

小児気管支喘息の難治化の病態・機序の解明と難治化の予防・治療法の開発に関する研究

分担研究者 赤坂 徹 国立療養所盛岡病院 臨床研究部長

研究要旨

小児気管支喘息の難治化の病態・機序を明らかにするため、小児アレルギー専門医に難治性喘息の定義を調査した。通常の治療として気管支拡張薬、経口及び吸入抗アレルギー薬、吸入ステロイド薬を組合せ、経口でプレドニゾン換算量として1日量5mgあるいは隔日で10mg以上、ベクロメタゾン $400\mu\text{g}$ 以上としており、その頻度は0.1~20%であった。1年間に3回以上の反復入院症例を検討すると、悪化要因で感染症合併、抗原の大量暴露が多かった。単回入院例に比べてアレルギー疾患の家族歴と既往歴(合併症)が多く、発症及び増悪した年齢が早期に移行する傾向が認められた。

A 研究目的

小児気管支喘息(喘息と略)の難治化の病態・機序を明らかにするために、現在における難治性喘息の定義を調査する。その結果に基づいて、反復入院症例を検討し、難治化の要因を解明して予防と治療法の開発を図る。

B 研究方法

以下の調査は喘息児及び保護者を対象としたものではないが、倫理面への配慮して実施された。

1) 小児難治性喘息の定義と難治化要因

小児アレルギー専門医として、日本小児アレルギー学会の監事、理事、評議員を対象に調査用紙を配布し、難治性喘息の定義と難治化の要因を乳幼児期、学童期、思春期、青年期に分けて検討した。

2) 難治性喘息の実態調査

協力が可能な国立療養所の小児科医を対象として、1年間に3回以上喘息発作の治療のため入院した症例に関する質問紙に記載してもらい難治化要因を検討した。

C 研究結果

1) 小児難治性喘息の定義と難治化要因

小児アレルギー専門医79名のうち61名(回収率77.2%)から郵送で回収された。

①難治性喘息の定義

難治性喘息の定義にある通常の治療として、テオフィリンが100%、経口抗アレルギー薬が90.2%、吸入抗アレルギー薬(DSCG)が67.7%、吸入ステロイド薬が78.7%、隔日の経口ステロイドが4.9%に用いられていた。治療薬の組み合わせでは、気管支拡張薬、経口及び吸入抗アレルギー薬、吸入ステロイド薬の4者が65.5%と最も多く、前3者が18.0%、隔日の経口ステロイド薬を含めた者は4.9%であった。

吸入ステロイド薬の量は $632\pm 289\mu\text{g}/\text{日}$ 、フルチカゾン $346\pm 165\mu\text{g}/\text{日}$ 、経口プレドニンは $8.5\pm 5.0\text{mg}/\text{日}$ を難治化の基準としていた。薬物療法以外では、環境改善を95.1%、鍛錬療法を67.2%、減感作療法を41.0%、心理療法を34.4%に含め、効果がなければ難治性喘息と判定した。このような定義で、その頻度は0.1~20%であった。

②難治化の要因

難治化に喘息発作が持つ要因として、大発作の反復では青年期に多く、抗原への大量暴露が加わると、学童期と思春期に多く、感染が加わると乳幼児期に、気胸などの合併症が加わると年齢層に差が見られなくなった。治療薬については、やる気がないとする比率が乳幼児期に高く、無理解を加えると青年期がかなり高くなり、学業不振を加えると学童期と思春期が高くなっていった。保護者については、無理解では差がなく、世話をしないを加えると学童期と思春期が高くなっていった。心理・社会的要因については、心理的ストレスや家族関係では低く、学校での人間関係を含めると、学童期、思春期、青年期で高くなっていった。

2) 難治性喘息の実態調査

4つの国立療養所における小児科医から、1年間に3回以上の入院を必要とした乳幼児は22名(男17、女5)報告された。調査時年齢は 5.8 ± 3.5 歳、発症年齢は 1.5 ± 1.1 歳、発作悪化の年齢は 3.7 ± 3.3 歳であった。難治化要因が推定できた15名のうち、感染症合併は9名、抗原の大量暴露は3名であった。単回入院例に比べてアレルギー疾患の家族歴と既往歴(合併症)が多く、発症及び増悪した年齢が早期に移行する傾向が認められた。

D 考察

難治性喘息の定義は 1993 年に松井が日本アレルギー学会専門医の小児科医を対象とした調査から、「最近 1 年間でステロイドを使用せざるを得なかった月において、経口でプレドニゾン換算量 1 日 5 mg、あるいは隔日で 10 mg 以上、ベクロメタゾンは 400 μ g 以上、静注では発作の度毎に必要である」とした。通常の治療とは、その時代の治療内容を反映することから、比較的新しいステロイド薬フルチカゾンを検討に加え、薬物療法以外の治療を含めて新たな定義を提案した。喘息が難治化する要因を年齢層別に検討し、特に反復入院が始まる乳幼児期には感染症を合併した症例が多いことから、早期に総合的な治療を導入する必要性が示唆された。

E 結論

小児期に発症した喘息が難治化するのを予防するためには、発症早期に合併しやすい感染への対策と環境改善を含めた総合的な医療システムを構築する必要がある。

F. 次年度の研究計画

国立病院・療養所のネットワークを活用して、治療が困難な症例（難治性喘息）を集め、一定の基準で難治化度を数値化する。これを用いて同一症例の変動や地域間の比較を試みる。すでに各地で実施されている ATS-DLD 日本版改訂版による疫学調査から、難治例の抽出を試みる。気道過敏性検査やサイトカインの測定などにより個々の症例の難治度を判定する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 増田敬、小原理枝子、赤坂徹、和田博泰、岩崎栄作、向山徳子、馬場実、佐野靖之：小児科から内科に転科となった難治気管支喘息患者の臨床経過、気管支喘息対策協議会、第 7 回記録集、気管支喘息対策協議会、2000 年 1 月、19～22 頁

2) 赤坂徹：社会生活で理解を得られないために増悪する例とその克服法（小児）、Clinical Case - Oriented 症例に学ぶ気管支喘息治療、専門医のみるポイント 61+ α 、メジカルビュー社、62～63 頁

3) 赤坂徹、増田敬、小原理枝子、和田博泰：思春期喘息に移行しやすい小児喘息のタイプとその対策、Progress in Medicine 20 : 1939～1942、2000

2. 学会発表

1) 赤坂 徹：難治性喘息の診断と治療、第 17 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、平成 12 年 5 月 25 日（盛岡市）

研究協力者

増田敬（国立療養所盛岡病院 アレルギー科医長）

和田博泰（国立療養所盛岡病院 副院長）

黒沼忠由樹（国立療養所岩木病院 小児科医長）

白崎和也（国立療養所秋田病院 小児科医長）

好酸球性炎症成立機序の解明に関する研究
 : 三次元培養気道上皮を用いた好酸球浸潤の新しい実験モデル作成

分担研究者 藤澤隆夫

国立療養所三重病院アレルギー科医長

研究要旨

難治化した気管支喘息の病理組織学的特徴は気道粘膜への著しい好酸球浸潤であり、好酸球浸潤の制御は難治性喘息の治療に直結する。本研究では好酸球の浸潤機構とその制御法を解明するために、細胞間相互作用を解析し得る *in vitro* の浸潤モデルを確立した。このモデルはコラーゲンゲル上に気道上皮を培養し、この2層を好酸球が通過するものである。このモデルでは細胞遊走の方向性、細胞の極性などを生態環境に類似させて、ケモカイン、ケモカインレセプター、細胞外基質蛋白など多くの因子の好酸球浸潤への関与を明らかにすることができた。難治性喘息の病態解明、治療法の開発に有用なモデルであると考えられる。

A. 研究目的

難治化した気管支喘息の病理組織学的特徴は気道粘膜への著しい好酸球浸潤であり、好酸球浸潤の制御は難治性喘息の治療に直結する。好酸球の浸潤機構とその制御法を解明するためには、細胞間相互作用を解析し得る *in vitro* の浸潤モデルが必要とされるが。これまでに用いられた実験モデルでは解析可能な因子が限られるとともに細胞間または分子間相互作用の解析も不十分であった。そこで、我々は細胞外基質蛋白、気道上皮細胞、好酸球を組み合わせた新しい実験モデルを確立して、好酸球浸潤に関わる多様な因子の相互作用を解析することをめざした。

B. 研究方法

ラット尻尾から採取したコラーゲン線維を希塩酸にて抽出して I 型コラーゲン溶液を作成した。その後、溶液を中和することによりゲル化、Polystyrene 製の Culture Insert である Netwell (Pore size:74 μ m)内にゲル層 (0.5mm) を形成させた。その上にヒト気道上皮細胞 BEAS-2B を添加、confluent まで培養した。この際、上皮細胞はゲル層から栄養し、apical 側を空気に接触させて、細胞の極性を保つこととした (図 1)。好酸球浸潤がゲル層側から上皮層側に起こるようにするため、次に Netwell に培養液を満たして栓をして上下反転、リングキャップをつけて、ゲル層と上皮細胞を境界とする上室 (ゲル側) および下室 (上皮側) を形成した。その後、上室にサイトカイン (TNF, IL-4) を加えて、細胞を 48 時間刺激、上室

に分離好酸球を添加して、90 分後に下室に遊走した好酸球数を算定した。さらにコラーゲンゲルと上皮細胞に対して、好酸球の顆粒蛋白を特異的に検出するために EG2 抗体による免疫染色、上皮細胞の産生する糖蛋白検出のために Periodic acid methenamine-silver (PAM) 染色, IV 型コラーゲン免疫染色も行った。

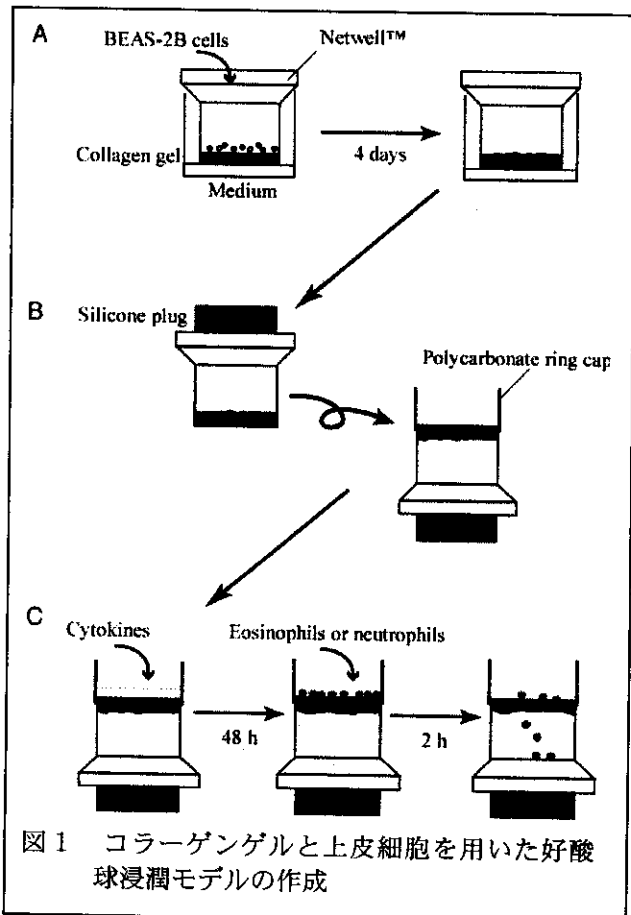


図1 コラーゲンゲルと上皮細胞を用いた好酸球浸潤モデルの作成

A. 研究結果

通常のメンブレンフィルターを介して好酸球の遊走を起こす (図 2 A) eotaxin, RANTES を下室に添加しても、コラーゲンゲルのみの系では好酸球の遊走はみられなかった (図 2 B)。しかし、ゲル上に上皮細胞を培養した系では好酸球の遊走が観察され、上皮細胞をサイトカイン (TNF・IL-4) で刺激すると遊走が増強された (図 2 C)。コラーゲンゲルの中を好酸球が遊走していることは EG2 免疫染色によっても確認された。

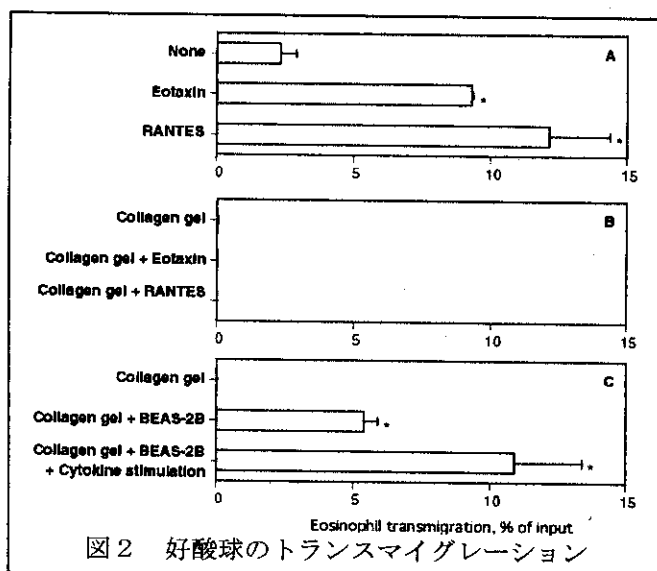


図 2 好酸球のトランスマイグレーション

次に、好酸球遊走に関わる因子を明らかにするため、まず CCR3 リガンドの関与を検討した (図 3)。この遊走は、下室のメディウムの入れ替え、Eotaxin, RANTES の上室への添加で抑制されるとともに、好酸球の CCR3 抗体処理により抑制されることから、上皮細胞から下室方向に産生遊離された Eotaxin, RANTES などのケモカイン (CCR3 リガンド) が、好酸球の遊走を引き起こしていると考えられた。

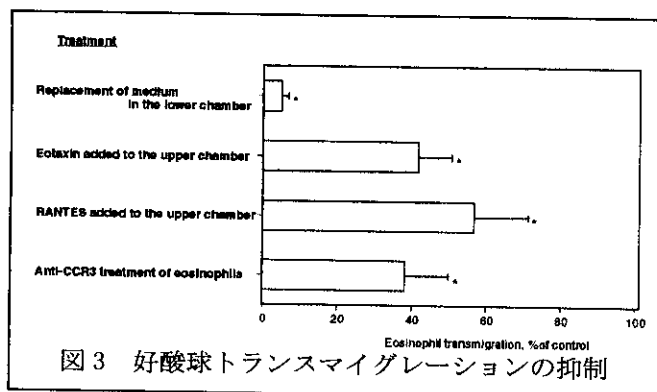


図 3 好酸球トランスマイグレーションの抑制

さらに、上皮細胞の培養後、PAM 法にてコラーゲンゲルを染色したところ、コラーゲンゲル単独ではわずかな染色が認められたのみであったのに対して、上皮を培養したコラーゲンゲルは PAM 教養性となった (図 4)。この染色は細網繊維など糖蛋白を含む細胞外基質物質を検出することから、上皮細胞が何らかの細胞外基質蛋白を産生していることが示唆された。さらに IV 型コラーゲンの免疫染色を行ったところ、上皮下に強い染色が認められ (図 5)、上皮細胞が産生する蛋白のひとつに IV 型コラーゲンを産生していることも免疫染色により観察した。

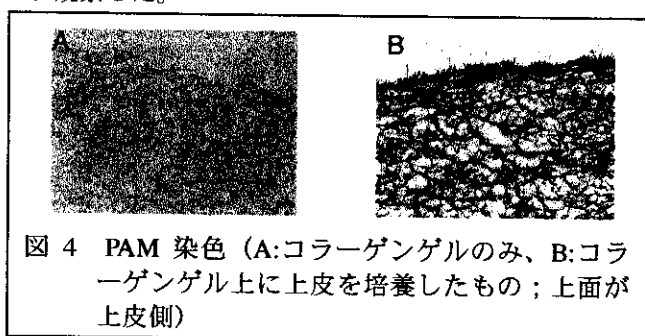


図 4 PAM 染色 (A:コラーゲンゲルのみ、B:コラーゲンゲル上に上皮を培養したもの; 上面が上皮側)

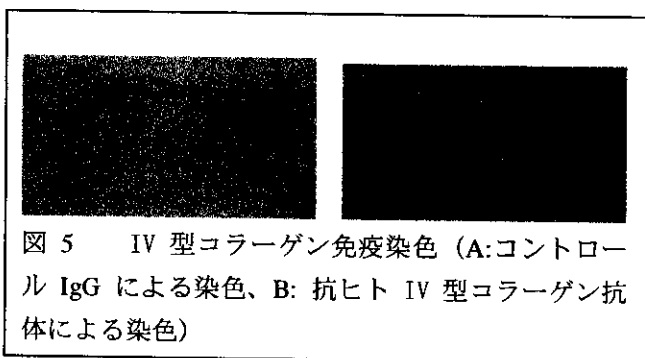


図 5 IV 型コラーゲン免疫染色 (A:コントロール IgG による染色、B: 抗ヒト IV 型コラーゲン抗体による染色)

A. 考察

本研究では、気道組織を構築する細胞外基質、気道上皮細胞を模するものとして、コラーゲンゲル、気道上皮細胞株を組み合わせる三次元培養系を確立、これに炎症性サイトカインと好酸球を加えることにより、好酸球性気道炎症の実験モデルを作成した。このモデルでは上皮細胞の極性、好酸球浸潤の方向性も実際の気道組織に一致させることによって、喘息における気道炎症に類似した好酸球浸潤を実験室内で観察する事が可能となった。今回の結果では上皮細胞による遊走因子とくに CCR3 リガンドの産生と好酸球遊走の誘発、さら

に上皮細胞による細胞外基質蛋白産生などが観察された。このモデルを用いることにより、病態の解析や治療薬の開発など今後新たな研究の進展が期待できる。

E. 結論

コラーゲンゲル上に気道上皮を培養して、三次元の好酸球遊走モデルを確立した。病態解析・治療法開発のために有用なモデルとなると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

1. Fujisawa, T., Y. Kato, H. Nagase, J. Atsuta, A. Terada, K. Iguchi, H. Kamiya, Y. Morita, M. Kitaura, H. Kawasaki, O. Yoshie, and K. Hirai. 2000. Chemokines induce eosinophil degranulation through CCR-3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106:507-13.
2. Fujisawa, T., Y. Kato, J. Atsuta, A. Terada, K. Iguchi, H. Kamiya, H. Yamada, T. Nakajima, M. Miyamasu, and K. Hirai. 2000. Chemokine production by the BEAS-2B human bronchial epithelial cells: differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by TH2- and TH1-derived cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:126-33.
3. Nagase, H., M. Miyamasu, M. Yamaguchi, T. Fujisawa, K. Ohta, K. Yamamoto, Y. Morita, and K. Hirai. 2000. Expression of CXCR4 in eosinophils: functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J. Immunol.* 164:5935-43.
4. Sekiya, T., M. Miyamasu, M. Imanishi, H. Yamada, T. Nakajima, M. Yamaguchi, T. Fujisawa, R. Pawankar, Y. Sano, K. Ohta, A. Ishii, Y. Morita, K. Yamamoto, K. Matsushima, O. Yoshie, and K. Hirai. 2000. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.* 165:2205-13.
5. 藤澤隆夫. 2000. ケモカインと好酸球. 医療 54:73-78.

2. 学会発表

1. 藤澤隆夫、加藤佳子、井口光正、寺田明彦、熱田純：三次元培養気道上皮細胞と好酸球の相互作用：新しいモデルの作成. 第50回日本アレルギー学会総会 アレルギー2000;49:963
2. Takao Fujisawa, Yoshiko Kato, Akihiko Terada, Jun Atsuta, Hajime Katsumata, Kosei Iguchi, Hitoshi Kamiya 2000. *J Allergy Clin Immunol* 107:s31. (57th Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)

研究協力者

義江 修 (近畿大学細菌学)
加藤佳子 (三重大学精神科)

気管支喘息の難治化の病態・機序の解明と難治化の予防・治療法の開発に関する研究 —喘息に関連する遺伝子多型の解析—

分担研究者：大田 健 (帝京大学医学部内科教授)

研究の要旨

小児喘息の70%が成人へ成長する段階で寛解するという現象に注目して、遺伝子多型を検討した。FcεRI鎖遺伝子、トロンボキサン合成酵素の遺伝子多型については、非寛解例で正常と比較して特異な多型が存在するのに対し、寛解例では正常と同等の多型を示す傾向を認めた。寛解を予測する因子となりえる可能性が考えられた。また、ムスカリンのM2受容体についても点変異を検出し、寛解例で頻度が少ない傾向があり現在検討を進めている。

研究協力者：森田 寛 (東京大学医学部附属病院呼吸器内科助教授)、平井浩一 (東京大学医学部大学院医学系研究科生体防御機能学客員助教授)、羅智靖 (順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター助教授)、太田康男 (東京大学医学部附属病院感染内科助手)、山下直美 (帝京大学医学部内科助教授)、上原誉志夫 (東京大学保健管理センター助教授)、石井 彰 (東京大学医学部附属病院呼吸器内科助手)、土屋尚之 (東京大学医学部大学院医学系研究科人類遺伝学助教授)、越野 健 (東京大学医学部附属病院呼吸器内科助手)、山本寿子 (帝京大学医学部内科研究生)、中島幹夫 (帝京大学医学部内科助手)

A. 目的

気管支喘息の難治化および寛解を規定する遺伝子多型を解析し、根本的治療につながる標的とその制御法を確立することを最終的な目標とした。そのため、喘息は基本病態の3つの要素、アレルギー反応、気道炎症、気道過敏性から構成されると考え、それぞれの事象において現時点で重要な項目を検討することとした。アレルギー反応の面ではFcεRI鎖遺伝子の多型、気道炎症の側面ではトロンボキサン合成酵素遺伝子の多型、ケモカイン受容体として好酸球のCCR3およびTh2細胞のCCR4各遺伝子の多型、アレルギー性炎症で重要なサイトカインであるエオタキシンの産生、気道過敏性の面からムスカリンお

よびヒスタミン受容体の多型を検討することとした。

B. 方法

1. 成人喘息症例、2. 成人の小児喘息寛解症例
3. 小児喘息症例 4. 成人難治性喘息症例 5. 健康人 を対象にEDTA採血し、単核球分画よりDNAを採取した。同時に各群の患者について発作歴を聴取した。背景として、総IgE、IgE/RAST (吸入系：ハウスダスト、ダニ、スギ、ブタクサ、ネコ毛)、好酸球数を検討した。ムスカリンのM2、ヒスタミンのH1遺伝子の全長を4~6個に分割し、適切なプライマーを設定した。PCR法をもちいて増幅し、ダイレクトシーケンス法で解析した。PCR-SSCP法でFcεRI鎖のエキソン1-7の遺伝子多型を解析した。トロンボキサンA2合成酵素 (TXAS) の多型性については、TXAS遺伝子の存在する遺伝子の近傍に存在するD7S684遺伝子をマーカーにした遺伝子解析を行なった。

C. 結果 および考察

FcεRI鎖遺伝子は237の野生型はGluであるがGlyに変異しているタイプが存在し、その多型の頻度が喘息症例では高く、寛解例では正常人と同等に頻度であった (表1)。したがって、鎖の多型頻度から、寛解例ではFcεRI鎖が機能的にも健康者に近く、非寛解例では健康者と異なり機能的に亢進する方向に変

異している可能性が示唆される。トロンボキサンA2合成酵素 (TXAS) の多型性については、D7S684遺伝子をマーカーにした遺伝子解析を行い、CA repeatsの異なった6種類のホモ多型(CA18, 19, 22, 23, 24, 25)を認め、非寛解例ではCA24ホモ多型が多く寛解例では少なかった(図1)。トロンボキサンA2は、喘息に関与する重要な炎症性メディエーターの1つといわれているが、TXASの多型が喘息の発症さらには継続と関連する可能性が示された。難治性喘息についても、FcεRI遺伝子およびトロンボキサンA2合成酵素 (TXAS) の多型を検討中である。気道過敏性のネガティブフィードバックに関与しているM2受容体については1050番目に塩基がAからGに置換されているSNIPが同定できた。全長のダイレクトシーケンスで他に変異部位は認められなかった。各群での多型の頻度は寛解例で少ない傾向を認め現在検討中である (表2)。

F. 結論

喘息の寛解と非寛解症例で頻度が異なる多型が同定されており、今後この変異が喘息の寛解および難治化と関連しているか、予知のマーカーとなり得るかさらに症例を増やし検討を進めている。また、この多型が機能の面にどのように関与しているか解析を進めている。

G. 業績

1. Yamashita N, Sekine K, Miyasaka T, Kawashima R, Nakajima Y, Nakano J, et al. Platelet-derived growth factor is involved in the augmentation of airway responsiveness through remodeling of airways in diesel exhaust particulate-treated mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:135-41.
2. Yamashita N, Tajima M, Nakano J, Arioka H, Arai H, Miyasaka T, et al. Induction of apoptosis in bronchial eosinophils: beneficial or harmful? *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122 Suppl 1:40-3.
3. Yamashita N, Koizumi H, Murata M, Mano K, Ohta K. Nuclear factor kappa B mediates interleukin-8 production in eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120:230-6.
4. Takai T, Okumura K, Ra C, Yokota T, Okumura Y. Expression of Humanized Fab Fragments That Recognize the IgE-Binding Domain of Human FcεpsilonR1alpha in COS and CHO Cells. *J Biochem (Tokyo)* 2001; 129:5-12.
5. Takai T, Yuuki T, Iwamoto-Yasue N, Okumura K, Ra C. Epitope analysis and primary structures of variable regions of anti-human FcεpsilonRI monoclonal antibodies, and expression of the chimeric antibodies fused with human constant regions. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64:1856-67.
6. Takai T, Yuuki T, Ra C. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human peripheral blood basophils by humanized Fab fragments that recognize the membrane proximal domain of the human FcεpsilonRI alpha-chain. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:308-18.
7. Takahashi K, Yuuki T, Takai T, Ra C, Okumura K, Yokota T, et al. Production of humanized Fab fragment against human high affinity IgE receptor in *Pichia pastoris*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64:2138-44.
8. Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, Yamada H, Nakajima T, Yamaguchi M, et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation- regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2000; 165:2205-13.
9. Ra CS, Lui CC, Liang CL, Chen HJ, Kuo YL, Chen WF. Superior sagittal sinus thrombosis induced by thyrotoxicosis. Case report. *J Neurosurg* 2001; 94:130-2.
10. Nakao A, Milke S, Hatano M, Okumura K, Tokuhisa T, Ra C, et al. Blockade of transforming growth factor beta/Smad signaling in T cells by overexpression of Smad7 enhances antigen-induced airway inflammation and airway reactivity. *J Exp Med* 2000; 192:151-8.
11. Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, Fujisawa T, Ohta K, Yamamoto K, et al. Expression of CXCR4 in eosinophils: functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J Immunol* 2000; 164:5935-43.
12. Nagase H, Yamaguchi M, Jibiki S, Yamada H, Ohta K, Kawasaki H, et al. A rapid and simple photometric assay for quantification of eosinophil chemotaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122 Suppl 1:10-4.
13. Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, Kawasaki H, Ohta K, Yamamoto K, et al. Glucocorticoids preferentially upregulate

functional CXCR4 expression in eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1132-9.

14. Kanamaru Y, Nakao A, Mamura M, Suzuki Y, Shirato I, Okumura K, et al. Blockade of TGF-beta Signaling in T Cells Prevents the Development of Experimental Glomerulonephritis. *J Immunol* 2001; 166:2818-23.

15. Iida M, Matsumoto K, Tomita H, Nakajima T, Akasawa A, Ohtani NY, et al. Selective down-regulation of high-affinity IgE receptor (FcepsilonRI) alpha-chain messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived versus adult peripheral blood-derived cultured human mast cells. *Blood* 2001; 97:1016-22.

16. Honda Z, Suzuki T, Kono H, Okada M, Yamamoto T, Ra C, et al. Sequential requirements of the N-terminal palmitoylation site and SH2 domain of Src family kinases in the initiation and progression of FcepsilonRI signaling. *Mol Cell Biol* 2000; 20:1759-71.

17. Furumoto Y, Hiraoka S, Kawamoto K, Masaki S, Kitamura T, Okumura K, et al. Polymorphisms in FcepsilonRI beta chain do not affect IgE-mediated mast cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273:765-71.

18. Fujisawa T, Kato Y, Atsuta J, Terada A, Iguchi K, Kamiya H, et al. Chemokine production by the BEAS-2B human bronchial epithelial cells: differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by TH2- and TH1- derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:126-33.

19. Fujisawa T, Kato Y, Nagase H, Atsuta J, Terada A, Iguchi K, et al. Chemokines induce eosinophil degranulation through CCR-3. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:507-13.

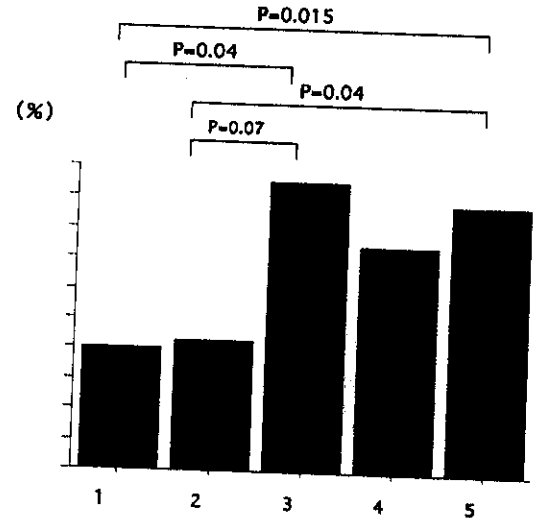
20. Asai K, Fujimoto K, Harazaki M, Kusunoki T, Korematsu S, Ide C, et al. Distinct aggregation of beta- and gamma-chains of the high-affinity IgE receptor on cross-linking. *J Histochem Cytochem* 2000; 48:1705-16.

表 1

FcεRIβ鎖の多型の頻度

	症例数	変異のあった数	頻度
成人継続喘息者	43例	5例	30.2% p<0.05
成人小児喘息寛解者	9例	1例	12.5% NS
健常者	32例	5例	15.6%

CA24 Allele Frequency



- 1: 健常人 (n=100)
- 2: 小児喘息寛解群 (n=74)
- 3: 成人継続喘息群 (n=46)
- 4: 成人喘息寛解群 (n=16)
- 5: 成人喘息群 (n=144)

表 2

ムスカリン受容体M2の変異の頻度

	症例数	変異のあった数	頻度
成人継続喘息者	23例	3例	13.04%
成人難治性喘息者	7例	0例	0%
成人小児喘息寛解者	37例	6例	16.22%
健常者	33例	4例	12.12%