

アレルギー疾患関連遺伝子解析研究

分担研究者 小泉昭夫
(京都大学大学院医学研究科環境衛生学教授)

研究協力者

玉利真由美 (理化学研究所研究員) 白川太郎 (京都大学大学院医学研究科教授)
土居悟 (大阪府立羽曳野病院小児科医長) 宮武明彦 (宮武内科院長)
福田早苗 (京都大学大学院医学研究科研究生) 程雷 (京都大学大学院医学研究科院生)
宇都宮真木 (京都大学大学院医学研究科院生) 毛暁全 (京都大学大学院医学研究科研究生)
井上佳代子 (京都大学大学院医学研究科院生)

研究要旨：アレルギー疾患は多因子疾患であり、遺伝子と環境要因の複雑な相互作用によって発症する。したがって、単に1つの遺伝子の作用を見たり、1つの特殊な集団での結果を普遍性あるものとすることはできない。このことを踏まえて本年度では新たに別の対照者集団を集め再度解析を行なった。その結果17個のSNPが抽出され、そのほとんどは去年の結果と一致していた。

A.研究目的

アレルギー疾患は遺伝素因が認められており、その素因の解析は発症リスク解析の基本である。アレルギー疾患の発症年齢は症例により異なっており、異なる遺伝子変異：SNP(single nucleotide polymorphism)が発症に関わっていると考えられている。そこで本研究では前年度の解析の妥当性を検討するために、新たに正常対照を658名集めてこの集団で再検討を行なった。

B.研究方法

対象者は、小児期発症喘息94名と成人期発症喘息94名の192名を1次スクリーニングに用いた。前者は羽曳野病院小児科から、後者は宮武内科よりの症例である。これらの患者または家族より同意を確認した上で、理研にてDNAを抽出し、前者を

全ゲノム分析にかける。前年度に得られた結果との比較を前年度では800例のそのほかの疾患を対照とした結果と比較した。

C.結果

全ゲノムで約2,000SNPのスクリーニングが終了し、その中で新しい正常対照でスクリーニングすると17個のSNPが同定された。これらは前年度に発見されたものとほぼ同じであるが、関連性の強さは異なることが示された。

D.考察・結論

アレルギーの発症には複数の遺伝子におけるSNPが複雑に関連していると考えられるが今回ゲノムで約10%のSNPを検討することでこの仮設が明らかとなった。また異なる正常対照でほぼ同じ結果が得られ、こ

の方法の妥当性が証明された。

E. 研究発表

論文発表

1. Saito N, Harada K, Inoue K, Sasaki K, Yoshinaga T, Koizumi A. Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate concentrations in surface water in Japan. *J Occup Health*.2004;9(3):261-70.
2. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*;2003;34(12) 2781-7.
3. Saito N, Sasaki K, Nakatome K, Harada K, Yoshinaga T, Koizumi A. Perfluorooctane sulfonate concentrations in surface water in Japan. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2003;45(2):149-58.
4. Sasaki K, Harada K, Saito N, Tsutsui T, Nakanishi S, Tsuzuki H, Koizumi A. Impact of airborne perfluorooctane sulfonate on the human body burden and the ecological system. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2003;71(2):408-13.
5. Harada K, Saito N, Sasaki K, Inoue K, Koizumi A. Perfluorooctane sulfonate contamination of drinking water in the

Tama River, Japan: estimated effects on resistant serum levels. *Bull Environ Contam Toxicol*.2003;71(1):31-6.

6. Koizumi A, Matsuura N, Inoue S, Utsunomiya M, Nozaki J, Inoue K, Takasago Y, Mass Screening Group. *Genet Test*.2003;7(1):29-35.
7. Inoue Y, Fukagaya K, Kada A, Matsuura N, Takasago Y, Koizumi A; Mass Screening Group. A historical aspect of lysinuric protein intolerance in a northern part of Iwate, Japan. *Hum Biol*.2003;75(1):81-90.

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

H. その他

特になし

沖縄県石垣市小児におけるアトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis: AD)と
家族歴・血清 IgE 値・RAST の関係に関する研究

分担研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野 教授
研究協力者 林 純 九州大学大学院医学研究院 感染環境医学 教授
古庄憲浩 九州大学大学院医学研究院 感染環境医学 講師

研究要旨

沖縄県石垣市乳幼児 565 例における AD 罹患率と AD 児と血清 IgE 値・RAST の関係、U.K. Working Party diagnostic criteria に基づくアンケートの有用性について調査した。AD 罹患率は 6.9 % で比較的 low 値であった。IgE 値、RAST 陽性率、アンケートの 5 項目は、AD 児において健常児と比べ有意に高値・高率であった。しかし、AD 児のうち 33.3% しか IgE 高値例を認めず、また、同アンケートの感度・特異度は各 59.0%・94.7% であり、小児における同アンケートの改善の必要性が示唆された。

A. 研究目的

本邦において近年アトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis: AD)は増加傾向にあり、この傾向は世界的に見ても同様である。現在の AD の背景因子を明らかにすることは病態の解明のみならず、患者対応にも重要で、その疫学的調査の役割は大きいと考えられる。

今回、子どもは沖縄県石垣市乳幼児に、AD の検診を行い現在の罹患率を調査し、さらに、すべての対象者に血清 IgE 値、RAST を測定、U.K. Working Party diagnostic criteria のアンケート調査も実施し、AD との関連について調査検討した。

B. 研究方法

対象は 2001 年 7~8 月に採血とアンケート調査を行った沖縄県石垣市保育園に通う 0~5 歳の乳幼児 565 例(男児 302 例、女児 263 例)である。

方法は、AD の診断を、4 名の皮膚科専門医を含む医師にて行い、好発部位への掻痒感を伴う皮疹を左右対称性に認めた例を AD とし、視診によるものとした。血清 IgE は Immunoradiometric Assay 法にて測定、230 U/ml 以上を高値例とした。RAST は以下のような吸入抗原食餌抗原 10 項

目について測定し、いずれかの項目がスコア 2 以上であった例を RAST 陽性とした(CAP system 法にてヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト、ランバク、ミルク、スギ、カンジダ、マラセチア、コメ、ダイズの 10 項目)。アンケートは、アレルギー疾患の家族歴の有無を含めた以下の 5 項目について、はい、または、いいえの 2 択回答形式の調査を行った。このアンケートは、現在、世界的に利用され始めた U.K. Working Party diagnostic criteria の AD 診断のためのアンケートの日本語版である。この 5 項目のうち問 1 がはいであることを必須条件に、問 2~5 のうち 3 項目がはいであった例をアンケートによる AD と定義しようというとなっている。問 1 は掻痒感を伴う皮疹の有無、問 2 は好発部位の皮疹、問 3 は現在の皮疹の有無、問 4 は家族歴の有無、問 5 は皮膚の乾燥の有無についてである。

問 1. あなたのお子さんは、この 1 年間にかゆい湿疹がありましたか (1 年以上前から引き続きかゆい場合も「はい」とお答えください)。ここで「かゆい」というのは、しきりに皮膚を引っかいたり、こすったりしていることです。

問 2. この 1 年間、あなたのお子さんのかゆ

い湿疹は、肘（ひじ）のくぼみ、膝（ひざ）のくぼみ、足首のまわり、首のまわり、目のまわり、頬（ほほ）にできましたか。

問3. 現在、あなたのお子さんのかゆい湿疹は、肘（ひじ）のくぼみ、膝（ひざ）のくぼみ、足首のまわり、首のまわり、目のまわり、頬（ほほ）にできましたか。

問4. あなたのお子さんの両親、兄弟、姉妹にアトピー性皮膚炎、喘息（ぜんそく）、アレルギー性鼻炎（びえん）・結膜炎（けつまくえん）・花粉症にかかっている方がおられますか。ここで「喘息」というのは「ゼーゼー」「ヒューヒュー」という息苦しい発作がひとしきり続くことをさします。また「アレルギー性鼻炎・結膜炎」というのは鼻汁を伴うくしゃみまたは目のかゆみが続くことです。

問5. この1年間、あなたのお子さんの皮膚は全体的に乾燥肌（カサカサ）になっていますか。

C. 結果および考察

(1) AD 罹患率

AD 全罹患率は、565 例中 39 例(男児 19 例、女児 20 例、平均±SD 3.1±1.4 歳)で、6.9%であった。年齢別罹患率は、0～1 歳 88 例中 6.8%、2 歳 113 例中 5.3%、3 歳 130 例中 10.0%、4 歳 133 例中 6.8%、5 歳 101 例中 5.0%と、年齢による統計学的有意差の傾向は認めず、また、男女児間の罹患率(各 6.3%、7.6%)にも有意差を認めなかった。一方、健常児は、男児 283 例、女児 243 例、平均±SD 3.1±1.5 歳で、AD 児との男女比および年齢に有意差は認めなかった。

(2) 血清 IgE 値

血清 IgE 値の高値例の年齢別頻度と IgE 値の年齢別推移について示す。AD 児 39 例における年齢別高値例は、0～1 歳 6 例中 50.0%、2 歳 6 例中 16.7%、3 歳 13 例中 23.1%、4 歳 9 例中 55.6%、5 歳 5 例中 20.0%と年齢による有意な変化を認めなかった。

しかし、健常児 526 例においては、0～1 歳 82 例中 3.7%、2 歳 107 例中 6.5%、3 歳 117 例中 19.7%、4 歳 124 例中 12.1%、5 歳 96 例中 19.8%と年齢とともに有意な増加傾向を認めた($p < 0.001$, Cochran Armitage test)。AD 児の IgE 平均値 451 IU/ml、高値率 33.3% は、健常児の IgE 平均値 139 IU/ml 高値率 12.7% と比べ、いずれも有意に AD 児において高値・高率であった(ともに $p < 0.001$)。

(3) RAST 陽性率

RAST 陽性例の年齢別頻度について示す。AD 児において、0～1 歳 6 例中 50.0%、2 歳 6 例中 83.3%、3 歳 13 例中 38.5%、4 歳 9 例中 100%、5 歳 5 例中 60.0%と年齢による有意な変化を認めなかった。しかし、健常児においては、0～1 歳 82 例中 25.6%、2 歳 107 例中 27.1%、3 歳 117 例中 30.8%、4 歳 124 例中 25.8%、5 歳 96 例中 42.7%と年齢とともに陽性率は増加傾向を認めた($p < 0.05$, Cochran Armitage test)。AD 児の RAST 陽性例 64.1% は、健常児の 30.2% と比べ有意に高率であった($p < 0.001$)。

AD 児と健常児における項目別の RAST 陽性率を示す。ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト、ランバク、カンジダ、そしてダイズの 6 項目において、AD 児の陽性率は健常児に比べ有意に高率であった(各々 AD 児: 48.7%、48.7%、43.6%、25.6%、5.3%、5.3% vs 各々健常児: 23.2%、18.6%、21.9%、0.4%、10.8%、0.4%)(すべて $p < 0.05$)。他の、ミルク、スギ、マラセチア、コメの 4 項目において、AD 児と健常児間の陽性率に有意差は認めなかった。

(4) アンケート調査

アンケートの問 1～5 において、AD 児の陽性率(問 1 89.7%、問 2 82.1%、問 3 64.1%、問 4 56.4%、問 5 61.5%)は、健常児(問 1 25.1%、問 2 13.3%、問 3 8.6%、問 4 30.0%、問 5 8.7%)

に比べ、いずれも有意に高率であった(すべて $p < 0.05$)。

アンケート陽性率(問 1 が陽性を必須条件に、問 2～5 のうち 3 項目以上が陽性)は、AD 児 39 例中 23 例、59.0%で、健常児 526 例中 28 例、5.3%であった。アンケート陰性率は、AD 児で 16 例、41.0%、健常児で 498 例、94.7%であった。したがって、視診診断の AD におけるアンケート調査の感度は 59.0%、特異度は 94.7%であった。

D. 結論

AD 罹患率は 6.9 %で比較的低値であった。IgE 値、RAST 陽性率、アンケートの 5 項目は、AD 児において健常児と比べ有意に高値・高率であった。しかし、AD 児のうち 33.3%しか IgE 高値例を認めず、また、同アンケートの感度・特異度は 59.0%・94.7%であり、小児における同アンケートの改善の必要性が示唆された。

来年度は以下の項目を中心に同横断研究を発展させ、疫学コホート研究を続けたい。(1)AD 児の AD 悪化または改善の経過の把握、(2)健常児において加齢とともに IgE 高値率や RAST 陽性率が上昇する傾向があるため、健常児からの AD 発症の有無や IgE 値変動や RAST 陽性の変化との関連、(3)これら 2 点と遺伝子解析との関連、(4) U.K. Working Party diagnostic criteria のアンケート改善の提案など。

E. 健康危険情報

特記すべき事項なし

F. 発表論文

なし(投稿中)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成15年度)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto N, Sugiura H, Uehara M, Mao X-Q, Shirakawa T, Hopkin JM	Heterogeneity of atopic eczema; a genetic variant of RANTES and high IgE level.	Clin. Exp. Allergy	In Press		
Hasegawa K, Hirota T, Obara K, Akahoshi M, Cheng L, Takahashi Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Mao X-Q, Tamari M, Shirakawa T	Association between genetic variation in the gene for ADAM33 and clinical severity of childhood asthma in the Japanese population.	Hum Genet	In Press		
Nakajima T, Ikura M, Okayama I, Matsumoto K, Uchiyama C, Shiramkawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H:	Identification of granulocyte subtype-selective receptors and channels by high-density oligonucleotide probearray.	J. Allergy Clin. Immunol	113(3)	528-535	2004
Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Yaiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T	Allergy and serum antibodies against bacterial species of predominant commensal intestinal microflora in schoolchildren.	J. Adoles. Health	34	未定	2004

Shimada T, Cheng L, Ide M, Fukuda S, Enomoto T, <u>Shirakawa T.</u>	Effect of lysed enterococcus faecalis FK-23 (LFK) on allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils in mice	Clin Exp Allergy.	33	684-7	2003
Bottini N, Mao XQ, Borgiani P, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Hopkin JM, <u>Shirakawa T</u>	Genetic control of serum IgE level: a study of lowmolecular weight protein tyrosine phosphatase.	Clin. Genet	63	228-231	2003
Ouchi K, Suzuki Y, <u>Shirakawa T</u> , Kishi F	Polymorphism of SLC11A1(formerly NRAMP1) gene confers susceptibility to Kawasaki disease	J Infect Dis	187	326-9	2003
S. Sugimoto, J. Nakayama, D. Fukuda, S. Sonezaki, M. Watanabe, A. Jaturapat & K. <u>Sonomoto</u> ,	Effect of heterologous expression of molecular chaperone DnaK from <i>Tetragenococcus halophilus</i> on salinity adaptation of <i>Escherichia coli</i> ,	J. Biosci. Bioeng	96(2)	129-133	2003
T. Zendo, M. Fukao, K. Ueda, T. Higuchi, J. Nakayama & K. <u>Sonomoto</u> ,	Identification of the lantibiotic nisin Q, a new natural nisin variant produced by <i>Lactococcus lactis</i> 61-14 isolated from a river in Japan	Biosci. Biotechnol. Biochem.,	67(7)	1616-1619	2003
Boyaka, P.N., Ohmura, M., Fujihashi, K., Koga, T., Yamamoto, M., Kweon, M-N., Takeda, Y., Jackson, R.J., <u>Kiyono, H.</u> , Yuki, Y. and Kiyono, H	Chimeras of labile toxin one and cholera toxin retain mucosal adjuvanticity and direct Th cell subsets via their B subunit	J. Immunol.	170	454-462	2003

Hagiwara, Y., McGhee, J.R., Fujihashi, K., Kobayashi, R., Yoshino, N., Kataoka, K., Etani, Y., Kweon, M-N., Tamura, S., Kurata, T., Takeda, Y., <u>Kiyono, H.</u> and Fujihashi, K	Protective mucosal immunity in aging is associated with increased numbers of functional CD4 ⁺ T cells in nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue.	J. Immunol	15	1754-62	2003
Yuki, Y. and <u>Kiyono, H.</u>	New generation of mucosal adjuvants for the induction of protective immunity.	Rev.Med.Virol	13	293-310	2003
Okuda, Y., Takahashi, I., Kim, J-K., Iwatani, K., Kai, Y., Tamagawa, T., Kweon, M-N., Kawano, S., Sasaki, Y., Hori, M., Takeda, K., Akira, S. and <u>Kiyono, H.</u>	Development of colitis in STAT6-deficient TCR α /mice: A potential of STAT6-independent IL-4 signaling for the generation of Th2-biased pathologic CD4 ⁺ T cells.	Am.J.Pathol	162	263-271	2003
Kobayashi, M., Kweon, M-N., Kuwatani, S., Schreiber, R.D., <u>Kiyono, H.</u> , Takeda, K., and Shizuo, A	Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes Chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice.	J. Clin. Invest	111	1297-1308	2003
Tamagawa, H., Takahashi, I., Furusawa, Y., Yoshitake-Kitano, Y., Tsukita, S., and <u>Matsuda, H. and Kiyono, H.</u>	Characteristics of claudin expression in follicle-associated epithelium of Peyer's patches : Preferential localization of claudin-4 at the apex of the dome region.	Lab. Invest	83	1045-1053	2003

Jang, M.H., Kweon, M-N., Hiroi T, Yamamoto, M., Takahashi, J. and <u>Kiyono, H</u>	Induction of cytotoxic T lymphocyte responses by cholera toxin-treated bone marrow-derived dendritic cells.	Vaccine	21	1613-1619	2003
Kweon, M-N. and <u>Kiyono, H.</u>	Eosinophilic gastroenteritis: a problem of the mucosal immune system?	Curr. Allergy Asthma Rep	3	79-85	2003
Park, E.J., Takahashi, I., Ikeda J., Kawahara, K., Okamoto, T., Kweon, M-N., Fukuyama, S., Groh, V., Spies, T., Obata, Y., Miyazaki, J. and <u>Kiyono, H</u>	Clonal expansion of double-positive (DP) IELs by MICA expressed in mouse small intestinal epithelium	J.Immunol	171	4131-39	2003
Hino, A., Kweon, M-N., Fujihashi, K, McGhee, Jerry R., and <u>Kiyono, H.</u>	Pathological role of large intestinal IL-12p40 for the induction of Th2-type allergic diarrhea.	Am. J. Pathol	In Press		
Saigoh S, Tashiro A, Fujita S, Matsui M, Shibata S, Takeshita H, Mori Y, Urabe K, Koga T, <u>Furue M</u>	Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A.	Dermatology.	207(4)	410-11	2003
Nakahara T, Urabe K, Mori Y, Morita K, <u>Furue M.</u>	Bepotastine desilicate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reaction in atopic dermatitis.	J Dermatol Sci	32(3)	237-8	2003
Dainichi T, Nakahara T, Mori Y, Urabe K, Koga T, Tanaka M, Nawa Y, <u>Furue M.</u>	A case of cutaneous paragonimiasis with pleural effusio	Int J Dermatol.	42(9)	699-702	2003
Uenotsuchi T, Imafuku S, Nagata H, Morita K, Koga T, <u>Furue M</u>	Cutaneous and lingual papules as a sign of beta 2 microglobulin-derived amyloidosis in a long-term	Eur J Dermatol	13(4)	126-135	2003

	hemodialysis patient						
Koga T, Matsuda T, Matsumoto T,	Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses	Am J Clin Dermatol.	4(8)	537-43		2003	
Yoshida Y, Urabe K, Mashino T, Duan H, Kiryu H, Masuda T, Koga T, Furue M.	Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma	Dermatology	207(1)	57-60		2003	
Izuhara K.	The Role of interleukin-4 and interleukin-13 in the non-immunologic aspects of asthma pathogenesis.	Clin Chem Lab Med	41	860-64		2003	
Yasunaga S, Yuyama N, Arima K, Tanaka H, Toda S, Maeda M, Matsui K, Goda C, Yang Q, Sugita Y, Nagai H, Izuhara K.	The negative-feedback regulation of the IL-13 signal by the IL-13 receptor α 2 chain in bronchial epithelial cells.	Cytokine	24	293-303		2003	
Masumoto K, Sakata Y, Arima K, Nagai H, Izuhara K.	Inhibitory mechanism of a cross-class serpin, the squamous cell carcinoma antigen 1.	J Biol Chem	278	45296-45304		2003	
Wongpiyabovorn J, Suto H, Ushio H, Izuhara K, Mitsuishi K, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H.	Up-regulation of interleukin-13 receptor α 1 on human keratinocytes in the skin of psoriasis and atopic dermatitis.	J Dermatol Sci	33	31-40		2003	
Yokoi F, Hiraishi H, Izuhara K.	Molecular cloning of a cDNA for the human phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase.	J Biochem	133	607-14		2003	
Sakata Y, Arima K, Takai T, Sakurai W, Masumoto K, Yuyama N	The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen,	J Biol Chem	279	5081-5087		2003	

Suminami Y, Kishi F, Yamashita T, Kato T, Ogawa H, Fujimoto K, Mats Sugita Y, Izuhara K.	Der p 1.						
Izuhara K, Arima K.	Signal transduction of IL-13 and its role in the pathogenesis of bronchial asthma.	Drug News & Perspect	In Press				
Izuhara K, Arima K, Masumoto K, Kanaji S, Kanaji T.	IL-4 and IL-13: Their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies: Update.	Medical Chemistry Reviews	In Press				
Shiba T, Aiba Y, Ishikawa H, Ushiyama H, Takagi A, Mine T, Koga Y	The suppressive effect of bifidobacteria on bacteroides vulgatus, a putative pathogenic microbe in inflammatory bowel disease.	Microbiol Immunol	47(6)	371-378		2003	
Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Oh-hashii Y, Koga Y	Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of <i>Lactobacillus salivarius</i> T12711	J Jpn Soc Periodontol	45	105-12		2003	
Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, Shiba T, Takagi A, Mine T, Koga Y	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i> infection	J Gastro & Hepatol	18	986-991		2003	
Nakayama J, Akkermang A D.L, De VosW	High-throughput PCR screening of genes for three-component regulatory system putatively involved in quorum sensing from loe-G+C gram-positive bacteria	Biosci Biotechnol. Biochem	67(3)	480-489		2003	
Saito N, Harada K, Inoue K, Sasaki	Perfluorooctanoate and perfluorooctane	J Occup Health	46	49-59		2004	

K, Yoshinaga T, Koizumi A	sulfonate concentrations in surface water in Japan					
Sasaki K, Harada K, Saito N, Tsutsui T, Nakanishi S, Tsuzuki H, Koizumi A	Impact of airborne perfluorooctane sulfonate on the human body burden and the ecological system	Bull Environ Toxicol	71	408-13		2003
Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Miyamoto S, Hashimoto N, Takenaka K, Yoshinaga T, Koizumi A	Absence of linkage of familial intracranial aneurysms to 7q11 in highly aggregated Japanese families	Stroke	34	892-900		2003
出原賢治	アレルギー疾患の病因とその診断.	臨床化学	32(1)	15-17		2003
有馬和彦, 出原賢治	ヒト IL-4 受容体と気管支喘息	International Review of Asthma	5(3)	72-79		2003
出原賢治	サイトカインを標的とした治療法.	医学のあゆみ	207(8)	570-573		2003
有馬和彦, 坂田資尚, 出原賢治	プロテアーゼインヒビターによるアレルギー治療戦略.	アレルギー科	16(4)	351-356		2003
出原賢治	われらが Molecular Research	分子呼吸器病	7(4)	373-374		2003
出原賢治, 有馬和彦, 安永晋一郎	アレルギー疾患における遺伝因子の機能的解析とその臨床応用—IL-13を中心に—	Inflammation and Regeneration	23(1)	23-28		2003
出原賢治	IL-13 研究の新展開	最新医学	58(2)	240-244		2003
出原賢治	分子標的治療の現状と将来	Asthma Frontier	2(1)	47-53		2003

有馬和彦、 <u>出原賢治</u>	IgE産生と遺伝因子	喘息・呼吸	17(1)	27-32	2003
坂田資尚、有馬和彦、高井敏朗、櫻井済、増本清成、松尾洋、 <u>出原賢治</u>	IL-4/IL-13が誘導するタンパク質分解酵素阻害物質による主要ダニ抗原 Der p1の阻害	呼吸	23(2)	S26-28	2003
福田早苗、 <u>白川太郎</u>	プロバリオテイクスによるアレルギー予防の試み	最新医学	58(2)	88-92	2003
程雷、榎本雅夫、Hopkin JM、 <u>白川太郎</u>	Th1誘導物質を用いたアレルギー治療と予防の試み	最新医学	58(2)	82-87	2003
中島加珠子、井手亜里、 <u>白川太郎</u>	微量元素の動態から見たアレルギー	最新医学	58(2)	77-81	2003
赤星光輝、玉利真由美、 <u>白川太郎</u> 、程雷、 <u>笹原祐介</u> 、三好彰、 <u>白川太郎</u>	アレルギー疾患における最近の話題 オーバービュー アレルギーはなぜ増えているのか	最新医学 日本小児難治喘息アレルギー疾患学会誌	58(2) 1(1)	7-14 7-14	2003 2003
赤星光輝、玉利真由美、清水麻貴子、高橋尚美、広田朝光、小原和彦、中島加珠子、 <u>笹原祐介</u> 、程雷、 <u>白川太郎</u>	アレルギー疾患でのポストゲノム(テララーメイド医療)	アレルギーの臨床	23(1)	82-86	2003
善藤威史、中山二郎、 <u>園元謙二</u>	新しい乳酸菌バクテリオシンの探索と利用	バイオサイエンスとインダストリー	61(9)	11-16	2003
中山二郎、 <u>園元謙二</u>	腸内細菌のクオラムセンシング、腸内フローラ・宿間の相互作用、	光岡知足編 In Press			
<u>古江増隆</u> 、古川福美、秀道広、 <u>竹原和彦</u>	日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	113	119-25	2003

古江増隆	アトピー性皮膚炎	臨床と研究	8(4)	719-723	2003
古江増隆	ステロイド外用薬	からの科学	233	25-29	2003
瀧川雅浩、川島眞、古江増隆、 飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、 塩原哲夫、島田眞路、 竹原和彦、宮地良樹、古川福実、岩 橋本公二、片山一朗	アトピー性皮 膚炎の診療に対する医師の認識についてのアンケー ト調査 (第3報)	臨床	57(4)	343-352	2003

濱田学、伊藤絵里子、権藤寿喜、 蜂須賀淳一、藤田康代、小西さわこ 一、古江増隆	疾患別にみる職業性皮膚疾患 日本職業・ 臍ポリープ	災害医学会誌	51(2)	109-114	2003
高原正和、今福信一、奥田由香 (奥田整形外科)、古江増隆	臍ポリープ	西日 本皮膚科	65	4	2003
古江増隆	蕁麻疹患者は何に悩み、治療に何を望んでいるかー 治療満足度に関する患者アンケート調査結果の解析	皮膚臨床	45	789-94	2003
古賀哲也、寺尾 浩、古江増隆、 濱田 学、野田淳子、黒木りえ、 野田啓史、佐藤恵美子	成人型アトピー性皮膚炎に伴う難治性顔面紅斑に対 するタクロリムス軟膏とトシル酸 スプラタスの 併用効果検討	西日皮膚	65	375-80	2003

20030686

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