

総説 特別講演1**環境汚染と免疫・アレルギー**

高野 裕久

京都大学 大学院 工学研究科 都市環境工学専攻 環境衛生学講座

Environmental pollution and allergy

Hirohisa Takano

Environmental Health Division, Department of Environmental Engineering, Graduate School of Engineering,
Kyoto University.**要約**

アレルギーが急増し、その増加・悪化の主因として環境要因の変化が挙げられている。居住環境、衛生環境、食環境、水・土壌・大気環境等、多くの環境要因の変化の重要性が指摘されているが、これらの背景には化学物質の増加に代表される環境汚染の問題が共通する。事実、種々の大気汚染物質や化学物質等の環境汚染物質は、実験的に種々のアレルギーを悪化させる。例えば、粒子と莫大な数の化学物質の集合体であるディーゼル排気微粒子はアレルギー性気管支喘息を悪化させ、この主成分としては脂溶性化学物質が重要である。プラスチック製品の可塑剤として汎用されるフタル酸エステル類等の環境化学物質も、アトピー性皮膚炎を悪化させる。ナノメートルサイズの極微小粒子や黄砂のアレルギー悪化作用も明らかにされている。この細胞、分子レベルの悪化メカニズムも明らかにされつつあるが、その一方、日々増加する環境汚染物質のアレルギー悪化作用を簡易かつ迅速に評価（スクリーニング）する手法の開発も進展しつつある。アレルギーを制圧するためには、医学的対策のみならず環境汚染対策も不可欠といえる。

(臨床環境 25 : 61 - 68, 2016)

《キーワード》環境汚染、大気汚染、アレルギー、かく乱影響

Abstract

Changes in environmental factors, rather than those in genetic factors, are thought to be responsible for the recent increase in allergic diseases. An increase in environmental pollutants such as environmental chemicals is involved in the recent changes in the environment and is thought to be responsible, at least partly, for the increase in allergic diseases. In fact, the author has reported that diesel exhaust particles (DEP) can enhance allergic asthma. Organic chemicals in DEP predominantly enhance the

受付：平成28年9月20日、採用：平成28年9月21日

別刷請求宛先：高野 裕久

京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻環境衛生学講座

〒615-8540 京都市西京区京都大学桂キャンパス C クラスター C1棟3階

allergic inflammation. Furthermore, environmental chemicals including phthalate esters as a plasticizer also enhance atopic dermatitis. Nanomaterials and Asian sand dust particles can also enhance allergic inflammation. The underlying mechanisms have been elucidated at cellular and /or molecular levels. Evaluation of the enhancing effects of environmental pollutants on allergic diseases is developing. Environmental and medical approaches should be necessary for the control of allergic diseases.

(Jpn J Clin Ecol 25 : 61 – 68, 2016)

《Key words》 Environmental pollution, air pollution, allergy, disrupting effect

はじめに

アレルギーは免疫系のかく乱により発症する。近年、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等のアレルギーが急増しているが、その増加・悪化の主因としては環境要因の変化が重要と考えられている。居住環境、衛生環境、食環境、水・土壌・大気環境等、多くの環境要因の変化の重要性が指摘されているが、これらの背景には化学物質の増加に代表される環境汚染の蔓延という問題が潜在している。

本総説では、環境汚染と免疫、特に免疫系の不適切な活性化により発症するアレルギーの増加・悪化の関連について、内在メカニズムを含め、我々のこれまでの知見を中心に紹介する。

1. 環境要因とアレルギー

アレルギーのように、近年急速に増加した、あるいは、増加しつつある疾患の急増原因は、一般に、遺伝要因の変化より環境要因の急変に求められている。アレルギーの急増に関わりうる環境要因として、特に、以下のような事項が列挙されている。

(1) 居住環境の変化

気密化工法の導入等により、居住（室内）環境は密閉化されてきた。また、空調の使用により温湿度が定常化され、ダニの繁殖に適した条件が経年的に生じやすくなっている。これにより、ダニに関連するアレルギーが増加し、気管支喘息をはじめとするアレルギーが増加したという考え方もある。また、温湿度の高い状態で繁殖しやすいカビや、室内飼育が増えているペットの一部もアレルギーとなりうる。加えて、花粉に関連するア

ルゲンも室内に侵入することが確認されている。このように、居住環境において種々のアレルギーが増加しているという考え方が存在する。

一方、近年、木材、建材の防腐や防虫を企図した化学物質の使用のみならず、壁紙、塗料、接着剤、パーティクルボード等インテリア製品や一般家電製品、各種事務設備・機器にも、可塑剤や防燃剤等として、多くの化学物質が使用されるようになった。また、プリンターのトナーや化粧品等の生活用品には、非常に粒径の小さいナノ粒子（直径がnmサイズの極微小粒子）が使用されている場合もある。このように、居住環境における環境汚染物質曝露機会の増加も危惧されている。

(2) 食環境の変化

新たな食材に含まれる成分は新たなアレルギーとなる可能性がある。しかし、現在急増しているアレルギーの多くは、ダニ、スギ花粉、卵、小麦等、昔から存在するアレルギーに特異的な反応を示す例が多く、新たなアレルギーとの遭遇がアレルギーを急増させているとは考えにくい。一方、食生活の欧米化がアレルギー増加の一因であるとも考えられている。例えば、肉食の増加と魚食の低下がその代表である。

もう一つの変容として、食物やその容器に対する添加物（化学物質）の使用が挙げられる。食品の腐敗や食中毒の防止のための防腐剤、酸化を防止するための抗酸化剤、色合いを引き立たせるための着色剤等、様々な化学物質が食品に使用されている。また、微小な粒子が使用されることもある。一方、食品の原材料の効率的な生育や飼育のために、植物に対する農薬や除草剤、動物に対する抗生物質やホルモン製剤の使用も指摘されてい

る。また、ディスポーザブルの食器や容器がしばしば使用されるようになったが、この原材料であるプラスチックやビニールを成型するための可塑剤としていくつかの化学物質が使用されており、この溶出による曝露を我々は受ける。特に、脂溶性の高い可塑材は、食品に含まれる脂肪分に溶出し、容易に経口的に曝露される可能性を否定できない。さらに、自然界における捕食ピラミッドの上位にある大型魚類等には、有機スズ、水銀やダイオキシン等、水質あるいは底質の汚染物質が濃縮して存在する可能性もあり、我々は、食物等を介してこれらの環境汚染物質を経口的に摂取している可能性がある。

(3) 衛生環境の変化

寄生虫疾患や細菌感染症の減少がアレルギー増加の一因であると指摘する研究者もある。免疫を担当するリンパ球の中にはTヘルパー(Th)細胞があり、Th1あるいはTh2細胞やその他の細胞に細分される。Th1細胞は、細菌やウイルスなどの異物を攻撃、破壊して感染を防ぐ。一方、Th2細胞は、B細胞にimmunoglobulin(Ig)E型抗体を作らせ、アレルゲン存在下に肥満細胞を刺激し、ヒスタミンやロイコトリエンの放出によりアレルギー症状を惹起させる。感染症が減少したために、Th1細胞やそれによる生体反応が減弱し、Th2細胞とそれによる生体反応が相対的に優位になり、アレルギー反応や疾患が発症・悪化しやすくなったという考え方が提唱されているのである。その一方、もう一つの重要な衛生環境の変容は、農薬、防虫剤、抗生物質、抗菌剤・グッズ等の化学物質の使用であろう。我々は、日常生活の中でも、殺虫剤あるいは殺・抗菌的物質の曝露を受けている可能性がある。

(4) 水・大気・土壌環境の変化

水・大気・土壌環境等、狭義の環境因子の変化(いわゆる環境汚染)がアレルギーの増加、悪化に関与するという考え方やその論拠も数多い。たとえば、我々は、微小粒子状物質(PM2.5)の代表的存在でもあったディーゼル排気微粒子(diesel exhaust particles; DEP)がアレルギー性気管支喘息を悪化させることをこれまでに明らかにして

きた¹⁾。DEPは平均直径が1ミクロン未満と小さく、屋外のみならず室内環境にも容易に侵入する。環境汚染物質がアレルギーを悪化させようという事実を我々に初めて示唆した物質がDEPである。

2. 環境汚染によるアレルギー性気管支喘息の悪化

気管支喘息は、好酸球が重要な役割を演じる炎症であり、粘調な喀痰の増加や気道反応性の亢進に特徴づけられる病態である。我々の検討により、DEPはアレルゲンによる好酸球性気道炎症、粘液産生増加、気道反応性亢進、アレルゲン特異的抗体産生というアレルギー性気管支喘息の諸病態をさらに悪化させることが明らかになっている。また、DEPは、アレルゲンの存在下で多くのサイトカインの局所(肺)発現を増強するが、中でもTh2リンパ球に由来し、好酸球を活性化する作用を持つinterleukin(IL)-5の発現を加速することにより気管支喘息を悪化しているものと考えられた。

DEPは、元素状炭素を核として持つことが多く、一般に、核の周囲や内部に、分子量の大きな炭化水素とその誘導体、多環芳香族炭化水素、ケトン、アルコール、飽和脂肪酸、シクロアルカン、芳香族酸、キノン、硝酸塩、硫酸塩、金属等の非常に多くの物質が存在する。換言すれば、DEPは、粒子と莫大な数の化学物質の集合体である。次に、DEPに含有されるアレルギー悪化成分につき検討を進めると、気管支喘息を悪化させるDEPの主たる構成成分は、DEPに含まれる脂溶性化学物質(群)であり、脂溶性化学物質を抽出した後の残渣粒子と脂溶性化学物質群が共存することによりアレルギー性炎症は相乗的に悪化することが明らかになった²⁾。また、気管支喘息の悪化メカニズムとして、好酸球を活性化するIL-5と好酸球を遊走させるeotaxinの肺における発現増強が非常に重要な役割を演じていた。また、粘液産生細胞の増加効果を持つIL-13の発現増強、白血球の一種である単核球や好中球の遊走効果を持つMonocyte Chemotactic Protein-1(MCP-1)

や、Macrophage Inflammatory Proteins (MIP)-1 α というタンパクの発現亢進も重要な役割を演じていると考えられた。

さらに、DEPにも含有される環境化学物質であるキノン類もアレルギー性炎症に対しても軽度の悪化影響を示したが、その作用はDEPに含有される脂溶性化学物質(群)に比較すると弱かった^{3,4)}。キノン以外にも、ベンツピレンの経気道曝露が気管支喘息の諸病態とTh2細胞に関連する種々のサイトカインの局所発現を亢進することも、我々は明らかにしている。このように、DEPやDEPに含有される多環芳香族炭化水素が、アレルギーを悪化させることが明らかになってきた。

3. 環境汚染による種々のアレルギー悪化

環境汚染物質は大気汚染物質には限らない。また、環境汚染物質は、経気道的以外にも、経口的、あるいは、経皮的に曝露されるものが多々存在する。一方、アレルギーにも、気道の炎症である気管支喘息以外に、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎も存在する。そこで、次いで、我々は、全身的に摂取(経口曝露)される環境汚染物質がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響に注目した。ここでは、プラスチックの可塑剤として汎用され、ヒト臍帯でも検出されているフタル酸ジエチルヘキシルの例を示す。ダニに含まれるアレルゲンをアトピー体質を持つマウスの耳介の皮内に投与することにより誘導した皮膚炎モデルに対し、フタル酸ジエチルヘキシルを4.8、24、120、600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を曝露したところ、皮膚炎の重症度や耳介の腫脹、好酸球が主体の炎症や肥満細胞の脱顆粒は、フタル酸ジエチルヘキシルの低用量曝露で悪化した⁵⁾。しかし、逆に、高用量曝露では悪化影響は目立たなくなった。このような量-反応関係は、いわゆる「環境ホルモン」の作用においてもしばしば観察される現象であることから、フタル酸ジエチルヘキシルのアレルギー悪化作用は環境ホルモン作用と類似したメカニズムを介している可能性が示唆された。また、フタル酸エステルによるアレルギー悪化に関わる分子生物学的メカニズムと

しても、IL-5やeotaxin等の皮膚における発現が重要と考えられた。本研究においてアトピー性皮膚炎を悪化させたフタル酸ジエチルヘキシルの曝露量は、肝臓に病理学的変化をもたらす量に比較し、かなり少ないということも特筆すべき知見といえる。その後、フタル酸ジエチルヘキシルの母体への曝露が、乳児期に曝露を受けた子供(雄)のアトピー性皮膚炎を悪化させることも明らかになった⁶⁾。また、フタル酸ジイソノニル等の可塑剤もアトピー性皮膚炎を悪化させるが⁷⁾、一方、アレルギー悪化作用を示さない化学物質も多々存在することも明らかになってきた。また、フタル酸ジイソノニルは、eotaxinではなくアレルゲンを最初に認識する細胞である抗原提示細胞の遊走に関わるタンパク質の受容体の局所発現を増強しており、化学物質によりアレルギー悪化の作用点が異なることも示唆された。

4. 毒性影響からかく乱影響へ

最近では、毒性が強い物質や大量の環境汚染物質が環境中に排出される可能性は、少なくとも先進国では減少してきている。しかし、非常に多くの低毒性物質が、比較的少量ではあるものの、生活環境に広く存在するようになってきている。我々の身の回りの生活用品には、可塑剤、難燃材、樹脂、塗料、接着剤、界面活性剤、抗菌剤、防虫剤、農薬、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、香料等々、非常に多くの化学物質が含まれている。事実、様々な化学物質が、ヒト臍帯血を含む血液や母乳、爪、毛髪などから検出されている。そして、リアルワールドで起こっている複数の環境汚染物質の少量、かつ、複合的な曝露による健康影響—「複合影響」—に関しては、殆ど検討が進んでいないのが現状である。

さて、それでは、毒性が低いはずの環境汚染物質がアレルギーを悪化・増加するメカニズムは、一体どのように考えるべきなのであろう?ここで、「生命・生体システムのかく乱」という新たな概念を紹介する(図1)。現段階では、環境汚染物質の影響を評価するためには、生体や、系統、臓

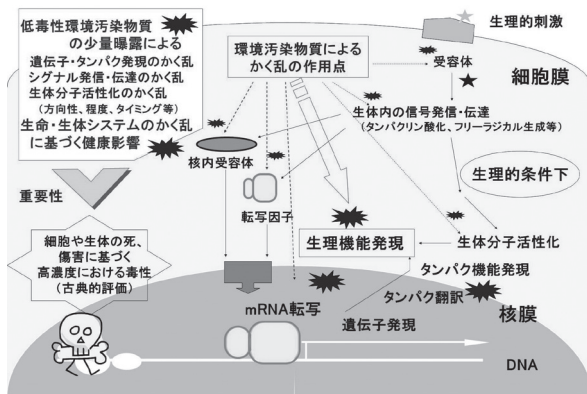


図1 環境汚染物質による生命・生体システムのかく乱

器、細胞等に対する「毒性」が主たる影響指標とされている。ある物質により、個体や細胞が死ぬ、あるいは、傷害を受けることの有無が専らチェックされてきたのである。しかし、我々の健康影響は、死や傷害性からだけで測られるべきものであろうか？ もちろん、答えは否である。例えば、アレルギーは、本来、自己を守るべき免疫系が「不適切に活性化」されることにより発症する。一時期話題の中心となっていた環境ホルモンも、内分泌かく乱物質という別名を持ち、これらの物質には、内分泌系やその細胞を死に至らしめたり傷害するものよりも、それらを「不適切に活性化」するものが多々含まれている。女性ホルモン作用を持つ多くの環境汚染物質が、女性ホルモンの受容体に作用し、女性ホルモン作用を発揮することも知られている。このように、環境汚染物質の中には、生体の受容体や転写因子を含む種々の分子を「不適切に活性化」するものが存在することが明らかになってきた。もちろん、生体分子は、内分泌系に関連するものばかりではない。神経系に関連する分子も、免疫系に関連する分子も多々存在する。こうした多くの受容体、転写因子をはじめとする生体分子が、不適切に活性化されたり不活性化されたりすることにより、「生命・生体システムのかく乱」が惹起され、「毒性」に基づかない「かく乱」影響が惹起されるのではないか!? という考え方がありうるのである。我々は、「環境汚染物質による免疫系のかく乱が、アレルギーの増

加・悪化をもたらしている。」と考えている。また、我々以外にも、「それらによる神経系のかく乱が、近年の小児の行動異常をもたらしているのでは？」と考えている研究者も多々存在する。

今後、個人の quality of life とともに人類の未来や持続的発展性を念頭に置いた時、低毒性物質の少量、複合曝露によるかく乱影響の発現・悪化・増加という視点は、益々重要になるとと思われる。

5. 環境汚染によるアレルギー悪化メカニズムの解明とスクリーニング手法の開発

環境汚染物質は莫大な数に上り、かつ、日々増加しているため、これらのアレルギー悪化作用を簡易かつ迅速に評価（スクリーニング）することが、悪化メカニズムの解明とともに重要である。前述のアトピー性皮膚炎を用いた *in vivo* における評価は、実際の病態（アトピー性皮膚炎）の悪化を指標にしているという大きなメリットを持つが、評価に約3-4週を要し、動物を用いているため、対象とできる化学物質数も限られる。そこで、我々は、より簡易かつ迅速なスクリーニングの方法として、免疫・アレルギー反応や疾患に深く関わる樹状細胞、脾細胞の単独、あるいは、複合培養系を用い、*in vivo* でのアレルギー悪化作用をよく反映する *in vitro* スクリーニング手法の開発が可能か否か検討してきた。具体的には、アトピー・アレルギー体質を持つ NC/Nga マウスから、骨髄由来の樹状細胞、脾細胞、脾臓由来の T 細胞等を採用し対象として用いている。抗原提示細胞について、MHC class II, CD80, CD86, CD11c, DEC205等の細胞表面分子の発現、T 細胞について、TCR 等の細胞表面分子の発現、また、種々のサイトカイン・ケモカインの産生や増殖等を環境汚染化学物質の存在下、非存在下で比較検討し、総じて、樹状細胞における CD86の発現増加、脾細胞における TCR の発現および IL-4産生、抗原刺激による細胞増殖の増強が、*in vivo* におけるアレルギー悪化影響をよく反映し、*in vitro* スクリーニング系、及び、指標として非常に有用であることが示されている^{7,8)}。また、アレルギー

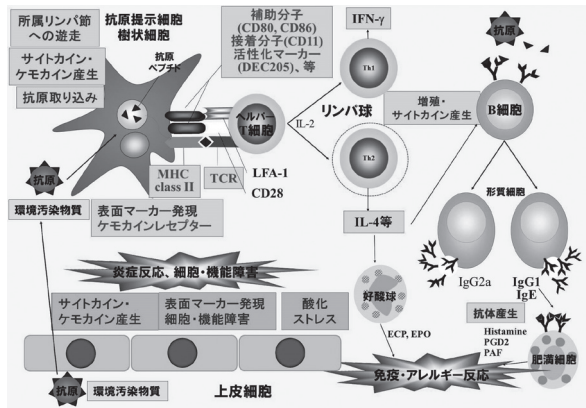


図2 *in vitro* における評価・解析項目と生理的意義

の増加・悪化には免疫細胞への影響だけでなく、上皮細胞等の生体応答の源流に存在する細胞が重要であることが明らかにされつつあり、我々は、これらの細胞を用いたスクリーニング系の開発にも取り組んでいる(図2)。最終的には、*in vitro* のスクリーニングによりアレルギー悪化作用が疑われた物質に対し、疾患モデルに適用し、*in vivo* でもアレルギー悪化作用の有無を評価・確認してゆく「免疫・アレルギー系を対象とするアレルギー悪化影響評価システム」の構築につなげたいと考えている。

6. ナノ粒子によるアレルギーの悪化 —夢の物質は悪夢のはじまり?—

化粧品、日焼け止め、トナー、インク等々、身近な環境で、非常に小さい粒径を持つ粒子が使用されるようになり、それらに曝露される頻度が増加していることが危惧される。例えば、元素状炭素よりなる100nm以下のナノ粒子の経気道曝露がアレルギー性の炎症に与える影響についても検討を加えたところ、総じて、粒径の小さなナノ粒子はこれらの炎症を悪化させる傾向が強かった。しかし、ナノ粒子単独の影響は、それほど目立たなかった⁹⁾。また、皮膚バリア機能の破綻を想定したダニアレルゲンによるアトピー性皮膚炎モデルは、酸化チタンのナノ粒子の複合曝露により顕著に悪化した^{10,11)}。この場合にも、ナノ粒子単独の影

響は目立たなかった。

このように、その性質・機能からは夢の物質であるはずの新規物質が、人類の健康にとって悪夢に変わることのないよう、十分、注意を払うべきと考えられる。アスベストやポリ塩化ビフェニル、フロン等、過去の教訓を、我々は忘れてはならない。

7. 黄砂によるアレルギーの悪化

マイクロメーターサイズの粒子として、大陸より飛来する黄砂が、それ単独でも呼吸器系に傷害を惹起しうるが、アレルゲンとの併存により、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等のアレルギーを相乗的に悪化させることも、我々は報告している。また、この作用には、加熱によって失活する生物、及び、化学成分が重要と考えられることも明らかになっている¹²⁾。これらのことから、アレルギーの増加・悪化を例に取っただけでも、狭い地域だけでなく地球規模で環境を守らなければ、我々の健康は守れない時代になってきているということが出来るかもしれない。

8. 環境汚染による生活習慣病の悪化

—obesogen 仮説—

PM2.5に関する疫学でも、ある種の環境汚染物質は、心・血管系に関連する「生活習慣病」を悪化させることが指摘されている。より最近では、糖尿病に関連する死亡とPM2.5の濃度が正相関するという疫学的報告もある。

最近、我々は、環境汚染は、アレルギーを代表とする「生活環境病」の増加・悪化だけでなく、「生活習慣病」の増加・悪化とも関連しているのではないかと考えている。既に、DEPの経気道曝露がII型糖尿病モデルの脂肪肝を増悪することや¹³⁾、POPsの一つである臭素系難燃材の経口摂取が、高脂肪食による肥満、脂肪組織炎症、インスリン抵抗性、脂肪肝を悪化させることも指摘している¹⁴⁾。

ある種の環境汚染物質(ベンツピレン等)は『carcinogen』として作用し、発癌に関与することが知られているが、「肥満や糖尿病、そして、生活

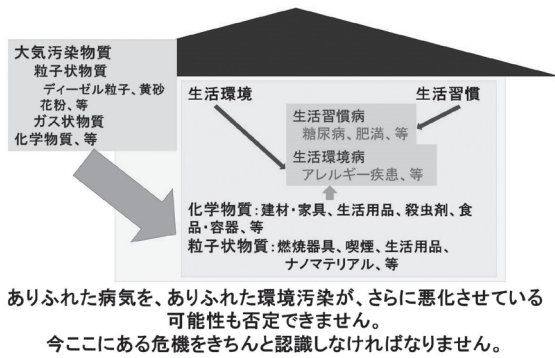


図3 身近に存在する環境汚染物質が生活環境病や生活習慣病を悪化させる!?

習慣病を誘導 (initiator, inducer)、あるいは、修飾する (promoter, enhancer) 環境汚染物質—『obesogen』—も存在する。」という考え方がありうるのではなからうか? 特に、環境や生物において残留性が高く、かつ、脂溶性の高い環境汚染物質には、十分注意する必要があるとも考えられる。数十年後には、「生活習慣病の主因は、生活習慣ではなく、環境汚染である。」という時代が到来しているかもしれない。

おわりに

我々の身近にありふれて存在する環境汚染物質 (大気汚染物質、化学物質、ナノ粒子、黄砂等) が、ありふれた疾患であるアレルギー等の生活環境病や生活習慣病を増加・悪化させる可能性は十分あり得る (図3)。特に、それ単独では低毒性と考えられる環境汚染物質の少量、複合曝露が、これらの疾患に感受性の高い集団に与える影響 (低毒性物質の複合、低用量曝露による高感受性集団への影響) に注意を向ける必要がある。リスクは、我々の身近に潜在しているのである。

最後に、今年度より、文部科学省、科学研究費補助金基盤研究 (S) に「環境学、医学の両方向からアレルギーの制圧・撲滅をめざす総合的、系統的研究」が採択された。本計画の遂行により、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの本質・根源を、生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で初めて明らかにするとともに、現実的・日常的な (環境汚染物質とアレルギーの) 複合曝

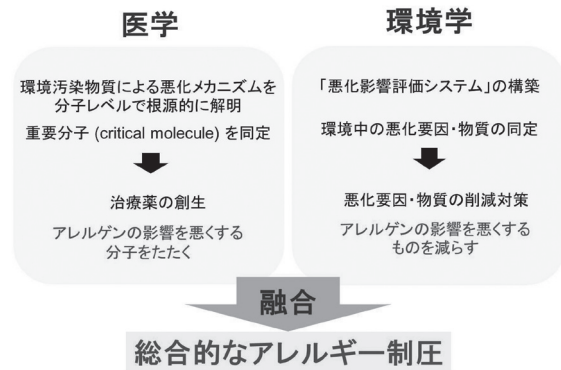


図4 環境学、医学の両方向からアレルギーの制圧・撲滅をめざす総合的、系統的研究

露の下に治療の標的となる分子を同定し、アレルギーの医学的制圧・対策に役立てることについていきたい。一方、身の回りの環境汚染の影響評価を実践することにより、生活環境中のアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、その環境学的制圧・対策に貢献することをめざしたいと考えている (図4)。

引用文献

- 1) Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 36-42, 1997
- 2) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Sakurai M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Yoshikawa T, Hayakawa K: Components of diesel exhaust particles differentially affect Th1/Th2 response in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 36: 386-395, 2006
- 3) Hiyoshi K, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y: Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 35: 1243-1248, 2005
- 4) Inoue K, Takano H, Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y: Naphthoquinone enhances antigen-related airway inflammation in mice. *Eur Respir J* 29: 259-267, 2007
- 5) Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshikawa T: Di-(2-ethylhexyl)

- phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Environ Health Persp* 114: 1266-1269, 2006
- 6) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Sadakane K, Ichinose T: Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Persp* 116: 1136-1141, 2008
 - 7) Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, Inoue K, Ichinose T, Takano H: Effects of di-isononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunological responses *in vitro*. *Environ Health Persp* 118: 472-478, 2010
 - 8) Koike E, Inoue K, Yanagisawa R, Takano H: Di-(2-ethylhexyl) phthalate affects immune cells from atopic prone mice *in vitro*. *Toxicology* 259: 54-60, 2009.
 - 9) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Sakurai M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshikawa T: Effects of nano particles on antigen-related airway inflammation in mice. *Resp Res* 6: 106, 2005.
 - 10) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Kamachi T, Sadakane K, Ichinose T: Titanium dioxide nanoparticles aggravates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Exp Biol Med* 234: 314-322, 2009.
 - 11) Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Sadakane H, Ichinose T: Size effects of polystyrene nanoparticles on atopic dermatitis-like skin lesions in Nc/Nga mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* (in press).
 - 12) Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Takano H, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R, Yoshida S, Kumagai Y, Tomura S, Shibamoto T: Asian Sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice. *Environ Res.* 99: 361-3688, 2005
 - 13) Tomaru M, Takano H, Inoue K, Yanagisawa R, Osakabe N, Yasuda A, Oowatari T, Uematsu H: Pulmonary exposure to diesel exhaust particles enhances fatty change of the liver in obese diabetic mice. *Int J Mol Med* 19: 17-22, 2007.
 - 14) Yanagisawa R, Koike E, Tin-Tin Win-Shwe, Yamamoto M, Takano H: Impaired lipid and glucose homeostasis in hexabromocyclododecane-exposed mice fed a high-fat diet. *Env Health Persp* 122: 277-283, 2014.