を付与する目的で食品・容器包装にも使用されている。本研究班の目的は、食品・食品容器包装用途に用いられ、経口及び経皮から暴露されるナノマテリアルについて、免疫毒性の面から安全性評価に資するデータを蓄積することである。29 年度においては、酸化チタン、酸化亜鉛について、抗原腹腔内投与時のアジュバント効果、及び抗原経皮感作に与える影響について検討した。その結果、今回検討対象とした酸化チタン（ルチル型、粒子径 35 nm）及び酸化亜鉛（粒子径 35 nm）は、抗原腹腔内投与時のアジュバント効果を示すが、抗原経皮感作は増強しないことが示された。先行研究における結果と考え合わせ、ナノマテリアルの経皮感作増強効果は粒子径により異なり、粒子径が小さいナノマテリアルの方が経皮感作増強効果が大きいことが示唆された。今後は経皮感作-経口惹起の動物モデル実験系により、ナノマテリアルの経皮／経口暴露が免疫応答に与える影響について検討を進める。

A. 研究目的

近年幅広く利用されているナノマテリアルについては、更なる応用が期待されている一方で、その特性による予想外の健康影響の可能性が指摘されている。酸化チタンや酸化亜鉛は多くの日焼け止め製品に配合されており、ヒト皮膚と接触する頻度が非常に高い。その経皮暴露の影響に関しては、これまでに皮膚透過性試験や皮膚感作性試験等が行われているが、いずれも明らかな作用は認められていない。一方で、最近、タンパク質が皮膚から取り込まれ抗原となる経皮感作経路が食物アレルギー発症の重要な要因として注目されている。そこで、研究分担者である安達らは、平成 26-28 年度の先行研究（厚生労働科学研究費補助金 化学物質リ

スク研究事業）において、動物モデルを用いた検討により、数種の酸化チタン等のナノマテリアルが抗原経皮感作を増強することを示し、また、培養細胞を用いた *in vitro* 実験系により、これらのナノマテリアルが、アジュバント物質の活性発現において重要であるマクロファージのインフラマソーム活性化・炎症性サイトカインの産生を誘導することを示してきた。

本研究班の目的は、食品・食品容器包装用途に用いられ、経口及び経皮から暴露されるナノマテリアルについて、免疫毒性の面から安全性評価に資するデータを蓄積することであり、本分担研究では、化粧品等への配合とともに、着色あるいは遮光性・抗菌性を付与する目的で食品・容器包装に使用されるナノ酸化チタン、及

びナノ酸化亜鉛が、経皮的アレルギー感作時やその後の経口惹起に与える影響について検討する。29年度においては、ナノ酸化チタン、ナノ酸化亜鉛について、抗原腹腔内投与時のアジュバント効果、及び、抗原経皮感作に与える影響について検討した。

B. 研究方法

試料及び試薬

被験物質としては、

酸化チタン B (ルチル型、粒子径 35 nm)

酸化亜鉛 B (粒子径 35 nm)

の 2 種のナノマテリアル (表面未処理) を使用した。また、抗原腹腔内投与時のアジュバント効果の検討においては、前年度までの先行研究において抗原経皮感作を増強することが示されている、

酸化チタン D (アナターゼ型、
粒子径 15 nm)

酸化亜鉛 A (粒子径 25 nm)

の 2 種 (表面未処理) についても合わせて検討した。

抗原タンパク質としては、卵白アルブミン (OVA; Sigma A5503) を用いた。その他の試薬は特級グレードのものを用いた。

酸化チタン及び酸化亜鉛ナノマテリアルの懸濁液調製

酸化チタン及び酸化亜鉛は、それぞれ 50 mg/mL の濃度で PBS に懸濁し、2.5 分間の超音波処理の後にボルテックスミキサーにより攪拌するというサイクルを 4 回繰り返し、最後に 25G 注射針付きのシリンジを用いて攪拌し均一化した。

【実験 1】抗原の腹腔内投与による感作に対する酸化チタン及び酸化亜鉛の影響に関する検討

動物は、6 週齢の雌性 BALB/c マウスを日本エスエルシー (株) より購入し、MF 飼料(オリエ

ンタル酵母工業 (株)) を給餌した。1 群の匹数は 5 匹とした。各群の共存物質等の実験条件を Table 1 に示す。7 週齢時に、酸化亜鉛 A、B、及び酸化チタン D のそれぞれについて、OVA 20 μ g 及びナノマテリアル (2 mg あるいは 10 mg) を生理食塩水 300 μ L に懸濁し、腹腔内投与 (i.p.) した (Day 0、1 次免疫)。陽性対照アジュバントとしては Alum (水酸化アルミニウムゲル (コスモ・バイオ (株))、2 mg) を用いた。14 日後 (Day 14) に再度投与し (2 次免疫)、翌日 (Day 15) に血液を採取して、血清中の OVA 特異的 IgE、IgG1、及び IgG2a 抗体を ELISA 法により測定した。

抗原の経皮感作に及ぼす酸化チタン及び酸化亜鉛の影響に関する検討 (【実験 2, 3】)

動物は、7 週齢の雌性 BALB/c マウスを日本エスエルシー (株) より購入し、MF 飼料(オリエンタル酵母工業 (株)) を給餌した。1 群の匹数は 5 匹とした。実験全体のスケジュールを Fig. 1 に示す。また、各群の共存物質等の実験条件を Table 1 に示す。8 週齢時に背面片側を剃毛し (Day 0)、翌日より 3 日間、OVA 溶液 (1-2 μ g/50 μ L)、あるいは OVA 及び酸化チタン/酸化亜鉛の混合懸濁液を剃毛部に貼付して経皮感作を行った (Day 1-3)。抗原液の貼付には、パッチテスター「トリイ」(鳥居薬品株式会社) を 2 cm 角に切り取ったものを用い、パッド部に 50 μ L の抗原液を浸潤させて貼付した。パッチの上から不織布製のジャケットを装着してパッチを保護した。3 日間貼付後にパッチを外し (Day 4)、その後 4 日間休ませるという操作を 1 クールとし、4 クールの感作後、血清中の抗原特異的 IgE、IgG1、及び IgG2a 抗体を ELISA 法により測定した。アナフィラキシー反応の惹起は、Day 25 に OVA 1 mg/100 μ L を i.p. して行った。i.p. 後 30 分間、マウスの直腸内体温を測定した。また、アナフィラキシー症状を観察し、Table 2 の基準に従ってスコアリングを行った。惹起 30 分後に麻酔下で採血し、血清中

ヒスタミンの濃度を Histamine EIA Kit (SPI-BIO)にて測定した。

統計解析

データはMicrosoft Excelにより集計しV群、あるいはOVA群を基準としたDunnettの検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。図中には、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ で有意差の程度を示した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立医薬品食品衛生研究所動物倫理審査委員会の承認を得て行った。マウスへの検体の投与、採血等においては、動物の苦痛を最小限に留めるように努め、動物飼育・管理に当たっては研究所の動物施設利用規定に従った。

C.研究結果

【実験1】抗原の腹腔内投与による感作に及ぼす酸化チタンの影響に関する検討

酸化亜鉛及び酸化チタンナノマテリアルが免疫応答に及ぼす影響を検討するため、まず、動物実験における最も基本的な感作方法として、OVAの腹腔内投与による感作を実施し、その際にナノマテリアルを共存させることにより、そのアジュバント効果について検討した。

(アジュバントとは、抗原と一緒に投与され、その抗原性を増強するために用いられる物質である。)酸化亜鉛A、Bどちらも、10 mg投与群(OVA-ZnOA_H群、OVA-ZnOB_H群)では、投与翌日までに5匹全匹が死亡した。また、酸化亜鉛A 2 mg投与群(OVA-ZnOA_L群)では1次、2次免疫のそれぞれ翌日に1匹ずつ死亡した。2次免疫翌日(Day 15)の血清中の抗原特異的IgE、IgG1及びIgG2a抗体産生をFig. 2に示す。IgE及びIgG1はTh2細胞優位な免疫応答(アレルギーを含む)の際に産生される抗体であり、一方、IgG2aはTh1細胞優位な免疫応答の際に産生される抗体である。OVA腹腔感作時に陽性対照アジュバントとしてAlum

を使用した群(OVA-ALUM群)では、抗原特異的IgE及びIgG1抗体産生については、OVAのみを投与したアジュバント不使用群(OVA群)と比較して増大していたことから、AlumのTh2細胞優位な免疫応答を誘導するアジュバントとしての効果が確認された。OVA腹腔感作時に酸化亜鉛2 mgを共存させた場合(OVA-ZnOA_L群、OVA-ZnOB_L群)、IgEについては、酸化亜鉛A、BともにOVA群に対して有意な抗体産生の増大が見られた。IgG1についても増大が見られ、酸化亜鉛Bの場合は有意に増大していた。またIgG2aについても、酸化亜鉛A、BともにOVA群に対して有意な抗体産生の増大が見られた。一方、酸化チタンDを共存させた場合は、IgE、IgG1産生ともに高用量群(OVA-TiO2D_H群)でOVA群に対して有意な増大が見られた。IgG2aに関しては有意な増大は見られなかった。これらの結果から、今回実験に用いた3種のナノマテリアルは全て、OVAのi.p.感作を増強することが示された。また、酸化チタンDはAlumと同様にTh2細胞有意な免疫応答を誘導したが、酸化亜鉛A、BではIgG2aの産生も見られ、またi.p.による毒性も見られたことから、酸化亜鉛と酸化チタンではその生体影響が異なることが示された。

抗原の経皮感作に及ぼす酸化チタン/酸化亜鉛の影響に関する検討

近年、加水分解コムギタンパク質を含有する洗顔石鹸の使用によるコムギアレルギー発症事例のように、タンパク質が皮膚から取り込まれて抗原となる経皮感作経路がアレルギー発症の重要な要因として注目されている。そこで抗原の経皮的な感作時に酸化チタンあるいは酸化亜鉛ナノマテリアルを共存させた場合の影響について検討した。

工業的に利用されている酸化チタンにはルチル型とアナターゼ型の2種の結晶型が存在する。前述の先行研究において、酸化チタンに関しては、酸化チタンA(ルチル型、粒子径15 nm)、

酸化チタン C (アナターゼ型、粒子径 6 nm)、及び酸化チタン D について検討したところ、酸化チタン C が最も強く経皮感作を増強し、酸化チタン A 及び D もある程度の増強効果を示した。また酸化亜鉛 A (粒子径 25 nm) についても経皮感作を増強する傾向が見られた。

本研究においては、前述の酸化チタン B、及び酸化亜鉛 B について、先行研究と同様の方法にて経皮感作増強効果の有無に関する検討を実施した。

【実験 2】酸化チタン B の共存効果

Fig. 3 に血清中の抗原特異的 IgE、IgG1 の測定結果を示す。OVA 群では IgE、IgG1 の産生が見られた。酸化チタン B を共存させた群では、OVA 群と比較して抗体産生の有意な増大は見られなかった。なお、IgG2a に関しては、全ての群において産生は見られなかった。

4 週間の経皮感作後に、抗原の i.p.によるアナフィラキシー (能動的全身性アナフィラキシー) 反応の惹起を行った。惹起後 30 分間、直腸内体温の測定、及びアナフィラキシー症状のスコアリングを行った。また、惹起 30 分後の血清中のヒスタミン濃度を測定した。結果を Fig. 4 に示す。A は惹起後 30 分間の直腸内体温の変化を示している。30 分後、OVA 群では V 群と比較して直腸温が平均 3.5°C 低下していた。酸化チタン B を共存させた群では、OVA 群と比較して体温低下の増強は見られなかった。B には惹起 30 分後の血清中ヒスタミン濃度を示す。OVA 群では V 群と比較して血清中ヒスタミン濃度が増大する傾向が見られた。酸化チタン B を共存させた群では、OVA 群と比較してヒスタミン濃度の増大は見られなかった。C には惹起後 30 分間のアナフィラキシー症状のスコアリングの結果を示す。OVA 群では V 群と比較してスコアの大きな増大が見られた。酸化チタン B を共存させた群では、OVA 群と比較してスコアの増大は見られなかった。これらの結果から、酸化チタン B は OVA 経皮感作を増強しないこ

とが示された。

【実験 3】酸化亜鉛 B の共存効果

Fig. 5 に血清中の抗原特異的 IgE、IgG1 の測定結果を示す。OVA 群では IgE、IgG1 の産生が見られたが、酸化亜鉛 B を共存させたすべての群で、OVA 群と比較して抗体産生の増大は見られなかった。なお、IgG2a に関しては、全ての群において産生は見られなかった。

続いて Fig.5 にはアナフィラキシー反応惹起後の結果を示す。惹起後 30 分間の直腸内体温の変化 (A) について、30 分後、OVA 群では V 群と比較して平均 3.9°C 低下していた。酸化亜鉛 B を共存させた群では、OVA 群と比較して体温低下の増強は見られなかった。惹起 30 分後の血清中ヒスタミン濃度 (B) について、OVA 群では V 群と比較して血清中ヒスタミン濃度が増大していた。酸化亜鉛 B を共存させた群では、OVA 群と比較してヒスタミン濃度の有意な増大は見られなかった。惹起後 30 分間のアナフィラキシー症状のスコアリング (C) について、OVA 群では V 群と比較してスコアの大きな増大が見られた。酸化亜鉛 B を共存させた群では、OVA 群と比較してスコアの増大は見られなかった。これらの結果から、酸化亜鉛 B は OVA 経皮感作を増強しないことが示された。

なお、i.p.投与と異なり経皮感作の場合は酸化亜鉛による急性毒性は観察されなかった。

D. 考察

本研究班の目的は、食品・食品容器包装用途に用いられ、経口及び経皮から暴露されるナノ材料について、免疫毒性の面から安全性評価に資するデータを蓄積することである。本分担研究では、ナノ酸化チタンやナノ酸化亜鉛が、経皮的アレルゲン感作時やその後の経口惹起に与える影響について検討する予定であり、29 年度においては、抗原 i.p.時のアジュバント効果、及び、抗原経皮感作に与える影響について検討した。

抗原 i.p.時に酸化亜鉛 B (35 nm) を共存させたところ、感作を増強する効果が見られた。また、先行研究において使用した酸化亜鉛 A (25 nm) 及び酸化チタン D (アナターゼ型、15 nm) についても、i.p 感作を増強する効果が見られた。先行研究では、この他に、酸化チタン A (ルチル型、15 nm)、酸化チタン B (ルチル型、35 nm)、酸化チタン C (アナターゼ型、6 nm) についてもこのような増強効果があることを示している。従って、酸化チタン、酸化亜鉛等のナノマテリアルは、抗原 i.p.による感作においてアジュバント効果を示すことが明らかとなった。但し、酸化亜鉛の i.p.では急性毒性が認められた。酸化亜鉛 A, B の高用量群 (10 mg 投与) では、1 次免疫の翌日までに各群 5 匹全匹が死亡し、酸化亜鉛低用量群 (2 mg 投与) では感作期間中に 5 匹中 2 匹が死亡した。酸化チタンではこのような急性毒性は見られなかった。酸化亜鉛 A の方が酸化亜鉛 B と比較してより強い毒性が見られたことから、粒子径が小さい方が強い毒性を示す可能性が考えられた。また、酸化チタンを共存させた場合は、Alum と同様に OVA 特異的 IgE 及び IgG1 の産生が増強され、IgG2a 産生は見られなかったのに対し、酸化亜鉛を共存させた場合は IgG2a 産生の増強効果も見られた。これらの結果から、酸化亜鉛と酸化チタンでは生体影響が異なることが示された。これは化学的特性の違いを反映しているものと考えられる。

一方、酸化チタン B、酸化亜鉛 B について、抗原経皮感作に対する影響に関して検討した結果、経皮感作を増強する効果は見られなかった。先行研究では、酸化チタン C (アナターゼ型、6 nm)、酸化チタン A (ルチル型、15 nm)、及び酸化チタン D (アナターゼ型、15 nm) の共存により経皮感作が増強されること、また、酸化チタン C が最も強い増強効果を示すことが明らかとなっている。これらの結果、及び本研究における酸化チタン B の結果より、酸化チタンの経皮感作増強効果は粒子径により異な

り、粒子径が小さい酸化チタンの方が経皮感作増強効果が大きいことが示された。また、酸化亜鉛の場合も、先行研究において、酸化亜鉛 A (25 nm) では経皮感作を増強する傾向が見られていることから、酸化チタンの場合と同様に、この増強効果は粒子径に依存している可能性が示唆された。

近年のアレルギーに関する研究、また、最近のわが国における加水分解コムギタンパク質を含有する洗顔石鹸の事例等から示されるように、タンパク質が皮膚を透過して体内に取り込まれ抗原となる経皮感作経路が、現在、アレルギー発症の重要な要因として注目されている。本研究の結果は、この抗原タンパク質の経皮感作によるアレルギー発症において、酸化チタンや酸化亜鉛のようなナノマテリアルが共存することにより感作が増強される可能性を示したものである。これまでの検討結果を考えると、粒子径 30nm 未満程度のナノマテリアルを皮膚に適用する際には注意が必要であると考えられる。また、抗原の i.p.感作時の検討から、酸化亜鉛の場合は、酸化チタンとは異なり、おそらく亜鉛に由来すると考えられる生体影響の可能性も示されており、やはり注意すべきであろう。

今後は、経皮感作・経口惹起の動物モデル実験系を確立し、ナノマテリアルの経皮/経口暴露が免疫応答に与える影響について検討を進める予定である。

E. 結論

食品・食品容器包装用途、及び化粧品等の両方に用いられ、経口及び経皮にて暴露される可能性があるナノマテリアルである酸化チタン及び酸化亜鉛について、抗原 i.p.時のアジュバント効果、及び抗原経皮感作に与える影響について検討した。今回用いた酸化チタン (ルチル型、35 nm) 及び酸化亜鉛 (35 nm) では、抗原 i.p.時のアジュバント効果は見られたが、抗原経皮感作時の増強効果は見られなかった。先

行研究における結果と考え合わせ、ナノマテリアルの経皮感作増強効果は粒子径により異なり、粒子径が小さいナノマテリアルの方が経皮感作増強効果が大きいことが示唆された。今後は経皮感作-経口惹起の動物モデル実験系により、ナノマテリアルの経皮/経口暴露が免疫応答に与える影響について検討を進める。

3. その他
なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shoji M, Adachi R, Akiyama H. Japanese food allergen labeling regulation: an update. J AOAC Int 2018, 101, 8-13.

2. 学会発表

1) 為広紀正、安達玲子、木村美恵、酒井信夫、崔 紅艶、最上（西巻）知子、近藤一成. ナノ酸化チタンの結晶構造の違いが抗原の経皮感作性に与える影響

第44回日本毒性学会学術年会(2017年7月)

2) 酒井信夫、田原麻衣子、曾我慶介、安達玲子、近藤一成、五十嵐良明. ヒト急性単球性白血病細胞株 (THP-1) より分化誘導した樹状細胞様細胞の抗原提示におけるナノ酸化チタン共存の影響について

第24回日本免疫毒性学会学術年会 (2017年9月)

3) Adachi R, Tamehiro N, Sakai S, Kimura Y, Cui HY, Nishimaki-Mogami T, Kondo K. Enhancement of transdermal protein sensitization by titanium dioxide nanomaterials. 57th SOT Annual Meeting & ToxExpo (2018年3月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Table 1 各実験群の感作検体及び共存物質

実験1 抗原の腹腔内投与による感作に及ぼす酸化チタン及び酸化亜鉛の影響(1群5匹 x 9群)

群名	感作検体	共存物質
V	PBS	—
OVA	OVA (20 µg)	—
OVA-ALUM	OVA (20 µg)	Alum (2 mg)
OVA-ZnOA_L	OVA (20 µg)	酸化亜鉛A (2 mg)
OVA-ZnOA_H	OVA (20 µg)	酸化亜鉛A (10 mg)
OVA-ZnOB_L	OVA (20 µg)	酸化亜鉛B (2 mg)
OVA-ZnOB_H	OVA (20 µg)	酸化亜鉛B (10 mg)
OVA-TiO2D_L	OVA (20 µg)	酸化チタンD (2 mg)
OVA-TiO2D_H	OVA (20 µg)	酸化チタンD (10 mg)

※酸化亜鉛A(粒子径: 25 nm)、酸化亜鉛B(粒子径: 35 nm)、酸化チタンD(アナターズ型、粒子径: 15 nm)

実験2 抗原の経皮感作に及ぼす酸化チタンの影響(1群5匹 x 8群)

群名	感作検体	共存物質
V	PBS	—
OVA1	OVA 1 µg	—
OVA1 TiO2 1.25mg	OVA 1 µg	酸化チタン 1.25 mg
OVA1 TiO2 125µg	OVA 1 µg	酸化チタン 125 µg
OVA1 TiO2 12.5µg	OVA 1 µg	酸化チタン 12.5 µg
OVA1 TiO2 1.25µg	OVA 1 µg	酸化チタン 1.25 µg
OVA1 TiO2 125ng	OVA 1 µg	酸化チタン 125 ng
OVA1 TiO2 12.5ng	OVA 1 µg	酸化チタン 12.5 ng

※酸化チタンB(ルチル型、粒子径: 35 nm)

実験3 抗原の経皮感作に及ぼす酸化亜鉛の影響(1群5匹 x 8群)

群名	感作検体	共存物質
V	PBS	—
OVA2	OVA 2 µg	—
OVA2 ZnO 1.25mg	OVA 2 µg	酸化亜鉛 1.25 mg
OVA2 ZnO 125µg	OVA 2 µg	酸化亜鉛 125 µg
OVA2 ZnO 12.5µg	OVA 2 µg	酸化亜鉛 12.5 µg
OVA2 ZnO 1.25µg	OVA 2 µg	酸化亜鉛 1.25 µg
OVA2 ZnO 125ng	OVA 2 µg	酸化亜鉛 125 ng
OVA2 ZnO 12.5ng	OVA 2 µg	酸化亜鉛 12.5 ng

※酸化亜鉛B(粒子径: 35 nm)

Table 2 アナフィラキシー症状のスコアリング

Score 0	症状なし
1	口、耳、鼻、頭などを掻く、後ろ足で耳の穴を掻く
2	活動低下、呼吸が速くなる、眼・鼻・口の周囲の腫脹、立毛
3	1分以上動かない、うつぶせで横たわる、ゼーゼーと息を切らす、呼吸困難、口の周囲や尾のチアノーゼ、一過性の痙攣
4	ひげに触れても反応しない、刺激に対する反応の低下・無反応、意識消失、震え、痙攣
5	死亡

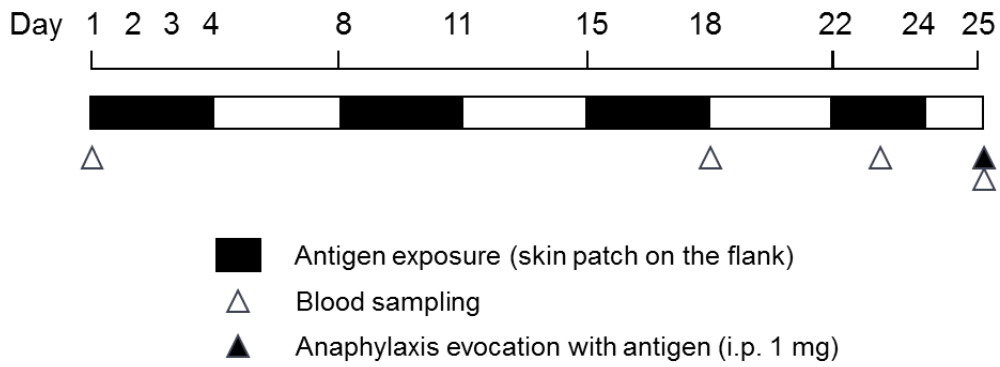


Figure 1 経皮感作試験スケジュール

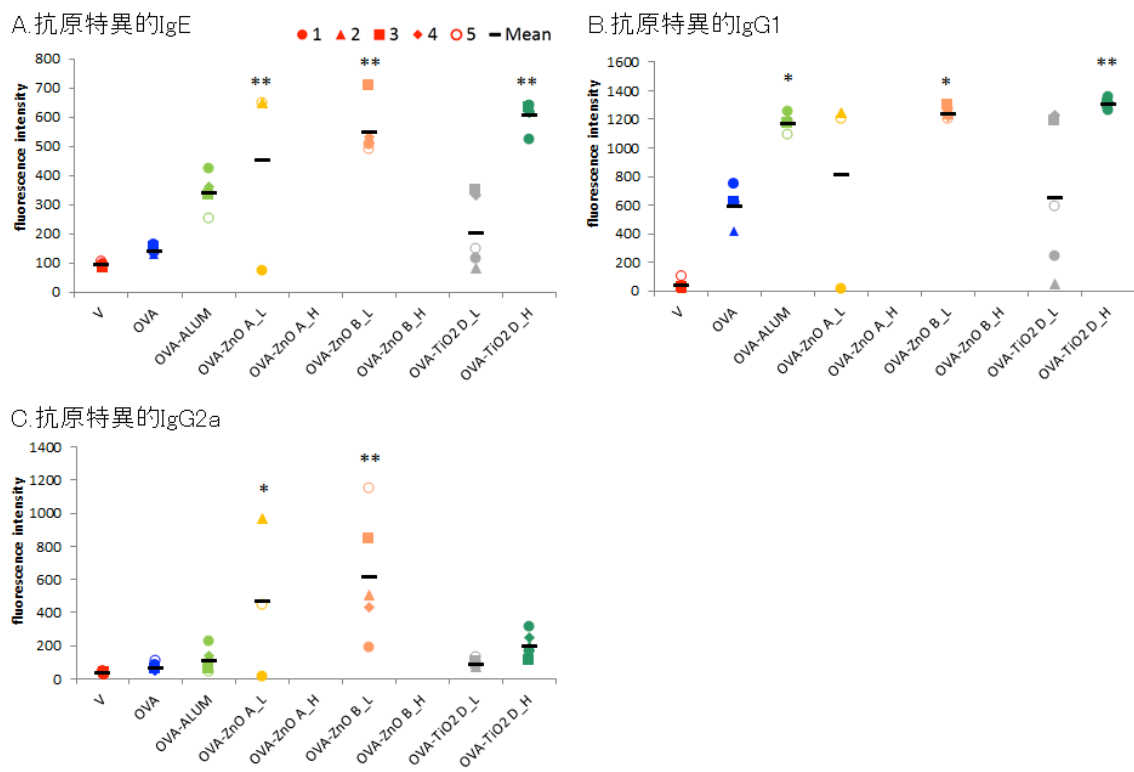


Figure 2 抗原の腹腔内投与による感作における抗原特異的抗体産生(【実験1】)
 各群の処理抗原についてはTable 1に示す。ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by Dunnett's test vs. OVA group.

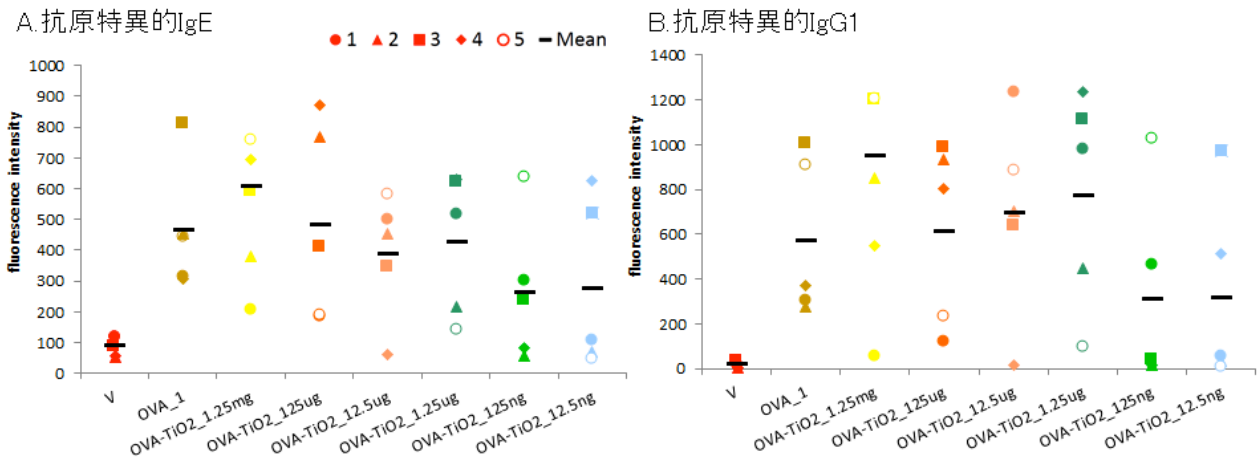


Figure 3 抗原の経皮感作における抗原特異的抗体産生(【実験2】酸化チタンB)
 各群の処理抗原についてはTable 1に示す。ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。
 OVA群と酸化チタン共存群との間で有意差は見られなかった。

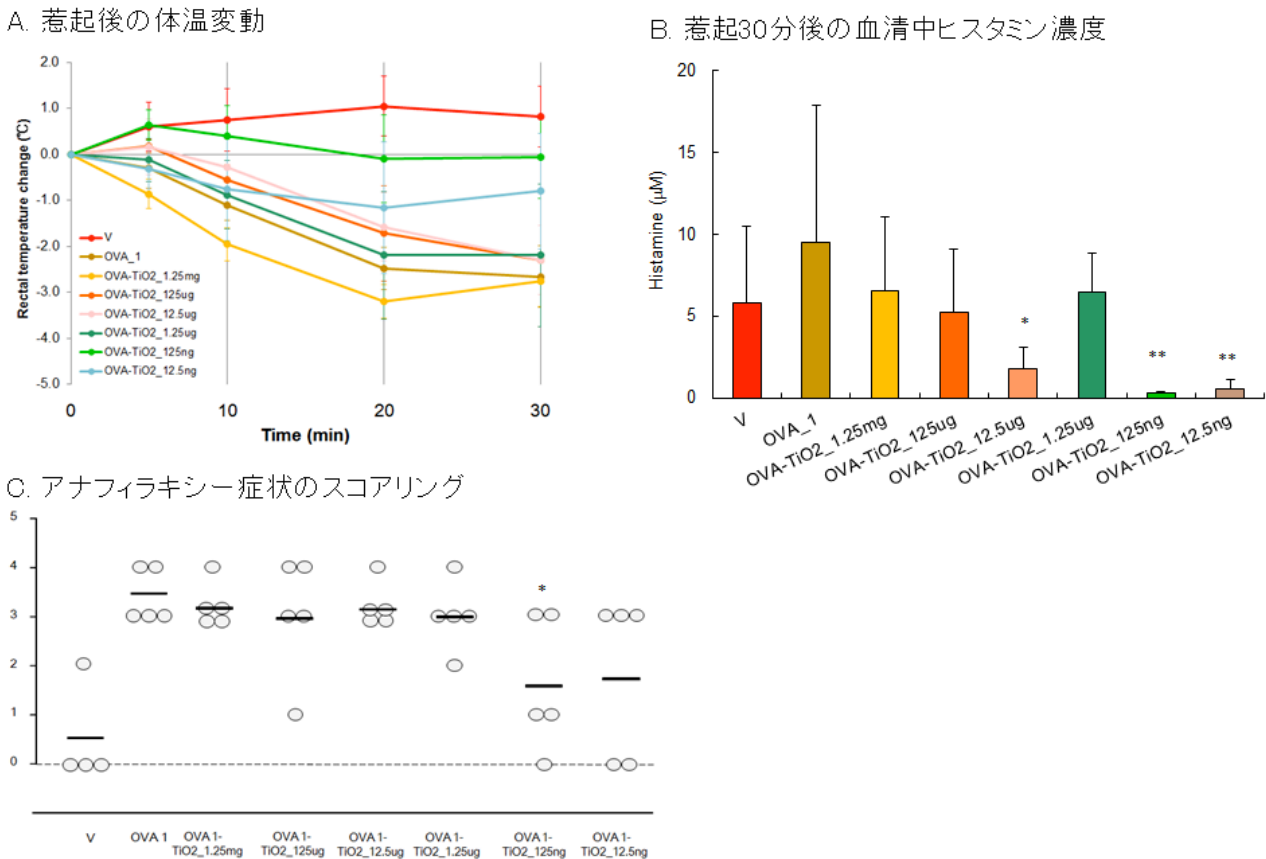
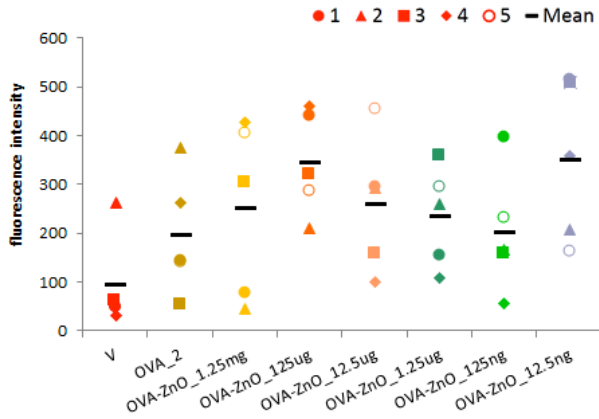


Figure 4 OVA経皮感作マウスのアナフィラキシー反応惹起(【実験2】酸化チタンB)
 A, B: 各群のデータをMean ± S.D.で示す。C: ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by Dunnett's test vs. OVA group.

A. 抗原特異的IgE



B. 抗原特異的IgG1

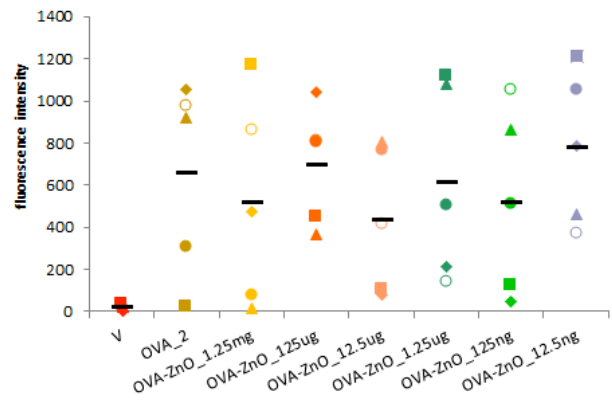
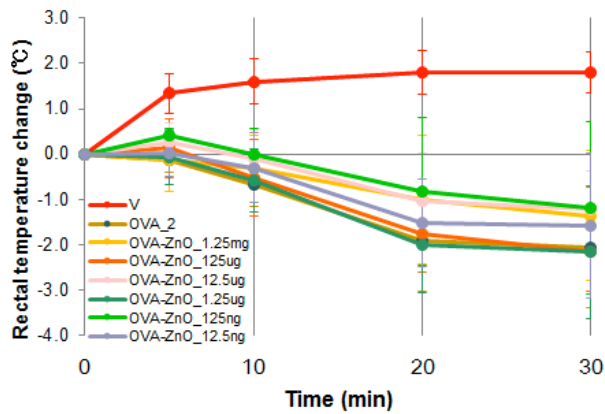


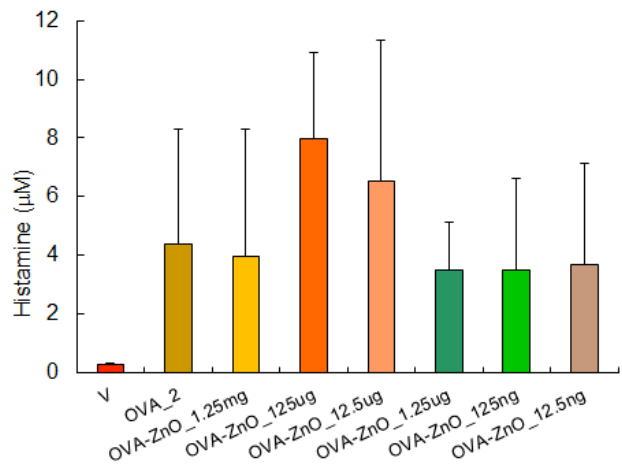
Figure 5 抗原の経皮感作における抗原特異的抗体産生(【実験3】酸化亜鉛B)

各群の処理抗原についてはTable 1に示す。ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。OVA群と酸化チタン共存群との間で有意差は見られなかった。

A. 惹起後の体温変動



B. 惹起30分後の血清中ヒスタミン濃度



C. アナフィラキシー症状のスコアリング

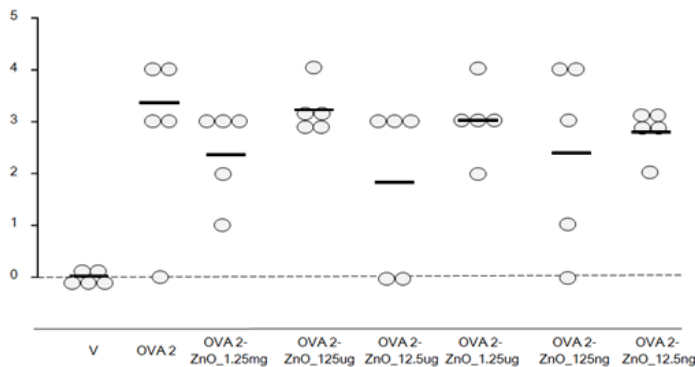


Figure 6 OVA経皮感作マウスのアナフィラキシー反応惹起(【実験3】酸化亜鉛B)

A, B: 各群のデータをMean±S.D.で示す。C: ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。OVA群と酸化チタン共存群との間で有意差は見られなかった。