

- Rapini RP, eds. *Dermatology*. Elsevier Science. in press
3. Shiohara T, Mizukawa Y: Recall phenomenon: some skin-resident cells remember previous insults. *Dermatology* in press
  4. Teraki Y, Shiohara T: preferential expression of  $\alpha_E\beta_7$  integrin (CD103) on CD8<sup>+</sup> T cells in the psoriatic epidermis: regulation by interleukins 4 and 12 and transforming growth factor-beta. *Br. J. Dermatol.* 147:1118-1126, 2002.
  5. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Nuriya H, Kohara M, Shiohara T: Direct evidence for IFN- $\gamma$  production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am. J. Pathol.* 161:1337-1347, 2002.
  6. Inoue Y, Isobe M, Shiohara T, Goto Y, Hayashi H: Protective and curative effects of topically applied CX-659S, a novel diaminouracil derivative, on chronic picryl chloride-induced contact hypersensitivity responses. *Br. J. Dermatol.* 147:675-682, 2002.
  7. Mizukawa Y, Shiohara T: Trauma-localized fixed drug eruption: involvement of burn scars, insect bites and venipuncture sites. *Dermatology* 205:159-161, 2002.
  8. Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: easily overlooked but needing new respect. *Dermatology* 205:103-104, 2002.
  9. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y: Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2:317-323, 2002.
  10. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T: Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J. Invest. Dermatol.* 117:1097-1102, 2001.
  11. Mizukawa Y, Shitara K, Yamazaki Y, Teraki Y, Takahashi R, Narimatsu H, Shiohara T: Development and characterization of monoclonal antibody specific for fucosyltransferase VII (Fuc-TVII): discordant expression of CLA and Fuc-TVII in peripheral CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Invest. Dermatol.* 117:743-747, 2001.

H. 知的財産権の出版・登録状況  
特になし。

厚生科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)  
アレルギー疾患の発症及び悪化に影響する因子の解析  
分担研究報告書

リモデリングの臨床的評価

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

気道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、線維芽細胞、血管内皮細胞、気道平滑筋細胞など全て関与するものと考えられる。また、それらの細胞を遊走させる蛋白因子のなかで、気道粘膜の修復過程で多量に結合織中に産生される細胞外基質(extracellular matrix: ECM) 蛋白は、上記の細胞を傷害部である結合織中に遊走させ、修復あるいはリモデリングを進行させる可能性が高い。今年度までの検討でヒト線維芽細胞二倍体細胞株である HFL-1 とヒト正常肺微小血管内皮細胞 HMVEC-L が、ECM 蛋白のうちフィブロネクチン、ラミニン、I 及びIV型コラーゲンに対して遊走し、III型コラーゲンには遊走しないという結果が得られた。今回の研究により、ECM 蛋白による線維芽細胞や血管内皮細胞の遊走が、気管支喘息患者での気道粘膜の修復過程において重要な役割を有している可能性が示唆された。

また、本研究の全体としての主要テーマである遺伝子解析についても準備が整った。

研究協力者 西原 麻千子(九州工業大学大学院生  
命体工学研究科大学院生)  
岡元 孝二(同上 教授)

皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞及び気道平滑筋細胞などを用いて細胞遊走実験を行ってきた。これまでに、線維芽細胞、気道上皮細胞、および血管内皮細胞を用いて、細胞外基質(ECM)に対する遊走活性を検討し、その結果、今年度は、ヒト二倍体細胞株であるHFL-1およびヒト肺微小血管内皮細胞HMVEC-Lを用いて、I型、III型およびIV型コラーゲン、またフィブロネクチン及びラミニンなどに対する細胞遊走について検討した。今後は、エラスチン、テネイシンなど、それ以外にリモデリングにおいて重要性を指摘されているECMについても、これらの細胞の遊走活性を検討する。

A. 研究目的

本研究の大きな目的は、気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の患者より血液を採取し、抽出した遺伝子に対する分析を行うことである。このため、分担研究者は、国立療養所南福岡病院の患者より同意を取得後に血液サンプルを採取し、これを解析施設である帝京大学に送付する。このために、この研究に関して、実施期間である国立療養所南福岡病院の倫理委員会において承認を得る必要がある。

もうひとつの目的は、分担研究者が行っている細胞遊走実験の系を用いて、リモデリングに関する基礎実験を行うことである。分担研究者は、これまでに気道上

B. 研究方法

まず、患者サンプルを使用する遺伝子関連研究であるため、国立療養所南福岡病院倫理委員会に研究の申請を行う。この際に、主任研究施設や他の分担研究施設との間で、患者への説明文書や研究プロトコールについて十分に討議し、施設間で共通性を失うことの無いように留意する。その後プロトコールに基づいて患者サンプル(血液)の収集を開始する。この際に皮膚科医師を含めた研究協力者にも、さらに国立療養所南福岡病院の他の内科医、皮膚科医の協力も得る。取得したサンプルは速やかに帝京大学に送付する。

細胞遊走実験では、血管内皮細胞にヒト由来の肺微小血管内皮細胞(HMVEC-L:米国クロネティクス社)を、線維芽細胞にヒト二倍体肺線維芽細胞株(HFL-1: 同)を用いて、Neuroprobe 社製の改良型48穴ポイデンチャンバーを用いて細胞遊走実験を行った。

### C. 研究結果

患者への説明文書を、他の施設との共通性を保ちつつ、当院に合わせて作成し、国立療養所南福岡病院倫理委員会に提出し、平成14年11月下旬に実施許可を受領した。今後次年度にかけて気管支喘息とアトピー性皮膚炎の患者血液を採取していく。

細胞遊走実験では、肺微小血管内皮細胞(HMVEC-L)および線維芽細胞にヒト二倍体肺線維芽細胞株(HFL-1)を用いて、細胞外基質(ECM)蛋白のうち、フィブロネクチン、ラミニンおよびI型、III型、IV型コラーゲンに対する遊走活性を検討したが、その結果 HFL-1 および HMVEC-L とともに、ECM 蛋白のうちフィブロネクチン、ラミニン、I 及びIV型コラーゲンに対して遊走し、III型コラーゲンには遊走しないという結果が得られた。次年度以降の遊走実験については、使用する細胞をさらに他の気道粘膜構成細胞について検討を開始し、また ECM 蛋白については、これまでのものに加えて、特にエラスチンとテネイシンについて使用する準備を進めている。

### D. 考察

初年度は、主任研究者、分担研究者の所属各施設

間で倫理規定および倫理委員会の実情が異なるためにその調整に時間を要した。今後は精力的にサンプルの収集を進めていきたい。気道上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞の遊走実験も可及的速やかに開始したい。

### 細胞外基質(ECM)蛋白に関する気道粘膜構成細胞

遊走の研究に関しては、初年度は血管内皮細胞と線維芽細胞を用いて、これらの細胞が双方とも、フィブロネクチン、ラミニンおよびI型、IV型コラーゲンには遊走し、III型コラーゲンには遊走しないという結果を得た。この結果は、気管支喘息における気道傷害からの修復過程において、フィブロネクチン、ラミニン、I型コラーゲン及びIV型コラーゲンは、細胞遊走を惹起して正常修復への進行を促進するが、III型コラーゲンの増加した環境では、この修復過程が抑制される可能性を示唆している。気道リモデリングにおいては、「基底膜の肥厚」(実際には基底膜直下におけるIII型を中心とするコラーゲンの沈着)が特徴とされるが、このIII型コラーゲンは気道粘膜での各種細胞の遊走を阻止して正常修復を妨げている可能性が考えられる。次年度においても各種 ECM 蛋白を用いた細胞遊走実験

により、気道粘膜の修復及びリモデリングについての考察を加えていく予定である。

### D. 結論

ヒト線維芽細胞二倍体細胞株であるHFL-1とヒト正常肺毛細血管内皮細胞 HMVEC-L が、ECM 蛋白のうちフィブロネクチン、ラミニン、I 及びIV型コラーゲンに対して遊走し、III型コラーゲンには遊走しないという結果が得られた。

遺伝子情報収集については、院内倫理委員会の承認が得られたので、今後積極的にサンプル収集を進めていく。

### E. 研究発表

学会発表  
なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

なし

肺微小血管内皮細胞の遊走

ECM濃度10 $\mu$ g/ml

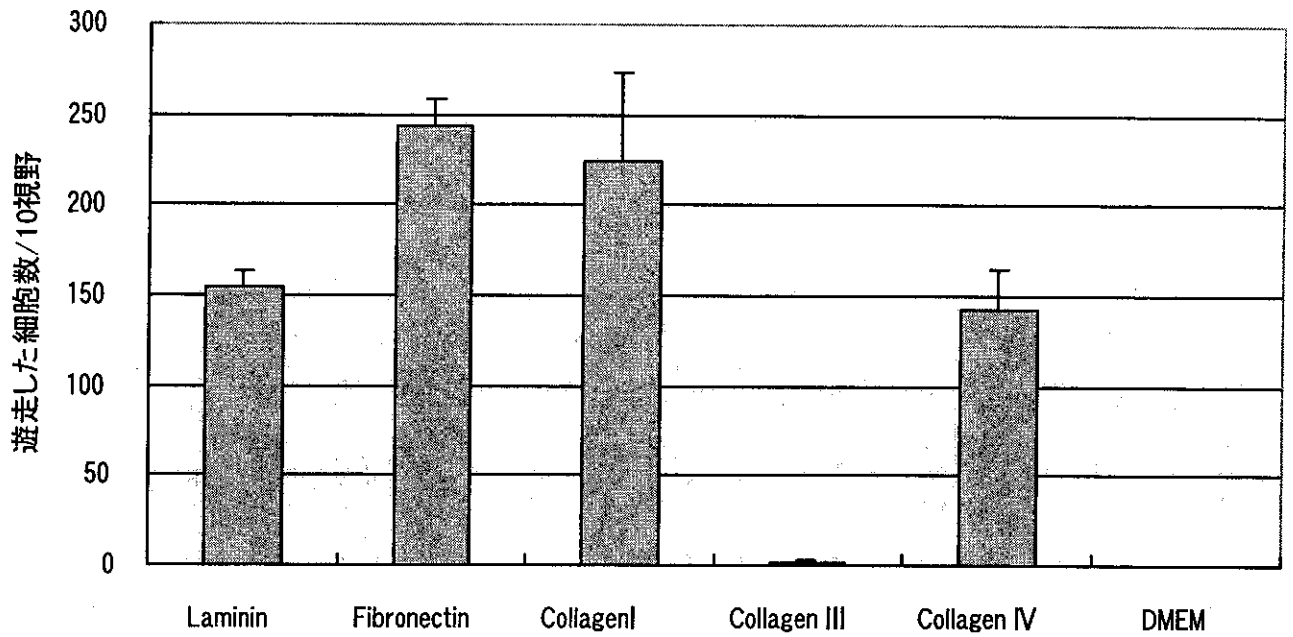


図1

肺繊維芽細胞(HFL-1)の遊走

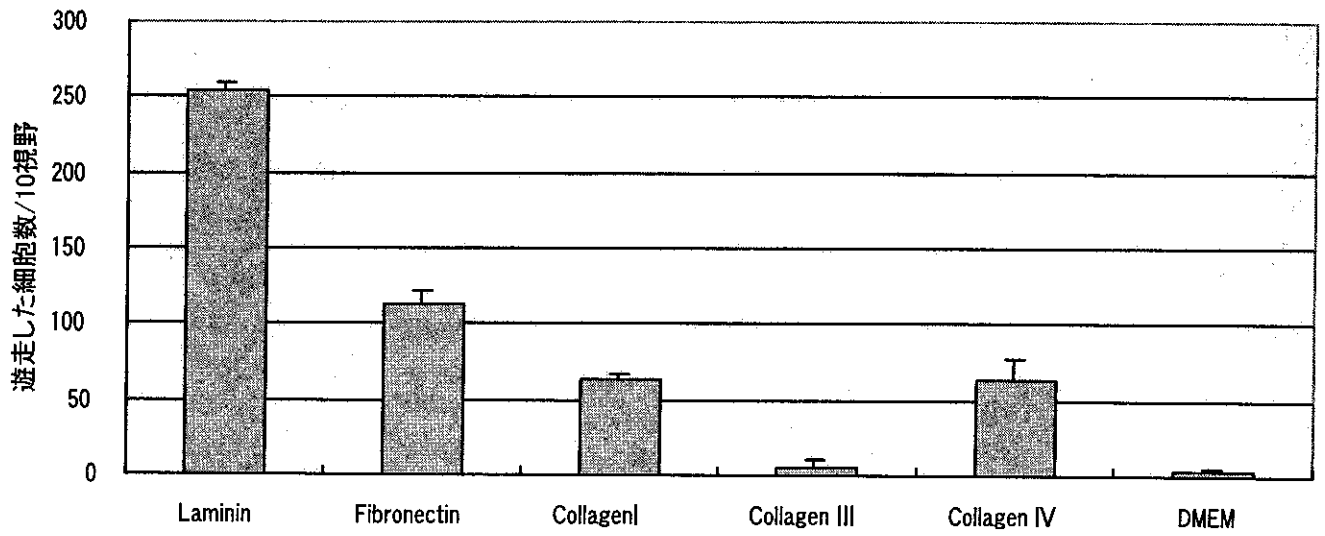


図2

成人喘息における早期治療介入の有効性を規定する因子に関する研究

分担研究者 小林信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）  
研究協力者 慶長直人（国立国際医療センター呼吸器疾患研究部部長）  
工藤宏一郎（国立国際医療センター副院長）

研究要旨

喘息発症の早期より治療を開始する early intervention（早期治療介入）は、気道のリモデリングの進行を抑え、喘息の重症化・難治化を防止する上で重要と考えられている。しかし一方では、早期治療介入にもかかわらず気道炎症が存続し喘息症状の続く症例も存在する。このステロイド治療に対する反応性については、環境因子のほかに遺伝因子の関与も重要と考えられる。そこで、発症早期の喘息患者を対象に、早期治療介入の有効性について、さらに、治療反応性を規定する因子、すなわち環境因子および遺伝因子について検討を行った。発症後2年以内の成人気管支喘息患者を対象に、経口ステロイドを2週間投与し、以後プロピオン酸フルチカゾン（FP）を16週間投与したあと治療を中止した（early intensive intervention）。Early intensive intervention 終了後1年間の患者状態を一定の基準で、寛解、間欠型、慢性型に分け、治療の有効性に寄与する臨床的背景因子について多変量解析により検討した。Early intensive intervention による寛解率はコントロール群（ステロイド非使用群）に対して有意に高率であった。寛解に至る背景因子としては、喘息有病期間の短いことが最も重要であり、そのほかに治療プロトコルの完遂性、治療開始前あるいは終了後の気流制限が軽度であること、気道過敏性が軽度であることが挙げられた。今後は、喘息患者の治療反応性を規定する遺伝因子について、とくに気道粘液の主要構成成分であるヒトムチン遺伝子群および気管支上皮細胞特異的な転写因子に焦点をあて、その関与について検討を行う予定である。

A. 研究目的

喘息の重症化・難治化には気道の不可逆的な気流制限、気道のリモデリングが重要視されている。その対策として、喘息発症の早期より治療を開始するのが early intervention（早期治療介入）である。われわれの施設では、さらに全身性ステロイドを治療開始早期の短期間に使用することにより、その効果を高めることができると考えている（early intensive intervention）。早期治療介入（あるいは early intensive intervention）は有効な例が多く、治癒となる例も存在する。しかし一方では、早期治療介入にもかかわらず喘息症状の続く症例も存在する。気管支喘息の発症および悪化に影響する因子としては、さまざまな環境因子とともにいくつかの特定の遺伝因子の存在について研究されている。そして、ステロイド治療に対する反応性についても、同様に、環境因子のほかに遺伝因子の関与も重要ではないかと考えら

れる。そこで、早期治療介入患者において治療の有効性を規定する因子を検討することを目的に、本年度はまず環境因子、臨床的背景因子について解析した。

B. 方法

対象は発症後2年以内の成人気管支喘息患者。患者の臨床的背景については、家族歴、既往歴、生活歴（職業歴、喫煙歴、ペット、居住地域など）、発病因子、発症様式、治療開始までの期間（喘息有病期間）、アレルギーの有無、呼吸機能、気道過敏性、増悪因子、重症度などを整理した。気管支喘息という診断を確定した後、経口ステロイド（PSL 0.5mg/kg）を2週間投与し、以後FP 400 $\mu$ g（またはBDP 800 $\mu$ g）を8週間投与、その後FP 200 $\mu$ g（またはBDP 400 $\mu$ g）に減量し、さらに8週間投与したあと治療を中止する。その後1年間、喘息の経過・再発について観察した。そして、早期治療介入の有効群

と無効群に分け、その有効性を規定する因子として、まず環境因子である臨床的背景について検討した。気管支喘息における気道炎症は、気道粘液の過分泌と粘液の性状の変化がひとつの特徴であり、また気道上皮の傷害と修復、炎症性パラメーターの放出を伴うため、気道上皮細胞に特異的に発現する遺伝子群が、その病態に密接に関係しているものと推測される。そこで、喘息患者の治療反応性を規定する遺伝因子として、気道粘液の主要構成成分であるヒトムチン遺伝子群および気管支上皮細胞特異的な転写因子の遺伝子多型の有無について検討を行う。

### C. 結果

エントリーした症例は発症2年以内の成人喘息患者147例で、そのうち治療を完遂したearly intensive intervention群93例とコントロール群(ステロイド非使用群)49例を解析の対象とした。Early intensive intervention終了後1年間の患者状態を一定の基準で、寛解、間欠型、慢性型に分けた。Early intensive interventionによる寛解率は44%であり、コントロール群の寛解率24%に対して有意に高率であった。次に、1年間無治療で無症状という長期寛解に持ち込める因子を多変量解析により検討した。その結果、重要な因子としては、発症期間、治療の完遂性、および気道過敏性の正常化があげられた。すなわち、喘息有病期間の短いことが最も重要であり、とくに治療開始が発症後3ヶ月以内では寛解率は65%と高率であったが、6ヶ月以上たつと寛解率は低下することが示された。そのほかに治療プロトコルの完遂性、治療開始前あるいは終了後の気流制限の程度、気道過敏性の改善が治療寛解に関与する因子であることが示された。

主に気道に発現がみられるムチン遺伝子群、すなわち、MUC1, 2, 4, 5AC, 5B, 7の合計6つの遺伝子について、転写制御領域約1-2 kbの領域について、直接シーケンス法により日本人に見られる遺伝子変異の同定を行った。特にMUC5Bでは、変異が高頻度に認められたため、ハプロタイプ型を決定した。これらの検討の結果、MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5Bのプロモーター領域には新たな変異が同定され、特にMUC5Bでは2 kbのプロモーター領域に10種類の一塩基置換が見いだされた。

### D. 考察

Early intensive interventionは長期的にみた場合でも、有用な治療法であることが示された。そして、その有効性を規定する因子としては、とくにステロイド治療開始までの期間、気流制限の程度、気道過敏性の程度が重要であることが示唆された。しかし、early intensive interventionに反応せず慢性化する例も存在する。すなわち、ここで治療反応性に関与する遺伝因子についての検討が必要となってくる。今後は、ムチン遺伝子群のほかに、各種炎症性パラメーターの量的な制御を行い傷害後の修復能を規定する重要な因子と考えられる、気管支上皮細胞特異的な転写因子(TTF-1, HNF-3 $\beta$ , HFH-4, GATA-6)の遺伝子多型の有無について検討する予定である。

### E. 結論

Early intensive interventionは治療終了後1年間寛解となる例が多く存在することから有用な治療法といえる。その治療反応性を規定する因子としては治療開始までの期間、気流制限の程度、気道過敏性の程度が重要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

工藤宏一郎:成人喘息の寛解を目指す初期集中治療、1年間の経過観察から、第52回日本アレルギー学会総会イブニングシンポジウム、2002.11.28、横浜

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働研究補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

(分担) 研究報告書

アレルギー疾患の発症及び悪化に影響する因子の解析に関する研究

(分担) 研究者 橋本 修 日本大学 講師

研究要旨

気道上皮細胞のシグナル分子 ASK1 は転写因子 AP-1 活性化を制御することが明らかにされ、今後、アレルギー疾患の発症及び悪化との関連性を解析する予定である。

研究者 橋本 修 日本大学 講師

A.研究目的

外界の刺激に直接暴露されている気道上皮細胞から産生されるサイトカインやメディエーターは気管支喘息の気道アレルギー性炎症やリモデリングの進展に関与する。よって、これらの蛋白産生を制御する細胞内シグナル分子の機能解析は、アレルギー疾患の発症及び悪化を考察する上で重要である。ASK1-MAP kinase 系に焦点を絞りその機能を解析した。

B.研究方法

気道上皮細胞(BEC)、 dominant negative form ASK1 移入ブタ大動脈細胞(DN-ASK1-PAE)をNOで刺激しASK1, p38 MAPK, JNK のリン酸化、AP-1 活性化を解析した。

C.研究結果

1) NO は BEC の ASK1, p38MAPK, JNK リン酸化、AP-1 活性化を誘導した、2) NO 刺激 DN-ASK1-PAE は p38 MAPK/JNK リン酸化、AP-1 活性化が抑制された。

D.考察

以上の結果は、NO 刺激による AP-1 活性化はASK1-p38MAPK/JNKに依存した経路であることを示唆した。ASK1 活性化は細胞内レドックスに影響を受け、

酸化ストレスで活性化されることが知られおり、酸化ストレスを下流のキナーゼシグナルに変換するシグナルとして注目されている。よって、ASK1 活性化の制御は気道炎症の制御に結びつくとともにアレルギー疾患の発症及び悪化に関連する可能性が示唆される。

E.研究発表

1.論文発表

1) 橋本 修 : 喘息気道における Motigen-activated protein kinase (MAPK) の役割。呼吸器科 10 (4): 298-306, 2002.

2) 橋本 修、丸岡秀一郎 : 気道リモデリングと気道平滑筋。喘息 冬季号 15 (1): 55-60, 2002.

2.学会発表

1) 地引逸朗、丸岡秀一郎、Muzhapaer Doulikun、権 寧博、橋本 修、一条秀憲、堀江孝至 : 一酸化窒素(NO)による AP-1 活性化と MAP kinase による制御。第42回日本呼吸器学会総会、仙台、2002, 4.)

2) Jibiki I, Hashimoto S, Maruoka S, et al. ASK1/JNK regulate NO-induced activation in human bronchial epithelial cells. 2002 American Thoracic Society International Conference, Atlanta, 2002, 5.



厚生労働研究補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

（分担）研究報告書

アレルギー疾患の発症及び悪化に影響する因子の解析に関する研究

（分担）研究者 玉利 真由美・土居 悟

研究要旨

ゲノムワイドに約 80,000SNPs を用いたケースコントロールスタディー（喘息 vs. コントロール）を行い、この中でアトピー性皮膚炎合併喘息患者を用いてアトピー性皮膚炎の発症に関連する遺伝子同定を試みた。その結果、 $p < 0.01$  を満たす 4 つの SNP が同定された。

理化学研究所 遺伝子多型研究センター  
一 研究員・大阪府立羽曳野病院 アレルギー小児科 部長

A. 研究目的

ゲノムワイドに約 80,000SNPs を用いたケースコントロールスタディー（喘息 vs. コントロール）の結果を活用し、アトピー性皮膚炎の発症に関連する遺伝子の同定を試みる。

B. 研究方法

約 80,000SNPs のケースコントロールの結果  $p < 0.01$  を満たす SNPs 1876 個についてアトピー性皮膚炎合併患者 132 例と非アトピー疾患コントロール群 188 例との SNPs のアレル頻度を比較検定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究のヒトの遺伝子解析研究はすべてヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日）に準拠して行われている。

C. 研究結果

$P < 0.001$  の 4 つの SNPs が同定された。  
SMAD3 ( $p=0.000063$ ) GBE1 ( $p=0.00012$ )  
GPR107 ( $p=0.00061$ ) HLA-DQA2 ( $p=0.00083$ )

D. 考察

今回の検討にて 4 つの SNPs がアトピー性皮膚炎の発症に関連する遺伝子の

候補が同定された。我々の研究室ではアトピー性皮膚炎のサンプルを約 500 例、収集しており、これらを用いて今後詳細な解析を行う予定である。とくに Smad3 は TGF $\beta$  の下流の転写因子であり、アレルギーの病態への関与が考えられる。さらに周囲の snp を解析し、LDblock の作成、ハプロタイプ解析も行っていく。

E. 研究発表

1. 論文発表

SNP を用いた気管支喘息関連遺伝子の解明 玉利真由美 最新医学 710、209-215, 2003

2. 学会発表

玉利 真由美、長谷川 耕一、白川 太郎 気管支喘息関連遺伝子へのアプローチ. 第 39 回 日本小児アレルギー学会 シンポジウム

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

未定

2. 実用新案登録

未定

3. その他

特になし

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, et al..	Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene.	Immunogenetics	54	742-745	2003
Komiya A, Hirai K, Iikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, et al.	Induction of Basophil Desensitization in Physiological Medium: Enhancement after IgE-Dependent Upregulation of Surface IgE Binding on Basophils.	Int Arch Allergy Immunol	130	40-50	2003
Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Kaneko F, Nakano J, Kato H, et al.	Attenuation of airway hyperresponsiveness in a murine asthma model by neutralization of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).	Cell Immunol	219	92-97	2002

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamamoto T, Yamashita N, Kuwabara M, Nakano J, Sugimoto H, Akiyama K, et al.	Mutation screening of the muscarinic m2 and m3 receptor genes in asthmatics, outgrow subjects, and normal controls.	Ann Genet	45	109-113	2002
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	107	135-142	2001
Yanaguchi M, Hirai K, Komiya A, Miyamasu M, Furumoto Y, Teshima R, et	Regulation of mouse mast cell surface Fc epsilon RI expression by dexamethasone.	Int Immunol	13	843-851	2001

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Sekiya, T., and K. Hirai.	Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene.	<i>Immunogenetics</i>	54	742-745	2003.
Yoshimura-Uchiyama, C., and K. Hirai	Comparative effects of basophil-directed growth factors.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	302	201-206.	2003.
Fukagawa, K., and K. Hirai.	CC-chemokine receptor 3: a possible target in treatment of allergy-related corneal ulcer.	<i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>	43	58-62	2002.
Katayama, H., and K. Hirai.	Production of eosinophilic chemokines by normal pleural mesothelial cells.	<i>Am J Respir Cell Mol Biol</i>	26	398-403.	2002.
Nagase, H., and K. Hirai.	Chemokine receptor expression profile of eosinophils at inflamed tissue sites: decreased CCR3 and increased CXCR4 expression by lung eosinophils.	<i>Int. Arch. Allergy Immunol</i>	128 (suppl 1)	25	2002.
Nagase, H., and K. Hirai.	Cytokine-mediated regulation of CXCR4 expression in human neutrophils.	<i>J Leukoc Biol</i>	71	711-717.	2002.
Sekiya, T., and K. Hirai.	Increased levels of a TH2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics.	<i>Allerg</i>	57	173-177	2002
Tsunemi, Y., K. Hirai,	Eotaxin gene single nucleotide polymorphisms in the promoter and exon regions are not associated with susceptibility to atopic dermatitis, but two of them in the promoter region are associated with serum IgE levels in patients with atopic dermatitis.	<i>J Dermatol Sci</i>	29	222-228	2002.
Yoshimura, C., and K. Hirai.	Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	109	817-823	2002.

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

発表者氏名	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
平井浩一	好酸球・好塩基球.	山本一彦	アレルギー病学	朝倉書店	東京	2002	70-75
平井浩一	ケモカインと呼吸器疾患	工藤翔二、土屋了介 金沢実、大田 健	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2003	24-35

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kamachi A, Nasuhara Y, Nishimura M, Takahashi T, Homma Y, Ohtsuka Y and Munakata M,	Dissociation between responsiveness to methacholine and responsiveness to antigen.	Eur Respir J	19	76-83	2002
Niimi T, Munakata M, Keck WCL, Popescu NC, Levitt RC, Hisada M, Kimura S.	A polymorphism in the human UGRP1 gene promoter that regulates transcription is associated with an increased risk of asthma.	Am J Human Genetics	70	718-725	2002
Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, Nishihara H, Nasuhara Y, Kamachi A, Akita H, Homma Y, Kawakami Y.	Expression and alteration of ras and p53 proteins in idiopathic pulmonary fibrosis with lung cancer.	Cancer	95	624-633	2002
Takahashi T, Ohtsuka Y, Munakata M, Nasuhara Y, Kamachi A,	Occurrence of farmer's lung disease is relevant to meteorological conditions; A 20-year follow-up survey analysis.	Am J Ind Med	46	506-513	2002

Homma Y, Kawakami Y.						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
庄司俊輔	気道リモデリングとは何か ...その臨床的意義...	呼吸器科	2巻4号	245-250	2002



研究成果の刊行に関する一覧

書籍

発表者氏名	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
庄司俊輔	論文タイトル名 気道上皮細胞	山本一彦	アレルギー 病学	朝倉書店	東京	2002	93-98

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
玉利 真由美	SNP を用いた気管支喘息関連遺伝子の解明	最新医学	710	209-215	2003

20020801

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.27-P.35の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。