

労災疾病臨床研究事業費補助金研究報告書概要版

公募課題名：化学物質による健康障害に関する診断技術等に関する研究

研究課題名：化学物質特異的IgGのアレルギー診断と曝露モニタリングへの有用性に関する調査

研究期間：2014－2016

主任研究者名：辻 真弓（産業医科大学）

分担研究者名：川本 俊弘（産業医科大学）、武林 亨（慶應大学）、郡山 千早（鹿児島大学）、
土屋 卓人（産業医科大学）、一瀬 豊日（産業医科大学）、太田 雅規（福岡女子大学）
石原 康宏（広島大学）、 田中 政幸（公益財団法人 福岡労働衛生研究所）

化学物質（樹脂）取扱い作業者を含む事業所従業員ならびに一般住民を対象に、化学物質特異的 IgG 抗体のアレルギー診断と曝露モニタリングに対する有用性を検討することを目的として研究を行った。

1) 一般住民を対象とした研究

【目的】本調査では、一般住民を対象として、化学物質等への血清抗体値の測定を行い、抗体値の分布と関連する生活・環境要因について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2014年に鹿児島県南九州市で疫学調査を行った住民191名のうち104名（男性46名、女性58名）を対象として、12種類の化学物質に対する特異的IgG抗体価をドットプロット法で測定した。解析した化学物質は、ビスフェノールAジグリシジルエーテル(BADGE)、無水フタル酸(PA)、トルエン-2,4-ジイソシアネート(TDI)、パラフェニレンジアミン(PPD)、ホルムアルデヒド(FA)、グルタルアルデヒド(GA)、アクリルアミド(AA)、エチレンジアミン(ED)、ヘキサメチレンジイソシアネート(HDI)、メタクリル酸メチル(MMA)、無水トリメリット酸(TMA)、メタクリル酸グリシジル(GMA)である。陽性コントロールの発光強度との比較により、特異的IgG抗体価の半定量を行い、生活習慣および環境要因との関連を調べた。

【結果と考察】12種類中BADGE、PPD、FA、GA、AA、ED、HDI、MMAおよびGMAの9つの特異的IgG抗体は、ほとんどの対象者が陰性の判定であった。PA、TDI、TMAに関しては一定数の陽性者（数%～十数%）がみられた。今回の結果は職業性曝露によるものではなく、日常生活における何らかの環境曝露による可能性も考えられるため、今後はより詳細な日常生活での曝露要因の把握を検討する必要がある。

2) 大学職員・学生を対象とした研究①

【目的】一般人を対象として、日常生活における化学物質曝露の有無や曝露経路とアレルギー症状、総・特異的IgG・IgE抗体との関連性を横断研究として検証することを目的とした。

【対象と方法】20歳以上の80名の女性（大学教職員と学生）を対象とし、アレルギー疾患の有無、日常生活や職場・学校での化学物質の曝露の有無や、タバコ、アルコールといった生活習慣における曝露の有無、そして、呼吸器系症状の有無と総IgE・IgG抗体との関連性を検討した。

【結果と考察】アレルギー疾患の有無において、総IgG抗体はアレルギー疾患がある群がない群に比べ高い傾向にあった。また、化学物質曝露については、化学物質曝露がない方がある群よりも総IgG抗体が有意に低値であった。生活習慣では、飲酒習慣や喫煙習慣と総IgE抗体に関連を認めた。以上から、抗体の検証を行うに当たっては、飲酒習慣や喫煙習慣に考慮した解析方法を用いる必要があると言える。

3) 大学職員・学生を対象とした研究②

【目的】 ネイル用塗料の使用状況と塗料成分特異的 IgG 抗体保有の関連性を当班班員によって開発された化学物質特異的 IgG 抗体検出法（特許取得）を用いて明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 対象は 20 歳以上の大学生および大学教職員 82 名（男性 2 名、女性 80 名）とし、対象者には質問票調査（ネイル用塗料使用歴含む）と血液採取を行った。

【結果と考察】 ネイル用塗料の「非使用群」「現在使用群」「過去使用群」の 3 群間において、総 IgE 抗体、IgG 抗体値に有意な差は認められなかった。「非使用群」「現在使用群」の 2 群間において、6 種の化学物質（BADGE、PA、FA、AA、MMA、TA）に対する特異的 IgG 抗体値に有意な差は認められなかった。今後は対象症例や対象化学物質を増やし、またネイル用塗料自体を抗原としてそれに対する特異的 IgG 抗体保有の有無を検討する予定である。

4) 化学物質（樹脂）取り扱い作業者を対象とした研究

【目的】 樹脂取り扱い作業従事者と一般人の化学物質特異的 IgG 抗体値を比較することを目的に研究を行った。

【対象と方法】 樹脂取り扱い作業者を含む事業所 4 社を対象にした。使用抗原は一般住民を対象とした研究と同じ 12 種類である。

【結果と考察】 樹脂取り扱い作業者は一般人より TDI、BADGE、ED、MMA 特異的 IgG 抗体値が比較的高い傾向が認められた。BADGE はエポキシ樹脂の原料として、ED はエポキシ樹脂の硬化剤として使用されている。MMA はメタクリル樹脂（アクリル樹脂）のポリマーである。樹脂取り扱い現場で単一の化学物質のみを使用することはなく、同時に複数の化学物質を使用する。そのため従業員や産業医がすべての使用樹脂、化学物質を把握することは非常に難しい状況である。

今回の研究において、特異的 IgG 抗体が特定の化学物質において曝露の指標になりうる可能性があることを示唆する結果が得られた。今後さらに多くの樹脂取り扱い施設を対象に、特定化学物質に指定されていない化学物質も十分に視野に入れた調査を行うことを計画している。

5) 化学物質付加によるヒト血清アルブミン立体構造変化の解析と化学物質特異的 IgG 検出のための新規 ELISA 法の開発

【目的】 当班班員によって開発された化学物質特異的 IgG 抗体を測定するドットプロット法を改良し、多検体を短時間で処理できる ELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）を構築することを目的とした。

【方法】 ヒト血清アルブミンと化学物質の付加体の立体構造をアミノ基定量、電気泳動、円二色性スペクトル、蛍光スペクトル、質量分析により詳細に解析し、ヒト血清アルブミンと化学物質との反応について、立体構造変化を引き起こすかという点に焦点を当てて解析した。次に、ヒト血清アルブミン-化学物質付加体をプレートに固定した ELISA を作製し化学物質特異的 IgG を測定した。

【結果と考察】 アミノ基定量の結果、ヒト血清アルブミン中のリシン残基が、化学物質中のカルボニル基と反応することが明らかとなった。この反応によりヒト血清アルブミンの微細な立体構造が変化することを電気泳動、円二色性スペクトル、および蛍光スペクトル測定から示した。ヒト血清アルブミンと化学物質との付加体を用いた ELISA は測定誤差が大きく、臨床検査に応用するには正確性に問題があると思われる。現在再現性が良く、さらに、血液中の抗体を ag/mL オーダーで定量できる新規の ELISA を作製中である。