

財団法人日本アレルギー

協会関東支部

〒102-0074

東京都千代田区九段南 4-5-11

富士ビル4階

TEL 03-3222-3437

FAX 03-3222-3438

関 東 支 部

だ よ り

第 4 号 (2008 年 6 月 発 行)

梅雨明けが待たれる候となりましたが、会員の皆様方におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、関東支部だより第4号をお届けいたします。今春、平成20年度財団法人日本アレルギー協会関東支部役員の改選がありましたので、新しい役員リストを掲載しました。トピックスとして独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター 森 晶夫先生に国際アレルギー会議報告を執筆していただき、アレルギー研究の最新情報を提供していただきました。次に、日本アレルギー協会、アレルギー患者諸団体、社団法人日本アレルギー学会の主催、共催、または後援の講演会・集会（いずれも山梨、長野県を含む関東地区関係 7~12月）を掲載いたしました。なお、今春も例年通りアレルギー週間関係の行事が協会本部、および関東支部各地区担当者により活発におこなわれました（詳細は協会誌「アレルギーア 37/2008」に掲載される予定です）。

本号の目次

- | | |
|--|--------|
| 1. 平成20年度財団法人日本アレルギー協会関東支部役員 | 第2頁 |
| 2. トピックス 国際アレルギー会議報告 | 第3~7頁 |
| 3. (財)日本アレルギー協会共催学会・講習会
(山梨、長野県を含む関東地区 7~12月) | 第7頁 |
| 4. アレルギー患者団体講演・集会(同上) | 第7~8頁 |
| 5. 社団法人日本アレルギー学会専門医制度における認定学会・講習会・研究会 | 第9~10頁 |

(本号の文責 関東支部長 伊藤幸治)

1.平成20年度財団法人日本アレルギー協会関東支部役員

今春、平成20年度(財)日本アレルギー協会の理事長、支部長、理事、評議員の改選がおこなわれました。その結果、関東支部選出理事8名、評議員10名は全員再選されました。また理事長は各支部からの選出理事総計34名の互選で、また関東支部長は関東支部幹事会で理事の中より選び、いずれも投票で再選されました。すべての役員の任期は2年です。以下に示します。

関東支部選出理事

宮本昭正(理事長)、伊藤幸治(関東支部長)、秋山一男、足立 満、河野陽一、富岡玖夫、西岡 清、眞野健次

関東支部選出評議員

池澤善郎、岩本逸夫、海老澤元宏、大田 健、岡本美孝、佐野靖之、永田 真、増山敬祐、溝口昌子、森田 寛

上記理事(理事長を除く)、評議員のほか、関東支部各地区の啓発活動のために関東支部幹事としてお願いしている先生方を含めて、以下に関東支部幹事会役員のリストを示します。

財団法人日本アレルギー協会関東支部幹事会役員名簿 (*印 地区責任者)

長野地区 久保恵嗣* 山梨地区 増山敬祐*、 埼玉地区 永田 真*

千葉地区 富岡玖夫*、 岩本逸夫、 岡本美孝、 河野陽一

東京多摩地区 森田 寛*、 塩原哲夫

東京城北地区 大田 健*、 久松建一

東京中央地区 佐野靖之*、 山口正雄

東京城東地区 佐野靖之*、 鈴木直仁

東京城西地区 溝口昌子*、 斎藤博久

東京城南地区 足立 満*、 坂本芳雄

神奈川地区 秋山一男*、 池澤善郎、 海老澤元宏、 栗原和幸

支部長 伊藤幸治 ほかに幹事会役員として眞野健次理事、西岡 清理事

2. トピックス

Collegium Internationale Allergologicum 27th symposium (第27回国際アレルギー会議シンポジウム) 報告

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター 先端技術開発研究部長

森 晶夫

Collegium Internationale Allergologicum (国際アレルギー会議) は、ヨーロッパ、北米、オセアニア、日本の主要なアレルギー診療・研究者250名から成る組織で、2年毎に開催され、日本からは毎回10数名が参加している。2000年には、宮本昭正先生を会長として箱根で開催された。最高水準の学術発表に加えて、リゾート地に参加者全員が缶詰状態になることで、丁々発止のディスカッションに重点が置かれ、さらに、ランチタイムその他のレクリエーションを通じて研究者間の親睦が図られているのが特徴である。今回は、5月1 - 6日カリブ海にあるオランダ領キュラソー島で開催された。

Carl Prausnitz Lecture (特別招待講演) と脈管新生

Carl Prausnitz Lecture として、フィンランドのK.アリタロによる招待講演「人体発生と疾患におけるリンパ管形成」では、氏が発見した血管内皮成長因子(VEGF) B、VEGF 受容体(R) 3を中心に、血管系の増生はVEGFR 1, 2によって担われるのに対して、リンパ管の増生はVEGF C/Dの作用が、VEGFR 3または2を介して行われることなど、数年来急速に進歩したリンパ管の脈管増生メカニズムについてレクチャーされた。今回の会長を務めるイタリアのG.マローネは、脈管増生は喘息のリモデリングにおいても特徴的に認められ、マスト細胞や好塩基球がAngiopoietin 1-4、VEGFR 1, 2, 3を発現し、血管、リンパ管のリモデリングに関与する可能性を発表した。

喘息発症の一次的原因は気管支上皮異常

喘息の発病においては従来、Th2免疫系亢進が一次的原因で、その結果、細胞浸潤、気道上皮細胞の脱落、粘膜下組織の肥厚などの形態異常、気道過敏性などが生じるとされて来た。英国のS.ホルゲートは、「喘息における気道上皮細胞間 "tight junction" (緊密接合) の傷害と気道

「**上皮の感受性**」の演題で、喘息の発症には気道上皮傷害が一次的原因で、Th2 免疫系亢進シフトはその結果として生ずるとの説を提唱した。気管支ファイバー下にブラッシングで得られた気道上皮細胞を空気 液体相で培養し、経上皮電気抵抗を計測したところ、喘息症例で有意に低下していた。EGF (上皮成長因子) KGF (ケラチノサイト成長因子) の添加で改善した。また、IL-13 の作用によって、気管支細胞間の接合にかかわる ZO-1、occludin などの物質の発現の低下という tight junction (緊密結合) の異常がもたらされていた。

遅発型喘息反応の本体

英国の B. ケイは、「**アレルギー反応組織におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) の発現**」の演題で、近年取り組んできた T 細胞依存性の遅発型喘息反応 (LAR) が、CGRP と VEGF、TARC 等の作用による血管拡張、漏出反応であると述べた。ネコアレルギーのペプチド減感作療法の臨床試験が数年前に実施されていたのだが、この時に使用されていた主要 T 細胞エпитープを含むペプチドの皮内注射、吸入に応じて、即時型喘息反応 (IAR) を欠く LAR が出現することを報告していた。気管支肺胞洗浄液中に好酸球、好中球などの炎症細胞浸潤や、ロイコトリエン、ヒスタミン、PAF などの既知のメディエータが検出されないことが謎であった。彼らは、ニューロペプチドの 1 種である CGRP による血管外漏出反応が役割を演じているのではないかと主張している。抗原誘発性の気流閉塞機序には即時型喘息反応 (IAR) と遅発型喘息反応 (LAR) が知られているが、吸入ステロイド、抗ロイコトリエン剤、長時間作用型気管支拡張剤 (LABA) に抵抗性の気流閉塞は、重症喘息の特徴である。重症喘息は非アトピー型喘息が多いことを考えると、IgE 非依存性の喘息反応機序の解明は、慢性重症喘息治療の新たな展開を生むものと期待される。

妊娠中の低栄養と子供の肺機能

「**アレルギー疾患における遺伝的および環境的因子**」のセッションでは、アトピーや喘息の遺伝子として既に 100 を優に超える遺伝子が報告されているものの、当初はこれでアレルギーが解決するがごとき期待もされたこともあったが、近年は著しくトーンダウンしている現状を打開する観点からの報告があった。注目を集めた発表としては、J. ホロウェイの「妊娠中の低栄養は子

供の肺における遺伝子とマイクロ RNA の持続的な異常をきたす」と題する演題で、妊娠中の低栄養は子供の肺機能低下をきたすにとどまらず、マイクロ RNA を介して epigenetic(後成的)な影響を遺伝子に与え、さらに次の世代の肺機能低下をきたすとの報告を行った。遺伝子が病気の発症に影響するだけではなく、非遺伝因子が遺伝子の発病に対する影響に影響するという斬新な知見である。

衛生仮説とアトピー遺伝子の新しい展開

幼少時にダイケアに通うとアレルギーの発症が予防されるとの知見は衛生仮説の重要な根拠の一つともなっているが、今回、A. カストビッチは、「**ダイケアがアレルギー感作、喘鳴に及ぼす影響は、TLR2 遺伝子多型のタイプによって正反対に異なる**」との演題で、Manchester Asthma and Allergy Study という 717 名の出生前からのコホート研究を立ち上げて検証したところ、TLR2 遺伝子の -16934 の遺伝子多型が AT あるいは TT の群では、ダイケアがアレルギー感作、気道過敏性に対し予防的に働くが、AA 群では、逆に増加させることを見出した。つまり、アレルギー感作・発症に対する予防的介入の効果が、遺伝子型によって 180 度異なるとのエビデンスがはじめて明らかにされた。アトピーや喘息遺伝子の解析結果がなぜ複数の研究間で一致しないのかは、こうした環境因子との複雑な関連のせいかもしれない。T アリルを有する子供にはダイケアを推奨できるが、AA の子供はむしろ逆で、家にいるほうが良いということにもなり、ハイリスク群に対する推奨行動についても、遺伝子型毎に慎重な対応が求められる点に注意を要する。

アレルギー関連分子・細胞の研究成果

疾患のメカニズムに関する研究としては、数多くの発表がなされたが、特に目新しいものとしては、J. ボイスが「**Leukotriene E₄ は peroxysome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) を活性化し、ヒトマスト細胞の prostaglandin D₂ 産生を誘導する**」との演題で、LTE₄ はこれまで不活性の代謝産物と考えられてきたが、ADP 受容体として知られる P₂Y₁₂ 受容体を介して PPAR γ を活性化し、引き続いて Cyclooxygenase 2 (COX2) の活性化、PGD₂ の産生、MIP-1 β 産生を起して、炎症を惹起するとの未発表データを発表した。佐賀大学の出原教授は「**pendrin は喘息、COPD に共通の粘液産生のメディエータである**」との演題で、IL-13 の作用で誘導される遺伝子

として pendrin を解析し、粘液産生の上流に位置する分子であることを報告した。R. スティーブンスは「マウスマスト細胞特異的プロテアーゼ mMCP 6 と mMCP 7 は、リウマチモデルに必須である」と題し、マスト細胞を欠くマウスでは *Klebsiella pneumoniae* の感染が致死的であるが、その理由として mMCP 6 あるいは mMCP 7 のいずれかが存在することが感染防御に重要なためであることを明らかにした。さらに、関節リウマチモデルを用いて、mMCP 6、mMCP 7 のダブルノックアウトマウスでは、関節炎が著しく軽減されており、これらのトリプシン様タンパク分解酵素の抑制剤が有望な治療薬となると述べた。従来、マスト細胞の役割は IgE 受容体を介した活性化に限定されていたが、TLR を介した感染防御が報告されたり、多彩な広がりを持つことが明らかになっている。理研の谷口教授は「IL-13 を産生し気道過敏性を誘導する IL-17RB+ NKT 細胞サブセットの同定」との演題で、ここ数年来喘息領域で話題になっている NKT 細胞に subset が存在し、IL-17 受容体の B subtype を発現する NKT 細胞は、IL-4、IL-13、CCL17 (TARC)、CCR22 (MDC) といった Th2 型サイトカイン、ケモカインを産生し、気道過敏性を惹起させることを報告した。

免疫抑制シグナルの解析

減感作療法のメカニズムの有力な考え方に、C. アクディスらが報告してきた抑制性 T 細胞 (Treg) による IL-10 産生がある。彼は「IL-10 と TGF- β による T 細胞の直接抑制機序」との演題で IL-10 の免疫抑制効果の解析を報告した。IL-10 受容体活性化に引き続いて、Tyk2 さらに SHP1 が活性化され、CD2、CD28、ICOS といった補助シグナル分子のリン酸化が抑制されることを見出した。その結果として、T 細胞受容体を介する活性化シグナルが約 100 倍弱くなることになり、T 細胞活性化が抑制された。一方で、もう一つの抑制系である TGF- β 1 は、RUNX1, 3 を誘導し、これらが Fox P3 遺伝子上流に結合して転写誘導することを見出した。

マストサイトーシスにみられる特発性アナフィラキシーの機序

D. メトカーフは、「マストサイトーシスにおける特発性アナフィラキシーには、D816V kit 変異による過剰活性化シグナルが関与する」で、マストサイトーシスが高率に伴うアナフィラキシー反応では、この疾患に特徴的に認められる c-kit の変異により PI-3 kinase のリン酸化が亢進し、ヒスタミン遊離その他の活性化が亢進するためであると述べた。

紙面の都合から割愛するが、会期中極めて革新的な未発表データ（この学会での発表は未発表データに限るのが原則とされる）が出され、そのたびにホットなディスカッションでさらに盛り上がるというのが常であるが、今回も例外でなく、実に多くの未発表データで楽しませてもらった5日間となった。次回は2年後にイタリアはナポリ沖の Ischia で開催される。

3. 財団法人日本アレルギー協会共催学会・講習会

（山梨、長野県を含む関東地区 2008年7~12月）

会名	会期	会場	担当施設・連絡先	会長・TEL
第39回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会	7月18日(金) ~19日(土)	東京大学医学部鉄門 記念講堂(大学構内)	東京芸術大学保健管理センタ ー 東京都台東区上野公園 12-8	須甲松信 050-5525-2457
第48回臨床呼吸機能講習会	8月26日 (火)~29日 (金)	軽井沢プリンスホテル ウエスト	(社)日本呼吸器学会 文京区本郷3-28-8日内会館7 階 03-5805-3553	久保恵嗣 信州大学医学部 第一内科
第58回日本アレルギー学会秋季学術大 会	11月27日 (木)~29日 (土)	東京国際フォーラム	帝京大学医学部内科 東京都板橋区加賀2-11-1 TEL:03-3964-1211(内1583)	大田 健
第45回日本小児アレルギー学会	12月13日 (土)~ 14日(日)	パシフィコ横浜	国立成育医療センター総合診 療部(事務局長 赤澤晃) 東京都世田谷区大蔵2-10-1	斎藤博久 03-3416-0181

4. 患者団体講演会、集会 (山梨、長野県を含む関東地区 2008年7~12月)

会員以外の方でも自由に参加できます

日時	会名	会場	主催団体、連絡先
10月25日(土) 12:30~16:30(予定)	秋の講演会 (テーマ予定:小児ぜんそく と食物アレルギー、成人ぜん そく、アトピー性皮膚炎)	神奈川県障害者職業能力開発校 小田急線小田急相模原駅下車徒 歩15分	国立病院機構相模原病院 アレ ルギーの会 (事前申込:不要) http://allergy-net.web.infoseek.co.jp/kanja/
11月16日(日) 13:00~18:00	専門家と熟練患者(EP)が答 える大相談会	港区赤坂コミュニティーぶらざ 内 赤坂区民センターホール	NPO 法人環境汚染等から呼吸器 病患者を守る会(通称:エパレ ク)事務局 (事前申込:必要) http://eparec.com/ E-mail: eparec@nifty.com TEL 03-5411-4017

11月頃(予定)	(仮)講演会とQ&A	東医健保会館(東京都新宿区) JR信濃町駅下車徒歩5分	NPO 法人日本アレルギー友の会 TEL 03-3634-0865 (毎週火・土曜日 11:00~16:00) FAX 03-3634-0850 E-mail:j-allergy@nifty.com http://www.allergy.gr.jp/
毎月第2土曜日 13:00~17:00 (月によって変更の場合がありますので、参加希望の方は事務局までご連絡ください)	ぜん息学習会	港区高輪コミュニティーぶらざ 内3階 高輪区民センター	NPO 法人環境汚染等から呼吸器病患者を守る会(通称:エパレク)事務局 (事前申込:必要) http://eparec.com/ E-mail: eparec@nifty.com TEL 03-5411-4017
毎月第3土曜日(祝日を除く) 13:00~15:00	患者交流会(ぜんそく・アトピー性皮膚炎) 当会ベテラン患者相談員が相談に応じます。	NPO 法人日本アレルギー友の会 事務所(都営新宿線・半蔵門線住吉駅 JR 錦糸町駅より都バス「住吉駅前」下車徒歩3分)	NPO 法人日本アレルギー友の会 TEL 03-3634-0865 (毎週火・土曜日 11:00~16:00) FAX 03-3634-0850 E-mail:j-allergy@nifty.com http://www.allergy.gr.jp/ 要予約
毎月第4火曜日(祝日も開催) 10:00~12:30	アレルギー相談・患者交流会 「ちょっと chat の会」 どなたでもお気軽に。出入り自由です。	神奈川県民センター 15階セルフヘルプ相談室1 (横浜駅西口徒歩5分 横浜市鶴屋町2-24-2) TEL045-312-1121(内 3501) FAX 相談 045-312-6307 (事前申込:不要)	NPO 法人アレルギーを考える母の会 FAX 045-362-3106 (http://allergy.hahanokai.jp/) ホームページ開設準備中
毎月1回・不定期 (HPでお知らせします) 9:30~11:30	しゃべり場/自由が丘: 入退場は自由。初歩的質問、大歓迎です。	目黒区緑ヶ丘文化会館第2研修室(変更あり)	NPO 法人アレルギー児を支える全国ネット「アラジーポット」 http://www.allergypot.net TEL090-4728-5421 (事前申込:不要)

5. 社団法人日本アレルギー学会専門医制度における認定学会・講習会・研究会（* 関連学会）

（山梨、長野県を含む関東地区 2008年7月~12月、一部7頁と重複）

以下は社団法人日本アレルギー学会の許可を得て、同誌「アレルギー」2007年12月号(56巻12号1525-1537頁、会報「専門医制度情報 社団法人日本アレルギー学会専門医制度における認定学会・講習会・研究会開催予定(2008年・国内)より山梨、長野県を含む関東地区7-12月分を抜粋して転載した。なお、一部の項目について、最新情報により追加・修正をおこなった(赤字)。

会名	会期	会場	担当施設・連絡先	会長・TEL
第61回臨床アレルギー研究会(関東)	7月5日(土) 13:00~17:30	富国生命ビル (東京)	神奈川県こども医療センター アレルギー科 横浜市南区六ツ川2-138-4	栗原和幸 045-711-2351 (代表)
*第29回日本炎症・再生医学会	7月9日(水)~ 10日(木)	都市センターホ テル(東京)	聖マリアンナ医科大学難病治療 研究センター 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1	西岡久寿樹 044-977-8111(内線400)
第28回臨床アレルギー懇話会	7月10日 (木) 18:30~20:00	東京慈恵会医科 大学 大学1号館 5階講堂	東京慈恵会医科大学小児科 東京都港区西新橋3-19-18	勝沼俊雄 03-3433-1111 (内線3321)
第15回城東地区小児アレルギー懇話会	7月12日 (土) 17:00~18:30	浅草ビューホテ ル 3F「祥雲の 間」	同愛記念病院小児科 東京都墨田区横網2-1-11	向山徳子 03-3625-6381
*第39回日本職業・環境アレルギー学 会総会・学術大会	7月18日(金) ~19日(土)	東京大学医学部 鉄門記念講堂(大 学構内)	東京芸術大学保健管理センター 東京都台東区上野公園12-8	須甲松信 050-5525-2457
第13回日本ラテックスアレルギー研究 会(ラテックスアレルギー・OAS フォ ーラム2008)	7月27日 (日) 9:00~16:00 (予定)	長野県こども病 院2階南会議室	(事務局) 国立成育医療センター 東京都世田谷区大蔵2-10-1 TEL:03-3416-0181 長野県こども病院 長野県安曇野市豊科3100	宮坂勝之 0263-73-6700
第34回日本アレルギー学会専門医教育 セミナー	8月31日(日)	総評会館(東京)	日本アレルギー学会事務所 東京都文京区本郷1-35-26 石水ビル7F	03-3816-0280
第53回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話 会	9月7日(日) 14:00~17:00	日本教育会館 (東京)	聖路加国際病院耳鼻咽喉科 東京都中央区明石町9-1	今井透 03-3541-5151
第14回城東ブロックアレルギー懇話会	9月 19:00~21:00	東武ホテルレバ ント東京 4F 「錦の間」	宮本クリニック(宮本康文) 東京都江東区東陽4-6-1 三共商会ビル6F 1号室 TEL:03-5633-7065	馬場実

第 32 回埼玉県喘息・アレルギー研究会	9月	(未定)	(未定)	(未定)
第 27 回信州免疫アレルギー懇話会	10月10日 (金) 17:30~20:00	信州大学医学部 附属病院東病棟 9F 会議室	信州大学医学部保健学科生体情 報検査学講座 長野県松本市旭 3-1-1	(代表世話人) 高 昌星 0263-37-3431 (内線 3566)
第 26 回呼吸器・免疫シンポジウム	10月11日 (土)	都内	昭和大学呼吸器・アレルギー内科 東京都品川区旗の台 1-5-8 **	足立 満 03-3784-8661
*第 36 回日本臨床免疫学会総会	10月17日 (金)~18日 (土)	京王プラザホテル(東京)	東京医科歯科大学大学院膠原病・ リウマチ内科学 東京都文京区湯島 1-5-45	宮坂信之 03-5803-4773
第 16 回臨床喘息研究会	10月18日 (土) 15:00~18:00	東京(未定)	(事務局) 京都大学医学部呼吸器内科 (事務局長 新実彰男) 京都府京都市左京区聖護院川原 町 53 TEL:075-751-3830 東京慈恵会医科大学小児科 東京都港区西新橋 3-19-18	勝沼俊雄
第 17 回日本眼科アレルギー研究会	10月23日 (木)~26日 の内1日	東京国際フォー ラム	くまがい眼科 山口県宇部市東岐波花園 2129-1	熊谷直樹 0836-58-6006
*第 62 回日本臨床眼科学会	10月23日 (木)~26日 (日)	東京国際フォー ラム	杏林大学医学部眼内科 東京都三鷹市新川 6-20-2	樋田哲夫 0422-47-5511
第 10 回小児吸入療法フォーラム	10月25日 (土) 16:00~19:00	東京ガーデンパ レス	国際医療福祉大学附属三田病院 小児科 東京都港区三田 1-4-3	(代表) 増田 敬 03-3451-8121
第 11 回埼玉小児アレルギー研究会	10月30日 (木)	パレスホテル大 宮	済生会川口総合医療センター 埼玉県川口市西川口 5-11-5	(当番世話人) 大山昇一 048-253-1551
*第 58 回日本アレルギー学会秋季学術 大会	11月27日 (木)~29日 (土)	東京国際フォー ラム	帝京大学医学部内科 東京都板橋区加賀 2-11-1 TEL:03-3964-1211 (内 1583)	大田 健
第 10 回東京ロイコトリエン研究会	11月頃(土) 16:00~18:00	(未定)	新橋アレルギー・リウマチクリニ ック 東京都港区新橋 2-16-1 ニュー新橋ビル 318	宮本昭正 03-3591-5464
第 29 回臨床アレルギー懇話会	11月(未定)	東京慈恵会医科 大学講堂	東京慈恵会医科大学小児科 東京都港区西新橋 3-19-18	勝沼俊雄 03-3433-1111 (内 3321)
第 16 回ニューロペプチド研究会	12月12日 (金) (予定)	横浜市	高崎健康福祉大学薬学部薬学科 免疫・アレルギー学研究室 群馬県高崎市中大類町 60	徳山研一 027-352-1180
*第 45 回日本小児アレルギー学会	12月13日 (土) 14日(日)	パシフィコ横浜	国立成育医療センター総合診療 部(事務局長 赤澤晃) 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	斎藤博久 03-3416-0181

第 12 回アレルギー・気道上皮細胞研究会	12 月 6 日 (土)	シェーンバッハ サポー (東京)	帝京大学溝口病院第四内科 (大林王司) 川崎市高津区溝口 3 - 8 - 3 TEL : 044-844-3205	曾根三郎 徳島大学ヘル スバイオサイ エンス研究部 呼吸器・膠原病 分野 088-633-7127
第 62 回臨床アレルギー研究会 (関東)	(未定)	未定	未定	未定