

厚生労働科学研究研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 出原 賢治

平成17（2005）年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究-----	1
出原賢治	
II. 分担研究報告	
1. アレルギー疾患とダイオキシンの関連性に関する検討-----	11
出原賢治	
2. 遺伝子多型とアレルギーの病態に関する検討-----	15
白川太郎	
3. 樹状細胞によるIgEクラススイッチの誘導-----	19
柳原行義	
4. アレルギー発症における遺伝と環境 - 衛生仮説の分子生物学的検証-	
-----	22
近藤直実	
5. アレルギー疾患発症に関与するIL-18遺伝子と環境要因としてのフラボノイド	
-----	25
田中敏郎	
6. 経口的なTGF- $\beta$ の摂取がアレルギー応答に及ぼす作用についての解析	
-----	28
中尾篤人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 30

**研究要旨** 本研究では、従来独立してなされていた遺伝要因と環境要因の解析を組み合わせることで両方の要因の相互作用について解明を進め、それにより従来よりの確にアレルギー疾患発症の危険性を予知し、アレルギー疾患に対するより効果的な創薬開発の標的を明らかにすることを目的としている。環境要因に関しては、ダイオキシンとアレルギー疾患との関連性を明らかにするとともに、母乳中に含まれるTGF- $\beta$ がアレルギー反応を抑制することを明らかにするとともに、抗アレルギー効果を持つ食物成分であるフラボノイドについて解析を進めた。遺伝要因に関しては、理研での試料ならびに情報をもとにダイオキシンの受容体であるAhRやTGF- $\beta$ 遺伝子上のSNPと気管支喘息との相関を認めた。

#### 分担研究者

白川 太郎 京都大学大学院医学研究科教授  
柳原 行義 国立病院機構相模原病院臨床研究センター遺伝子診断・治療研究室室長  
近藤 直実 岐阜大学医学部小児病態学教授  
田中 敏郎 大阪大学大学院分子病態内科学講座助手  
中尾 篤人 山梨大学大学院医学工学総合研究部免疫学講座教授

#### 研究協力者

有馬和彦 佐賀大学医学部分子生命科学講座  
金地佐千子 佐賀大学医学部分子生命科学講座  
増本清成 佐賀大学医学部分子生命科学講座  
金地泰典 佐賀大学医学部分子生命科学講座  
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
品澤美樹 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
森嶋大貴 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
大路バク 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
稲葉奈緒美 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
秋山一男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
比嘉慎二 大阪大学大学院分子病態内科学講座  
平野亨 大阪大学大学院分子病態内科学講座  
有光潤介 大阪大学大学院分子病態内科学講座  
岡本篤司 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科学講座  
玉利真由美 理研遺伝子多型研究センター  
広田朝光 理研遺伝子多型研究センター  
中島加珠子 理研遺伝子多型研究センター

#### A. 研究目的

気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患は遺伝要因

と環境要因とが複雑に組み合わさって生じると考えられている。アレルギー疾患の遺伝要因は多因子であり、一塩基多型（SNP）の中に遺伝要因が含まれていると考えられるようになった。ゲノムプロジェクト等に基づく豊富なゲノム情報により多くの遺伝要因候補が同定され、機能的に遺伝要因であることが証明された例も出てきた。しかし、近年のアレルギー疾患罹患率の飛躍的な増大は環境要因の変化によると考えられ、遺伝要因単独でアレルギー疾患発症の予知を行うことに限界があることも明らかになってきた。一方で、感染症の減少、食生活の変化、大気汚染などが疫学的あるいは生理学的研究に基づいてアレルギー疾患の環境要因としてあげられている。しかし、これらの要因がアレルギー反応関連遺伝子とどのような相互作用を持っているか不明な点が多く、個人間におけるこれらの環境要因の感受性の違いについては全く解明されていない。このため、本研究の目的は、従来独立してなされていた遺伝要因と環境要因の解析を組み合わせ、両方の要因の相互作用について解明を進めることである。このことにより、従来の遺伝要因単独の組み合わせに比べて、よりの確にアレルギー疾患発症の危険性を予知できるようになるとともに、アレルギー疾患に対するより効果的な創薬開発の標的が明らかになることが期待される。

#### B. 研究方法

##### ①遺伝要因に関する解析

アレルギー疾患の遺伝要因は多因子であり、SNPの中に存在すると考えられている。アレルギー疾患に関連するSNPを同定する方法として、候補遺伝子を解析する方法と網羅的に遺伝子と連鎖解析を行う方法があげられる。後者の方法として、我が国では理研遺伝子多型研究センターにおいてhigh through-put

assayを用いてリストアップした15万SNPの情報をもとに解析が進められている。本研究では、環境因子の影響を受ける可能性を持つ遺伝子を候補遺伝子として取り上げて機能的解析とともに遺伝学的解析を行った。遺伝学的解析では、理研遺伝子多型研究センターにおけるプロジェクトにおいてリストアップされたSNP情報をもとに、650例の正常者、350例の小児喘息患者、480例の成人喘息患者を対象としてさまざまな臨床病態との相関を解析した。本年度はアリルハイドロカーボン受容体 (AhR)、TGF- $\beta$ 1、Blys、APRILの4遺伝子について解析を行った。また、これとは別な喘息患者群を対象としてIL-18とIL-12p40遺伝子のSNPについても解析を行った。

## ②環境要因に関する解析

一昨年度の本研究において、大気汚染物質として社会問題化されているダイオキシンの受容体であるAhRとアレルギー疾患との間に関連性を認めることを報告したが、今年度はさらにノックアウトマウスを用いてさらに両者の関連性について詳細な検討を行った。また、近年のアレルギー疾患増大の原因は衛生状態の改善によると説明する衛生仮説が疫学的解析から支持されている。この衛生仮説を説明する免疫学的機序の一つとして、衛生状態の改善が抗原刺激を受ける樹状細胞へ影響を与え、その結果、免疫作用に抑制的に働くIL-10、TGF- $\beta$ という二つのサイトカインの産生抑制につながっている可能性が示唆されている。そこで、アレルギー患者における樹状細胞の性状、IL-10産生能、経口投与によるTGF- $\beta$ のアレルギー反応への影響について解析を行って、樹状細胞や抑制性サイトカインの衛生仮説における役割について検討を行った。さらに、食物内に含まれる各種フラボノイドの抗アレルギー反応効果について解析を進めた。

## C. 結果

### ①遺伝的要因に関する解析

(1) AhR 遺伝子上の SNP が小児喘息患者の中で重症度の高い群、あるいはステロイド使用群と高い相関 (共に  $p < 0.001$ ) を認めた。(白川)  
(2) TGF- $\beta$ 1 遺伝子上の SNP において成人喘息患者の発症への関与 (共に  $p < 0.005$ ) を認めた。(白川)  
(3) Blys、APRIL 遺伝子上の SNP についてはアレルギー疾患の病態との相関は認めなかった。(白川)  
(4) IL-18 遺伝子上の SNP (105A/C) において、A/A に比べて A/C が単球からの PMA/A23187 刺激による IL-

18 産生能が強く、また A/C 型は非アトピー性喘息との相関が認められた。(田中)

(5) IL-12p40 遺伝子上の SNP (1188A/C) は非アトピー性喘息との相関が認められた。(田中)

### ②環境要因に関する解析

(1) B 細胞において IL-4 により発現が誘導された AhR はダイオキシンなどのリガンドの結合がなくてもその転写活性を引き起こし、ダイオキシンが存在するとさらに相乗効果が示された。一方、IL-4 による IgE 産生、CD23 発現にはダイオキシンの存在は影響しなかった。(出原)

(2) アレルギー患者のミエロイド系樹状細胞は健常者に比べて TLR3 の発現、ならびにウイルス二本鎖 DNA アナログである poly I : C による IFN- $\alpha$  や Blys/APRIL 発現が低い傾向が見られた。(柳原)

(3) LPS 刺激による単核球からの IL-10 産生が、アレルギー患者においては健常者に比べて低下していた。(近藤)

(4) 健常者では成長に従って Th1 分化が発達するのに対し、アレルギー患者では Th1/2 分化が著しく分散していた。(近藤)

(5) 経口的 TGF- $\beta$  のマウスへの投与により血中 IgE 産生、アナフィラキシーショック、皮膚炎形成といったアレルギー反応が抑制された。(中尾)

(6) 代表的なフラボノイドの中で、好塩基球からの IL-4 と IL-13 産生に対して強い抑制活性を持つことをすでに明らかにした luteolin、apigenin と fisetin の基本構造をもとに種々の修飾化合物を作製して抑制活性を調べたところ、luteolin が最も強い抑制活性を示した。(田中)

## D. 考察

理研遺伝子多型センターのプロジェクトにより、15万個のSNP情報と650例の正常者、350例の小児喘息患者、480例の成人喘息患者を対象が準備され、さまざまな臨床病態と候補遺伝子との関連性について検討を行うことが可能となった。実際今年度の本研究においては、AhRとTGF- $\beta$ 1遺伝子上のSNPといくつかのアレルギー発症あるいは病態との間に相関を見出した。このことは、理研で得られた情報ならびに試料は有用なヒューマンリソースであり、今後これらを活用して関心を持っている遺伝子についてさまざま角度からアレルギー疾患の発症あるいは病態における遺伝的要因を解析していくことが可能であることを示唆している。

環境要因の一つとして、重要な大気汚染物質の一つであるダイオキシンとアレルギー疾患との関連性について検討を進めた。本研究によりIL-4産生が増加するアレルギー状態ではダイオキシンに対する感受性を増すことが明らかとなった。一方で、ダイオキシンがIgE産生に影響してアレルギー疾患の増悪に関わっているとは現時点では考えにくかった。しかし、遺伝学的解析からIgE産生とは別の機序でアレルギー疾患の発症あるいは増悪、さらにはステロイド剤の反応性に関与している可能性が示唆された。現在衛生状態の改善が何らかの機序でアレルギー疾患を起しやすくなっていると考えられている。アレルギー患者の単核球におけるIL-10産生が低下していること、TGF- $\beta$ がアレルギー反応を抑制することからこれらの抑制性サイトカイン産生の低下がアレルギー疾患の発症につながっていることが示唆された。また、アレルギー患者のミエロイド系樹状細胞は健常者と性状が異なっていたことは、環境因子がまず樹状細胞へ影響を与えており、それが抑制性サイトカイン産生、あるいはTh1/Th2アンバランスにつながっている可能性を示唆している。今後樹状細胞から制御性T細胞の誘導あるいはTh1/Th2分化への調節機構を明らかにすることが環境要因の影響を考える上で重要だと思われる。また、以前より進めている食物成分であるフラボノイドによるアレルギー疾患治療の試みはいっそう実用化に近づいてきた。

## E. 結論

遺伝的要因に関しては、理研での試料ならびに情報をもとに新たなアレルギー疾患の発症あるいは病態に関連するSNPを同定し、理研で得られたヒューマンリソースの活用が有用であることを示した。また、環境要因に関しては、ダイオキシンとアレルギー疾患との関連性を明らかにするとともに、衛生仮説に基づいた抑制性サイトカインあるいは樹状細胞のアレルギー疾患における役割あるいは作用について検討した。さらに、抗アレルギー効果を持つ食物成分であるフラボノイドについて解析を進めた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Izuhara K, Arima K.: Signal transduction of IL-13 and its role in the pathogenesis of bronchial asthma. *Drug News & Perspect.* 17(2): 91-98, 2004.
2. Izuhara K, Arima K, Yuyama N, Sakata Y, Masumoto K.: Application of functional genomics to bronchial asthma. *Curr Pharmacogenomics*, 2: 351-356, 2004.
3. Sakata Y, Arima K, Takai T, Sakurai W, Masumoto K, Yuyama N, Suminami Y, Kishi F, Yamashita T, Kato T, Ogawa H, Fujimoto K, Matsuo Y, Sugita Y, Izuhara K.: The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen, Der p 1. *J Biol Chem*, 279(7): 5081-5087, 2004.
4. Kuzuya Y, Adachi T, Hara H, Anan A, Izuhara K, Nagai H.: Induction of drug-metabolizing enzymes and transporters in human bronchial epithelial cells by beclomethasone dipropionate. *IUBMB Life*, 56(6): 355-359, 2004.
5. Sakata Y, Arima K, Takeshita K, Takai T, Aoki S, Ogawa H, Sugihara H, Fujimoto K, Izuhara K.: Characterization of novel squamous cell carcinoma antigen-related molecules in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 324: 1340-1345, 2004.
6. Seki N, Miyazaki M, Suzuki W, Hayashi K, Arima K, Myburgh E, Izuhara K, Brombacher F, Kubo M.: IL-4-induced GATA-3 expression is a time-restricted instruction switch for Th2 cell differentiation. *J Immunol*, 172(10): 6158-6166, 2004.
7. Kanaji T, Russell S, Cunningham J, Izuhara K, Fox JE, and Ware J.: Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ib $\alpha$ . *Blood*, 104:3161-3168, 2004.
8. Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, Hitomi T, Muro E, Zaitzu M, Yamamoto S, Inada S, Kobayashi I, Ichimaru T, Izuhara K, Nagumo F, Yuyama N, and Hamasaki Y.: Squamous cell carcinoma-related antigen (SCCA) in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, in press.
9. 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 - online*, in press.
10. Arima K and Izuhara K.: The IL-13/IL-13 receptor interaction, an emerging therapeutic target in allergic diseases. *Allergy Int*, in press.

11. Tomita Y, Tomida S, Hasegawa Y, Suzuki Y, Shirakawa T, Kobayashi T, Honda H: Artificial neural network approach for selection of susceptible single nucleotide polymorphisms and construction of prediction model on childhood allergic asthma. *BMC Bioinformatics*.2004; 5(1):120.
12. Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun*. 2004; 5(7):540-7.
13. Cheng L, Enomoto T, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Dake Y, Doi S, Enomoto K, Yamasaki A, Fukuda S, Mao XQ, Hopkin JM, Tamari M, Shirakawa T: Polymorphisms in ADAM33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(8):1192-201.
14. Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Yamasaki A, Kameda F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y : Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility bronchial asthma. *Hum Genet*.2004.
15. Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Aiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T: Allergic symptoms and microflora in schoolchildren. *J Adolesc Health*. 2004;35(2) :156-8.
16. Kiyohara C, Yoshimasu K, Shirakawa T, Hopkin JM: Genetic polymorphisms and environmental risk of lung cancer: a review. *Rev Environ Health*. 2004; 19(1):15-38.
17. Hirota T, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Kishi F, Suzuki Y, Saito H, Nakamura Y, Shirakawa T, Tamari M: Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3(DAP3) and adult asthma. *J Hum Genet*. 2004; 49(7): 370-5.
18. Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J. Hum. Genet*. 2004; 49:115-22
19. Nakajima T, Iikura M, Okayama I, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H: Identification of granulocyte subtype-selective receptors and channels by high-density oligonucleotide probe array. *J. Allergy Clin Immunol*.2004; 113:528-35.
20. Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, Nakashima K, Matsuda A, Kanda M, Enomoto T, Ohno S, Nakashima H, Casanova JL, Hopkin JM, Tamari M, Mao XQ, Shirakawa T: Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet*. 2004; 114:503-9.
21. Peisong G, Mao XQ, Enomoto T, Feng Z, Gloria-Bottini F, Bottini E, Shirakawa T, Sun D, Hopkin JM: An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun*.2004; 5:58-62.
22. Shimada T, Cheng L, Enomoto T, Yang X, Miyoshi A, Shirakawa T: Lysed enterococcus faecalis FK-23 oral administration reveals inverse association between tuberculin responses and clinical manifestations in perennial allergic rhinitis: a pilot study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004; 14 (3):187-92.
23. Shimada T, Cheng L, Yamasaki A, Ide M, Motonaga C, Yasueda H, Enomoto K, Enomoto T, Shirakawa T: Effects of lysed enterococcus faecalis FK-23 on allergen-induced serum antibody responses and active cutaneous anaphylaxis in mice. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(11): 1784-8.
24. Chinami M, Yano Y, Yang X, Salahuddin S, Turner H, Shirakawa T, Barford D, Adra CN: Binding of HTm4 to KAP/CDK2/Cyclin A complex enhances the phosphatase activity of KAP, dissociates cyclin A, and facilitates KAP dephosphorylation of CDK2. *J Bio Chem*. 2005; In Press
25. Akamatsu R, Maeda Y, Hagihara A, Shirakawa T : Interpretations and attitudes toward healthy eating among Japanese workers.

- Appetite 2005; 44(1):123-9.
26. Kajiwara K, Shinazawa M, Morishima H, Yanagihara Y.: Differential effect of IL-4 and IL-13 on the expression of recombination-activating genes in mature B cells from human peripheral blood. *Cell. Immunol.* 227, 121-128, 2004.
  27. Fujii-Maeda S, Kajiwara K, Ikizawa K, Shinazawa M, Yu B, Koga T, Furue M, Yanagihara Y.: Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin (IL)-4/IL-13 and interferon- $\gamma$  in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin distribution. *J. Invest. Dermatol.* 122, 20-28, 2004.
  28. Kondo N., Matsui E, Kaneko H, Aoki M, Kato Z, Fukao T, Kasahara K, Morimoto N.: RNA editing of interleukin-12 receptor beta2, 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion, associated with atopy. *Clin Exp Allergy* 34: 363-368 (2004)
  29. Kondo N., Matsui E, Kaneko H, Kato Z, Teramoto T, Shikano H, Aoki M, Ohnishi H, Tatebayashi K, Omoya K, Kondo M, Matsukuma E, Kasahara K, Morimoto N.: Genetic defects in downregulation of IgE production and a new genetic classification of atopy. *Allergology International.* 53:77-85 (2004)
  30. Yoshikawa K, Matsui E, Inoue R, Kaneko H, Teramoto T, Aoki M, Kasahara K, Shinoda S, Fukutomi O, Kondo N.: Urinary leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma. *Allergology International.* 53:127-134 (2004)
  31. Yamamoto Y, Kato Z, Matsukuma E, Li A, Omoya K, Hashimoto K, Ohnishi H, Kondo N.: Generation of highly stable IL-18 based on a ligand-receptor complex structure. *Biochem Biophys Res Commun.* 317:181-186 (2004).
  32. Omoya K, Kato Z, Kato Z, Matsukuma E, Li A, Hashimoto K, Yamamoto Y, Ohnishi H, Kondo N.: Systematic optimization of active protein expression using GFP as a folding reporter. *Protein Expr Purif.* 36:327-332 (2004).
  33. Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N.: Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 136:284-90. (2004)
  34. Jiang M, Tsukahara H, Ohshima Y, Zou C, Ohta N, Sato S, Todoroki Y, Hiraoka M, Nambu M, Tanaka T, Yamaguchi E, Kondo N., Mayumi M.: Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism in Patients with Bronchial Asthma. *International Medical Journal* 111. 119-123 (2004)
  35. Kondo M, Suzuki K, Inoue R, Sakaguchi H, Matsukuma E, Kato Z, Kaneko H, Fukao T, Kondo N.: Characterization of T-cell clones specific to ovomucoid from patients with egg-white allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*, (in press)
  36. Tatebayashi K, Matui E, Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Kondo N.: IL-12B promoter polymorphism associated with asthma and IL-12B transcriptional activity. *Allergology International* (in press)
  37. T Hirano T, S Higa, J Arimitsu, T Naka, Y Shima, S Ohshima, M Fujimoto, T Yamadori, I Kawase, T Tanaka. 2004. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 134:135-140.
  38. K Iwashige, K Kouda, M Kouda, K Horiuchi, M Takahashi, A Nagano, T Tanaka, H Takeuchi. 2004. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23:19-24.
  39. T Tanaka, S Higa, T Hirano, J Arimitsu, T Naka, Y Shima, S Ohshima, M Fujimoto, T Yamadori, I Kawase. 2004. Is an appropriate intake of flavonoids a prophylactic means or complementary and alternative medicine for allergic diseases? *Recent Res Devel Allergy & Clin Immunol* 5:1-14.
  40. D Watanabe, S Ezoe, M Fujimoto, A Kimura, Y Saito, H Nagai, I Tachibana, I Matsumura, T Tanaka, H Kanegane, T Miyawaki, M Emi, Y Kanakura, I Kawase, T Naka, T Kishimoto.: 2004. Suppressor of cytokine signalling-1 gene silencing in acute myeloid leukaemia and human haematopoietic cell lines. *Br J Haematol* 126:726-735.
  41. M Jiang M, H Tsukahara, Y Ohshima, C Zou, N Ohta, S Sato, Y Todoroki, M. Hiraoka, M Nambu, T Tanaka, E Yamaguchi, N Kondo, M Mayumi.: 2004. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with

- bronchial asthma. Intern Med J 11:119-123.
42. M Inaba, H Saito, M Fujimoto, S Sumitani, T Ohkawara, T Tanaka, H Kouhara, S Kasayama, I Kawase, T Kishimoto, T. Naka.: 2005. Suppressor of cytokine signaling 1 suppresses muscle differentiation through modulation of IGF-1 receptor signal transduction. Biochem Biophys Res Commun 328:953-961.
  43. Y Shima, M Iwano, K Yoshizaki, T Tanaka, I Kawase, N Nishimoto.: 2005 All-trans retinoic acid inhibits the development of mesangial proliferative glomerulonephritis in interleukin-6 transgenic mice. Nephron in press.
  44. Kanamaru Y, Sumiyoshi K, Ushio H, Ogawa H, Okumura K, Nakao A.: Smad3 deficiency in mast cells provides efficient host protection against acute septic peritonitis. J Immunol (in press)
  45. Okamoto A, Kawamura T, Kanbe K, Kanamaru Y, Ogawa H, Okumura K, Nakao A.: Suppression of serum IgE response and systemic anaphylaxis in a food allergy model by orally administered high-dose TGF- $\beta$ . Int Immunol (in press)
  46. Hasegawa T, Nakao A, Sumiyoshi K, Tsuchihashi H, Ogawa H.: SB-431542 inhibits TGF- $\beta$ -induced contraction of collagen gel by normal and keloid fibroblasts. J Dermatol Sci (in press)
  47. Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, Yamashiro Y, Ogawa H, Nakao A.: Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation, and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 66:597-604, 2004
  48. Xu H, Okamoto A, Ichikawa J, Ando T, Tasaka K, Masuyama K, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakao A.: TWEAK/Fn14 interaction stimulates human bronchial epithelial cells to produce IL-8 and GM-CSF. Biochem Biophys Res Commun 318:422-427, 2004
1. 出原賢治: IL-4/IL-13 誘導遺伝子とアレルギー疾患発症との関連. 中島重徳, 小林節雄, 宮本昭正 編: 喘息と関連遺伝子. 67-71, ライフサイエンス出版, 2004.
  2. 出原賢治, 有馬和彦: IL-13. 笠倉新平, 松島綱治 編: サイトカイン・ケモカインのすべてー基礎から最新情報までー. 67-71, 日本医学館, 2004.
  3. 有馬和彦, 金地佐千子, 金地泰典, 出原賢治: 免疫沈降法. 中内啓光 編: すべてのバイオ研究に役立つ免疫学的プロトコール. 106-112, 羊土社, 2004
  4. 金地佐千子, 有馬和彦, 金地泰典, 出原賢治: ウエスタンブロッティング法. 中内啓光 編: すべてのバイオ研究に役立つ免疫学的プロトコール. 113-119, 羊土社, 2004
  5. 出原賢治: 転写因子と免疫疾患. 臨床検査 48(8): 903-907, 2004.
  6. 有馬和彦, 出原賢治: IgE 産生と遺伝因子. 喘息 17(1): 27-32, 2004.
  7. 坂田資尚, 有馬和彦, 高井敏朗, 櫻井済, 増本清成, 松尾洋, 出原賢治: 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-S28, 2004.
  8. 金地佐千子, 出原賢治: IL-4/IL-13 と気管支喘息. 喘息 17:15-21, 2004.
  9. 坂田資尚, 出原賢治: IL-13. アレルギーの臨床 24(8): 604-609, 2004.
  10. 出原賢治, 有馬和彦: IL-4, IL-13 受容体と気管支喘息. 臨床免疫 42(6): 686-691, 2004.
  11. 有馬和彦, 出原賢治: 喘息関連遺伝子の解析と臨床応用への展望. 治療学 39(1): 7-11, 2005.
  12. 出原賢治: ヒト IL-4, IL-13 受容体と気管支喘息. アレルギー 印刷中
  13. 出原賢治: IL-4, IL-13 受容体と気管支喘息. 感染・炎症・免疫 印刷中
  14. 坂田資尚, 有馬和彦, 出原賢治: プロテアーゼ阻害因子によるアレルギー反応の制御. 臨床免疫 印刷中
  15. 玉利真由美, 白川太郎: SNPsを用いた気管支喘息関連遺伝子の解明, アレルギーの臨床. 2004;18:164-7.
  16. 玉利真由美: 遺伝子多型と喘息, Asthma Frontier. 2004;3:29-37.
  17. 程雷, 山崎暁子, 清水麻貴子, 広田朝光, 赤星光, 松田彰, 玉利真由美, 白川太郎: 日本人喘息患者におけるADAM33, TGF $\beta$  遺伝子多型を含む最近の研究結果, アレルギー科, 2004; 17:364-373.
  18. 柳原行義: IgEの産生調節機構. 分子呼吸器病 8, 177-184, 2004.



19. 柳原行義: IgE産生の分子調節機構. 日本内科学雑誌 93, 2649-2655, 2004.
20. 梶原景一、森嶋大貴、柳原行義: BlySと免疫グロブリンのクラススイッチ. 臨床免疫 41, 5. 643-648, 2004.
21. 柳原行義: IgE産生とアレルギー性炎症. 喘息 17, 2-6, 2004.
22. 梶原景一、柳原行義: IgE産生のメカニズム. 喘息 17, 21-25, 2004.
23. 柳原行義: IgE抗体産生の調節. 総合アレルギー学 pp.81-87, 2004.
24. 梶原景一、羅智靖、柳原行義: 可溶性 FcεRIαと抗IgE抗体のIgE産生抑制機序. 臨床免疫 41, 219-222, 2004.
25. 柳原行義: アレルギーと感染- hygiene hypothesisを含めて. 小児アレルギー学会誌 18, 14-18, 2004.
26. 富田益臣、目黒周、木保敦子、細川和広、渥美義仁、嶋良仁、山鳥大材、大島至郎、田中敏郎 腫瘍摘出後血糖コントロールが改善したIL-6産生悪性腹膜中皮腫の1例 Diabetes Frontier 15; 699-706, 2004.
- Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 434a.
- Kanaji S, B Jacquelin, M Chang, DJ Nugent, Komatsu N, Izuhara K, TJ Kunicki: Thrombopoietin initiates demethylation - based transcription of GP6 during megakaryocyto differentiation. The American Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 958a (Poster Session 709-III).
- Sakata Y, Arima K, Izuhara K: Characterization of two novel members of the mouse clade B serpin family. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 818.
- Arima K, Sato K, Terade T, Matsuo Y, Izuhara K: Identification of critical residues of the Human IL-13 receptor involved in ligand binding. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 831.
- Goda C, T Kanaji, Arima K, S Kanaji, Izuhara K: Characterization of a novel isoform of natural killer cell transcript 4. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 855.

## 2. 学会発表

1. Izuhara K: Application of functional genomics to bronchial asthma. 1st 9. International Basic and Clinical Immunogenomics. 2004,10,6.
2. Izuhara K: Identification and characterization of the IL-13-inducing genes in bronchial epithelial cells. 25th Collegium Internationale Allergologicum Symposium. 2004,8,25. Abstract book: 64 (4): 351.
3. T Kanaji, N Hamasaki, Izuhara K, J Ware: GPIb α dimer formation and cell surface expression: A filamin binding domain is essential for dimer formation but not for assembly of the GPIb/IX complex. Japan-United Kingdom platelet Conference. 2004,9,3.
4. Kanaji T, Hamasaki N, Izuhara K, J Ware: GPIb α dimer formation and cell surface expression: A filamin binding domain is essential for dimer formation but not for assembly of a GPIb/IX complex. The American Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 434a.
5. Kanaji S, B Jacquelin, M Chang, DJ Nugent, Komatsu N, Izuhara K, TJ Kunicki: Thrombopoietin initiates demethylation - based transcription of GP6 during megakaryocyto differentiation. The American Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 958a (Poster Session 709-III).
6. Sakata Y, Arima K, Izuhara K: Characterization of two novel members of the mouse clade B serpin family. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 818.
7. Arima K, Sato K, Terade T, Matsuo Y, Izuhara K: Identification of critical residues of the Human IL-13 receptor involved in ligand binding. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 831.
8. Goda C, T Kanaji, Arima K, S Kanaji, Izuhara K: Characterization of a novel isoform of natural killer cell transcript 4. 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 855.
9. 出原賢治: 気管支喘息とサイトカイン. 第44回日本呼吸器学会学術講演会. 2004,4,1. 日本呼吸器学会雑誌 42: 8 (教育講演)
10. 出原賢治: ヒト IL-4, IL-13 受容体と気管支喘息. 第16回アレルギー学会春季臨床大会. 2004,5,13. アレルギー 53(2,3): 196 (教育講演).
11. 出原賢治: アレルギー炎症と Th2 型サイトカイン. 第41回日本小児アレルギー学会. 2004,11,28. 日本小児アレルギー学会会誌 18(4): 399 (招待講演).
12. 金地佐千子, 出原賢治: IL-4/IL-13 の B 細胞に対する新規の生物活性. 第54回日本アレルギー学会総会. 2004,11,6. アレルギー 53(8,9): 829 (シンポジウム).
13. 出原賢治: サイトカインとアレルギーー最近の進歩. 第54回日本アレルギー学会総会. 2004,11,6. アレルギー 53(8,9): 828 (シンポジウム).
14. 有馬和彦, 松尾洋, 出原賢治: インターロイキン-13/インターロイキン-13 受容体相互作用様式の解析. 第34回日本免疫学会総会・学術集会.

- 2004,12,2. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:186.
15. 坂田資尚、有馬和彦、松尾洋、出原賢治: ヒト及びマウスセルピンによるダニ抗原 Der p1 の酵素活性阻害機構の解析. 第9回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会. 2004,7,30.
16. 田中剛、金地佐千子、有馬和彦、合田千穂、安永晋一郎、生澤公一、柳原行義、久保充人、杉田雄二、出原賢治: IL-4 による B 細胞における aryl hydrocarbon receptor の誘導. 第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,2. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:185.
17. 合田千穂、金地泰典、有馬和彦、金地佐千子、田中剛、出原賢治: 活性化 T 細胞および NK 細胞に発現するアポトーシス関連分子である natural killer cell transcript 4 の解析. 第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,3. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:245.
18. Taro Shirakawa: A whole genome SNP search for asthma in the Japanese population. 招待講演, The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004.10.4-7.
19. Lei Cheng, Tadao Enomoto, Tomomitsu Hirota, Makiko Shimizu, Mitsuteru Akahoshi, Akira Matsuda, Mayumi Tamari, Taro Shirakawa: TLR3 gene is associated with Japanese cedar pollinosis. The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004.10.4-7.
20. Lei Cheng, Tadao Enomoto, Tomomitsu Hirota, Akiko Yamasaki, Mitsuteru Akahoshi, Akira Matsuda, Mayumi Tamari, Taro Shirakawa: Association of the ADAM33 gene with Japanese cedar pollinosis. The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004.10.4-7.
21. Kazuko Nakashima, Shinsuke Kunimura, Mina Tsubouchi, Lei Cheng, Taro Shirakawa: Comprehensive research of allergic disease: mechanism of action from gene and trace elements kinetics. CAARI 2004, University of North Texas, 2004.10.10-15.
22. 白川太郎: 子供のアトピー, 基調講演, 第4回日本生理人類学会市民公開シンポジウム, 大阪朝日生命ホール, 1.24.2004.
23. 白川太郎: プロバイオティクスを用いたアレルギー予防の試み, 特別講演, 第8回腸内細菌学会, 東京大学弥生講堂, 6.3-4.2004.
24. 白川太郎: アレルギー・アトピー性疾患の疫学と遺伝子解析, シンポジウム, 第126回日本医学会シンポジウム, 日本医師会館, 6.24.2004.
25. 白川太郎: 遺伝子情報に基づく新しいアレルギー医療, 第21回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会ランチョンセミナー, 栃木県総合文化センター, 6.20.2004.
26. 玉利真由美, 白川太郎: アレルギー関連遺伝子一本邦の状況, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
27. 嶋田貴志, 程雷, 元永知恵, 榎本雅夫, 白川太郎: マウスの系統差研究, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
28. 程雷, 榎本雅夫, 山崎暁子, 三好彰, 白川太郎: 疫学と遺伝学からみた hygiene hypothesis, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
29. 三邊武幸, 三好彰, 程雷, 殷敏, 時海波, 白川太郎, 稲川俊太郎, 中山名峰, 稲福繁, 中村晋: アレルゲンの暴露とアレルギー性鼻炎, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
30. 上田哲也, 新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 山口将史, 松岡弘典, 水口正義, 白川太郎, 三嶋理晃: 健常者におけるカプサイシン咳感受性トACE遺伝子多型, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
31. 鎌田文顕, 鈴木洋一, 青木洋子, 誤繁夫, 松原洋一, 長谷川耕一, 玉利真由美, 白川太郎: 補体系 C3, C3AR1, C5 遺伝子の多型は喘息発症リスクに影響する, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
32. 鈴木洋一, 鎌田文顕, Chao Chenchen, 玉利真由美, 白川太郎, 松原洋一: 喘息発症における遺伝子検査の有用性の検討, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
33. 三邊武幸, 三好彰, 程雷, 殷敏, 時海波, 白川太郎, 稲川俊太郎, 中山明峰, 稲福繁, 中村晋, 松井猛彦: アレルゲンの暴露とアレルギー性鼻炎, 第41回日本小児アレルギー学会, 都市センターホテル, 11.27-28.2004.
34. 鎌田文顕, 鈴木洋一, 青木洋子, 誤繁夫, 松原洋一,

- 長谷川耕一, 玉利真由美, 白川太郎: 補体系 C3, C3AR1, C5 遺伝子の多型は喘息発症リスクに影響する, 第 41 回日本小児アレルギー学会, 都市センターホテル, 11.27-28.2004.
35. 白川太郎: 乳酸菌によるアレルギー予防の試み, 特別講演, 日本学術会議・日本乳酸菌学会シンポジウム, 九州大学視聴覚ホール, 12.17.2004.
36. 釣木澤尚実、柳原行義、梶原景一、粒来崇博、西山晃好、豊田信明、森田園子、谷口正実、秋山一男.: 家族内発症を呈した Churg-Strauss syndrome の 2 症例. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2004.
37. 山田一恵、中島陽一、河村牧子、各務美智子、松山温子、徳田玲子、近藤康人、柘植郁哉、宇理須厚雄、木村守、柳原行義.: 加熱脱オボムコイド卵白による経口減感作療法成功例の末梢血単核球からの Th1, Th2 サイトカイン産生能の検討. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2004.
38. 柳原行義.: IgE の産生調節機構. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 2004.
39. 森嶋大貴、梶原景一、品澤美樹、稲葉奈緒美、大路バク、生澤公一、秋山一男、柳原行義.: 成熟 B 細胞における RAG 発現とその機能解析. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 2004.
40. 梶原景一、品澤美樹、森嶋大貴、生澤公一、稲葉奈緒美、大路バク、谷口正実、秋山一男、柳原行義.: APRIL による IgE クラススイッチの誘導 (1) 樹状細胞を用いた検討. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 2004.
41. 梶原景一、品澤美樹、森嶋大貴、生澤公一、稲葉奈緒美、大路バク、谷口正実、秋山一男、柳原行義.: APRIL による IgE クラススイッチの誘導 (2) 可溶性 APRIL を用いた検討. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 2004.
42. 山田一恵、中島陽一、河村牧子、松山温子、各務美智子、徳田玲子、近藤康人、柘植郁哉、宇理須厚雄、木村守、柳原行義、鳥居新平.: 加熱脱オボムコイド卵白を用いた経口減感作療法による末梢血単核球の IL-4・INF- $\gamma$  産生能への影響 第 41 回日本小児アレルギー学会, 2004.
43. 田中剛、金地佐知子、有馬和彦、合田千穂、安永晋一郎、生澤公一、柳原行義、久保允人、杉田雄二、出原賢治.: IL-4 による B 細胞における aryl hydrocarbon receptor の誘導 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 2004.
44. 柳原行義.: 感染と IgE 産生. 第 13 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会, 2005.
45. Kondo N: 国際学会シンポジウム: Main Symposium 1: Molecular Explanation of Hygiene Hypothesis (衛生仮説). The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology (2004 年 10 月 4 日, 東京)
46. 近藤直実: イブニングシンポジウム 2: ウイルス感染と喘息・アレルギー - 遺伝子生態医学の視点から -. 日本呼吸器学会学術講演会 (第 44 回) (2004 年 3 月 31 日, 東京)
47. 松井永子、金子英雄、深尾敏幸、加藤善一郎、寺本貴英、長尾みづほ、青木美奈子、吉川かおり、館林宏治、近藤直実: シンポジウム 2: アレルギーにおけるゲノム解析と診断への応用- 小児を中心に -. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 16 回) (2004 年 5 月 12 日, 群馬)
48. 近藤直実: 小児気管支喘息の病態と治療- 現状と将来 -. セッション III 将来展望: 遺伝からみた発症予知予防 小児気道アレルギー研究会 (第 11 回) (2004 年 10 月 24 日, 宮崎)
49. 加藤善一郎、大西秀典、李愛蓮、山本裕、面家健太郎、松隈英治、近藤應、深尾敏幸、近藤直実: シンポジウム 5: アレルギーにおけるプロテオミクス解析. 日本アレルギー学会総会 (第 54 回) (2004 年 11 月 5 日, 横浜)
50. 藤田きみえ、宮武明彦、藤田麻里、中野直子、長坂行雄、渡邊大、田中敏郎 ハムスター飼育経験のある気管支喘息患者の検討 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2004, 5, 前橋
51. 藤田きみえ、宮武明彦、藤田麻里、中野直子、長坂行雄、渡邊大、田中敏郎 ハムスター飼育経験のある気管支喘息患者の臨床経過 (第 2 報) 第 54 回日本アレルギー学会総会 2004, 11, 横浜
52. 平野亨、有光潤介、比嘉慎二、田中敏郎、川瀬一郎 ルテオリン、フィセチン、エピゲニンなどのフラボノイドは活性化好塩基球からの IL-4, IL-13 産生を抑制する 第 54 回日本アレルギー学会総会 2004, 11, 横浜
53. 山鳥大材、嶋良人、田中敏郎 抗 Jo-1 抗体関連関節炎の 3 例 第 54 回日本アレルギー学会総会 2004, 11, 横浜

**G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）

分担研究報告書

アレルギー疾患の遺伝的要因と環境要因の相互作用に関する研究

－アレルギー疾患とダイオキシンの関連性に関する検討－

分担研究者 出原賢治 佐賀大学医学部分子生命科学講座教授

研究協力者 金地佐千子、有馬和彦、増本清成、金地泰典（佐賀大学医学部分子生命科学講座助手）  
白川太郎（京都大学大学院），玉利真由美（理化学研究所遺伝子多型研究センター）

**研究要旨** アレルギー疾患の発症機序においてTh2サイトカインであるIL-4は重要な役割を果たしている。一方、四塩化ジベンゾパラジオキシンを始めとするダイオキシン類は、毒性を持った化合物であり、それへの人体の曝露が大きな社会問題となっている。一昨年の本研究において、IL-4の生物活性とダイオキシンの作用との相互作用も存在を報告したが、今年度は、その相互作用に関するさらなる詳細な解析を行うとともに、その経路における遺伝的要因の関与についても解析を行った。その結果、B細胞においてIL-4はダイオキシンの受容体であるAhRの発現を誘導するとともに活性化することが明らかとなった。このことはアレルギー患者ではダイオキシンに対する感受性が増していることを示唆している。また、IL-4によるIgE産生自体にはダイオキシンの影響は見られない一方で、AhR遺伝子のSNPとある特定のアレルギー疾患の病態に相関が見られ、ダイオキシンはアレルギー疾患の発症に何らかの関与をしている可能性も示唆された。

**A. 目的**

気管支喘息やアレルギー性鼻炎の発症機序においてTh2サイトカインであるIL-4、IL-13が重要な役割を持っていることが知られている。IL-4、IL-13はB細胞に対してIgE産生を誘導すると同時に、上皮細胞、線維芽細胞などの非免疫系細胞に対してさまざまな作用を引き起こすことにより、アレルギー疾患の病態形成に関与している。

一方、四塩化ジベンゾパラジオキシン（2,3,7,8-TCDD）を始めとするダイオキシン類は、塩素の含まれた物質の燃焼によって生成される毒性を持った化合物である。近年、ダイオキシン類の生成量が増加して大気、土壌、河川などが汚染され、その結果、気道、食物による摂取、皮膚を介する経路により人体もダイオキシンに曝露されることが、大きな社会問題となっている。ダイオキシン類とアレルギー疾患との関連については未だ不明な点が多い。

一昨年の本研究において、IL-4、IL-13の生物活性とダイオキシンの作用との相互作用を見出したことを報告した。今年度は、その相互作用に関するさらなる詳細な解析を行うとともに、その経路における遺伝的要因の関与についても解析を行った。

**B. 方法**

B細胞におけるIL-4によるダイオキシンの受容体であるアリルヒドロカーボン受容体（AhR）の発現ならびに活性化を解析した。解析にはヒトB細胞株であるDND39細胞、マウスB細胞を用いた。マウスB細胞の解析には野生型マウス、STAT6欠損マウス、AhR欠損マウスにおける比較を行った。また、AhR遺伝子に存在するSNPと気管支喘息患者のさまざまな病態との間の相関についても解析を行った。

**C. 結果**

B細胞においてIL-4により発現が誘導されたAhRはダイオキシンなどのリガンドの結合がなくても核に移行し、CYP1A1の転写活性を引き起こした。ダイオキシンが存在するとさらに相乗効果が示された。しかし、STAT6欠損マウスやAhR欠損マウス由来のB細胞においてはこのようなIL-4により誘導されるCYP1A1の転写活性は見られなかった。一方、IL-4によるIgE産生、CD23発現はAhR欠損マウスにおいても野生型マウスと同様に引き起こされ、ダイオキシンの存在は影響しなかった。また、AhR遺伝子の第一イントロンに存在する3つのSNPは小児喘息患者の重症グループあるいはステロイド使用グループにおいて高い相関が認められた。

## D. 考察

IL-4、IL-13がB細胞、気管支上皮細胞、ケアラチノサイトにおいてAhRの発現を誘導することをすでに報告していたが、本年度の解析により、IL-4は単独でAhRを核に移行して転写活性を発揮させることを明らかにした。このことは、IL-4やIL-13を強発現しているアレルギー患者においてダイオキシンの感受性が増していることを意味している。一方で、ダイオキシンはIgE産生を増強しないことから、ダイオキシンがIgE産生に影響してアレルギー疾患の増悪に関わっているとは現時点では考えにくい。しかし、AhR遺伝子のSNPと小児喘息患者の重症グループあるいはステロイド使用グループとの相関の結果から、別の機序でアレルギー疾患の発症あるいは増悪、さらにはステロイド剤の反応性に関与している可能性が示唆された。

## E. 結論

B細胞においてIL-4はダイオキシンの受容体であるAhRの発現を誘導するとともに活性化して、ダイオキシンに対する感受性を増すことが明らかとなった。しかし、IL-4によるIgE産生にはダイオキシンの影響は見られなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Izuhara K, Arima K.

Signal transduction of IL-13 and its role in the pathogenesis of bronchial asthma.

Drug News & Perspect. 17(2): 91-98, 2004.

2) Izuhara K, Arima K, Yuyama N, Sakata Y, Masumoto K.

Application of functional genomics to bronchial asthma.

Curr Pharmacogenomics, 2: 351-356, 2004.

3) Sakata Y, Arima K, Takai T, Sakurai W, Masumoto K, Yuyama N, Suminami Y, Kishi F, Yamashita T, Kato T, Ogawa H, Fujimoto K, Matsuo Y, Sugita Y, Izuhara K.

The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen, Der p 1.

J Biol Chem, 279(7): 5081-5087, 2004.

4) Kuzuya Y, Adachi T, Hara H, Anan A, Izuhara K, Nagai H.

Induction of drug-metabolizing enzymes and

transporters in human bronchial epithelial cells by beclomethasone dipropionate.

IUBMB Life, 56(6): 355-359, 2004.

5) Sakata Y, Arima K, Takeshita K, Takai T, Aoki S, Ogawa H, Sugihara H, Fujimoto K, Izuhara K.

Characterization of novel squamous cell carcinoma antigen-related molecules in mice. Biochem Bioph Res Co, 324: 1340-1345, 2004.

6) Seki N, Miyazaki M, Suzuki W, Hayashi K, Arima K, Myburgh E, Izuhara K, Brombacher F, Kubo M.

IL-4-induced GATA-3 expression is a time-restricted instruction switch for Th2 cell differentiation.

J Immunol, 172(10): 6158-6166, 2004.

7) Kanaji T, Russell S, Cunningham J, Izuhara K, Fox JE, and Ware J.

Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ib $\alpha$ .

Blood, 104:3161-3168, 2004.

8) Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, Hitomi T, Muro E, Zaitzu M, Yamamoto S, Inada S, Kobayashi I, Ichimaru T, Izuhara K, Nagumo F, Yuyama N, and Hamasaki Y.

Squamous cell carcinoma-related antigen (SCCA) in children with acute asthma.

Ann Allergy Asthma Immunol, in press.

9) 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 - online, in press.

10) Arima K and Izuhara K.

The IL-13/IL-13 receptor interaction, an emerging therapeutic target in allergic

diseases. Allergology Int, in press.

11) 出原賢治.

IL-4/IL-13誘導遺伝子とアレルギー疾患発症との関連. 中島重徳, 小林節雄, 宮本昭正 編: 喘息と関連遺伝子. 67-71, ライフサイエンス出版, 2004.

12) 出原賢治, 有馬和彦

IL-13.

笠倉新平, 松島綱治 編: サイトカイン・ケモカインのすべてー基礎から最新情報までー. 67-71、日本医学館, 2004.

13) 有馬和彦, 金地佐千子, 金地泰典, 出原賢治.  
免疫沈降法.

中内啓光 編: すべてのバイオ研究に役立つ免疫学的プロトコール. 106-112, 羊土社, 2004

14) 金地佐千子, 有馬和彦, 金地泰典, 出原賢治.  
ウェスタンブロッティング法.

中内啓光 編: すべてのバイオ研究に役立つ免疫学的プロトコール. 113-119, 羊土社, 2004

15) 出原賢治.

転写因子と免疫疾患.

臨床検査 48(8): 903-907, 2004.

16) 有馬和彦, 出原賢治.

IgE産生と遺伝因子

喘息 17(1): 27-32, 2004.

17) 坂田資尚, 有馬和彦, 高井敏朗, 櫻井濟, 増本清成, 松尾洋, 出原賢治.

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-S28, 2004.

18) 金地佐千子, 出原賢治.

IL-4/IL-13と気管支喘息.

喘息 17:15-21, 2004.

19) 坂田資尚, 出原賢治.

IL-13.

アレルギーの臨床 24(8): 604-609, 2004.

20) 出原賢治、有馬和彦.

IL-4、IL-13受容体と気管支喘息.

臨床免疫 42(6): 686-691, 2004.

21) 有馬和彦、出原賢治.

喘息関連遺伝子の解析と臨床応用への展望.

治療学 39(1): 7-11, 2005.

22) 出原賢治.

ヒトIL-4、IL-13受容体と気管支喘息.

アレルギー 印刷中

23) 出原賢治.

IL-4、IL-13受容体と気管支喘息.

感染・炎症・免疫 印刷中

24) 坂田資尚、有馬和彦、出原賢治.

プロテアーゼ阻害因子によるアレルギー反応の制御.

臨床免疫 印刷中

## 2. 学会発表

1) Izuhara K.

Application of functional genomics to bronchial asthma.

1st International Basic and Clinical Immunogenomics. 2004,10,6. (口頭発表).

2) Izuhara K.

Identification and characterization of the IL-13-inducing genes in bronchial epithelial cells. 25th Collegium Internationale Allergologicum Symposium. 2004,8,25. Abstract book: 64 (4) : 351 (口頭発表).

3) T Kanaji, N Hamasaki, Izuhara K, J Ware.

GP1b $\alpha$  dimer formation and cell surface expression: A filamin binding domain is essential for dimer formation but not for assembly of the GpIb/IX complex.

Japan-United Kingdom platelet Conference.

2004,9,3. (口頭発表).

4) Kanaji T, Hamasaki N, Izuhara K, J Ware.

GP1b $\alpha$  dimer formation and cell surface expression: A filamin binding domain is essential for dimer formation but not for assembly of a GpIb/IX complex.

The American Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 434a (Poster Session 709-1)

5) Kanaji S, B Jacquelin, M Chang, DJ Nugent, Komatsu N, Izuhara K, TJ Kunicki.

Thrombopoietin initiates demethylation -based transcription of GP6 during megakaryocyte differentiation.

The American Society of Hematology 46<sup>th</sup> annual meeting and Exposition. 2004,12,4-7. Blood 104(11): 958a (Poster Session 709-III).

6) Sakata Y, Arima K, Izuhara K.

Characterization of two novel members of the mouse clade B serpin family.

第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 818 (ポスター).

7) Arima K, Sato K, Terade T, Matsuo Y, Izuhara K.

Identification of critical residues of the Human IL-13 receptor involved in ligand binding.

第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8): 831 (ポスター).

- 8) C Goda, T Kanaji, Arima K, S Kanaji, Izuhara K. Characterization of a novel isoform of natural killer cell transcript 4. 第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,2. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:186 (ポスター).
- 第77回日本生化学会大会. 2004,10,14. 生化学 76(8):855 (ポスター).
- 9) 出原賢治.  
気管支喘息とサイトカイン.  
第44回日本呼吸器学会学術講演会. 2004,4,1. 日本呼吸器学会雑誌42:8 (教育講演)
- 10) 出原賢治.  
ヒトIL-4, IL-13受容体と気管支喘息.  
第16回アレルギー学会春季臨床大会. 2004,5,13. アレルギー 53(2,3):196 (教育講演).
- 11) 出原賢治.  
アレルギー炎症とTh2型サイトカイン.  
第41回日本小児アレルギー学会. 2004,11,28. 日本小児アレルギー学会会誌 18(4):399 (招待講演).
- 12) 金地佐千子, 出原賢治.  
IL-4/IL-13のB細胞に対する新規の生物活性.  
第54回日本アレルギー学会総会. 2004,11,6. アレルギー 53(8,9):829 (シンポジウム).
- 13) 出原賢治.  
サイトカインとアレルギー—最近の進歩.  
第54回日本アレルギー学会総会. 2004,11,6. アレルギー 53(8,9):828 (シンポジウム).
- 14) 有馬和彦, 松尾洋, 出原賢治.  
インターロイキン-13/インターロイキン-13受容体相互作用様式の解析.
- 第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,2. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:186 (ポスター).
- 15) 坂田資尚, 有馬和彦, 松尾洋, 出原賢治.  
ヒト及びマウスセルピンによるダニ抗原Der p1の酵素活性阻害機構の解析.  
第9回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会. 2004,7,30. (ポスター講演)
- 16) 田中剛, 金地佐千子, 有馬和彦, 合田千穂, 安永晋一郎, 生澤公一, 柳原行義, 久保充人, 杉田雄二, 出原賢治.  
IL-4によるB細胞におけるaryl hydrocarbon receptorの誘導.  
第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,2. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:185 (ポスター).
- 17) 合田千穂, 金地泰典, 有馬和彦, 金地佐千子, 田中剛, 出原賢治.  
活性化T細胞およびNK細胞に発現するアポトーシス関連分子であるnatural killer cell transcript 4の解析.  
第34回日本免疫学会総会・学術集会. 2004,12,3. 日本免疫学会総会・学術集会記録 34:245 (ポスター).

#### G. 知的所有権の取得状況

特に記載すべき事なし



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）研究報告書  
アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究

分担研究報告書  
遺伝子多型とアレルギーの病態に関する検討

分担研究者 白川太郎 京都大学大学院医学研究科教授  
研究協力者 玉利真由美 理化学研究所遺伝子多型研究センター研究員

研究要旨

本研究では高速大量遺伝子多型解析システムを用いて、AhR、Blys、TGFβ1についての遺伝子多型を検討し、気管支喘息発症、及び重症度や血清IgEなどの気管支喘息関連病態への関与を検討した。AhRのSNPが小児喘息の重症度と相関すること、さらにTGFβ1のSNPが成人喘息の発症、および40才以上の喘息の新規発症に関与することを見いだした。

A. 研究目的

ダイオキシンの代謝に関連するAhR、また、樹状細胞からの抗体産生シグナルに関与するBlys & APRIL、炎症反応の抑制への関与および気道上皮細胞の成長分化修復機転に関与すると考えられているTGFβ1についての遺伝子多型を検討し、気管支喘息発症への関与、および、重症度や血清IgEなどの気管支喘息関連病態への関与を検討することを目的とする。

B. 研究方法

出原班の共同研究者より、機能解析の結果から、喘息の病態への関与が示唆された計4遺伝子内に存在するSNPsについて検討した。Genotyping後、コントロール群におけるHardy-Weinberg平衡を確認し、優性モデルおよび劣性モデル、さらにアレル頻度について $\chi^2$ 乗検定にて有意差検定を行った。（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・遺伝子解析に関する倫理指針（平成13年3月29日）に準拠して行われ、理化学研究所倫理委員会の承認のもと、行われている。

C. 研究結果

AhR=小児喘息、成人喘息ともに発症への関与は認めなかった。SNP（IMS-JST017871）において小児喘息のうち重症度（治療に必要なコントローラーにて分類）と強い相関を認めた。（ $P=0.000059$ ,  $OR6.32$ ,  $95\%CI$  2.44-16.4）。血清IgE値、好酸球数、発症年齢との相関は認めなかった。

Blys、APRIL=小児喘息、成人喘息ともに発症への関与は認めなかった。血清IgE値、好酸球数、重症度、発症年齢との相関も認めなかった。

TGFβ1=SNP（IMS-JST013663）において成人喘息の発症への関与を認めた。（ $P=0.0036$ ,  $OR1.81$ ,  $95\%CI$  1.30-2.51）小児喘息発症への関与は認めなかった。血清IgE値、好酸球数、重症度との相関は認めなかったが、同SNPにて、40才以上で発症する成人の喘息に集団を絞り込むと、コントロール群とアレル頻度に有意差を認めた（ $P=0.00041$ ,  $OR1.50$ ,  $95\%CI$  1.14-1.96）。

D. 考察

AhRはダイオキシンのレセプターであり、ステロイド受容体との関係は不明であるが、吸入ステロイド剤の容量反応性の限界に関与する可能性が示唆された。TGFβ1の成人喘息、とくに高齢発症の気管支喘息の病態への関与が明らかとなり、リモデリングへの関与を含め今後の解析が必要でと考えられた。

E. 結論

AhRのSNPが小児喘息の重症度と相関すること、さらにTGFβ1のSNPが成人喘息の発症、および40才以上の喘息の新規発症に関与することを見いだした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1)Tomita Y, Tomida S, Hasegawa Y, Suzuki Y, Shirakawa T, Kobayashi T, Honda H: Artificial neural network approach for selection of susceptible single nucleotide polymorphisms and construction of prediction model on childhood allergic asthma. *BMC Bioinformatics*.2004; 5(1):120.
- (2)Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K,

- Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Tamura G, Shirakawa T, Maysubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun.* 2004; 5(7):540-7.
- (3)Cheng L, Enomoto T, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Dake Y, Doi S, Enomoto K, Yamasaki A, Fukuda S, Mao XQ, Hopkin JM, Tamari M, Shirakawa T: Polymorphisms in ADAM33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(8):1192-201.
- (4)Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Yamasaki A, Kameda F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility bronchial asthma. *Hum Genet.*2004.
- (5)Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Aiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T: Allergic symptoms and microflora in schoolchildren. *J Adolesc Health.* 2004;35(2):156-8.
- (6)Kiyohara C, Yoshimasu K, Shirakawa T, Hopkin JM: Genetic polymorphisms and environmental risk of lung cancer: a review. *Rev Environ Health.* 2004; 19(1):15-38.
- (7)Hirota T, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Kishi F, Suzuki Y, Saito H, Nakamura Y, Shirakawa T, Tamari M: Association between genetic variation in the gene for death associated protein-3(DAP3) and adult asthma. *J Hum Genet.* 2004; 49(7):370-5.
- (8)Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J. Hum. Genet.* 2004; 49:115-22
- (9)Nakajima T, Iikura M, Okayama I, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H: Identification of granulocyte subtype-selective receptors and channels by high-density oligonucleotide probe array. *J Allergy Clin Immunol.*2004; 113:528-35.
- (10)Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, Nakashima K, Matsuda A, Kanda M, Enomoto T, Ohno S, Nakashima H, Casanova JL, Hopkin JM, Tamari M, Mao XQ, Shirakawa T: Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet.* 2004; 114:503-9.
- (11)Peisong G, Mao XQ, Enomoto T, Feng Z, Gloria-Bottini F, Bottini E, Shirakawa T, Sun D, Hopkin JM: An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun.*2004; 5:58-62.
- (12)Shimada T, Cheng L, Enomoto T, Yang X, Miyoshi A, Shirakawa T: Lysed enterococcus faecalis FK-23 oral administration reveals inverse association between tuberculin responses and clinical manifestations in perennial allergic rhinitis: a pilot study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2004; 14(3):187-92.
- (13)Shimada T, Cheng L, Yamasaki A, Ide M, Motonaga C, Yasueda H, Enomoto K, Enomoto T, Shirakawa T: Effects of lysed enterococcus faecalis FK-23 on allergen-induced serum antibody responses and active cutaneous anaphylaxis in mice. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(11): 1784-8.
- (14)Chinami M, Yano Y, Yang X, Salahuddin S, Turner H, Shirakawa T, Barford D, Adra CN: Binding of HTm4 to KAP/CDK2/Cyclin A complex enhances the phosphatase activity of KAP, dissociates cyclin A, and facilitates KAP dephosphorylation of CDK2. *J Bio Chem.* 2005; In Press
- (15)Akamatsu R, Maeda Y, Hagihara A, Shirakawa T: Interpretations and attitudes toward healthy eating among Japanese workers. *Appetite.* 2005; 44(1):123-9.
- (16)玉利真由美, 白川太郎: SNPsを用いた気管支喘息関連遺伝子の解明, アレルギーの臨床.2004;18:164-7.
- (17)玉利真由美: 遺伝子多型と喘息,

Asthma Frontier.2004;3:29-37.

(18)程雷,山崎暁子,清水麻貴子,広田朝光,赤星光,松田彰,玉利真由美,白川太郎:

日本人喘息患者におけるADAM33,TGF $\beta$ 遺伝子多型を含む最近の研究結果,アレルギー科,2004;17:364-373.

## 2. 学会発表

### 国際学会

49. Taro Shirakawa: A whole genome SNP search for asthma in the Japanese population. 招待講演, The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004. 10.4-7.
50. Lei Cheng, Tadao Enomoto, Tomomitsu Hirota, Makiko Shimizu, Mitsuteru Akahoshi, Akira Matsuda, Mayumi Tamari, Taro Shirakawa: TLR3 gene is associated with Japanese cedar pollinosis. The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004. 10.4-7.
51. Lei Cheng, Tadao Enomoto, Tomomitsu Hirota, Akiko Yamasaki, Mitsuteru Akahoshi, Akira Matsuda, Mayumi Tamari, Taro Shirakawa: Association of the ADAM33 gene with Japanese cedar pollinosis. The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004. 10.4-7.
52. Kazuko Nakashima, Shinsuke Kunimura, Mina Tsubouchi, Lei Cheng, Taro Shirakawa: Comprehensive research of allergic disease: mechanism of action from gene and trace elements kinetics. CAARI 2004, University of North Texas, 2004. 10.10-15.
53. 玉利真由美, 白川太郎: アレルギー関連遺伝子一本邦の状況, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
54. 嶋田貴志, 程雷, 元永知恵, 榎本雅夫, 白川太郎: マウスの系統差研究, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
55. 程雷, 榎本雅夫, 山崎暁子, 三好彰, 白川太郎: 疫学と遺伝学からみた hygiene hypothesis, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
56. 三邊武幸, 三好彰, 程雷, 殷敏, 時海波, 白川太郎, 稲川俊太郎, 中山名峰, 稲福繁, 中村晋: アレルゲンの暴露とアレルギー性鼻炎, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
57. 上田哲也, 新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 山口将史, 松岡弘典, 水口正義, 白川太郎, 三嶋理晃: 健常者におけるカブサイシン咳感受性トACE遺伝子多型, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
58. 鎌田文顕, 鈴木洋一, 青木洋子, 誤繁夫, 松原洋一, 長谷川耕一, 玉利真由美, 白川太郎: 補体系C3, C3AR1, C5遺伝子の多型は喘息発症リスクに影響する, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
59. 鈴木洋一, 鎌田文顕, Chao Chenchen, 玉利真由美, 白川太郎, 松原洋一: 喘息発症における遺伝子検査の有用性の検討, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.

### 国内学会

1. 白川太郎: 子供のアトピー, 基調講演, 第4回日本生理人類学会市民公開シンポジウム, 大阪朝日生命ホール, 1.24.2004.
2. 白川太郎: プロバイオティックスを用いたアレルギー予防の試み, 特別講演, 第8回腸内細菌学会, 東京大学弥生講堂, 6.3-4.2004.
3. 白川太郎: アレルギー・アトピー性疾患の疫学と遺伝子解析, シンポジウム, 第126回日本医学会シンポジウム, 日本医師会館, 6.24.2004.
4. 白川太郎: 遺伝子情報に基づく新しいアレルギー医療, 第21回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会ランチョンセミナー, 栃木県総合文化センター, 6.20.2004.
5. 玉利真由美, 白川太郎: アレルギー関連遺伝子一本邦の状況, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
6. 嶋田貴志, 程雷, 元永知恵, 榎本雅夫, 白川太郎: マウスの系統差研究, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
7. 程雷, 榎本雅夫, 山崎暁子, 三好彰, 白川太郎: 疫学と遺伝学からみた hygiene hypothesis, シンポジウム, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
8. 三邊武幸, 三好彰, 程雷, 殷敏, 時海波, 白川太郎, 稲川俊太郎, 中山名峰, 稲福繁, 中村晋: アレルゲンの暴露とアレルギー性鼻炎, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
9. 上田哲也, 新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 山口将史, 松岡弘典, 水口正義, 白川太郎, 三嶋理晃: 健常者におけるカブサイシン咳感受性トACE遺伝子多型, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
10. 鎌田文顕, 鈴木洋一, 青木洋子, 誤繁夫, 松原洋一, 長谷川耕一, 玉利真由美, 白川太郎: 補体系C3, C3AR1, C5遺伝子の多型は喘息発症リスクに影響する, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
11. 鈴木洋一, 鎌田文顕, Chao Chenchen, 玉利真由美, 白川太郎, 松原洋一: 喘息発症における遺伝子検査の有用性の検討, 第54回日本アレルギー学会, パシフィコ横浜, 11.4-6.2004.
12. 三邊武幸, 三好彰, 程雷, 殷敏, 時海波, 白川太郎, 稲川俊太郎, 中山明峰, 稲福繁, 中村晋, 松井猛彦: アレルゲンの暴露とアレルギー性鼻炎, 第41回日本小児アレルギー学会, 都市センターホテル, 11.27-28.2004.
13. 鎌田文顕, 鈴木洋一, 青木洋子, 誤繁夫, 松原洋一, 長谷川耕一, 玉利真由美, 白川太郎: 補体系C3, C3AR1, C5遺伝子の多型は喘息発症リスクに影響する, 第41回日本小児アレルギー学会, 都市センターホテル, 11.27-28.2004.
14. 白川太郎: 乳酸菌によるアレルギー予防の試み, 特別講演, 日本学術会議・日本乳酸菌学会シン

ボジウム,九州大学視聴覚ホール,12.17.2004.

G.財産権の出願・登録状況  
とくになし