

## C 研究成果

- 1 AD 患者では正常人と比べ培養開始直後では差がないものの、4時間、6時間後の $\gamma\delta$ \_NK細胞分画のサイトカイン産生(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )が著明に低下していることが確認された。一方、NK、 $\gamma\delta$ 細胞が産生する IL-4 や、 $\alpha\beta$ 、CD4、CD8 T細胞が産生する IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  に関しては、AD と正常人の間で差を認めなかった。CD4 T細胞の産生する IL-4 は、AD においてむしろ産生の亢進が認められた。しかし、産生されたサイトカインのレベル(MFI)を比較した場合には、 $\gamma\delta$ 、NK 細胞においても AD と正常人の間で差が認められなかった。これは AD の自然免疫担当細胞には、活性化した後優先的にアポトーシスが誘導される可能性を考えさせる。
- 2 AD の自然免疫担当細胞分画におけるアポトーシス誘導細胞の頻度は、PMA + ionomycin 刺激後の培養時間が長くなる程著明になることが分かった。それに対して、獲得免疫担当細胞においては AD と正常人の間で有意の差は認めなかった。
- 3 CD14<sup>+</sup>単球除去後、同様に PMA + ionomycin 刺激を行い、各分画に誘導されてくるアポトーシスの頻度を検討したところ、AD のNK、 $\gamma\delta$ 細胞分画においてアポトーシスが著明に減少し、正常人と同レベルまで回復した。それに対して獲得免疫担当細胞には、CD14<sup>+</sup>単球の影響は認められなかった。
- 4 NSAID を AD 患者 PBMC に加え、PMA + ionomycin で刺激したところ、低下しているNK、 $\gamma\delta$ T細胞からのサイトカイン産生(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )は、より著明に抑制された。それに対して、獲得免疫担当細胞のサイトカイン産生には殆ど影響を与えなかった。

## D 考察

本年度の研究において AD の自然免疫担当細胞(NK、 $\gamma\delta$ )のサイトカイン産生が時間の経過とともに急速に低下する機序として、それらの細胞に優先的にアポトーシスが誘導される可能性が

示された。この自然免疫担当細胞のアポトーシスの誘導は、AD 患者 PBMC においてのみ認められ、活性化された単球に依存性であった。すなわち AD の PBMC では活性化された単球の存在下で、自然免疫担当細胞は極めてアポトーシスに陥り易いことが明らかになった。このような単球依存性のアポトーシスは、正常人の自然免疫担当細胞や、AD の獲得免疫担当細胞には認められず、単球からの IL-10 の関与は否定的であった(未発表データ)。これらの自然免疫担当細胞の増殖が IL-15 に対して依存性であることを考えると、AD では単球由来の IL-15 産生が低下しているため、これらの細胞にアポトーシスが誘導されやすい可能性が考えられた。実際、AD の単球では IL-15 発現が低下していることが示唆されている。今後はこの可能性について検討する予定である。

## E 結論

AD の自然免疫担当細胞は単球の存在下で活性化後、アポトーシスに陥り易く、それが感染に対する抵抗性の減弱、後に続く獲得免疫反応のTh2 へのシフトに関与していると考えられる。このような個体に NSAID を投与することにより、自然免疫担当細胞はさらに抑制され、より病態は重篤化へ進む可能性が考えられる。

## F 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G 研究成果

- 1 論文発表
  - 1 Shiohara T, Hayakawa J, Mizukawa Y Animal models for atopic dermatitis Are they relevant to human disease? J Dermatol Sci in press
  - 2 Teraki Y, Shiohara T Spontaneous tolerance to terbinafine-induced lichenoid drug eruption Dermatology 2004,208 81-82
  - 3 Takahashi R, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Hayakawa K, Hayakawa J, Kudo A, Shiohara T In vitro differentiation from naive to mature E-selectin binding CD4 T cells acquisition of skin-homing properties occurs independently of

- cutaneous lymphocyte antigen expression J Immunol 2003,171 5769-5777
- 4 Nori M, Iwata S, Munakata Y, Kobayashi H, Kobayashi S, Umezawa Y, Hosono O, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Shiohara T, Morimoto C Ebastin inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines Clin Exp Allergy 2003,33 1544-1554
  - 5 Hayakawa K, Shiohara T Two cases of Henoch-Schonlein purpura with transient myocardial ischaemia Acta Derm Venereol 2003,83 393-394
  - 6 Teraki Y, Shiohara T IFN- $\gamma$ -producing effector CD8<sup>+</sup> T cells and IL-10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T cells in fixed drug eruption J Allergy Clin Immunol 2003,112 609-615
  - 7 Shiohara T, Mizukawa Y Recall phenomenon some skin-resident cells remember previous insults Dermatology 2003,207 127-129
  - 8 Inoue Y, Isobe M, Shiohara T, Hayashi H Inhibitory activity of CX-659S, a novel diaminouracil derivative, against the rebound phenomenon following withdrawal of corticosteroid therapy for chronic contact hypersensitivity responses Int Arch Allergy Immunol 2003,131 143-152

#### H 知的財産権の出版・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（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に関する研究  
分担研究報告書  
リモデリングの臨床的評価に関する研究

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

本分担研究班の第一の目的は喘息及びアトピー性皮膚炎の病態形成に関与する因子を遺伝子レベルで解析することであり、分担研究者らはこの解析サンプルとして用いる喘息及びアトピー性皮膚炎患者症例の採血を行ない、主任研究者施設に送付している。本分担研究班の第二の目的は、気道リモデリングに関与する細胞と液性因子の解析である。喘息におけるリモデリングの病理組織学的特長である気道結合織の肥厚は結合織の破壊と増生のバランスが崩れ増生側に移行した結果起こると考えられるか、分担研究者らはこの気道結合織の肥厚に線維芽細胞の遊走が関与すると考え、気道に存在する各種サイトカインの遊走活性を検討した。その結果、それらのサイトカインのひとつである PDGF が線維芽細胞に対して遊走活性を持つことを明らかにした。これは気道リモデリングの形成過程に線維芽細胞及び PDGF の両者が関与する可能性を示唆するものと思われる。

研究協力者

荒木 由希子（国立療養所南福岡病院臨床研究部）  
西原 麻千子（九州工業大学大学院生命体工学研究科）  
岡元 孝二（同 教授）  
下田 昭文（国立療養所南福岡病院臨床研究部長）  
岸川 禮子（同 アレルギー科医長）  
寺尾 浩（同 皮膚科医師）

A 研究目的

本分担研究班の第一の目的は喘息及びアトピー性皮膚炎の病態形成に関与する因子を遺伝子レベルで解析することであり、分担研究者らはこの解析サンプルとして用いる喘息及びアトピー性皮膚炎患者症例の採血を行なってきた。国立療養所南福岡病院の患者より同意を取得後に採血を実施し、これを解析施設である帝京大学に送付している。

本分担研究班の第二の目的は気道リモデリングに関与する細胞と液性因子の解析である。分担研究者は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、細胞外基質因子に対する遊走活性を検討して、I型、III型およびIV型コラーゲン、フィブロネクチン及ヒアルミンなどに対する上記細胞の遊走について報告してきた。本年度は上記細胞のうち線維芽細胞に注目し、その遊走を検討した。気道結合織の肥厚は喘息におけるリモデリングの病理組織学的特長であり、結合織の破壊と増生のバランスが崩れ増生側に移行した結果起こる。本研究ではこの気道結合織の肥厚に線維芽細胞の遊走が関与すると考え、線維芽細胞を用いて各種サイトカインや増殖因子の遊走

活性を解析した。

B 研究方法

1 喘息及びアレルギー性皮膚炎患者 DNA の集積

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った。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した。その後、プロトコールに基づいて患者サンプル（血液）の収集を開始した。この際に研究協力者である国立療養所南福岡病院の他の内科医、皮膚科医の協力を得た。取得したサンプルは主任研究者にその日のうちに送付した。

2 気道リモデリングに関与する細胞と液性因子の解析

本実験に使用した線維芽細胞は、正常ヒト肺線維芽細胞（米国クロネティクス社）である。遊走実験ではこの細胞をサブコンフルエントにまで培養した後、トリプシン処理により回収して使用した。

遊走活性の測定には改良型 48 穴ホイデンチャンパーを使用した。チャンパーの下室に遊走活性を測定するサイトカインを、上室に  $1 \times 10^6$  cells/ml に調整した線維芽細胞の浮遊液を入れ、 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$  条件下で 6 時間インキュベートした。この時ポジティブコントロールには線維芽細胞の培養上清を、ネガティブコントロールには培養液を、遊走活性物質であるサイトカインには PDGF、EGF、GM-CSF、HGF、b-FGF の 5 種類を使用した。インキュベート終了後、遊走膜の下室側に遊走した細胞のみを Diff-Quik で染色した。染色された細胞を倍率 400 倍に設定した光学顕微鏡で 10 視野測定し、その合計数を遊走活性とした。

### C 研究結果

1 喘息及びアレルギー性皮膚炎患者 DNA 集積の為の解析サンプルである喘息及びアトピー性皮膚炎患者症例採血は順調に行なわれており、症例数は気管支喘息患者を中心に平成 15 年 11 月現在で 60 症例を超えた。検体は即日主任研究者に送付され、現在解析中である。

2 気道リモデリングに関与する細胞と液相因子の解析については、線維芽細胞に対する各 PDGF、EGF、GM-CSF、HGF 及び b-FGF の遊走活性測定を行った。肺線維芽細胞に対するこれらのサイトカイン・増殖因子の遊走活性は細胞外基質因子に比べて弱かった。その為遊走活性測定の際に使用する遊走膜をコーティングしてコートしたところ、上記のサイトカイン 増殖因子のうち PDGF については PDGF-AB 及び PDGF -BB (インヒトロンエン) に線維芽細胞に対する遊走活性が認められた (Fig1 および Fig2)。

### D 考察

1 喘息及びアレルギー性皮膚炎患者 DNA の集積に関しては、来年度も引き続き患者症例採血を実施する。最終年度である平成 16 年度にかけては、研究協力者の寺尾の協力により全体で不足傾向にあるアトピー性皮膚炎患者の血液サンプルを中心に更に採取検体数を増加させる予定である。

2 気道リモデリングに関与する細胞と液相因子の解析に関しては線維芽細胞に注目し、肺線維芽細胞を用いて PDGF、EGF、GM-CSF、HGF 及び b-FGF への遊走を検討した。気道結合織の肥厚は喘息におけるリモデリングの病理組織学的特長であり、結合織の破壊と増生のバランスが崩れ増生側に移行した結果起こる。本研究ではこの気道結合織の肥厚に線維芽細胞の遊走が関与すると考え、この

細胞に対する各種サイトカインや増殖因子を用いて、線維芽細胞の遊走活性を解析した。上皮が損傷を被るとその傷害部位に線維芽細胞が集族し、細胞外基質因子やサイトカインなどを産生・放出する。これが結果として結合織の破壊と増生のバランスを崩し、増生側に移行させるのではないかと考えた。そして各種サイトカイン・増殖因子への線維芽細胞の遊走を検討した結果、PDGF は線維芽細胞に対する遊走活性が認められた。今後はこの肺線維芽細胞に対する PDGF の遊走活性を抗体実験等で確認すると共に、その他の増殖因子やサイトカインについても検討を継続して気道リモデリング機序の解明を進めていきたい。

### E 結論

研究班の目的である喘息及びアトピー性皮膚炎の病態形成に関与する因子の遺伝子レベルでの解析の為、解析サンプルとして用いる喘息及びアトピー性皮膚炎患者症例の採血を行なってきた。採血は順調に行なわれている。

気道リモデリングに関与する細胞と液相因子の解析に関しては、PDGF が線維芽細胞に対して遊走活性を持つことが確認した。このことは気道リモデリングの形成及び増悪に肺線維芽細胞及び PDGF の両者が関与する可能性を示唆している。

### F 研究発表

無し

### G 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

無し

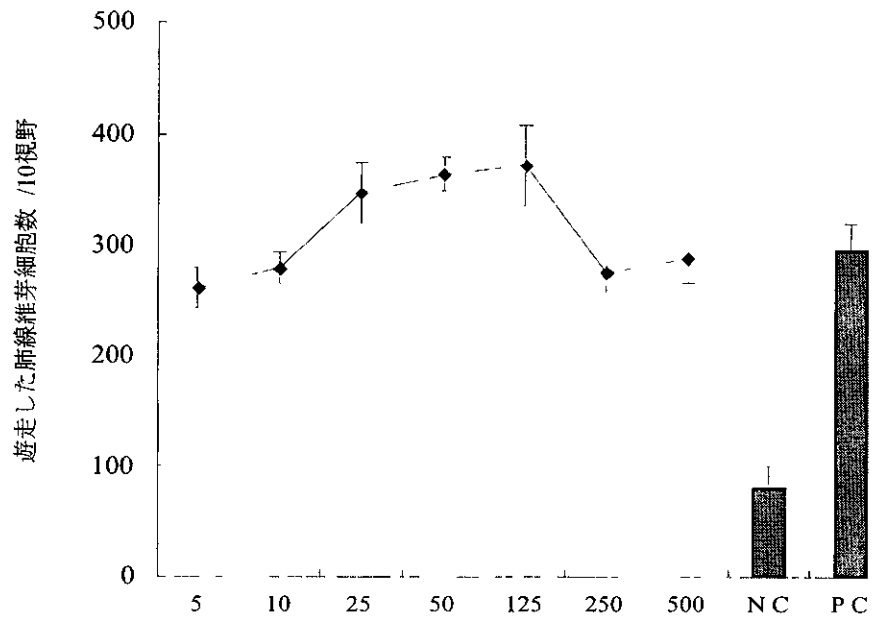


Fig 1 肺線維芽細胞に対する PDGF-ABの遊走活性

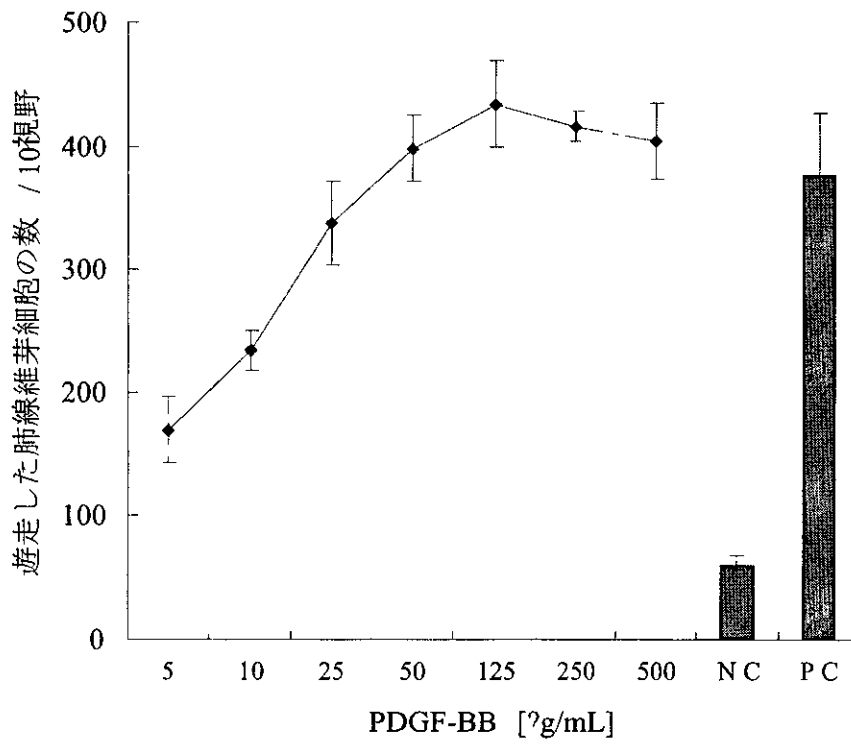


Fig 2 肺線維芽細胞に対する PDGF-BBの遊走活性

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 平井 浩一 東京大学大学院医学系研究科生体防御機能学客員助教授

研究要旨

アレルギー炎症には、好酸球がエフェクターとして、また Th2 がレギュレーターとして関わっている。我々は好酸球、Th2 集積に関わるケモカインに注目している。昨年度は Th2 細胞に関わるケモカイン、ケモカインレセプターとして TARC/CCL17、CCR4 を解析したか、今年度は MDC/CCL22、I-309/CCL1、CCR8 を解析した。MDC 5C>A (2Ala>Asp) の SNP が重症患者と健常者に統計学的有意な差を認め、A allele を持つ変異群の方が MDC 蛋白濃度も高値であり、この SNP は気管支喘息において重要であると考えられた。I-309、CCR8 の SNP について重要な差は認めなかった。このことから昨年度までの結果を含めアレルギー炎症においては Th2 特異的ケモカインである TARC、MDC が重要であることが示唆された。

共同研究者 関谷剛（東京大学大学院医学系研究科生体防御機能学/日本予防医学協会 リサーチレンテント）

ニングを行い、direct sequencing により SNP を同定し RFLP 法によりタイピングした。血清 MDC 濃度は ELISA (R&D)にて測定した。

A 研究目的

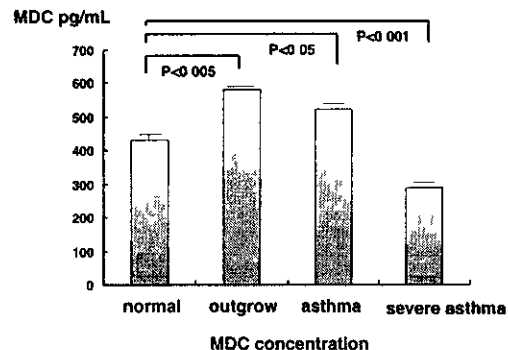
アレルギー炎症では、好酸球、好塩基球が主たるエフェクターとして、また Th2 がレギュレーターとして、その成立に関わっている。ケモカインは 細胞走化性を持つサイトカインであり、種々の炎症病態に関わっている。アレルギー疾患においてもケモカインシステム、特に好酸球、好塩基球に発現する CCR3 とその特異的リガンドである eotaxin、また Th2 に発現する CCR4 とリガンドである TARC、MDC、および CCR8 と I-309 はこれら細胞の組織集積を通してアレルギー炎症の病態の形成に関わっている可能性が高い。我々はこれら受容体及びリガンドについて その遺伝子構造解析を行ってきた。すでに、CCR3、エオタキニン、CCR4 TARC については終了しており、本年度は MDC、CCR8/I-309 について検討した。

B 方法

血清および gDNA は 帝京大内科通院中の気管支喘息患者より採取した。（帝京大学遺伝子研究倫理委員会、東京大学医学部附属病院ゲノム遺伝子解析研究審査委員会承認済み）。SNP は SSCP 法によりスクリー

C 結果

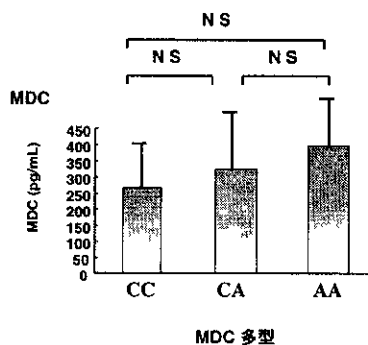
① 血漿 MDC は気管支喘息患者では健常者に比して有意に高値であったか、全身性にステロイドを内服している重症喘息患者は逆に低値になった。outgrow 群は喘息を発症していないにも関わらず MDC は有意に高値を示した。



健常人 16 名 喘息患者 16 名について MDC の遺伝子の翻訳領域、プロモーター領域の SNP を検討したところ、5ヶ所の SNP を見出したか、すべて報告されていた。これらのうち非同義置換 5C>A (2Ala>Asp) については健常者と重症喘息患者において有意差を認めた。

MDC CCL22 SNP (5C>A)				
	CC	CA	AA	$\chi^2$ 検定(2x3)
Normal 健康人	96 80.8	23 19.3	0 0.0	—
Outgrow 寛解	47 72.3	17 26.2	1 1.5	NS
Adult cont 成人発症成人継続	41 78.8	10 19.2	1 1.9	NS
child Adult 小児発症成人継続	32 72.7	12 27.3	0 0.0	NS
Adult difficult 成人難治	35 70.0	12 24.0	3 6.0	p<0.05 p=0.0161
Total Asthma	108 73.9	34 23.3	4 2.7	NS

また、この SNP の A allele を持つ群が C allele 群に比して血漿 MDC 濃度が高値である可能性があった。



② I-309 の SNP の screening を行い、第二 exon に新規の同義置換 (1376T>G) を見出し、DNA data base に登録した (Gen Bank AB110829)。しかしながら、疾患との関連性は認めなかった。

③ CCR8 の SNP の screening により 既報 C 80 C>T を確認した。1/32 の低頻度であり、疾患との関連は検討していない。

④ TARC の SNP (-431C>T) を新規に見出した。-431C>T は血清の TARC 濃度と相関し 機能的であると考えられたが喘息 アトピー性皮膚炎とは関連は見い出せなかった。(Sekiya et al Immunogenetics 54 742, 2003)

⑤ 喘息患者の気道上皮では eotaxin のみならず、eotaxin-2 -3 の発現も亢進している。(Komiya et al Cell Immunol in press)

⑥ CCR3 の SNP についてアトピー性皮膚炎とは関連を見いだせなかった。(Tsunemi et al J Dermatol Sci 33 130 2003)

⑦好酸球の TLR (Toll like receptor) の発現と機能をスクリーニングし、唯一 TLR7 が機能的であることを見出した。(Nagase et al J Immunol 171 3977,

## D 考察

ケモカインかアレルギー性炎症で重要な働きをしていることは、種々の報告がある。ケモカインの産生、レセプターとの結合、等には個人差が存在しており ケモカインによるアレルギー疾患での病態形成は個人によって異なっていると考えられる。個人によって異なる原因として一遺伝子多型 (SNP) が想定されており、実際に SNP が種々の疾患に及ぼす影響が数多く報告されている。我々は、臨床 DATA から重要であるケモカインの SNP を詳細に解析した。TARC、MDC は CCR4 のリガンドでありアレルギー炎症と関わる Th2 細胞に重要である。我々の解析では TARC、MDC の SNP において興味深い DATA が得られた。TARC-431C>T も MDC5C>A も SNP としては疾患群との有意差は低いものの血清中ケモカイン蛋白との関連において、これら SNP が重要な働きをしていることを証明した。すなわち TARC も MDC も変異により蛋白血中濃度が高く、かつ疾患関連性が高いことが示唆された。今後、更なる TARC MDC の遺伝子機能解析が必要であると考えられる。これら個人レベルの SNP の機能解析により、TARC、MDC 蛋白の産生調整のメカニズムが明らかとなり、アレルギー疾患の治療の一助や診断の補助に有用である可能性がある。我々は転写解析や変異導入などにより遺伝子機能解析をすすめているところである。

## E 結論

我々はアレルギー性疾患、特に Th2 細胞に関わるケモカイン、ケモカインレセプターすなわち TARC、MDC、I-309、CCR4、CCR8 を解析した。今年度は MDC、I-309/CCR8 を解析し MDC 5C>A (2Ala>Asp) の SNP が重症患者と健常者に統計学的有意な差を認め A allele を持つ変異群の方が MDC 蛋白濃度も高値であった。この SNP は気管支喘息において重要であると考えられた。I-309、CCR8 においては重要な差は認めなかった。現在、MDC の 5C>A のノグナルヘプチトの解析中である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Tsunemi, Y, Sekiya, T Saeki, H Hirai, K Ota, K Nakamura, K Kakimura, K Fujita, H Asano, N Wakugawa, M Torii, H Tamaki, K 2003 Luck of association CCR3 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese population *J of Der Sci* 33 130
- 2 Komiya, A , H Nagase, H Yamada, T Sekiya, M Yamaguchi, Y Sano, N Hanai, A Furuya, O Yoshie, A Furuya, K Ohta, K Matsushima, O Yoshie, K Yamamoto, and K Hirai 2003 Concerted expression of eotaxin-1, eotaxin-2 and eotaxin-3 in human bronchial epithelial cells *Cellular Immunology* 225 91-100
- 3 Nagase, H , S Okugawa, Y Ota, M Yamaguchi, H Tomizawa, K Matsushima, K Ohta, K Yamamoto, and K Hirai 2003 Expression and Function of Toll-Like Receptors in Eosinophils Activation by Toll-Like Receptor 7 Ligand *J Immunol* , 171 3977-3982
- 4 Sekiya, T, Y Tsunemi, M Miyamasu, K Ohta, A Morita, H Saeki, K Matsushima, O Yoshie, N Tsuchiya, M Yamaguchi, K Yamamoto, K Tamaki, and K Hirai 2003 Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene *Immunogenetics* 54 742-745
- 5 Yoshimura-Uchiyama, C , M Yamaguchi, H Nagase, T Fujisawa, C Ra, K Matsushima, T Iwata, T Igarashi, K Yamamoto, and K Hirai 2003 Comparative effects of basophil-directed growth factors *Biochem Biophys Res Commun* 302 201-206
- 6 Fukagawa, K , N Okada, H Fujishima, T Nakajima, K Tsubota, Y Takano, H Kawasaki, H Saito, and K Hirai 2002 CC-chemokine receptor 3 a possible target in treatment of allergy-related corneal ulcer *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 58-62
- 7 Katayama, H , A Yokoyama, N Kohno, K Sakai, K Hirwada, H Yamada, and K Hirai 2002

Production of eosinophilic chemokines by normal pleural mesothelial cells *Am J Respir Cell Mol Biol* 26 398-403

- 8 Nagase, H , K Kudo, S Izumi, K Ohta, N Kobayashi, M Yamaguchi, K Matsushima, Y Morita, K Yamamoto, and K Hirai 2002 Chemokine receptor expression profile of eosinophils at inflamed tissue sites decreased CCR3 and increased CXCR4 expression by lung eosinophils *Int Arch Allergy Immunol* 128 (suppl 1) 25
- 9 Nagase, H , M Miyamasu, M Yamaguchi, M Imanishi, N H Tsuno, K Matsushima, K Yamamoto, Y Morita, and K Hirai 2002 Cytokine-mediated regulation of CXCR4 expression in human neutrophils *J Leukoc Biol* 71 711-717
- 10 Sekiya, T, H Yamada, M Yamaguchi, K Yamamoto, A Ishii, O Yoshie, Y Sano, A Morita, K Matsushima, and K Hirai 2002 Increased levels of a TH2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics *Allergy* 57 173-177
- 11 Tsunemi, Y, H Saeki, K Nakamura, T Sekiya, K Hirai, H Fujita, N Asano, Y Tanida, T Kakimura, M Wakugawa, H Torii, and K Tamaki 2002 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 *J Dermatol Sci* 29 222-228
- 12 Yoshimura, C , M Yamaguchi, M Ikura, S Izumi, K Kudo, H Nagase, A Ishii, A F Walls, C Ra, T Iwata, T Igarashi, K Yamamoto, and K Hirai 2002 Activation markers of human basophils CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3 *J Allergy Clin Immunol* 109 817-823

2 学会発表

H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む。)  
なし



発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Yamaguchi M, Tomizawa H, Matsushima K, <u>Ohta K</u> , Yamamoto K, Hirai K	Expression and function of toll-like receptors in eosinophils activation by Toll-like receptor 7 ligand	J Immunol	171(8)	3977-82	2003
Sano Y, Suzuki N, Yamamda H, Ohta K, et al	Effect of supulatast tosilate on allergic eosinophilic airway inflammation in patients with mild asthma	J Allergy Clin Immunol	171(8)	958-966	2003
Komiya A, Hirai K, Ikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, <u>Ohta K</u> , Morita Y, Ra C, Yamamoto K, Yamaguchi M	Induction of basophil desensitization in physiological medium enhancement after IgE-dependent upregulation of surface IgE binding on basophils	Int Arch Allergy Immunol	130(1)	40-50	2003
Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, Matsushima K, Yoshie O, Tsuchiya N, Yamaguchi M, Yamamoto K, Tamaki K, Hirai K	Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene	Immunogenetics	54(10)	742-745	2003

<p>Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Yamaguchi M, Tomizawa H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, <u>Hirai K</u></p>	<p>Expression and function of toll-like receptors in eosinophils activation by Toll-like receptor 7 ligand</p>	<p>J Immunol</p>	<p>171(8)</p>	<p>3977-82</p>	<p>2003</p>
<p>Komiya A, <u>Hirai K</u>, Iikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, Ohta K, Morita Y, Ra C, Yamamoto K, Yamaguchi M</p>	<p>Induction of basophil desensitization in physiological medium enhancement after IgE-dependent upregulation of surface IgE binding on basophils</p>	<p>Int Arch All</p>	<p>130(1)</p>	<p>40-50</p>	<p>2003</p>
<p>Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, Matsushima K, Yoshie O, Tsuchiya N, Yamaguchi M, Yamamoto K, Tamaki K, <u>Hirai K</u></p>	<p>Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene</p>	<p>Immunogenet</p>	<p>54(10)</p>	<p>742-745</p>	<p>2003</p>
<p>Higa S, Hirano T, Mayumi M, Hiraoka M, Ohshima Y, Nambu M, Yamaguchi E, Hirai K, Kondo N, Matsui E, Katada Y, Miyatake A, Kawase I, Tanaka T</p>	<p>Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma</p>	<p>Clin Exp Allergy</p>	<p>33 (8)</p>	<p>1097-110</p>	<p>2003</p>

Takahashi R, Mizukawa Y, Yamazaki Y	In vitro differentiation from naive to mature E-selectin binding CD4 T cells acquisition of skin-homing properties occurs independently of cutaneous lymphocyte antigen	J Immunol	171	5769-5772	2003
Nori M, Iwata S, Munakata Y, Kobayashi H, Kobayashi S, Umezawa Y, Hosono O, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Shiohara T, Morimoto C	Ebastine inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines	Clin Exp Allergy	33	1544-1548	2003
Teraki Y, Shiohara T	IFN- $\gamma$ -producing effector CD8 <sup>+</sup> T cells and IL-10-producing regulatory CD4 <sup>+</sup> T cells in fixed drug eruption	J Allergy Clin Immunol	112	609-615	2003
Kamio K, Matsushita I, Tanaka G, Hijikata M, Nakata K, Tokunaga K, Azuma A, Kudoh S, Keicho N	Direct determination of MUC5B promoter haplotypes based on the method of single-strand conformation polymorphism and their statistical estimation	Genomics in press			
Inoue Y, Isobe M, Shiohara T, Hayashi	Inhibitory activity of CX-659S, a novel diaminoacil derivative, against the rebound phenomenon following withdrawal of corticosteroid therapy for chronic contact hypersensitivity responses	Int Arch Allergy Immunol	131	143-152	2003

Harada Y, Munakata M, et al	Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatics and non-asthmatic subjects (投稿中)					
Saito J, et al	ENO as a noninvasive assessment of recurrent wheezers in school children	Eur Respir J	22	569s	2004	
Yoshikawa M, et al	Immuno-histo-chemical study on uteroglobin-related protein 1 (UGRP1) expression in pulmonary carcinoma	Lung Cancer	41	S255	2003	
斉藤純平、他	学童期のアレルギー性気道炎症の疫学的評価における呼気中NO値の検討	アレルギー	52	918,	2003	
渡辺香奈、他	受動喫煙・母乳栄養は学童アレルギー発現のリスクファクターか？	アレルギー	52	919	2003	