

ナノテクノロジーで 花粉症を治せるか？

花方 信孝 著

コロナ社

は じ め に

花粉症の人にとって、二月中旬からの約二か月は憂鬱ゆううつな期間であることはいうまでもないだろう。年が明けると、その年の花粉飛散量の予測が発表されるが、多いという予測だと、花粉が飛び始める前から憂鬱な気分にはせられる。実際に花粉が飛び始めると、くしゃみや鼻水、目のかゆみのため、不快になるのはもちろんであるが、なんといっても集中力が維持できなくなることが最大の問題である。二月から三月は受験のシーズンでもある。花粉症による不快感と集中力の低下により、試験で普段どおりの力を出せない受験生もいることだろう。花粉症の受験生が多くなれば、入試時期を変更するべきではないか、などと思ったりもする。

花粉の季節になると、花粉症の薬とともに、さまざまな花粉症対策のグッズが販売される。マスクはもちろんのこと、目を花粉から保護するゴーグルや、花粉を寄せ付けない静電気防止スプレー、室内の花粉を除去する空気清浄器まで、年を追うごとに多様な商品が店頭に並ぶが、これらのグッズは、花粉を体内に入れないためのものである。しかし、これらの対策を施しても花粉を完全にブロックすることは難しい。そうすると、今度は薬の出番である。市販の薬の多くは、抗ヒスタミン剤で、眠気を伴うという副作用がある。抗ヒスタミン剤によって、くしゃみや鼻水、目のかゆみと

いった症状は改善され、ひどい不快感からは解放される。この不快感がある程度解消されると治ったような気になるが、多くの人は、飲んだ薬で花粉症が治ったわけではないことは経験的にわかっているだろう。なぜなら、薬を飲まないのと、また、くしゃみや鼻水、目のかゆみに襲われるからだ。これは、飲んだ薬が、くしゃみや鼻水、目のかゆみといった花粉症の症状を改善しているだけで、花粉症というアレルギーの病気を治しているのではないからだ。

花粉症になっている人は、アレルギーになりやすい体質をもっている。つまり、花粉症を根治するためにはアレルギー体質を改善しなければならない。アレルギーは免疫の異常で起こる病気である。免疫は、外敵から身を守るための防御システムであるが、アレルギー体質ではこの防御システムが、本来は向かわない方向に向かって作動しているのである。すなわち、防御システムの方向を正常な方向に戻してやればアレルギー体質から脱却できる。しかし、「言うは易いが行うは難し」で、そう簡単にはいかないのだが、近年、DNAでそれができる可能性があることが示された。DNAは、生命の設計図である遺伝物質である。そのDNAがアレルギー治療のための薬となるかもしれないのである。しかし、DNAを薬として開発するためには、いくつかの問題がある。われわれの体の中にはDNAを分解する酵素が至る所に存在する。そのため、DNAを薬として投与しても、分解されて効果を発揮できない。また、DNAを薬として作用させる場合、DNAを免疫担当細胞に取り込ませなければならぬが、DNAそのままだと、細胞はDNAを思うように取り込ん

でくれない。DNAを薬として開発するには、これらの問題を解決しなければならぬ。この問題解決の鍵となるのがナノテクノロジーなのである。

ナノテクノロジーとは、ナノ単位、すなわち一〇億分の一メートル(10⁻⁹m)単位の物質や材料を作ったり、測ったりする技術である。イメージとしては、高度一〇〇〇キロメートルにいる人工衛星からパチンコ玉を操作することに相当する。ナノレベルの粒子を合成し、その粒子の中にDNAの薬を入れたり、あるいはその粒子の表面にDNAの薬を結合させることによって、分解酵素からDNAの薬は保護され、さらに細胞への取込み効率も格段に改善される。このようなナノレベルの粒子は、すでに抗ガン剤に利用されている。抗ガン剤を一〇〇ナノメートル以下の中空のリポソームというナノ粒子に内包してやると、抗ガン剤をガン組織のみに作用させることができ、抗ガン剤の副作用を低減することができる。血管は細胞できている。正常な組織の血管は細胞どうしが密に接着しているのに対し、ガン組織の血管は細胞どうしの接着が弱く、隙間がある。ナノ粒子は、その隙間を通過できるため、ガン細胞にのみ抗ガン剤を運ぶことができる。ナノ粒子を使わない抗ガン剤は、ガン細胞以外の正常な細胞にも作用して、それが副作用として現れるのである。薬の開発とナノテクノロジー、一見するとなんの関係もなさそうだが、アレルギー治療のためのDNA医薬実用化にとってナノ粒子は重要な開発要素となる。

本書のタイトルからわかるように、DNA医薬とナノ粒子を複合化した花粉症の薬はまだ開発途

上にある。日本では花粉症というトスキの花粉がおもな原因であるが、欧米ではブタクサ花粉がおもな原因である。また、海外では花粉と同様に、ダニが原因のハウスダストアレルギーも大きな問題となっている。ハウスダストアレルギーも花粉症と同じ原理でDNA医薬で予防あるいは治療することができる可能性がある。そのため、本書では、ハウスダストアレルギー治療のためのナノ粒子化したDNA医薬に関する開発についても紹介している。ハウスダストアレルギーで効果が認められれば、それは花粉症に対しても応用できる可能性が高いからだ。

本書により、異なる技術分野の融合によって花粉症をはじめとするアレルギー治療のための薬の研究開発が行われていることを垣間見ていただければ幸いである。

二〇一七年一月

花方 信孝

1 なぜ花粉症になるのか

花粉症とは	1
アレルギーとはなにか	3
花粉症の発症メカニズム	4
細菌やウイルスに感染したときの免疫システム	13
ヘルパーT細胞	14
制御性T細胞	17
樹状細胞の抗原提示	20
抗ヒスタミン剤による花粉症の治療	21
ステロイド薬	22
抗体の抗体で花粉症を治療する	24
減感作療法	25

2 「奇妙だけれどすごい」受容体

樹状細胞が細菌やウイルス、花粉を見分ける仕組み 28

トール様受容体 30

アトピー性皮膚炎と花粉症 33

DNAを認識するTLR9 35

細胞内にあるTLR9 38

3 DNAで花粉症の薬を作る

花粉症の新しい治療戦略 44

CPG ODNを薬として使うときの問題点 46

クラスBのCPG ODNの作用 49

クラスAのCPG ODNの作用 52

クラスAのCPG ODNは複雑な構造を形成する 55

ホスホジエステル結合のみでできたCPG ODN 60

クラスAとクラスBのCPG ODNの細胞内の局在 64

4 CPG ODNのナノ粒子化による作用変換

クラスBのCPG ODNのペプチドによるナノ粒子化 67

シリコンのナノ粒子 70

蛍光を発するシリコンナノ粒子 72

CPG ODNはシリコンナノ粒子に結合したままTLR9に認識される 77

クラスBの性質を残すための結合方法 81

クラスBのCPG ODNの金ナノ粒子への結合 85

クラスBのCPG ODNのカーボンナノチューブへの吸着 86

クラスBのCPG ODNのカーボンナノチューブへの「髪の毛状」の結合 89

5 ナノ粒子化したCPG ODNの前臨床試験

ナノ粒子化のメリット 91

CPG ODNを放出するナノ粒子 93

クラスBのCPG ODNを内包したPLGA粒子のマウスへの投与 99

クラスBのCPG ODNを内包したPLGA粒子はアレルギー性喘息をも予防する

6

ナノ粒子化したCPG ODNのヒトへの応用

クラスAのCPG ODNもアレルギー疾患を改善する 105

カチオン性ペプチドによるクラスBのCPG ODNのナノリング化
ナノリング化CPG-K23はIgG2a抗体の生産を促進する 109

107

臨床試験中のナノ化CPG ODN 113

QβG10 115

意外な結果 117

CPG ODNの副反応 119

おわりに

索引

124 121

1 なぜ花粉症になるのか

花粉症とは

花粉症とは、その名のとおり花粉が原因で引き起こされるアレルギー症状である。アレルギー症状を引き起こす代表的な花粉は、春先のスギとヒノキであるが、五月から六月にかけて飛散するイネ科の植物のカモガヤやハルガヤなどの花粉もアレルギーの原因となっている。北海道では、これらの花粉よりもシラカバの花粉によるアレルギー患者の方が多い。また、北アメリカでアレルギー症状を訴える患者には、キク科植物のブタクサの花粉が原因であることが多い。ブタクサは、もと日本には自生していなかったが、北アメリカから持ち込まれ帰化したため、近年では、日本でもブタクサ花粉のアレルギー患者が増加している。また、インドネシアではアカシアの花粉による

アレルギーが問題になっている。アレルギーの原因となる花粉が地域によって異なるのは、それぞれの地域によって飛散している花粉の種類や量が異なるからである。

花粉症になると、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、さらに目のかゆみといった症状に襲われる。ひどくなると、呼吸がゼーゼーし、喘息ぜんそくのような症状も現れる。花粉症と同じ症状は、ハウスダストや動物の毛などでも起こる。ハウスダストの原因は、埃ほこりそのものではなく、埃に含まれるダニ（の死骸）である。現在、日本では約二〇％の人が花粉症を発症し、また約二〇％の人が将来、花粉症を発症する可能性があるといわれている。また、アメリカやEU諸国では、それぞれ約六〇〇〇万人が花粉症などのアレルギー疾患を患っているといわれている。先進諸国において、このようなアレルギー疾患にかかる可能性のある体質の人は、五〇年前にはわずか数％であったのに、現在では約三〇％であると報告されている。このような増加傾向は今後もさらに続くと思われるが、それでは将来、全員が花粉症患者になるかという点、おそらく、そうはならないだろう。その理由は、花粉症のメカニズムを解説する際に紹介する。また、なぜ先進諸国で花粉症を含むアレルギー患者が急増したのかについても後述する。

アレルギーとはなにか

花粉症は、花粉が原因で引き起こされるアレルギー症状であると述べたが、では、アレルギーとはいったいなんだろうか。花粉症になると、くしゃみや鼻水、鼻づまり、目のかゆみなどの症状が出るので、そのような症状を伴う疾患をアレルギーと考える人は多いだろう。花粉症はアレルギー疾患の一つであるが、花粉症^{イコール}アレルギーではない。食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息なども花粉症と同様にアレルギー疾患である。これらに共通しているのは、通常では問題にならない物質によって免疫反応が起こることである。健常者ならば、空気中に浮遊している花粉を気にする人はいないだろう。それは、花粉がとりたてて害を及ぼすことがないからである。また、健常者にとっては、大豆や卵などは栄養にこそなれ、害にはならない。アレルギーとは、このような通常では害にならないものに対して、免疫システムが働いてしまう疾患なのである。

免疫というのは、細菌やウイルスに感染したとき、これらの外敵に対抗するためのシステムである。花粉はそもそもわれわれにとって外敵ではない。にもかかわらず免疫システムが作動してしまうのがアレルギー反応なのである。**自己免疫疾患**も免疫システムが誤作動してしまう病気である。アレルギー疾患が通常では問題にならない物質によって免疫システムが作動してしまうのに対し

て、自己免疫疾患は自分のもっている物質で免疫システムが作動してしまう病気である。自己免疫疾患の代表的な例はリウマチである。リウマチは関節が変形するので骨の病気と思われるがちであるが、じつは免疫異常によって骨や軟骨が攻撃されて起こる病気なのである。

花粉症はアレルギー疾患の一つで、アレルギー疾患は免疫システムの異常によって引き起こされる。花粉症を治療あるいは予防するためには、まず、人がなぜ花粉症になるのか、すなわち、花粉によって引き起こされる免疫反応を理解しなければならない。

花粉症の発症メカニズム

花粉症の症状には、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、あるいは目のかゆみなどがある。ここでは、まず、われわれの体に花粉が付着してから、これらの症状が出るまでの一連の出来事について見ていくことにする。

人には、花粉症になる人とならない人がいる。花粉症になる人とならない人では、なにが違うのだろうか。われわれはIgA、IgD、IgG、IgE、およびIgMという五種類の抗体をもっている。そのうちのIgEという抗体が花粉症になるかならないかの明暗を分けている。花粉症になる人は花粉に特異的な（花粉だけに対して反応する）IgE抗体がたくさんある。一方、花粉症にな

らない人はこの I g E の量が花粉症になる人に比べて顕著に低い。すなわち、血液を採って花粉アレルギーに特異的な I g E 抗体があるかないかを調べれば、その人が花粉症かどうか、あるいは将来、花粉症を発症しやすいかどうかを予測することができる。ではなぜ、花粉症を発症している人

コラム1 抗体

抗体は、B細胞が産生する免疫グロブリン (immunoglobulin) という糖タンパク質で、I g G や I g E の I g は immunoglobulin の略である。抗体は構造的には定常領域と可変領域からなり、可変領域がさまざまな抗原に結合する。定常領域にも若干の構造的違いがあり、その違いによって I g A、I g D、I g E、I g G および I g M の五つのクラスに分類されている。

抗体は病原体に対する直接的な毒性は示さないが、中和あるいはオプソニン化によって病原体を不活性化する。中和は、抗体が病原体の増殖や感染に必要な部位に結合することによって感染力を弱める作用であり、オプソニン化は抗体が病原体の表面を覆ってしまうことである。オプソニン化によって抗体に覆われた病原体は、マクロファージや好中球などの食細胞によって捕食される。

五種類の抗体の中では、I g G が最も多く全抗体量の約七〇%を占める。一方、I g E は最も少なく全抗体量の〇・〇〇一%程度である。I g E はもともと、寄生虫に対する抗体であるが、寄生虫が少なくなつた環境においてはアレルギーの原因となつている。

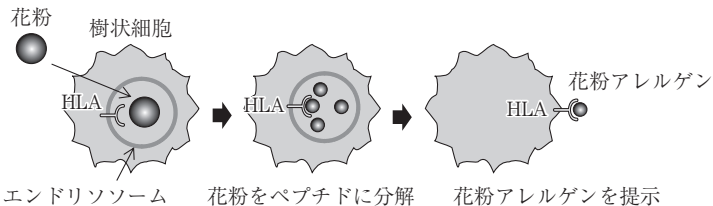
は I g E の量が多いのだろうか。

花粉の多くは呼吸により鼻から吸い込まれ、鼻の粘膜に付着する。粘膜は、異物に対するバリアとなつているが、粘膜が損傷していると、そこから花粉が侵入してしまふ。侵入した花粉を樹状細胞という免疫細胞が待ち構えている。樹状細胞は、取り込んだ花粉のタンパク質をばらばらに分解し、分解されたタンパク質（これをペプチドという）のいずれかの断片が花粉症によるさまざまアレルギー症状を誘発する。このようなアレルギー症状の原因となるペプチドをアレルギーと呼んでいる。アレルギーとなるペプチドは、花粉によつて異なつてゐる。スギ花粉症の原因となるアレルギーは、いくつか同定されてゐて、それらは Cr γ j 1 や Cr γ j 2 と名付けられてゐる。Cr γ j 1 はおもに花粉壁の成分であり、Cr γ j 2 は花粉の細胞質の成分である。Cr γ j 1 や Cr γ j 2 がスギ花粉のアレルギーであるということは、スギ花粉そのものでなくても、Cr γ j 1 や Cr γ j 2 によつても花粉症を発症させることができるということである。

同じ花粉症でも、ブタクサのアレルギーはスギのアレルギーとはまったく異なるペプチドである。ブタクサ花粉症の人は、ブタクサのアレルギーに反応してアレルギー症状を発症する。スギ花粉症の人の多くはヒノキ花粉でもアレルギー症状が現れるが、それは、ヒノキ花粉のアレルギーとなるペプチドと、スギ花粉のアレルギーのペプチドがよく似た構造をしているためと考えられている。

1 なぜ花粉症になるのか

花粉を取り込んだ樹状細胞は、最寄りのリンパ節に移動する。そして、花粉のタンパク質を分解してペプチドにした後、このペプチド（花粉アレルゲン）を細胞の表面に移動させる（図1）。リンパ節とは、**T細胞**や**B細胞**と呼ばれる免疫細胞の住処すまかとなっている節のような組織で、全身に分布している。T細胞やB細胞はリンパ球と呼ばれることもあるが、それは、これらの細胞がリンパ節にいるからである。リンパ節にたどり着いた樹状細胞は、アレルゲンを細胞表面に移動させてT細胞に見せるので**抗原提示細胞**と呼ばれることもある。**抗原**とは、病気などの原因となる外来のペプチドのことで、アレルギーの原因となる抗原は、アレルゲンとなるペプチドのことを指す。樹状細胞の表面に提示されたペプチドを見ているのは、ヘルパー2**T細胞**という種類のT細胞である。細胞には目がないので、ヘルパー2T細胞がどうやって樹状細胞の表面のペプチドを見るのかというと、これらの細胞がおたがいに接触することによって認識するのである。なので、「見る」というより「触る」といった方が正確かもしれない。T細胞は抗原やアレルゲンに特異的に



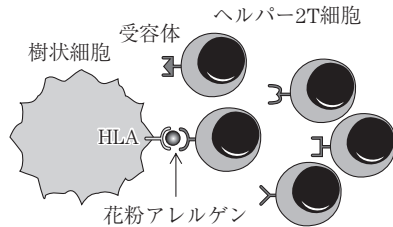
HLAおよびエンドリソソームについてはp. 20の樹状細胞の抗原提示の節を参照。

図1 樹状細胞による花粉アレルゲンの提示

結合する受容体（T細胞受容体）をもっている。この受容体は一つの抗原あるいはアレルギーにしか結合することができない。したがって、ありとあらゆる抗原やアレルギーに対処するためには、それらの抗原やアレルギーに結合する受容体をもったT細胞が必要となる。われわれは、どのような抗原、あるいはどのようなアレルギーがきても、それと結合できる受容体をもつT細胞をあらかじめ用意している。異なる抗原やアレルギーに結合する受容体をもったヘルパー2T細胞が樹状細胞上に提示された花粉アレルギーと次々に接触し、このアレルギーに特異的な受容体をもったヘル

パー2T細胞のみが、樹状細胞が提示した花粉アレルギーと結合することができる（図2）。

さらに、花粉アレルギー特異的ヘルパー2T細胞はリンパ節でこの花粉アレルギーに特異的な受容体をもつB細胞にIgEという抗体を作るように指示を出す。B細胞もT細胞と同様に、それぞれの抗原やアレルギーに特異的に結合する受容体をもつ細胞があらかじめ用意されている。花粉アレルギーに特異的な受容体をもつB細胞からは、この花粉アレルギーに特異的に結合するIgE抗



それぞれのヘルパー2T細胞は固有の受容体をもっている。この受容体のうち花粉アレルギーと結合できる受容体をもつヘルパー2T細胞のみが樹状細胞上に提示された花粉アレルギーを認識する。

図2 ヘルパー2T細胞による花粉アレルギーの認識

体が作られる。B細胞は、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMの五種類すべての抗体を作ることができる抗体産生細胞である。ヘルパー2T細胞からB細胞にIgE抗体を作るように出される指示はインターロイキン4という情報伝達物質（サイトカイン）によってもたらされる。すなわち、ヘルパー2T細胞がサイトカインであるインターロイキン4をB細胞に向かって放出し、そ

コラム2 T細胞とB細胞

T細胞とB細胞はリンパ球とも呼ばれる免疫細胞である。これらの細胞は骨髄でできる。骨髄でできたT細胞は未熟な段階で血液に移動し、胸腺（ヒトでは胸骨上部の後ろ側にある）で成熟する。T細胞の名前は、胸腺を意味する英語（thymus）の頭文字に由来する。成熟したT細胞はリンパ節に入る。

一方、骨髄でできたB細胞は、そのまま骨髄で成熟し、血液に移動したのちリンパ節に入る。鳥類では、骨髄でできたB細胞がファブリキウス嚢（bursa of Fabricius）で成熟する。B細胞の名前は、ファブリキウス嚢の意味する英語（brusa）に由来する。ファブリキウス嚢に相当する器官は哺乳動物にはない。

リンパ節に入ったT細胞とB細胞の一部は、リンパ管を経由して胸腺から再び血管系に戻る。すなわち、T細胞もB細胞も循環していることになる。

おわりに

本書では花粉症などのアレルギーに対する治療薬としてのナノ粒子化CPG ODNの研究開発の現状について紹介した。CPG ODNはアレルギー疾患のみならず、感染症およびガンの治療薬としての研究開発も盛んに行われている。現在まで薬として承認されたCPG ODNはまだないが、B型肝炎治療のためのクラスBのCPG ODNがヒトでの第Ⅲ相の臨床試験を終了し、アメリカのFDAによる承認を待っているところである。また、ガンをターゲットとしたCPG ODNにおいても、第Ⅲ相の臨床試験に進んでいるものがいくつかある。アレルギー治療のためのCPG ODNでⅢ相の臨床試験まで進んでいるものはまだないが、感染症やガンをターゲットとしたCPG ODNが承認され、前例ができれば、アレルギー治療のためのCPG ODNの実用化にも道が拓ひらかれると考えられる。

花粉症やハウスダストアレルギー治療のためのナノ粒子化CPG ODNは、皮下注射あるいは筋肉注射で投与することが想定されている。もしも注射ではなく皮膚から投与することができれば、患者にとって大きなメリットとなるだろう。皮膚は外敵の侵入を防ぐための障壁になっているため、皮膚から薬を吸収させることは容易ではない。しかし、界面活性剤を油中に分散させた数百

ナノメートルのナノ粒子が皮膚内部に浸透することが見出されている。このナノ粒子の中にCPG ODNを内包すれば、CPG ODNを皮膚から投与することが可能であると考えられる。蚊に刺されて痛いと感じる人はいないだろう。にもかかわらず蚊はちゃんと血を吸い取っている。蚊の針の構造を模倣した微小な針を作れば痛みを伴わずにCPG ODNを投与することができるかもしれない。このような薬剤の新しい投与方法の開発にも、ナノテクノロジーが大きな役割を果たすことは容易に想像いただけれると思う。例えば、鼻にスプレーするだけで、鼻の粘膜からアレルギーとナノ粒子化CPG ODNが吸収され、花粉症やハウスダストアレルギーを治すことができればどんなに楽だろう。ナノテクノロジーという一見すると薬の研究開発とはなんの関係もなさそうな技術を使ってアレルギーで苦しんでいる人たちを救うことができるかもしれない。花粉症のシーズンになってもマスクをしている人がいない、そんな日の到来のためにナノテクノロジーという技術が役立つことを期待している。

なお、ナノテクノロジーを利用した免疫治療についてさらに専門的に知りたい読者は、拙著『ナノイムノセラピー——免疫を制御するナノメディシン——』（コロナ社）を読んでいただければ幸いです。

最後に本書の出版にご尽力いただいたコロナ社に深謝申し上げます。

索引

【あ】

アジュバント	29
アトピー性皮膚炎	33
アナフィラキシーショック	27
アレルゲン	6
飲作用	92
インターフェロン α	54
インターフェロン β	54
インターフェロン γ	14
インターロイキン2	14
インターロイキン4	9
インターロイキン6	41
インターロイキン10	17
インターロイキン12	16
エマルション	96
エンドサイトーシス	39
エンドソーム	39
エンドリソソーム	20
オリゴデオキシヌクレオチド	45

【か】

金ナノ粒子	85
減感作療法	25
抗原	7
抗原提示細胞	7
抗体医薬	25

【さ】

サイトカイン	9
自己免疫疾患	3
自然免疫	68
樹状細胞	6
腫瘍壊死因子 α	41
食作用	92
シリコンナノ粒子	70
ステロイド薬	22
制御性T細胞	17
生分解性ポリマー	94
舌下免疫療法	27

【た】

単層カーボンナノチューブ	86
デオキシリボヌクレオチド	35
転写因子	41
トール様受容体	31

【な】

ナイーブT細胞	15
ナノリング	109
乳酸・グリコール酸共重合体	94

【は】

ハウスダストアレルギー	99
パリンドローム配列	55
ヒスタミン	11
ピノサイトーシス	92
ファゴサイトーシス	92
プロスタノール	30
ペプチド	6
ヘルパー1T細胞	13
ヘルパー2T細胞	7
ホスホジエステル結合	47
ホスホロチオエート化	48

【ま】

マクロファージ	88
マスト細胞	10

【ら】

リソソーム	39
量子ドット	73
ロイコトリエン	11

【英字】

CpG	36
CpG ODN	45
IgE	4
IgG2a	100
IgG4	17
I型インターフェロン	52
LL-37	68
NF κ B	23
PLGA	94
Tat	108
TLR	31
TLR9	32

— 著 者 略 歴 —

- 1994年 東京大学大学院博士課程修了（先端学際工学専攻）
博士（工学）
1994年 三井造船株式会社千葉研究所研究員
1997年 東京大学先端科学技術研究センター助教授
2001年 東京工科大学教授
2005年 物質・材料研究機構主席研究員
2011年 物質・材料研究機構ナノテクノロジー融合ステーションステーション長
2016年 物質・材料研究機構技術開発・共用部門副部門長
2008年 北海道大学生命科学院連携分野教授兼任
現在に至る

ナノテクノロジーで花粉症を治せるか？

Can You Cure Hay Fever by Nanotechnology?

©Nobutaka Hanagata 2017

2017年3月7日 初版第1刷発行



検印省略

著 者 はな がた のぶ たか
花 方 のぶ たか
発 行 者 株式会社 コロナ社
代 表 者 牛 来 真 也
印 刷 所 美研プリンティング株式会社
製 本 所 有限会社 愛千製本所

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発 行 所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替00140-8-14844・電話(03)3941-3131(代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06754-5 C3047 Printed in Japan

(森岡)



<出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられています。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めていません。

落丁・乱丁はお取替えいたします。