

今回はわれわれのシステムを用いてテオフィリンのダニ特異的 Th 細胞への作用について検討した。その結果テオフィリンは治療濃度域においてもダニ特異的リンパ球増殖反応を 20%程度抑制することがあきらかになった。アレルギー患者の末梢血単核球をアレルギーで刺激した場合増殖するのは主に Th 細胞であることが明らかにされている。またダニ特異的リンパ球増殖反応と Th2 サイトカインである IL-5 産生との間には正相関傾向が認められることから増殖するのは主にダニ特異的 Th2 細胞と考えられる。したがってテオフィリンによる末梢血単核球の増殖抑制作用はダニ特異的 Th2 細胞の増殖を抑制していることが示唆される。この点については今後 IL-5 を実際に測定することにより確認する必要がある。

本研究の結果テオフィリンがアレルギー特異的 Th 細胞の増殖を抑制することが明らかになり、喘息発作の治療薬としてのみでなく予防薬や長期管理薬としても価値が高いことが示された。現在テオフィリンは RTC 療法の形で使用されることが多い。その目的は気道炎症を完全に鎮静化させることにより気道過敏性の低下を期待するものであり、“ゼロレベル作戦”と呼ばれてきた。テオフィリンにはこのような機

序のみでなくアレルギー反応をさらに上流のリンパ球のレベルまで遡って抑制する免疫調節作用のあることが示唆され、これもテオフィリンの抗喘息作用の機序の一つとして働いている可能性が高い。今後はこのような観点に基づいて効果の検証と最適な使用方法についての研究がなされる必要がある。

#### E. 結論

テオフィリンは治療域の濃度でもダニ特異的リンパ球増殖反応を抑制することが明らかになった。これはテオフィリンが喘息発作の治療薬としてのみでなく予防薬や長期管理薬としても有用であることを示す根拠となるものである。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：未

2. 学会発表：第 13 回日本アレルギー学会春季臨床大会（平成 13 年 5 月 10～12 日、横浜）で発表予定。

「テオフィリンがダニ特異的リンパ球増殖反応に及ぼす抑制作用について」

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

図1. テオフィリンによるダニ特異的リンパ球増殖反応の抑制

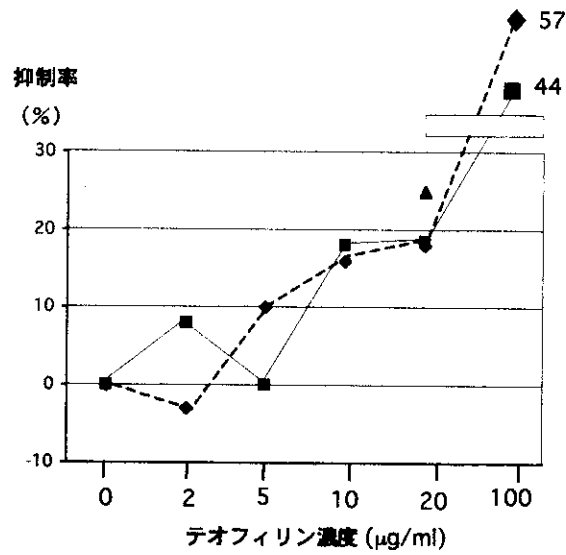


図2. テオフィリンによるダニ特異的リンパ球増殖反応の抑制

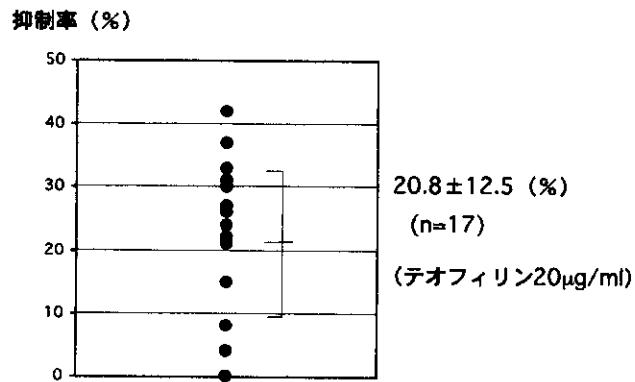
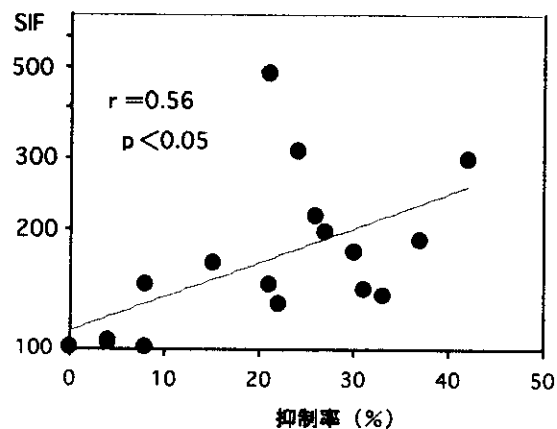


図3. ダニ特異的リンパ球増殖反応 (SIF) とテオフィリンによるリンパ球増殖抑制との相関



## 乳幼児のステロイドに関する研究

分担研究者 西牟田敏之 国療下志津病院長

乳幼児気管支喘息の急性増悪時におけるステロイド薬の効果と、的確かつ安全な使用量の検討を行った。0～5歳の喘息患者の発作時に、通常の $\beta$ 刺激薬吸入とテオフィリン薬持続点滴療法では改善が乏しい症例において、プレドニゾロン注射薬使用群ならびに未使用群について経時的臨床観察を行い、両者の改善比較を行った。Wood scoreが2に改善するまでの時間には、両群に有意差は認められなかったが、プロスペクティブスタディーにおいて治療開始後1時間における心拍数、呼吸数の低下は使用群に顕著であった。

向山徳子 同愛記念病院小児科 部長  
小田嶋博 国療南福岡病院小児科 医長  
井上壽茂 住友病院小児科 部長  
青柳正彦 国療下志津病院アレルギー科小児科  
医長

### A. 研究目的

ステロイド薬の全身投与は、気管支喘息重症発作時の救命的な薬物として日常診療において一般的に使用されており、効果があると考えられている。しかし、ステロイド薬の使用により、どの位の時間で症状が改善してくるのか、使用しなかった場合に比べてどの位有利であるのか、また、効果と副作用を考慮した時に、どの位の用量が適切なのかといった点については実証に乏しい。ましてや、乳幼児喘息に関しては年齢的な困難性もあり検討が不十分であったが、今回、その有効性や至適用量・用法に関して、客観的評価により検討を試みた。

### B. 研究方法

乳幼児期(5歳以下)喘息患者の発作時に、Woodによる急性呼吸不全診断scoreに照合して3以上スコアを呈した症例を対象にした。これらの症例において、アミノフィリン持続点滴と十分な $\beta$ 刺激薬吸入を行っていることを共通基盤として、プレドニゾロン(以下PSLと略)使用群と未使用群の2群を設定し、SpO<sub>2</sub>、心拍数、呼吸数とWoodのscoreを経時的に記録した。臨床効果はPSL投与後、Wood scoreが2に改善する迄の時間をもって判定し、両群の比較を行った。研究協力者施設で現在まで行ってきた症例についてレトロスペクティブに検討するとともに、両群症例の均一化と方

法の一致を図るために共通プロトコールを作成して、プロスペクティブスタディーを行った。

プロスペクティブスタディーの実施にあたっては、患者保護者に研究の目的ならびに研究参加に同意が得られない場合においても治療上何らの不利益もないことを説明し、参加の同意を求めた。

### C. 研究結果

#### 1. レトロスペクティブスタディー

研究協力者施設に受診中の0～5歳の喘息患者で、Woodのscore3以上の発作状態を呈し、テオフィリン薬と十分な $\beta$ 刺激薬吸入治療が共通していた39例の内、PSL注射薬使用群18例、未使用群21例であった。表1に両群の臨床背景比較を示した。2歳未満の率はPSL使用群39%、未使用群5%で前者に乳児が多く、感染の合併はPSL使用群33%、未使用群57%であり、後者に多い傾向があった。また、重症者比率は使用群では61%であるのに比して未使用群では24%であり、また、使用群においてクロモグリク酸ナトリウム(以下DSCGと略) +  $\beta_2$ 刺激薬吸入や、プロピオン酸ベクロメタゾン(以下BDPと略)の使用者の率が高く、長期管理治療内容からも重症者比率が高い。

PSL使用群、未使用群の治療開始前のデータ比較では、SpO<sub>2</sub>は前者91.9、後者92.2と同程度であったが、心拍数・呼吸数では使用群において増悪程度が強く、それを反映して未使用群のWood scoreは5以上はなく3程度のものが71%を占め、使用群ではscore 5, 7を呈したものも含まれており、両者の間には $p < 0.005$ で有意差を認めた。(表2)

PSL使用の有無によるWood scoreの経時的変化を図に示した。PSL使用群は上述のように開始時

scoreが高く、時間の経過とともに両群ともほぼ平行にscoreが減少しており、PSL使用群でscoreの改善が早まる傾向は認めなかった。凶示をしていないが、レトロスペクティブスタディーでは呼吸数ならびに心拍数の経時的推移の観察においてはPSL使用群の改善が早いという傾向は認められなかった。

両群の治療効果を、wood scoreが2に改善する迄の時間を指標に比較検討したところ、使用群で20.4時間、未使用群で8.3時間となり、ステロイド薬の改善効果を明らかにすることはできなかった。(表3)使用群におけるPSL使用量の違いによる検討では、1mg/kg/日が6症例、2mg/kg/日が9症例、3mg/kg/日が4症例であり、この異なった投与量群の治療開始時のWood scoreならびにSpO<sub>2</sub>には有意差がなかったが、1mg/kg/日群でWood score 2までの改善に要した時間が最も短かった。

## 2. プロスペクティブスタディー

研究協力者施設に入院中の0~5歳の喘息患者で、ネオフィリン持続点滴とアスプールの持続吸入を必要とした27症例(Wood score 3~6点)を患者家族の同意を得てPSL注射薬使用群と未使用群とに無作為に振り分けた。PSL使用群は14症例、未使用群は13症例で、下表に両群の臨床背景比較を示した。2歳未満の率はPSL使用群64%、未使用群31%で前者に乳児が多く、感染の合併はPSL使用群50%、未使用群85%であり、後者に多い傾向があった。重症者比率は未使用群に重症者か1例認められたが、両群とも軽症と中等症が主体で、その構成はほぼ同様であった。(表4)

PSL使用群、未使用群のアスプールの持続吸入開始前のデータを比較すると、SpO<sub>2</sub>(使用群平均92.1、未使用群平均90.9)、心拍数(155、157)、呼吸数(47.5、47.1)、Wood score(4.6、4.3)であり、それぞれの指標は両群間に有意差を認めなかった。(表5)

図2のようにPSL使用の有無によるWood scoreの経時的変化は、両群とも同様に下降を示し、PSL使用群で改善が早まる傾向は認められなかった。しかし、心拍数と呼吸数の推移では、PSL投与群において最初の1時間に急激に減少していた。

アスプールの持続吸入療法に、PSL注射薬1mg/kg/日を分3で3日間投与した時のPSLの上乗せ効果を、PSL未使用と比較検討した結果を表6に示した。

Wood scoreが2に改善するまでの時間では、使用群16.9±11.7時間、未使用群17.2±13.7時間で有意差は認められなかった。また、治療の継続時間においても、①アスプールの吸入持続時間は使用群36.4±17.7時間、未使用群41.2±18.5時間、②ネオフィリン点滴日数は使用群6.0±1.9日、未使用群5.4±1.6日、④入院日数は使用群7.3±2.2日、未使用群6.9±1.8日と両群間に有意差はなく、PSLの明らかな上乗せ効果は認められなかった。

PSL 1mg/kg/日、3日間の投与による副腎への影響を見るため、投与終了翌日および1週間後において早朝安静時の血清コルチゾール値を測定した。早朝安静時の血清コルチゾール値は、投与直後11.3±4.2μg/dl、1週間後18.0±3.5μg/dlと投与直後に有意な(p<0.05)低下が認められたが正常値の範囲にあり、1週間後には回復した。

## D. 考察

日本小児アレルギー学会による2000年の小児気管支喘息治療・管理ガイドラインによれば、喘息の急性増悪時におけるステロイド薬の全身投与は、β<sub>2</sub>刺激薬の吸入、およびアミノフィリン点滴静注で反応がみられない重症発作、または急性呼吸不全の徴候が認められる発作状態、ないし過去の発作に際して必ず大量のステロイド薬の投与を必要とする重症例の発作に適応があると記載されている。投与量・方法については、緊急を要する場合にはヒドロコルチゾン5~7mg/kg、またはプレドニゾン1~1.5mg/kgを4~6時間ごとにゆっくり静注するし、症状の改善に応じて、1~2日で減量、中止をすると記載されている。乳児喘息においても、β<sub>2</sub>刺激薬とテオフィリンに反応しないような重症発作の場合に必要であり、その適応は乳児期以降のものと同差はない。その使用量はヒドロコルチゾン5~7mg/kgを3~4時間ごと、またはプレドニゾン1~1.5mg/kgを6~12時間ごとと記載されている。プレドニゾンについて投与量を1日当りに換算すると、乳児以上では最小で4mg/kg/日、乳児では2mg/kg/日であり、多く見積もって6~9mg/kg/日、乳児でも4~6mg/kg/日となり、かなりの大量投与である。急性呼吸不全時における救命的治療において、大量のステロイド薬全身投与を必要とすることには異論はないが、日常診療において一般的に経験する重症発作状態、すなわちテオフィリン薬は治療効果が期待で

きる血中濃度にあり、 $\beta_2$ 刺激薬の反応が悪い場合に必要な投与量として妥当な使用量については、十分な根拠が示されていない。

平成11年度における本研究において、日本アレルギー学会認定医（小児科）を対象に、乳幼児の喘息患者に対するステロイド薬使用に関する実態調査をおこなった。その結果、乳幼児喘息におけるステロイド薬全身投与は注射による経路が多く、その内プレドニゾロンの使用は37%、ヒドロコルチゾン使用は41%を占めていた。プレドニゾロン使用例の92%が、1回使用量0.5~2mg/kgにあり、主体は1mg/kgであった。これから考えて現在のプレドニゾロン注射薬による全身投与量の実態は、1日当りでは3~4mg/kgにあることが推測される。

これらの使用量は、科学的根拠に基づいて設定されたものではなく、むしろ経験的に設定されてきたものと考えられる。研究協力者施設の症例で、急性呼吸不全のチェックに応用されているWood scoreが3以上の重症度にある症例で、プレドニゾロン注射薬を使用した群と未使用群の2群について、経時的な観察記録に基づき、改善にいたるまでの時間、症状の変化を比較することにより、使用群の改善が勝っているか否かをレトロスペクティブに検討した。両群の背景比較において、プレドニゾロン注射薬使用群は未使用群よりも重症度が高く、また、使用群のほうが2歳未満の年齢の児が多く、未使用群では感染が合併している症例の率が高い傾向が認められた。両群の発作程度に関しては、経皮的酸素飽和度測定(SpO<sub>2</sub>)は両方で差を認めなかったが、Wood scoreの平均では使用群4.0、未使用群3.2で有意差を認めた。治療効果をWood score、心拍数、呼吸数の経時変化から検討を試みたが、使用群と未使用群のscoreは平行に減少し、プレドニゾロン使用群に改善傾向が優れているとは考えられなかった。しかし、この検討により、プレドニゾロン投与量は1mg/kg/日でも効果が期待できることが示唆されたが、症例数が少ないことと、 $\beta$ 刺激薬持続吸入との兼ね合いがあり早急な結論は避けたい。

急性増悪時におけるステロイド薬使用に関して、客観的な評価が出来にくかった背景には、十分なテオフィリン薬の使用、 $\beta$ 刺激薬の使用にもかかわらず奏効しない重症発作に対して、ステロイド薬を使用しないで治療管理する方法がなかった

事も一因としてある。昨今のガイドラインでは、ステロイド薬を使用することが必要な発作状態における治療法として、イソプロテレンール持続吸入療法が提唱されている。この治療法がステロイド投与の先か後かという問題については、まだ客観的な評価がくだっていないが、昨年度の本研究班の実態調査では、ステロイド薬の効果が不十分な場合にイソプロテレンール持続吸入を行なうとの回答が50%で、同時に行なうという回答が23%、持続吸入を先に行なうという回答が9%であった。

今回ステロイド注射薬の臨床効果を評価するにあたり、テオフィリン薬と $\beta_2$ 吸入では改善傾向が乏しい重症例に、ステロイドと同等あるいはそれ以上に効果が期待されているアスプールの持続吸入療法を行い、それらの症例に対してプレドニゾロン注射薬使用症例と、未使用症例を交互に割り付け、重症度が均等になるように工夫した。この方法は、アスプールの吸入療法に対するプレドニゾロンの上乗せにより、改善が早まるか否かをみることによつて、プレドニゾロンの効果を評価しようという試みである。重症度ならびに治療開始前の発作程度に関しては、当初の期待どおり両群間に有意差がなく、症例の均一化が図れたが、年齢において使用群に2歳未満の症例が多く、未使用群に感染症合併が多い傾向を認めた。Wood

scoreの経時変化では両群とも平行して減少し、プレドニゾロン使用群に改善が早まる傾向は認められなかったが、心拍数、呼吸数などの指標においては、使用群において投与1時間内に急激な減少が認められ、プレドニゾロンによる改善効果と考えられた。両群の効果を、アスプールの持続吸入を行った時間、点滴日数、入院期間などの指標で比較したが、両群間に有意差は認められなかった。また、Wood scoreが2点に改善する迄の時間も同等であった。

今回のプロスペクティブスタディーでは、アスプールの持続吸入療法にプレドニゾロンを上乗せした場合に、改善効果が促進されることを期待してデザインしたのであるが、アスプールの持続点滴療法の効果が優れていたために、プレドニゾロンの有効性を明らかにすることが出来なかった。しかし、心拍数や呼吸数の速やかな減少はプレドニゾロン使用群に顕著であり、パラメーターとして着目される。また、上乗せ効果が明確にならなかつ

たことの原因として、使用群に乳児が多かったという年齢的な問題もあると考えられた。

今回のプレドニゾン注射薬投与量は、レトロスペクティブスタディーの結果から1mg/kg/日とし、この量を分3/日、3日間という投与スケジュールを採用したが、投与量ならびに投与方法については、今後検討の余地がある。ステロイド薬の使用は、効果の期待という面と裏腹に、副作用の懸念が常に心配される。ましてや、乳幼児ともなるとその懸念は大きく、常に高感度で簡便な副腎機能検査法が望まれるのであるが確立されていない。今回は従前どおり、投与終了の翌日と1週間後の早朝血清コルチゾール測定により、副腎機能のチェックを行うことで評価した。今回のプレドニゾン投与法は、使用後の血清コルチゾールの変化をみる限り安全であることが確認されたが、実態調査やガイドラインに示される使用量についての検討も早急に行う必要がある。

表1

プレドニゾン注射薬使用群と未使用群の臨床背景比較(1)

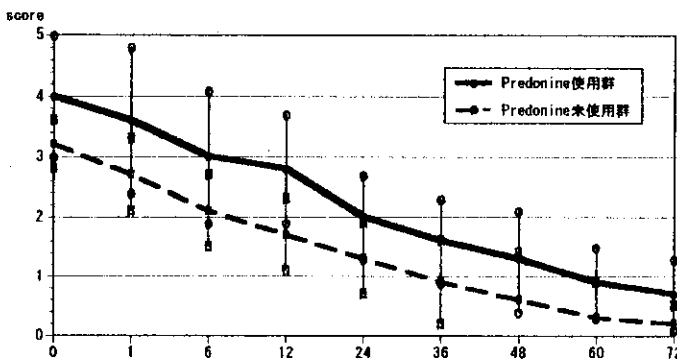
	n	男:女	年齢(歳)	重症度			感染合併		
				≤2	3~5	軽症	中等	重症	有
使用群	18	11:7	39%	61%	17%	22%	61%	33%	67%
未使用群	21	12:9	5%	95%	19%	57%	24%	57%	43%

プレドニゾン注射薬使用群と未使用群の臨床背景比較(2)

	離隔から 発症期	持続的治療		今回発作時治療		p<0.5	
		DS+β <sub>2</sub>	BDP	Theoph. 経口			
				mean	機材		錠剤
使用群	19.6hr	61%	39%	9.8		9/18	9/18
未使用群	23.9hr	38%	14%	12.0		7/21	14/21

図1

プレドニゾン使用の有無によるwood score推移の比較



## E. 結論

今回のプロスペクティブスタディーにおける検討は、アスプールの持続吸入症例へのプレドニゾンの上乘せ効果比較を行っていることになり、直ちにステロイドの有効性を否定するものではない。今後、アスプールの吸入群とステロイド注射群の比較を行い、治療効果を再検討する必要がある。また、使用量に関しては、急性呼吸不全の危険が迫っている場合はともかく、まだその段階でない重症発作時のプレドニゾン使用量は、従来の使用量より少なくて良いのではないかと考えられた。

今回の研究はステロイド薬の有効性と安全な使用法を検討することが目的であったが、ステロイド薬を使用を考慮する発作段階に至った場合、ステロイド使用に先立ちアスプールの持続吸入を行うことによりステロイド薬の使用が回避されることも期待され、この研究の成果は重症発作時のアスプールの持続吸入療法の位置付けに役立つと考えられる。

表2 プレドニゾン注射薬投与群、非投与群の治療開始前発作状況

	n	range	mean	mean±s.d.	significance	
Wood score	投与群	18	3~7	4.0	3.0~5.0	p<0.005
	非投与群	21	3~4	3.2	2.8~3.7	
心拍数	投与群	18	116~190	155	132~178	p<0.025
	非投与群	21	100~171	136	114~158	
呼吸数	投与群	12	30~60	45.0	34.3~55.7	p<0.025
	非投与群	15	28~60	37.9	28.2~47.5	
S p O <sub>2</sub>	投与群	16	88~94	91.9	89.6~94.2	p<0.5
	非投与群	14	87~95	92.2	89.2~95.2	

表3

プレドニゾロン注射薬使用群、非使用群の改善に要した時間の比較

	n	range	mean*	mean±s.d.	significance	
score2 迄改善	使用群	18	1~48	13.8	4.4~43.4	p<0.01
	未使用群	21	1~36	4.9	1.6~15.4	
score1 迄改善	使用群	18	6~72	39.3	21.8~70.8	p<0.05
	未使用群	21	1~72	22.5	8.4~60.1	

単位：時間 \*：幾何平均により算定した。

表4

プレドニゾロン注射薬使用群と未使用群の臨床背景

	n	男女	年齢(歳)		重症度		感染合併			
			≤2	3~5	軽	中	重	有	無	
使用群	14	10:4	9	5	2	9	5	0	7	7
未使用群	13	5:8	4	9	2	7	5	1	11	2

図2

プレドニゾロン使用群、未使用群のWood scoreの経時的変化

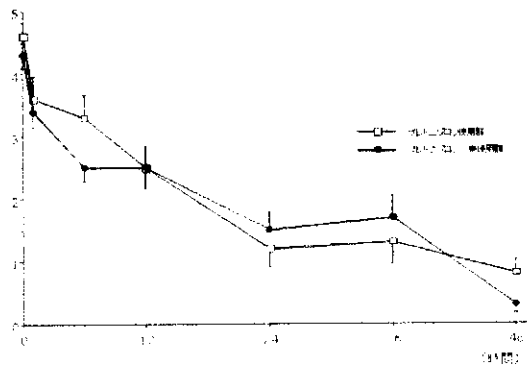


表5

プレドニゾロン注射薬使用群、未使用群の治療開始前発作状況

	n	woodscore	心拍数	呼吸数	SpO2
使用群	14	4.6±0.6	155±14	47.5±11.4	92.1±2.8
未使用群	13	4.3±0.8	157±17	47.1±7.6	90.9±3.0

各臨床データが両群間で有意差を認めなかった

表6

プレドニゾロン注射薬の上乗せ効果の検討

	アスブール 持続時間(H)	点滴日数 (日)	入院日数 (日)	woodscore2迄 までの時間(H)	woodscore1迄 までの時間(H)
アスブール(N=14)	36.4±17.7	6.0±1.9	7.3±2.2	16.9±11.7	22.8±11.0
アスブール(N=13)	41.2±18.5	5.4±1.6	6.9±1.8	17.2±13.7	25.8±14.6

両群で各パラメーターにつき、改善に要する時間に有意な差はなかった

厚生科学研究補助金(感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業)  
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究

気道リモデリングに関与する細胞遊走に関する研究(平成12年度)

分担研究者 庄 司 俊 輔 国立療養所南福岡病院 副院長

### 研究要旨

気管支喘息患者の気道粘膜に生じる構造変化である「気道のリモデリング」はアレルギー疾患、特に気管支喘息において、傷害から修復に向かうステップでの重要な気道粘膜の組織変化である。今年度の研究においては、気道粘膜修復段階で重要な働きをする細胞外基質(ECM)因子のうちラミニンとフィブロネクチンについてその気道上皮細胞と線維芽細胞に対する遊走活性を測定した。その結果、正常ヒト由来気道上皮細胞と正常ヒト肺線維芽細胞が、ラミニンおよびフィブロネクチンに対し、培養液(DMEM)に比して有意に遊走するという結果が得られたが、これはECM因子が気道修復およびリモデリングにおける役割を演じている可能性を示唆している。

#### A. 研究目的

喘息患者の気道粘膜において組織の構造変化である「気道のリモデリング」は組織が傷害から修復へ向かう過程でのひとつの病態であり、組織を構成する上皮細胞、内皮細胞および血管内皮細胞などがすべて活性化され、傷害組織に遊走し、増殖しながら、かつ自らも種々の遊走因子やサイトカインを産生・放出して気道の修復やリモデリングに関与するものと考えられる。平成12年度までの研究にて

ECM 因子のうちのコラーゲンについて検討したが、今年度は同じECM 因子のうち主として上皮細胞より産生されるラミニン(laminin)と線維芽細胞や気道上皮細胞より産生されるフィブロネクチン(fibronectin)の有する細胞遊走活性を検討した。標的細胞には正常ヒト気管支上皮細胞と正常ヒト肺線維芽細胞を用いた。

#### B. 研究方法

これまでは気道上皮細胞として



はウシ肺よりの初代培養気管支上皮細胞、線維芽細胞としてはヒト胎児肺由来二倍体線維芽細胞株 HFL-1 を用いていたが、今年度は、今後の免疫系アッセイのことも考え、正常ヒト気道由来の気道上皮細胞 (NHBE) と肺線維芽細胞 (NHLF) (ともに三光純薬より購入) を標的細胞として用いた。細胞遊走実験には NeuroProbe 社の 48 穴改良型ボイデンチャンバーを用いた。市販のフィブロネクチンおよびラミニン (ともに GIBCO 社) を遊走活性物質とし、ゼラチンコーティングした 8  $\mu$  孔の遊走膜を挟んで気道上皮細胞と線維芽細胞をそれぞれ添加し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 6 時間静置した後膜上で遊走した細胞を算定した。

### C. 研究結果

正常ヒト由来気道上皮細胞と正常ヒト肺線維芽細胞は、ラミニンおよびフィブロネクチンに対し、培養液 (DMEM) に比して有意に遊走した (下図)。

### D. 考察

気道粘膜における気道上皮および結合織の修復およびリモデリングにおいて細胞外基質 (extracellular matrix : ECM) は、

重要な役割を演じている。そのうち、ラミニン (laminin) は主として上皮細胞より、フィブロネクチン (fibronectin) は線維芽細胞と上皮細胞の双方より産生され、それぞれ、基底膜の主要構成因子、結合織の重要な基質として働くが、特に気道傷害により基底膜の損傷が生じ気道上皮細胞と結合織間に活性因子が容易に移行できる状態ではその何れもが重要な細胞遊走因子として働くことが考えられる。今回の検討で示された、ラミニンとフィブロネクチンが、気道上皮細胞と線維芽細胞に対してそれぞれ遊走させる能力が示されたことはこれらの細胞遊走が傷害後の修復早期において活発化する可能性を示唆する。さらには気道上皮の剥離状態が遷延する気道リモデリングの過程においても何らかの役割を有するものと解される。

### E. 結論

- (1) 細胞外基質 (ECM) 因子であるラミニンとフィブロネクチンはそれぞれ気道上皮細胞と線維芽細胞を遊走させる活性を有する。
- (2) ラミニンおよびフィブロネクチンは気道傷害後の修復およびリモデリングにおいて重要

な役割を担っている可能性  
が考えられる。

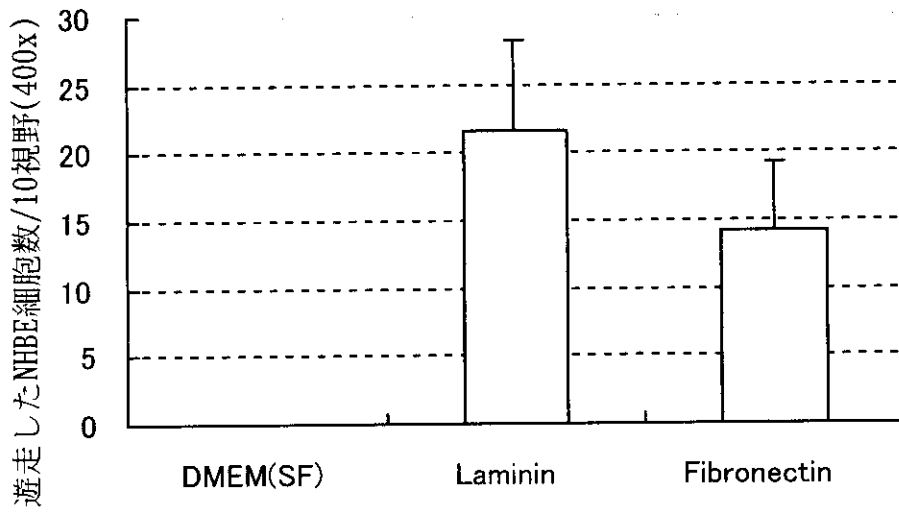
F. 研究発表

1) 庄司俊輔: アレルギーの基礎知識「気管支喘息とリモデリング」  
アレルギー科 9 [ Suppl.1 ] :  
132-137, 2000.

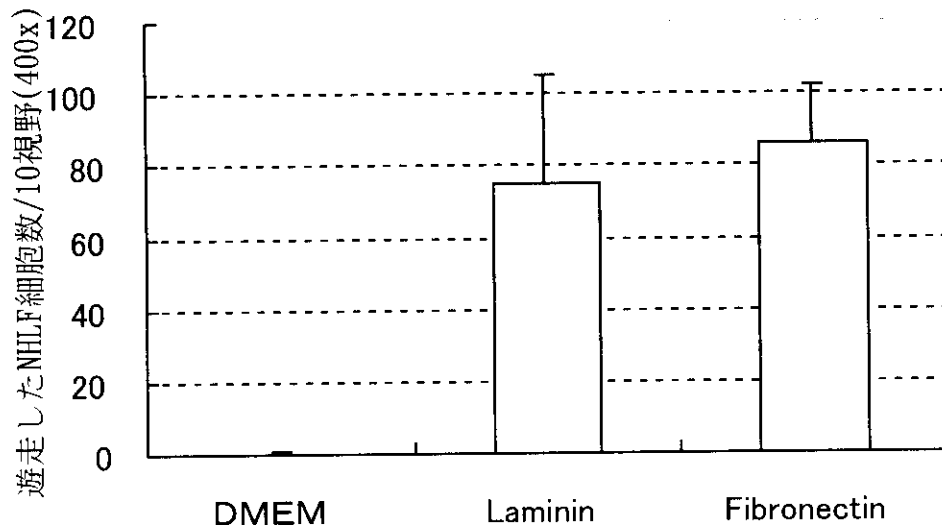
2) 庄司俊輔: 気道リモデリング—肥満細胞、上皮細胞、線維芽細胞を中心に—

Pharma Medica 18(Suppl.):  
21-26, 2000.

### 正常ヒト気道上皮細胞(NHBE)の遊走



### 正常ヒト線維芽細胞(NHLF)の遊走



厚生科学研究費補助金（厚生労働省感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）  
気管支喘息急性期治療における薬物の科学的根拠に関する研究班  
分担研究報告書

薬剤レセプター遺伝解析による喘息治療薬の治療効果予測と客観的判定に関する研究  
—インターロイキン4 (IL-4)、IL-13 の気道上皮細胞における誘導遺伝子の同定に関する検討—

分担研究者 出原賢治 佐賀医科大学医学部生化学講座教授

**研究要旨** インターロイキン 4(IL-4)、IL-13 は気管支喘息の発症に重要である。気道上皮細胞上に IL-4、IL-13 レセプター高発現していることを昨年我々は見い出した。今回気道モデリング、薬剤に対する反応性の分子的機序を明らかにするために、気道上皮細胞における IL-4、IL-13 の誘導遺伝子の同定を行った。気道上皮細胞を IL-4、IL-13 で刺激して RNA を採取して cDNA に逆転写した後マイクロアレイにより解析した。さらに誘導が認められた遺伝子については定量的 PCR にて発現を確認した。一部の遺伝子については蛋白質発現を確認した。IL-4、IL-13 により発現が誘導される遺伝子として 6800 遺伝子の中で 12 遺伝子が同定された。今後これらの解析を進めることによって気道モデリングや薬剤に対する反応性の分子機序が明らかにされることが期待される。

### A. 研究目的

喘息治療薬の治療効果を予測しようとする場合、気道リモデリングの有無あるいはその程度が問題となってくる。気道リモデリングの形成には多くのサイトカイン、メディエーター等の分子が関与していると考えられる。本研究においては、気道リモデリング、薬剤に対する反応性に関与する分子を同定し、疾患の予後あるいは治療反応性との関連を検討していくことを目指している。インターロイキン4 (IL-4)、IL-13 が気管支喘息の発症に重要な役割を果たしていることはよく知られており、動物モデルにおける解析から気道モデリングにこれらのサイトカインが関与していることが示唆されている。薬剤に対する反応性についてはまだ詳細な機序は不明であるが、このような気道モデリングの形成が薬剤の反応性に影響を与えている可能性も考えられる。我々は昨年 IL-4、IL-13 レセプターの共通なレセプター構成成分である IL-13 レセプター $\alpha$ 1 鎖に対するモノクローナル抗体を作製し、これと IL-4 レセプター $\alpha$ 鎖に対する抗体により気道組織において組織染色を行った結果、気道上皮細胞において IL-4 レセプターと IL-13 レセプターが高発現していることを示した。今回、気道リモデリング、薬剤に対する反応性の分子的機序を明らかにするために、気道上皮細胞において IL-4、IL-13 によりその発現が誘導される遺伝子をマイクロアレイ法により同定することを試みた。

### B. 研究方法

ヒト正常気道上皮細胞を Clonetics 社より購入した。気道上皮細胞を IL-4、IL-13 存在下で 24 時間刺激した

後、RNA を回収して逆転写反応を行った。得られた cDNA の発現量をマイクロアレイを用いて解析した。マイクロアレイとしては既知の 6800 遺伝子が解析可能な GeneTip を Affymetrix 社から購入して用いた。GeneTip は計 3 回施行した。複数の GeneTip において発現量が 3 倍以上増強した分子に関して、さらに Taqman 法に基づき ABI7700 を用いた定量的 PCR 法にて mRNA の発現量を確認した。さらに、一部の分子に関しては、ELISA 法、免疫染色法により蛋白質レベルでの発現量を確認した。

### C. 研究結果

3 回の GeneTip の内、2 回以上 3 倍以上の増強が見られた遺伝子は 6800 遺伝子中で 12 遺伝子存在した。これらは全て IL-4 と IL-13 の両方で 3 倍以上の増強が見られた。また、これら 12 遺伝子は全て定量的 PCR 法においても発現の増強が確認された。これらの遺伝子には squamous cell carcinoma antigen (SCCA)1、SCCA2、tenascin-C、IL-13 レセプター $\alpha$ 2 鎖、KAL-1、carbonic anhydrase II などの分子が含まれていた(表 1)。誘導の最も強い分子は SCCA1 と SCCA2 で定量的 PCR により平均して 30 倍から 50 倍程度の発現増強が確認された。それ以外の分子に関しても平均して 4 倍以上の発現増強が認められた。IL-4 と IL-13 以外の刺激ではほとんどの分子が IL-6 と IL-1 $\beta$ によっても誘導された。しかし、TNF- $\alpha$ 、IL-5、IL-9 といった炎症性サイトカイン、Th2 型サイトカインでは誘導されなかった。SCCA は蛋白質レベルでも培養している気道上

上皮細胞の細胞質内、上清中において発現が増強していることがELISAあるいは免疫染色法により確認された。

#### D. 考察

IL-4 と IL-13 は気管支喘息の発症に重要な役割を果たしていると考えられており、今回、気道上皮細胞におけるこれらのサイトカインによる誘導遺伝子の同定を行った。誘導された12遺伝子は全てIL-4、IL-13の両方で誘導されており、これは気道上皮細胞におけるこれらのサイトカインのレセプターが共通であること、つまりどちらともIL-4レセプター $\alpha$ 鎖とIL-13レセプター $\alpha$ 1鎖より構成されていることを示唆していると考えられる。

これらの遺伝子の中にはtenascin-Cのように気管支喘息の病態と深い関連があることが既に報告されている分子も含まれている。tenascin-Cは喘息患者、特にアトピー性喘息患者の気道組織に蓄積されており、その蓄積程度は気道過敏性と相関していると報告されている。今回IL-4、IL-13により気道上皮細胞からtenascin Cが発現誘導されることが明らかになったことから、IL-4、IL-13と気道モデリングを結ぶリンクの一つとしてtenascin Cが候補としてあげられた。今後動物モデルなどを用いてtenascin Cの気道モデリング、さらには薬剤反応性について解析を進めるとともに、患者の病態とtenascin Cとの相関について解析を行いたいと考えている。

また、SCCAのように肺組織での生理的役割が全く不明な分子も含まれている。SCCA1とSCCA2はそれぞれシステインプロテアーゼインヒビターとセリンプロテアーゼインヒビターであることが示されている。種々のプロテアーゼが肺組織の破壊を起こして気管支喘息の病態形成に関わっていることが知られている。今後SCCA1とSCCA2の標的となっているプロテアーゼを明らかにしてそれらの分子の気道モデリングにおける役割を明らかにしたいと考えている。

IL-13レセプター $\alpha$ 2鎖は細胞内部分が短いことからIL-13のシグナルを伝えず逆にブレーキをかける‘おとりレセプター’であると考えられている。IL-4、IL-13がIL-13レセプター $\alpha$ 2鎖の発現を誘導するのは、それによって自らのシグナルが伝達されなくして刺激を終息させる機序として働いている可能性が考えられる(図1)。

それ以外のKAL-1、carbonic anhydrase IIといった分子の気管支喘息との関連については不明である。今後、細胞レベル、あるいは動物レベルでのこれらの分子の役割を明らかにするとともに、患者における臨床的な意義を明らかにしていくことが必要である。それらの解

析により、気道モデリング、薬剤に対する反応性の分子機序の詳細が明らかになっていくと期待される。

#### E. 結論

気道上皮細胞において、IL-4あるいはIL-13により発現が誘導される遺伝子を同定した。これらの遺伝子の解析を進めていくことにより、気道リモデリング、薬剤反応性の分子機序が明らかになっていくことが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shirakawa T, Deichman KA, Izuhara K, Mao X-Q, Adra CN, Hopkin JM:

Atopy and Asthma: Genetic Variants of IL-4 and IL-13 Signalling.

Immunol. Today 21: 60-64, 2000

2) Heinzmann A, Mao X-Q, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao P-S, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, Roberts MH, Sugimoto R, Arima K, Arinobu Y, Yu B, Kruse S, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Shimazu S, Sasaki S, Adra CN, Kitaichi M, Inoue H, Yamauchi K, Tomichi N, Kurimoto F, Hamasaki N, Hopkin JM, Izuhara K, Shirakawa T, Deichmann KA:

Genetic Variants of IL-13 Signalling and Human Asthma and Atopy.

Hum. Mol. Genet. 9, 549-559, 2000

3) Kojima M, Morisaki T, Izuhara K, Uchiyama A, Matsunari M, Katano M, Tanaka M:

Direct Effect of Lipopolysaccharide on Prostaglandin E2 Production by Colon Carcinoma through Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation and Cyclooxygenase-2 Induction.

Oncogene, 19, 1225-1231, 2000

4) Gao P-S, Mao X-Q, Roberts MH, Arinobu Y, Akaiwa M, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Sasaki S, Hamasaki N, Izuhara K, Shirakawa T, Hopkin JM:

Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopic asthma.

J. Med. Genet., 37, 380-382, 2000

5) Arinobu Y, Sugimoto R, Akaiwa M, Arima K, Otsuka T, Hamasaki N, Izuhara K:

Augmentation of signal transducer and activator of transcription (STAT)6 and STAT3 Expression in Stimulated B and T Cells.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 277, 317-324, 2000

6) Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, Izuhara K, Hamasaki N, Suzuki Y, Nishimura S, and Hara T: Association between Childhood Atopic Asthma and Polymorphisms of Three Candidate Genes: Interleukin-4 Receptor, Interleukin-4 Promoter and Fcε Receptor Genes. *Exp. Clin. Immunogenet.*, 17, 63-70, 2000

7) Izuhara K, Umeshita-Suyama R, Akaiwa M, Shirakawa T, Deichmann KA, Arima K, Hamasaki N, Hopkin JM: Recent advances in understanding how interleukin-13 signals are involved in the pathogenesis of bronchial asthma. *Arch. Immunol Therap. Exp.* 48, 505-512, 2000

8) Umeshita-Suyama R, Sugimoto R, Akaiwa M, Arima K, Yu B, Wada M, Kuwano M, Nakajima K, Hamasaki N, Izuhara K: Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor α chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation. *Int. Immunol* 12, 1499-1509, 2000

9) Akaiwa M, Yu B, Umeshita R, Terada N, Suto H, Koga T, Arima K, Matsushita S, Saito H, Ogawa H, Furue M, Hamasaki N, Ohshima K, Izuhara K: Localization of Human Interleukin-13 Receptor in Non-Hematopoietic Cells. *Cytokine* 13, 75-84, 2001

10) Izuhara K, Sugimoto R, Akaiwa M, Umeshita R, Arima K, Yu B, Hamasaki N: Molecular Target for Hematological Malignancies and Cancer (Signal Transduction of IL-4 and IL-13: Its Correlation with the Pathogenesis of Allergic Diseases.) 95-102, Kyushu University Press, 2000

11) 出原賢治, *Bioscience 用語ライブラリー (免疫 IL-4/IL-4R)*, 177-178, 羊土社, 2000

12) 出原賢治, 花粉症診療の質を高める—内科医への 20 の診療ナビゲーション (なぜ花粉症 (アレルギー) が増加したのか — 21 世紀の夢の治療に向けて), 142-148, 医学書院, 2000

13) 出原賢治, 赤岩美奈, 梅下律子, 濱崎直孝, 大島孝一, 北市正則, 富地信和, 井上洋西, 柳原行義: IL-13 レセプターの肺組織における発現分布と IL-13 のシグナル伝達についての解析. *呼吸* 19: S47-S49, 2000

14) 柳原行義, 出原賢治: アレルギー疾患と遺伝子多型. *医療* 54: 67-72, 2000

15) 杉本理恵, 出原賢治: IL-4, IL-13 シグナル伝達分子の遺伝的多型とアレルギーとの関連. *医学のあゆみ* 192: 943-947, 2000

16) 柳原行義, 出原賢治: アトピー性疾患と IL-4 レセプターの鎖遺伝子多型. *アレルギー・免疫* 7: 62-67, 2000

17) 出原賢治: アトピー性皮膚炎の原因遺伝子. *臨床免疫* 33: 443-447, 2000

18) 有馬和彦, 出原賢治: アレルギーと IL-13, IL-13 レセプター. *組織培養工学* 26: 353-357, 2000

19) 梅下律子, 出原賢治: IL-13 レセプター. *臨床免疫* 34: 608-612, 2000

20) 出原賢治: アレルギー疾患とサイトカイン. *実験医学* 18: 197-202, 2000

21) 出原賢治: IL-13 シグナリングとアレルギー疾患. *細胞工学* 19: 1522-1527, 2000

22) 赤岩美奈, 出原賢治: IL-13 レセプター発現調節とシグナル伝達. *喘息* 13: 83-88, 2000

23) 有馬和彦, 出原賢治: IL-13 の遺伝的多型と喘息との相関. *アレルギー科* 10: 323-327, 2000

24) 出原賢治: アトピーと IL-4 レセプター. *検査と技術* 28: 1563-1566, 2000

25) 赤岩美奈, 出原賢治: アレルギー原因遺伝子の同定. —インターロイキン4, 13のシグナル伝達分子を中心として— *臨床免疫* 34: 804-811, 2000

26) 杉本理恵, 出原賢治: IL-13 レセプターの発現とアレルギー疾患との関連. *アレルギー科* 10: 50-55, 2000

27)出原賢治：  
喘息に関する細胞の分子医学。リンパ球  
現代医療 33：66-70，2001  
28)出原賢治：  
IL-13.  
分子呼吸器病 5：11-11-17，2001

## 2. 学会発表

1)有馬和彦、白川太郎、Deichmann Klaus A、阿部義人、赤岩美奈、于杉、濱崎直孝、Hopkin Julian M、出原賢治：

IL-13 の遺伝的多型と気管支喘息との相関。  
第30回日本免疫学会総会。2000. 11. 14. 日免疫総会誌 30：37.

2)有馬和彦、白川太郎、Klaus A. Deichmann、阿部義人、山下哲次、榎本雅夫、嶽良博、佐々木聖、赤岩美奈、于杉、濱崎直孝、Julian M. Hopkin、出原賢治：

IL-13 の遺伝的多型と気管支喘息との相関。  
第50回日本アレルギー学会総会。2000. 11. 30.  
アレルギー 49：938.

3)出原賢治：  
気道上皮とTh2 サイトカイン。  
第50回日本アレルギー学会総会。2000. 11. 30.  
アレルギー 49：812 (シンポジウム)。

4)出原賢治、有馬和彦、白川太郎：  
アレルギー疾患の発症とIL-13 遺伝子多型。  
第50回日本アレルギー学会総会。2000. 11. 30.  
アレルギー 49：800 (シンポジウム)

5)出原賢治、濱崎直孝：  
インターロイキン4,13 とアレルギー疾患の発症。  
第47回日本臨床病理学会。2000. 11. 2. 臨床病理 48：52 (シンポジウム)。

6)Izuhara K., Shirakawa T., Deichmann K.A., Hopkin J.M.:

Genetic Variants of IL-4 and IL-13 Signalling Correlated with Atopy and Allergy.  
5th World Congress on Advances in Oncology and 3rd International Symposium on Molecular Medicine. 2000. 10. 20. (workshop)

7)松井慶子、赤岩美奈、湯山則子、吉田寧、有馬和彦、于杉、濱崎直孝、杉田雄二、出原賢治：

ヒト気道上皮細胞と気管支平滑筋細胞における IL-4、IL-13 による発現変動遺伝子の同定。  
第30回日本免疫学会総会。2000. 11. 14. 日免疫総会誌 30：31

8)関則靖、林克彦、出原賢治、久保允人：  
Th2 細胞初期分化を制御する転写因子の核内発現とIL-4 シグナル伝達系。

第30回日本免疫学会総会。2000. 11. 16. 日免疫総会誌30：237.

9)Shirakawa T., Izuhara K. , Mao X-Q.,Deichmann K.A., Hopkin J.M.:

Genetic Variants of IL-13 Signalling and Human Asthma and Atopy.

Keystone Symposia. 2000. 4. 11. Cytokines and Disease：77 (workshop)

10)湯山則子、赤岩美奈、松井慶子、吉田寧、有馬和彦、于杉、濱崎直孝、杉田雄二、出原賢治：

ヒト気道上皮細胞と気管支平滑筋細胞における IL-4、IL-13 による発現変動遺伝子の同定。

第50回日本アレルギー学会総会。2000. 11. 30.  
アレルギー 49：940.

## G. 知的所有権の取得状況

特に記載すべき事なし

表 1 IL-4、IL-13により発現が誘導される遺伝子

squamous carcinoma cell antigen 1  
 squamous carcinoma cell antigen 2  
 tenascin C  
 IL-13 receptor  $\alpha$  chain 2  
 KAL1  
 carbonic anhydrase II

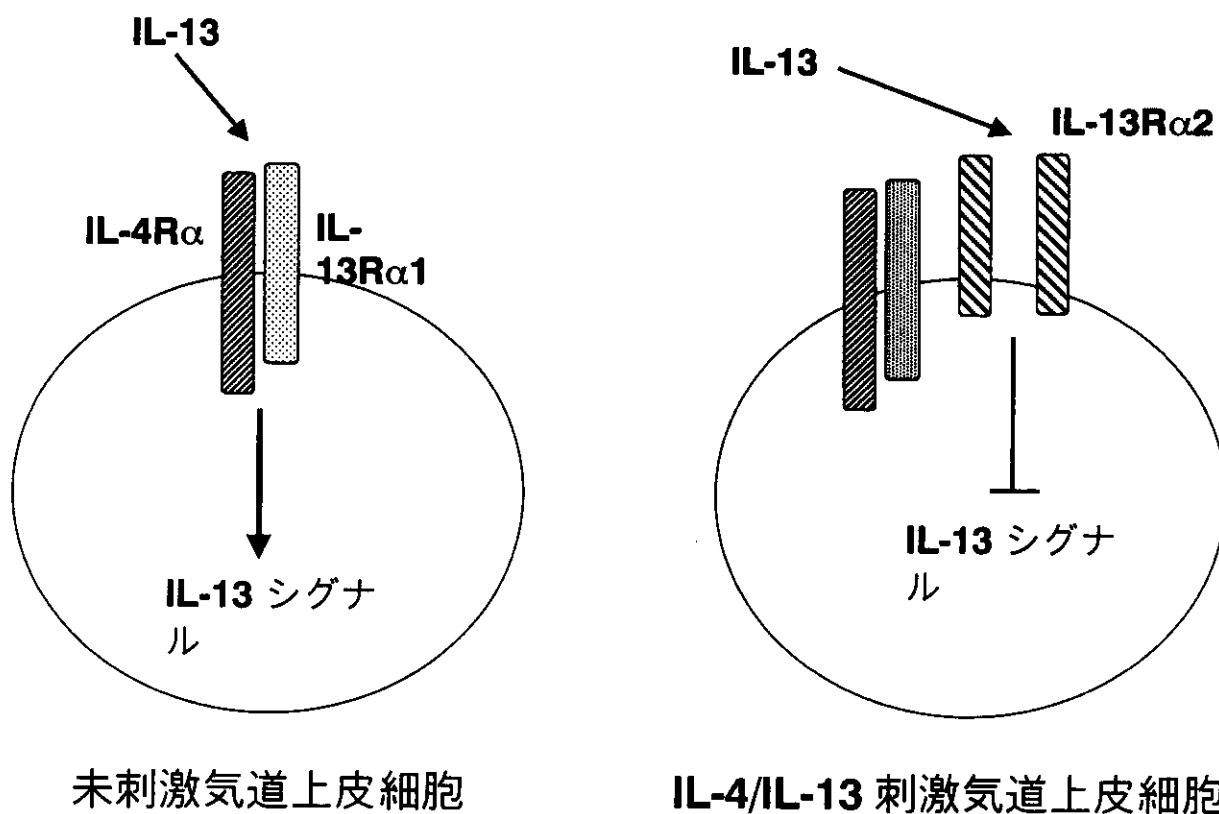


図 2 IL-4/IL-13によるIL-13R $\alpha$ 2発現の機能的影響の可能性



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
出原賢治	IL-4/IL-4R	斉藤隆也	Bioscience 用語 ライブラリー 免疫第2版	羊土社	東京	2000	177 - 178
出原賢治	なぜ花粉症(アレルギー)が増加したのかー 21世紀の夢の治療に向けて。花粉症診療の質を高める	榎本雅夫他	内科医への20の 診療ナビゲーション	医学書院	東京	2000	142 - 148
Izuhara K Sugimoto R Akaiwa M Umeshita R Arima K Yu B Hamasaki N	Signal transduction of IL-4 and IL-13: its correlation with the pathogenesis of allergic diseases.	Niho Y.	Molecular target for hematological malignancies and cancer.	Kyushu University Press	Fukuoka	2000	95-102

#### 2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松井猛彦	喘息死、小児と成人における共通点と相違点.	小児科	42	(4月号印刷中)	2001
松井猛彦	思春期喘息の特徴・病態と問題点、喘息死からみた思春期喘息	Progress in Medicine	20	1919-1922	2000
西尾 健, 西間 三馨	思春期喘息と致死的発作・喘息死.	アレルギーの臨床	20	48-53	2000
西尾 健, 西間 三馨	肺機能の面からみた思春期喘息の問題点	喘息	13	75-80	2000
Takano H, Futagawa N, Itoh M	Mediated transepithelial permeation of normal human bronchi under ultrasonic radiation.	Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Matr.	27	141-142	2000
Takano H, Tachiwaki M, Nakazawa M, Itoh M	Characteristics of propellant evaporation and drug deposition for pressurized metered dose inhaler substituting HFA-134A.	Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Matr.	27	338-384	2000
Takano H, Ohtani T, Tsumaru Y,	A physical model for diffusivity of drugs through membrane.	Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Matr.	27	714-715	2000

Soma T, Itoh M					
西城隆一郎 間島 雄 兵 昇 高野 頌 岡貞 智弘	鼻内手術後副鼻腔へのエアロゾル到達濃度の検討	耳鼻咽喉科展望	43	11-14	2000
Sasaki Y Ihara K Ahmed S Yamawaki K Kusuhara K Nakayama H Nishima S Hara T	Lack of association between atopic asthma and polymorphisms of the histamine H1 receptor, histamine H2 receptor and histamine N-methyltransferase genes.	Immunogenet	51	238-240	2000
Takabayashi A Ihara K Sasaki Y Suzuki Y Nishima S Izuhara K Hamasaki N Hara T	Childhood atopic asthma showed a positive association with a polymorphism of Interleukin-4 receptor $\alpha$ gene but not with that of Interleukin -4 promoter or Fc $\epsilon$ receptor I $\beta$ gene.	Exp Clin Immunogenet	17	63-70	2000
Nakao F Ihara K Sasaki Y Shmed S Kusuhara K Nishima S Takabayashi A Hara T	Lack of association between CD28/CTLA-4 gene polymorphisms and atopic asthma in Japanese population.	Exp Clin Immunogenet	17	179-184	2000
Ahmed S Ihara K Sasaki Y Nakao F Nishima S Fujino T Hara T	Novel polymorphism in the coding region of IL-13 receptor $\alpha$ 'gene: Association study with atopic asthma in the Japanese population.	Exp Clin Immunogenet	17	18-22	2000
庄司 俊輔	アレルギーの基礎知識「気管支喘息とリモデリング」	アレルギー科	9	132-137	2000
庄司 俊輔	気道リモデリングー肥満細胞、上皮細胞、線維芽細胞を中心に	Pharma Medica	18	21-26	2000
Shirakawa T Deichman KA Izuhara K Mao X-Q Adra CN Hopkin JM	Atopy and Asthma:Genetic Variants of IL-4 and IL-13 Signalling.	Immunol.Today	21	60-64	2000
Heinzmann A Mao X-Q	Genetic Variants of IL-13 Signalling and Human Asthma and Atopy	Hum.mol.Genet	9	549-559	2000

Akaiwa M Kreomer RT Gao P-S Ohshima K Umeshita R Abe Y Braun S Yamashita T Roberts MH Sugimoto R Arima K Arinobu Y Yu B Kruse S Enomoto T Dake Y Kawai M Shimazu S Sasaki S Adra CN Kitaichi M Inoue H Yamauchi K Tomichi N Kurimoto F Hamasaki N Hopkin JM Izuhara K Shirakawa T Deichmann KA					
Kojima M Morisaki T Ikuzhara K Uchiyama A Matsunari M Katano M Tanaka M	Direct effect of Lipopolysaccharide on Prostaglandin E2 Production by Colon Carcinoma through Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation and Cyclooxygenase-2 Induction.	Oncogene	19	1225-1231	2000
Gao P-S, Mao X-Q, Roberts MH, Arinobu Y, Akaiwa M, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Sasaki S, Hamasaki N, Izuhara K, Shirakawa T, Hopkin JM	Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopic asthma.	J. Med. Genet	37	380-382	2000
Arinobu Y, Sugimoto R, Akaiwa M, Arima K, Otsuka T, Hamasaki N, Izuhara K	Augmentation of signal transducer and activation of transcription (STAT) 6 and STAT3 Expression in Stimulated B and T Cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	277	317-324	2000

Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, Izuhara K, Hamasaki N, Suzuki Y, Nishima S, and Hara T	Association between Childhood Atopic Asthma and Polymorphisms of Three Candidate Genes: Interleukin-4 Receptor, Interleukin-4 Promoter and Fc $\gamma$ Receptor Genes.	Exp. Clin. Immunogenet.	17	63-70	2000
Izuhara K, Umeshita-Suyama R, Akaiwa M, Shirakawa T, Deichmann KA, Arima K, Hamasaki N, Hopkin JM	Recent advances in understanding how interleukin-13 signals are involved in the pathogenesis of bronchial asthma.	Arch. Immunol. Therap. Exp.	48	505-512	2000
Umeshita-Suyama R, Sugimoto R, Akaiwa M, Arima K, Yu B, Wada M, Kuwano M, Nakajima K, Hamasaki N, Izuhara K	Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation.	Int. Immunol.	12	1499-1509	2000
Akaiwa M, Yu B, Umeshita R, Terada N, Suto H, Koga T, Arima K, Matsushita S, Saito H, Ogawa H, Furue M, Hamasaki N, Ohshima K, Izuhara K:	Localization of Human Interleukin-13 Receptor in Non-Hematopoietic Cells.	Cytokine	13	75-84	2001
Izuhara K, sugimoto R, Akaiwa M, Umeshita R, Arima K, Yu B, Hamasaki N	Molecular Target for Hematological Malignancies and Cancer(Signal Transduction of IL-4 and IL-13: Its Correlation with the Pathogenesis of Allergic Diseases.)	Kyushu University Press		95-102	2000
出原賢治	Bioscience 用語 ライブラリー (免疫 IL-4/IL-4R),	羊上社		177-178	2000
出原賢治	花粉症診療の質を高めるー内科医への 20 の	医学書院		142-148	2000