

寺本貴英, 篠田紳司, 青木美奈子, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 金子英雄, 近藤直実	アトピー性皮膚炎における遺伝因子と環境因子の関与とその対策	日本小児皮膚科学会雑誌	23(2)	59-62	2004
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	サイトカイン遺伝子とアレルギーの病態	Allergy 21st Century.	12	7-9	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 2003	2(1)	47-53	2003
福田早苗, 白川太郎	プロバイオティ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, 白川太郎	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, 白川太郎	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, 白川太郎	アレルギー疾患における最近の話題 - オーバービュー -	最新医学	58(2)	7-14.	2003
程雷, 笹原祐介, 三好彰, 白川太郎	アレルギーはなぜ増えているのか	日本小児難治喘息アレルギー疾患学会誌	1(1)	7-14.	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, 福田早苗, 中島加珠子, 笹原祐介, 程雷, 白川太郎	アレルギー疾患でのポストゲノム(テーラーメイド医療)	アレルギーの臨床	23(1)	82-86	2003
柳原行義	CD40に依存しない免疫グロブリンクラススイッチ	臨床免疫	39	623-628	2003

山本ひとみ、柳原行義	喘息とリンパ球	THE LUNG perspectives	11	460-463	2003
田中敏郎、比嘉慎二、平野亨	フラボノイドによるアレルギーの予防	Pharma Medica	21 Suppl	7-15	2003
高井許子、水道裕久、田中敏郎、小谷麻由美、藤田晃人、竹内明、牧野武利、澄川一英、折笠秀樹、辻啓介、中島光好	ブロッコリー・キャベツを配合した野菜・果物混合飲料による高コレステロール血症者の血清LDL-コレステロール低下作用	臨床病理	51	1073-1083	2003
出原賢治	IL-13研究の新展開	最新医学	58(2)	240-244	2002
出原賢治	アレルギー疾患治療薬としての試み 可溶性IL-4レセプターと可溶性IL-13レセプター	Molecular Medicine.	39(5)	586-590	2002
有馬和彦、出原賢治	気管支喘息とIL-13遺伝子多型	アレルギー・免疫	9(10)	78-83	2002
有馬和彦、出原賢治	IL-13/IL-13Rの遺伝子多型とその機能	アレルギー科	14(5)	380-387	2002
有馬和彦、出原賢治	アトピー候補遺伝子	Allergy Update	14(2)	7-7	2002
有馬和彦、出原賢治	IL-13および受容体遺伝子	喘息	15(3)	43-47	2002
有馬和彦、出原賢治	気管支喘息とIL-13遺伝子多型	アレルギーの臨床	22(1)	33-38	2002
安永晋一郎、出原賢治	アレルギーの病態における遺伝子発現変化	臨床検査	46(2)	205-207	2002
有馬和彦	IL-13の遺伝子多型	臨床免疫	38(2)	157-163	2002
柳原行義	アトピー体質と遺伝	アレルギー・免疫	9	74-80	2002
柳原行義	IgE産生とアレルギー性炎症におけるサイトカインの役割	耳鼻免疫アレルギー	20	29-36	2002
山本ひとみ、品澤美樹、梶原景一、柳原行義	アトピー遺伝子の同定とその機能解析	アレルギー・免疫	9	1174-1180	2002
梶原景一、山本ひとみ、柳原行義	成熟B細胞におけるIL-4応答性細胞とIL-13応答性細胞	アレルギー科	14	120-126	2002
梶原景一、品澤美樹、山本ひとみ、柳原行義	AIDの遺伝子多型とその機能	アレルギー科	14	403-407	2002
小林民代、水道裕久、竹内明、牧野武利、田中敏郎、長岡利	ラットにおけるブロッコリーの血清コレステロール低減作用	日本栄養食糧学会誌	55	275-228	2002
平野亨、比嘉慎二、田中敏郎	IL-18遺伝子の多型性と機能	アレルギー科	14	400-402	2002

## 目 次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19
III. 研究成果の刊行物・別刷（書籍、欧文論文のみ）	-----	添付

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）  
総合研究報告書

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

主任研究者 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て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て、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り、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環境要因に関する解析

本研究においては、環境因子として、ダニアレルゲン、ダイオキシン、ディーゼル微粒子、ウイルス感染症、母乳、食物中に含まれるフラボノイドを取り上げ、細胞レベル、モデル動物レベル、患者レベルでアレル

ギー疾患の病態形成における役割について解析を行った。

## ②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。理研遺伝子多型研究センターでは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として、ダイオキシン受容体であるアリルヒドロカーボン受容体 (AhR)、TGF- $\beta$ 1、ウイルス認識経路に関連するBlys、APRILの4遺伝子を候補遺伝子として取り上げて、理研のSNP情報をもとに遺伝学的解析を行った。また、これとは別な喘息患者群を対象として $\beta$ -アドレナリン受容体、IL-18、IL-12p40遺伝子のSNPについても解析を行った。さらに、ゲノム自体に塩基置換を生じるのではなく、転写されたRNAに置換が生じるRNA編集の影響をIL-12シグナル経路について解析を行った。

## C. 結果

### ①環境要因に関する解析

#### (1) ダニアレルゲン

Th2型サイトカインであるIL-4あるいはIL-13は気道上皮細胞を刺激してSCCA分子の産生を誘導し、産生されたSCCA分子がグループIのダニアレルゲンの生物活性に対して阻害するという新規の生体防御機構が存在することが明らかとなった。また、野生型SCCA2よりダニアレルゲンに対して強力な阻害効果を持つ変異型SCCA分子を作製し、新規の抗ダニアレルギー疾患治療薬の開発につながることを示された。(出原)

グループIのダニアレルゲンが持つシステインプロテアーゼ活性により潜在型TGF- $\beta$ が生物活性を持つ活性型に変換されることが明らかとなり、ダニアレルゲンが気道リモデリングや皮膚の苔癬化に関与している可能性が示された。(中尾)

#### (2) ダイオキシン

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)

#### (3) ディーゼル微粒子

ディーゼル排気粒子 (DEP) はヒト気道上皮細胞に

おけるTGF- $\beta$ 作用を増強する効果があることが示された。この作用を介して、DEPは気管支喘息の気道リモデリングを増強する可能性が示唆された。(中尾)

#### (4) ウイルス感染症

アレルギー患者の末梢血単核球ではインフルエンザウイルスとRSウイルスの感染により喘鳴時にIFN- $\gamma$ 産生の低下が見られ、症状の回復とともにIFN- $\gamma$ 産生も回復した。さらに、ウイルス感染症によりIL-12レセプター $\beta$ 鎖の変異型の産生が増強された。(近藤)

ウイルス二本鎖DNAアナログであるpoly I : Cにより樹状突起細胞を活性化すると、IFN- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ のオートクリン産生を介してBlysの発現が増強され、IL-4存在下でB細胞にIgEクラススイッチを誘導することが明らかとなった。(柳原)

#### (5) 母乳

母乳中に含まれるTGF- $\beta$ のアレルギー病態への影響を解析するために、経口的にTGF- $\beta$ をマウスへ投与すると、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) フラボノイド

フィセチン等のフラボノイドは好塩基球からのIL-4とIL-13産生を強く抑制した。これはフラボノイドがカルモジュリンと結合してNFAT1の活性化を抑制したためだと考えられた。(田中)

### ②遺伝要因に関する解析

#### (1) AhR 遺伝子

理研のサンプルを用いてAhR遺伝子上のSNPについて解析したところ、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

理研のサンプルを用いてTGF- $\beta$ 1遺伝子上のSNPについて解析したところ、TGF- $\beta$ 1遺伝子上のSNPにおいて成人喘息患の発症への関与 (共に $p < 0.005$ ) を認めた。(白川)

#### (3) $\beta$ 2 アドレナリン受容体遺伝子

$\beta$ 2アドレナリン受容体遺伝子上のSNP (16Arg/Gly) が気管支喘息とアトピー性皮膚炎合併例におけるIgE高値と相関が認められた。(田中)

#### (4) IL-18 遺伝子

IL-18遺伝子上のSNP (105A/C) が気管支喘息の発症と ( $p = 0.006$ , OR=1.83) と相関が認められた。(田中)

#### (5) IL-12p40 遺伝子

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)

#### (6) IL-12Rβ2 鎖 RNA 編集

IL-12Rβ2 鎖の cDNA 上において、2451 番目の塩基が C から U に置換する RNA 編集が存在すること明らかにした。この RNA 編集により 604 番目のアミノ酸が Ala から Val へと変化する。この RNA 編集は非アレルギー患者 (3.8%) に比べてアレルギー患者 (20.6%) で頻度が高く、IL-12 刺激による IFN-γ 産生が有意に低下していた。(近藤)

#### D. 考察

本研究では環境要因として、ダニアレルゲン、ダイオキシン、ディーゼル微粒子、ウイルス感染症、母乳、食物中に含まれるフラボノイドを取り上げ、これらの要因がアレルギー疾患を増悪あるいは改善させる機序について新しい知見を得ることができた。このことはアレルギー疾患の予防あるいは治療に大いに有用であると考えられた。特に、SCCA分子を基本としたダニアレルゲン (Der p 1) の阻害剤は、ダニによるアレルギー疾患に対する治療薬開発につながる可能性が示唆された (特許取得済み)。また、フラボノイドには抗アレルギー効果を持つことが明瞭となり、特定保健用食品として現在開発しているところである。

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、有用なヒューマンリソースとなった。実際本研究においては、AhR と TGF-β1 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。今後このサンプルを用いてさらに多くのアレルギー疾患の遺伝的要因を同定することが可能であると考えられた。また、RNA 編集とアレルギー疾患との関連に関する解析は、現在進められている SNP 研究の次の世代の遺伝子研究の例として注目される。

#### E. 結論

ダニアレルゲン、ダイオキシン、ディーゼル微粒子、ウイルス感染症、母乳、食物中に含まれるフラボノイドといった環境要因に関して、アレルギー疾患との関連について解析を行った。これらの環境要因に対する生体側分子の遺伝子の一部についてアレルギー疾患の遺伝的要因となることも明らかにした。また、RNA 編集という新規の塩基置換機序のアレルギー疾患との関連

についても明らかにした。これらの知見はアレルギー疾患の予防あるいは治療法の開発の上で大いに有用であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

2004年

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, Ware J: Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ibα. *Blood*, 104:3161-3168, 2004.
8. Takai T, Kato T, Sakata Y, Yasueda H, Izuhara K, Okumura K, Ogawa H: Recombinant Der p 1 and Der f 1 exhibit cysteine protease activity but no serine protease

- activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 328: 944-952, 2005.
9. Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, Hitomi T, Muro E, Zaito 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.
  10. 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.
  11. Arima K, Izuhara K.: The IL-13/IL-13 receptor interaction, an emerging therapeutic target in allergic diseases. *Allergology Int*, in press.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Aiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T.: Allergic symptoms and microflora in schoolchildren. *Adolesc Health*. 2004;35(2):156-8.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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 Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14 (3):187-92.

24. 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.
25. 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
26. Akamatsu R, Maeda Y, Hagihara A, Shirakawa T. : Interpretations and attitudes toward healthy eating among Japanese workers. *Appetite* 2005; 44(1):123-9.
27. 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.
28. 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.
29. 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)
30. 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)
31. Yoshikawa K, Matsui E, Inoue R, Kaneko H, Teramoto T, Aoki M, Kasahara K, Shinoda S, Fukutomi O, Kondo N. : Urinary leukotriene E 4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma. *Allergology International*. 53:127-134 (2004)
32. 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).
33. 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).
34. 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 )
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. T Hirano T, S Higa, J Arimitsu, T Naka, Y Shima, S Ohshima, M Fujimoto, T Yamadori, I Kawase, T Tanaka.: 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. 2004.
39. K Iwashige, K Kouda, M Kouda, K Horiuchi, M Takahashi, A Nagano, T Tanaka, H Takeuchi.: Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23:19-24. 2004.
40. T Tanaka, S Higa, T Hirano, J Arimitsu, T Naka, Y Shima, S Ohshima, M Fujimoto, T Yamadori, I Kawase.: 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. 2004.
41. 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.: Suppressor of cytokine signalling-1 gene silencing in acute myeloid leukaemia and human haematopoietic cell lines. *Br J Haematol* 126:726-735. 2004.
  42. 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.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with bronchial asthma. *Intern Med J* 11:119-123. 2004.
  43. M Inaba, H Saito, M Fujimoto, S Sumitani, T Ohkawara, T Tanaka, H Kouhara, S Kasayama, I Kawase, T Kishimoto, T. Naka.: Suppressor of cytokine signaling 1 suppresses muscle differentiation through modulation of IGF-1 receptor signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun* 328:953-961. 2005.
  44. Y Shima, M Iwano, K Yoshizaki, T Tanaka, I Kawase, N Nishimoto.: All-trans retinoic acid inhibits the development of mesangial proliferative glomerulonephritis in interleukin-6 transgenic mice. *Nephron* in press.
  45. T Tanaka, S Higa, T Hirano, J Arimitsu, I Kawase.: The cytokine network in allergic disorders. *Curr Drug Targets-Inflammatory & Allergy* in press
  46. 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)
  47. 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)
  48. 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)
  49. 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
  50. 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
  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, 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Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ 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.
- Y, Nagai H, Izuhara K. : The negative-feedback regulation of the IL-13 signal by the IL-13 receptor  $\alpha$  2 chain in bronchial epithelial cells. Cytokine  $\cdot$  2003  $\cdot$  24  $\cdot$  293-303.
3. Masumoto K, Sakata Y, Arima K, Nakao I, Izuhara K. : Inhibitory mechanism of a cross-class serpin, the squamous cell carcinoma antigen 1. J Biol Chem  $\cdot$  2003  $\cdot$  278  $\cdot$  45296-45304.
4. Wongpiyabovorn J, Suto H, Ushio H, Izuhara K, Mitsuishi K, Ikeda S, Nakao A, Okumura K, Ogawa H. : Up-regulation of interleukin-13 receptor  $\alpha$  1 on human keratinocytes in the skin of psoriasis and atopic dermatitis. J Dermatol Sci  $\cdot$  2003  $\cdot$  33  $\cdot$  31-40.
5. Yokoi F, Hiraishi H, Izuhara K. : Molecular cloning of a cDNA for the human phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase. J Biochem  $\cdot$  2003  $\cdot$  133  $\cdot$  607-614.
6. Shimada T, Cheng L, Ide M, Fukeda S, Enomoto T, Shirakawa T. : Effect of lysed enterococcus faecalis FK-23 (LFK) on allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils in mice. Clin Exp Allergy. 2003;33:684-7.
7. Bottini N, Mao XQ, Borgiani P, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Hopkin JM, Shirakawa T: Genetic control of serum IgE level; a study of lowmolecular weight protein tyrosine phosphatase. Clin. Genet. 2003;63:228-231
8. Ouchi K, Suzuki Y, Shirakawa T, Kishi F. : Polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene confers susceptibility to Kawasaki disease. J Infect Dis 2003;187:326-9.
9. Yanagihara Y.: Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. Allergol. Int., 52, 1-12, 2003.
10. Yamamoto H, Yanagihara Y.: Genetic variants of chemical mediator receptors in relation to asthma. Int. Rev. Asthma., 5, 60-66, 2003.
11. Kato Z, Jee J, Shikano H, Mishima M, Ohki I, Ohnishi H, Li A, Hashimoto K, Matsukuma E, Omoya K, Yamamoto Y, Yoneda T, Hara T, Kondo N, Shirakawa M.: Structure of interleukin-18 and the binding mode. Nature Struct Biol. 10, 966-971 (2003)
12. Ohnishi H, Kato Z, Watanabe M, Fukutomi O,

## 2003年

1. Izuhara K. : The Role of interleukin-4 and interleukin-13 in the non-immunologic aspects of asthma pathogenesis. Clin Chem Lab Med  $\cdot$  2003  $\cdot$  41  $\cdot$  860-864.
2. Yasunaga S, Yuyama N, Arima K, Tanaka H, Toda S, Maeda M, Matsui K, Goda C, Yang Q, Sugita

- Ito R, Teramoto T, Kondo N.: Interleukin-18 is associated with the severity of atopic dermatitis. *Allergology International*. 52, 123-130. (2003)
13. Aoki M, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Fukao T, Watanabe M, Teramoto T, Kato Z, Suzuki K, Suzuki Y, Kasahara K, Kondo N.: A novel single-nucleotide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon-gamma receptor 1 gene associated with allergic diseases. *Int J Mol Med*. 12, 185-191 (2003)
14. S Higa S, M Kotani, M Matsumoto, A Fujita, T Hirano, M Suemura, I Kawase, T Tanaka.: Administration of anti-interleukin-18 antibody fails to inhibit development of dermatitis in atopic dermatitis-model mice NC/Nga. *Br J Dermatol* 149: 39-45. 2003.
15. T Tanaka, S Higa, T Hirano, M Kotani, M Matsumoto, A Fujita, I Kawase. : Flavonoids as potential anti-allergic substances. *Curr Med Chem-Anti-Inflammatory & anti-allergy agents*. 2: 57-65. 2003.
16. S Higa S, T Hirano, M Mayumi, M Hiraoka, Y Ohshima, M Nambu, E Yamaguchi, N Hizawa, N Kondo, E Matsui, Y Katada, A Miyatake, I Kawase, T Tanaka. : Association between IL-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin Exp Allergy* 33:1097-1102. 2003.
17. S Higa, T Hirano, M Kotani, M Matsumoto, A Fujita, M Suemura, I Kawase, T Tanaka. : Fisetin, a flavonol, inhibits TH2-type cytokine production by activated human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 111:1299-1306. 2003.
18. Higashi K, Inagaki Y, Fujimori K, Nakao A, Kaneko H, Nakatsuka I: IFN- $\gamma$  interferes with transforming growth factor- $\beta$  signaling through direct interaction of YB-1 with Smad3. *J Biol Chem* 278:43470-43479, 2003.
19. Inagaki Y, Nemoto T, Kushida M, Sheng Y, Higashi K, Ikeda K, Kawada N, Shirasaki F, Takehara K, Sugiyama K, Fujii M, Yamauchi H, Nakao A, De Crombrughe B, Watanabe T, Okazaki I: Interferon- $\alpha$  down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 38:890-899, 2003.
20. Sumiyoshi K, Nakao A, Setoguchi Y, Okumura K, Tsuboi R, Ogawa H: Smads regulate collagen gel contraction by human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 149:464-70, 2003.
- 出原賢治: インターロイキン4、インターロイキン4レセプター、インターロイキン13. 分子生物学・免疫学キーワード辞典第2版、永田和宏、宮坂昌之、宮坂信之、山本一彦編集、医学書院、2003, p105-107, p112-113.
- 出原賢治: アレルギー疾患の病因とその診断. 臨床化学・2003・32(1)・15-17.
- 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* 2003・5(3)・72-79.
- 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・2003・207(8)・570-573.
- 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*・2003・16(4)・351-356.
- 出原賢治: われらが Molecular Research. 分子呼吸器病・2003・7(4)・373-374.
- 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*・2003・23(1)・23-28
- 出原賢治: IL-13 研究の新展開. *最新医学*・2003・58(2)・240-244
- 出原賢治: 分子標的治療の現状と将来. *Asthma Frontier* 2003・2003・2(1)・47-53
- 有馬和彦、出原賢治: IgE 産生と遺伝因子. *喘息*・2004・17(1)・27-32.
- 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*・2004・23(2)・S26-S28.
- 福田早苗、白川太郎: プロバイオティクスによるアレルギー予防の試み. *最新医学* 2003; 58(2): 88-92.
- 程雷、榎本雅夫、Hopkin JM, 白川太郎: 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* 2003; 58(2): 82-87.
- 中島加珠子、井手亜里、白川太郎: 微量元素の動態から見たアレルギー. *最新医学* 2003; 58(2): 77-81.
- 赤星光輝、玉利真由美、白川太郎: アレルギー疾患における最近の話題 - オーバービュー -. *最新医学* 2003; 58(2): 7-14.
- 程雷、笹原祐介、三好彰、白川太郎: アレルギーはなぜ増えているのか. *日本小児難治喘息アレルギー疾患学会誌* 2003; 1(1): 7-14.
- 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、福田早苗、中島加珠子、笹原祐介、程雷、白川太郎: アレルギー疾患でのポストゲノム(テーラーメイド医療). *アレルギー*

- の臨床 2003; 23(1): 82-86
18. 柳原行義 : CD40 に依存しない免疫グロブリンクラススイッチ. 臨床免疫, 39, 623-628, 2003.
  19. 柳原行義 : IgE 産生の分子機構. アレルギー・リウマチ・膠原病, 19, 109-116, 2003.
  20. 山本ひとみ、柳原行義 : 喘息とリンパ球. THE LUNG perspectives, 11, 460-463, 2003.
  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. 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.
  25. 梶原景一、羅 智靖、柳原行義 : 可溶化 FcεRIα と抗 IgE 抗体の IgE 産生抑制機序. 臨床免疫, 41, 219-222, 2004.
  26. 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 印刷中
  27. 田中敏郎、比嘉慎二、平野亨 2003 フラボノイドによるアレルギーの予防 Pharma Medica 21 Suppl. 7-15.
  28. 高井許子、水道裕久、田中敏郎、小谷麻由美、藤田晃人、竹内明、牧野武利、澄川一英、折笠秀樹、辻啓介、中島光好 : 2003 ブロッコリー・キャベツを配合した野菜・果物混合飲料による高コレステロール血症者の血清 LDL-コレステロール低下作用 臨床病理 51:1073-1083.

## 2002年

1. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S.: IL-4 and IL-13 : Their Pathological Roles in Allergic Diseases and their Potential in Developing New Therapies. Current Drug Targets-Inflammation & Allergy. 1(3) :263-269, 2002.
2. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S, Yokoi F, Sakata Y, Tanaka G, Yang Q : The importance of interleukin-13 in the pathogenesis of bronchial asthma. Recent. Res. Devel. Bioch., 3:33-40, 2002.
3. Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, Akaiwa M, Mao X-Q, Emonoto T, Dake Y, Shimazu S, Yamashita T, Sugawara N, Brodeur S, Geha R, Puri RK, Sayegh MH, Adra CN, Hamasaki N, Hopkin JM, Shirakawa T, Izuhara K.: Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL13 variant associated with bronchial asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 109(6) : 980-987, 2002.
4. Matsui K, Yuyama N, Akaiwa M, Yoshida N, Maeda M, Sugita Y, Izuhara K.: Identification of an alternative splicing variant of cathepsin C/dipeptidyl-peptidase I. Gene 293 (1): 1-7, 2002.
5. Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, Matsui K, Hamasaki Y, Suminami Y, Yoshida NL, Maeda M, Pandit A, Lordan JL, Kamogawa Y, Arima K, Nagumo F, Sugimachi M, Berger A, Richards I, Roberds SL, Yamashita T, Kishi F, Kato H, Arai KI, Ohshima K, Tadano J, Hamasaki N, Miyatake S, Sugita Y, Holgate ST, Izuhara K.: Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma. Cytokine. 19(6) : 287-296, 2002.
6. Kiyahara C, Otsu A, Shirakawa T, Fukuda S, Hopkin JM.: Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. Lung Cancer. 2002; 37: 241-256.
7. Bottino N, Mao XQ, Borgiani P, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Shirakawa T, Hopkin JM.: Low molecular weight PTP-IL-4RA interaction in atopy predisposition. Allergy. 2002; 75: Suppl72:10-12.
8. Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, Akaiwa M, Mao XQ, Enomoto T, Dake Y, Shimazu S, Yamashita T, Sugawara N, Brodeur S, Geha R, Puri RK, Sayegh MH, Adra CN, Hamasaki N, Hopkin JM, Shirakawa T, Izuhara K.: Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL13 variant associated with bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol.2002; 109: 980-987.
9. Bottini N, Borgiani P, Otsu A, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Hopkin J, Mao XQ, Shirakawa T.: IL-4 receptor alpha chain genetic polymorphism and total IgE levels in the English population: two-locus haplotypes are more informative than individual SNPs. Clin Genet.2002; 61: 288-292.
10. Donato JL, Ko J, Kutok JL, Cheng T, Shirakawa T, Mao XQ, Beach D, Scadden DT, Sayegh MH, Adra CN.: Human HTm4 is a hematopoietic cell cycle regulator. J Clin Invest.2002; 109: 51-8.
11. Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto N, Sugiura H, Uefara M, Mao XQ, Shirakawa T, Hopkin JM.: Genetic variants of the receptors for thromboxane A2 and IL-4 in atopic dermatitis.

- Biochem Biophys Res Commun. 2002; 292: 776-80.
12. Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, Furue M. : Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in human keratinocyte and fibroblast. J. Dermatol. Sci. 30: 29-36, 2002.
  13. Basaki Y, Ikizawa K, Kajiwara K, Yanagihara Y. : CD40-mediated tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 signaling upregulates IL-4-induced germline C $\epsilon$  transcription in a human B cell line. Arch. Biochem. Biophys. 405: 199-204, 2002.
  14. Kajiwara K, Ra C, Yanagihara Y.: Recombinant soluble form of the high-affinity IgE receptor  $\alpha$  subunit and anti-IgE antibody inhibit IgE synthesis by IgE-expressing B cells through distinct pathways. Allergol. Int. 51: 175-184, 2002.
  15. Yanagihara Y : Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. Allergy: An expanding challenge in the 21<sup>st</sup> century. 57-60, 2002.
  16. Watanabe M, Kaneko H, Shikano H, Aoki M, Sakaguchi H, Matsui E, Inoue R, Kato Z, Kasahara K, Fukutomi O, Kondo T, Kondo N. : Predominant expression of 950delCAG of IL-18R alpha chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE levels in atopic Japanese children. J Allergy Clin Immunol 109, 669-675 (2002)
  17. Suzuki K, Inoue R, Sakaguchi H, Aoki M, Kato Z, Kaneko H, Matsushita S, Kondo N. : The correlation between ovomucoid-derived peptides, human leucocyte antigen class II molecules and T cell receptor-complementarity determining region 3 compositions in patients with egg-white allergy. Clin Exp Allergy 32,1223-1230 (2002)
  18. M Matsumoto, M Kotani, A Fujita, S Higa, T Kishimoto, M Suemura, T Tanaka. : 2002. Oral administration of persimmon leaf extract ameliorates skin symptoms and transepidermal water loss in atopic dermatitis-model mice, NC/Nga. Br J Dermatol 146:221-227.
  19. S Higa, H Hirata, S Minami, S Hashimoto, M Suemura, Y Saeki, I Kawase, T Tanaka. : Autoimmune acquired form of angioedema that responded to danazol therapy. Internal Med 41:398-402. 2002.
  20. H Suido, T Tanaka, T Tabei, A Takeuchi, M Okita, T Kishimoto, S Kasayama, T Higashino. : A mixed green vegetable and fruit beverage decreased the serum level of LDL in hypercholesteromic patients. J Agric Food Chem 50:3346-3350. 2002.
  21. S Kasayama, T Tanaka, K Hashimoto, M Koga, I Kawase. : Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes mellitus occurring during glucocorticoid therapy. Diabetes Care 25:2359-2360. 2002.
  22. Sagara H, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T, Nakao A.: Activation of TGF- $\beta$ /Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 110:249-254, 2002
  23. Nakao A, Okumura K, Ogawa H.: Smad7: a new key player in TGF- $\beta$ -associated disease. Trends in Molecular Medicine (Formerly; Mol. Med. Today) 8:361-363, 2002
  24. Nakao A, Sagara H, Setoguchi Y, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Fukuda T.: Expression of Smad7 in bronchial epithelial cells is inversely correlated to basement membrane thickness and airway hyperresponsiveness in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 110:873-878, 2002
  25. Kanamaru Y, Nakao A, Shirato I, Okumura K, Ogawa H, Tomino Y, Ra C.: Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor  $\gamma$  chain-deficient mice results in lipoprotein glomerulopathy. J. Am. Soc. Nephrol. 13:1527-1533, 2002
  26. Simiyoshi K, Nakao A, Ushio H, Mitsuishi K, Okumura K, Tsuboi R, Ra C, Ogawa H.: TGF- $\beta$ 1 suppresses atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. Clin Exp Allergy 31:309-314, 2002
  27. Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, Ogawa H.: Toll-like receptor 2 and 4 of mast cells have different functional responses in allergy and innate immunity. J. Clin. Invest. 109:1351-1359, 2002
  28. Suzuki R, Nakao A, Kanamaru Y, Okumura K, Ogawa H, Ra C.: Localization of intestinal intraepithelial T lymphocytes involves regulation of  $\alpha$ E $\beta$ 7 expression by TGF- $\beta$ . Int.

- Immunol. 14:339-345, 2002
29. Inagaki, Y Nemoto T, Nakao A.: Transcriptional regulation of type I collagen gene expression by transforming growth factor- $\beta$ /Smad signaling and its antagonistic factors. *Connective Tissue* 34:139-146, 2002
1. 出原賢治: IL-13 をめぐって. 工藤翔二、土屋了介、金沢実、大田健 編: Annual Review 呼吸器 2002. 27-31, 中外医学社. 東京 2002.
2. 杉本理恵、出原賢治: IL-4, IL-13 シグナル伝達分子の遺伝的多型とアレルギーとの関連. 羅 智靖 編: アレルギーの分子医学的究明と克服. 3-7, 医歯薬出版株式会社. 東京 2002.
3. 出原賢治: アレルギー疾患治療薬としての試み 可溶性 IL-4 レセプターと可溶性 IL-13 レセプター. *Molecular Medicine*. 39(5): 586-590, 2002.
4. 出原賢治: アレルギー疾患の病因と診断. *Medical Academy NEWS*. 841: 9-9, 2002.
5. 出原賢治: IL-13 研究の新展開. *最新医学* 58(2): 240-244, 2002.
6. 有馬和彦、出原賢治: 気管支喘息と IL-13 遺伝子多型. *アレルギー・免疫 (Allergology & Immunology)* 9(10): 78-83, 2002.
7. 有馬和彦、出原賢治: IL-13/IL-13R の遺伝子多型とその機能. *アレルギー科* 14(5): 380-387, 2002.
8. 有馬和彦、出原賢治: アトピー候補遺伝子. *Allergy Update* 14(2): 7-7, 2002.
9. 有馬和彦、出原賢治: IL-13 および受容体遺伝子. *喘息* 15(3): 43-47, 2002.
10. 有馬和彦、出原賢治: 気管支喘息と IL-13 遺伝子多型. *アレルギーの臨床* 22(1): 33-38, 2002.
11. 安永晋一郎、出原賢治: アレルギーの病態における遺伝子発現変化. *臨床検査* 46(2): 205-207, 2002.
12. 柳原行義、羅 智靖: 可溶性 Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  による IgE 産生抑制. 別冊・医学のあゆみ アレルギーの分子医学的研究 pp. 71-75, 2002.
13. 柳原行義: アトピー体質と遺伝. *アレルギー・免疫* 9: 74-80, 2002.
14. 柳原行義: IgE 産生とアレルギー性炎症におけるサイトカインの役割. *耳鼻免疫アレルギー* 20: 29-36, 2002.
15. 山本ひとみ、品澤美樹、梶原景一、柳原行義: アトピー遺伝子の同定とその機能解析. *アレルギー・免疫* 9: 1174-1180, 2002.
16. 梶原景一、山本ひとみ、柳原行義: 成熟 B 細胞における IL-4 応答性細胞と IL-13 応答性細胞. *アレルギー科* 14: 120-126, 2002.
17. 梶原景一、品澤美樹、山本ひとみ、柳原行義: AID の遺伝子多型とその機能. *アレルギー科* 14: 403-407, 2002.
18. 柳原行義: IgE・IgE 抗体とその産生制御. *アレルギー病学* pp38-44, 2002.
19. 小林民代、水道裕久、竹内明、牧野武利、田中敏郎、長岡利.: ラットにおけるプロコラーゲンの血清コレステロール低減作用. *日本栄養食糧学会誌* 55: 275-228, 2002.
20. 平野亨、比嘉慎二、田中敏郎: IL-18 遺伝子の多型性と機能 *アレルギー科* 14: 400-402, 2002.
21. 中尾篤人: SMAD/TGF- $\beta$  シグナル. *免疫疾患 Ver.2 (別冊医学のあゆみ)* page 96-100, 2002
2. 学会発表
1. Izuhara K.: Application of functional genomics to bronchial asthma. 1st 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  $\alpha$  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.
4. Kanaji T, Hamasaki N, Izuhara K, J Ware.: GPIb  $\alpha$  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.
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.
  7. Arima K, Sato K, Terade T, Matsuo Y, Izuhara K.: Identification of critical residues of the Human IL-13 receptor involved in ligand in 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 4 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.
  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 Kunitamura, 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ノ有用性の検討, 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: 遺伝子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期臨床大会 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、エビ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

## 2003年

1. Yuyama N, Yasunaga S, Arima K, Tanaka H, Toda S, Maeda M, Matsui K, Goda C, Yang Q, Sugita Y, Nagai H, Izuhara K. : The Negative-Feedback System of the IL-13 Signal by IL-13 Receptor  $\alpha$ 2 Chain in Bronchial Epithelial Cells . 2003KEYSTONESYMPOSIA, 2003.4.3, KEYSTONE(USA).
2. 有馬和彦、坂田資尚、増本清成、出原賢治、高井敏朗: プロテアーゼ/プロテアーゼインヒビター相互作用を基盤としたアレルギー疾患治療戦略. 第15回日本アレルギー学会春季期臨床大会, 2003.5.14, (シンポジウム)
3. 出原賢治: リンパ球機能に対する遺伝要因と環境要因の影響. 第43回日本リンパ網内系学会総会, 2003.6.5, (シンポジウム)
4. 本庄栄二郎、重松秀樹、黒沢敬子、黒木良太、有馬和彦、出原賢治: 野生型及び R110Q 変異体ヒトインターロイキン-13 の大腸菌での発現調製及びその性質. 日本農芸化学会 2003 年度大会 2003.4.2.
5. Sakata Y, Arima K, Masumoto K, Takai T, Sakurai W, Yuyama N, Matuo Y, Izuhara K. : Squamous cell carcinoma antigen(SCCA)2, a member of the ovalbumin-serpin family, inhibits the enzymatic activity of the house dust mite allergen, Der p 1. 第76回日本生化学会大会, 2003.10.18.
6. Masumoto K, Sakata Y, Arima K, Suminami Y, Kishi F, Izuhara K. : Inhibitory mechanism of a cross-class serpin, squamous cell carcinoma antigen 1. 第76回日本生化学会大会, 2003.10.18.
7. 出原賢治: Th2 型サイトカインを標的としたアレルギー疾患に対する分子標的治療の現状と展望. 第53回日本アレルギー学会総会, 2003.10.24. (教育セミナー)
8. 有馬和彦、出原賢治: 創薬応用をめざした IL-13/IL-13 受容体相互作用の解析. 第53回日本アレルギー学会総会, 2003.10.25. (シンポジウム)
9. 加藤武、高井敏朗、坂田資尚、安枝浩、出原賢治、奥村康、小川秀興: 組換えダニ主要アレルゲン Der p1, Der f1 のプロテアーゼ活性の解析. 第53回日本アレルギー学会総会, 2003.10.23.
10. 出原賢治: アレルギー疾患の遺伝要因同定に関する研究. 第50回日本臨床検査医学会総会, 2003.10.30. (臨床検査医学会学会賞 (学術賞) 受賞講演)
11. 有馬和彦、出原賢治、白川太郎、山下哲次、寺田透、松尾洋: IL-13 遺伝子上に存在する一塩基多型の気管支喘息における診断的意義とその機能ならびに構造解析. 第50回日本臨床検査医学会総会, 2003.10.30. (ポスター)
12. 出原賢治、坂田資尚、有馬和彦、西奈津子、濱崎雄平、湯山則子、杉田雄二、南雲文夫、山下哲次: 新しい気管支喘息の病態マーカーとしての SCCA(扁平上皮細胞癌抗原)の意義. 第50回日本臨床検査医学会総会, 2003.10.29. (ポスター)

13. 坂田資尚、有馬和彦、高井敏朗、増本清成、出原賢治:IL-4/IL-13による主要ダニ抗原 Der p1 に対する防御機構. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会, 2003.12.8-10. (口頭発表)
14. 福田早苗, 白川太郎, 石川裕樹, 相場勇志, 古賀泰裕: アレルギー疾患と腸内細菌透過性に関する研究, 第 13 回日本疫学会, 福岡, 2003.1.
15. 白川太郎: アレルギーの予防を考える(学術講演), 第 26 回日本位学会総会, 福岡 シークホテル, 2003.4.4-6
16. 玉利真由美, 白川太郎: 気管支喘息関連遺伝子への患者一対象研究を中心に(シンポジウム), 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2003.5.12-14.
17. 井手昌洋, 嶋田貴志, 榎本雅夫, 白川太郎, 安枝 浩: スギ花粉抗原の 1 型アレルギーモデルに対する乳酸菌 F K-23 菌抽出物(LFK)の効果, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2003.5.12-14.
18. 三邊武幸, 三好 彰, 程 雷, 殷 敏, 時海波, 白川太郎: アレルギー性鼻炎と大気汚染, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2003.5.12-14.
19. 福田早苗, 白川太郎: プロバイオティクスを用いたアレルギー予防試験に関する取り組み一熊本県小国町研究一, 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, パシフィコ横浜, 2003.5.12-14.
20. 白川太郎: 新しい食の科学、フードバイオロジー機能性食品によるアレルギー予防をモデルに(特別講演), 第 49 回日本生理人類学会, 九州大学百周年記念講堂, 2003.5.16-17.
21. 白川太郎: 職業・環境によるアレルギー疾患の遺伝的背景(特別講演), 第 34 回日本職業・環境アレルギー学会, 栃木県総合文化センター, 2003.6.27-78.
22. 白川太郎: 遺伝要因と環境要因の相互作用: アレルギー疾患をモデルに(特別講演), 第 10 回日本免疫毒性学会, 相模原市民文化会館, 2003.9.25-26.
23. 柳原行義. アレルギーと感染- hygiene hypothesis を含めて-. 第 40 回日本小児アレルギー学会, 2003.
24. 柳原行義. 新規 TNF スーパーファミリー分子による IgE 産生の誘導機序 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
25. 山本ひとみ、梶原景一、品澤美樹、柳原行義. IL-4/IL-13 による気道平滑筋細胞 muscarinic M3R の発現増強作用 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
26. 山本ひとみ、梶原景一、品澤美樹、柳原行義. 気道平滑筋細胞における各種メディエーター受容体の発現に対する poly I : C の作用 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
27. 梶原景一、品澤美樹、森嶋大貴、山本ひとみ、生澤公一、谷口正美、秋山一男、柳原行義. B lymphocyte stimulator (BLyS) と IgE クラススイッチ (1) 樹状細胞における BLyS 発現とその機能解析 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
28. 梶原景一、品澤美樹、森嶋大貴、山本ひとみ、生澤公一、柳原行義. B lymphocyte stimulator (BLyS) と IgE クラススイッチ (2) 可溶性 BLyS を用いた検討 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
29. 森嶋大貴、梶原景一、品澤美樹、山本ひとみ、釣木澤尚美、谷口正美、秋山一男、柳原行義. CpG ODN による IgE 産生の調節作用 (1) 末梢血単核細胞を用いた検討 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
30. 品澤美樹、梶原景一、森嶋大貴、山本ひとみ、柳原行義. CpG ODN による IgE 産生の調節作用 (2) B 細胞を用いた検討 第 53 回日本アレルギー学会総会, 2003.
31. 山本ひとみ、梶原景一、柳原行義. 気道平滑筋細胞における各種メディエーターレセプターの発現に対する IL-4/IL-13 と poly I : C の影響 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会, 2003.
32. 梶原景一、山本ひとみ、生澤公一、柳原行義. 新規 TNF 様リガンドである BLyS と APRIL による IgE クラススイッチの誘導 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会, 2003.
33. 近藤直実: 会長講演: アレルギーのオーダーメイド治療と 21 世紀型ポストゲノム. 日本小児アレルギー学会 (第 40 回) (2003 年 10 月 3 日, 岐阜)
34. 近藤直実, 松井永子, 加藤善一郎, 金子英雄, 深尾敏幸, 伊上良輔, 寺本貴英, 福富悌, 篠田紳司, 青木美奈子, 大西秀典, 笠原由貴子, 山本裕, 吉川かおり, 浅野勉, 長瀬朋子, 橋本和幸, 李愛蓮, 松尾直樹, 面家健太郎, 近藤應, 館林宏治, 船戸道徳, 松隈英治: シンポジウム: IgE 産生抑制系の遺伝子解析とその応用. 日本アレルギー学会総会 (第 53 回) (2003 年 10 月 25 日, 岐阜)
35. 近藤直実: シンポジウム: 司会: 司会の言葉 アレルギーのゲノム解析とその臨床応用. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 15 回) (2003 年 5 月 12 日, 横浜)
36. 藤田きみえ、藤田麻里、中野直子、長坂行雄、比嘉慎二、渡邊大、田中敏郎、宮武明彦 プデソニド・タービュヘイラー(BUD)の吸入コンプライアンスの検討 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003, 5, 横浜

37. 加藤元一、平田一人、東田有智、井上義一、岩崎 2002年  
吉伸、紙森隆雄、田中敏郎、寺川和彦、西村善博、  
藤田悦夫、前田恵治、南方良章、関庚火華、吉川  
雅則、五十嵐敢 近畿喘息・閉塞性肺疾患研究グル  
ープ 成人喘息の長期管理薬物療法の検討 第  
15 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2003, 5,  
横浜
38. 石井優、筒井広美、東直人、大河原知治、酒谷邦  
康、田中敏郎、佐伯行彦、片田圭宣 特発性門脈  
圧亢進症(IPH)をきたした強皮症の一例 第15回  
日本アレルギー学会春季臨床大会 2003, 5, 横  
浜
39. 渡邊大、江副幸子、藤本稔、立花功、松村到、田  
中敏郎、金倉譲、川瀬一郎、岸本忠三、仲哲治  
血球系腫瘍細胞における SOCS-1 の silencing 第  
100 回日本内科学会総会 2003
40. T Tanaka, S Higa, T Hirano, I Kawase. : Role  
of interleukin-18 in the development of  
dermatitis in atopic dermatitis-model mice  
NC/Nga. World Allergy Organization  
Congress-XVIII ICACI. Vancouver, Canada Sep  
2003
41. T Hirano, S Higa, Y Katada, A Miyatake, I  
Kawase, T Tanaka. : Association between IL-  
18 gene polymorphism 105A/C and asthma.  
World Allergy Organization Congress-XVIII  
ICACI. Vancouver, Canada Sep 2003
42. S Higa, T Hirano, I Kawase, T Tanaka. :  
Flavonoids as potential anti-allergic  
substances. World Allergy Organization  
Congress-XVIII ICACI. Vancouver, Canada Sep  
2003
43. M Takai, H Suido, T Tanaka, M Kotani, A  
Fujita, A Takeuchi, T Makino, K Sumikawa, M  
Nakashima. : LDL-cholesterol-lowering  
effects of a mixed green vegetable and fruit  
beverage containing broccoli and cabbage in  
hypercholesterolemic subjects. XIII  
International Symposium on Atherosclerosis.  
Kyoto, Sep 2003
44. H Suido, A Takeuchi, T Makino, T Tanaka. :  
Serum cholesterol-lowering effects of  
broccoli and cabbage mixture in rats. XIII  
International Symposium on Atherosclerosis.  
Kyoto, Sep 2003
45. 藤田きみえ、藤田麻里、渡邊大、田中敏郎、比嘉  
慎二、中野直子、長坂行雄、宮武明彦：  
Budesonide turbuhaler の安全性について 第53  
回日本アレルギー学会総会 2003、10、岐阜
1. Kenji Izuhara, Noriko Yuyama, Donna E.  
Davies, Keiko Matsui, Miyako Maeda, Ning Lu  
Yoshida, Yuji Sugita, Stephen T. Holgate :  
Analysis of Novel Disease-Related Genes in  
Bronchial Asthma. Keystone symposia.  
2002.2.11. Keystone symposia. Rethinking of  
asthma : 62(workshop)
2. Kazuhiko Arima, Taro Shirakawa, Kenji  
Izuhara : Up-regulation of IL-13  
concentration in vivo by the IL-13 variant  
associated with bronchial asthma. Keystone  
symposia. 2002.2.11. Keystone symposia.  
Rethinking of asthma : 56(workshop)
3. 出原賢治：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。第23回日本炎症・再  
生医学会。2002.7.2-3。(シンポジウム)。
4. 石崎雅之、梶原大輔、田中宏幸、出原賢治、  
Andrew N. J. McKenzie、永井博式：マウス抗原  
反復曝露による気道過敏性発症ならびに気道リ  
モデリング形成における IL-13 の意義。「Airway  
Club in Sendai」第11回研究会。2002.9.20-21。  
安永晋一郎、湯山則子、有馬和彦、田中宏幸、戸  
田修二、合田千穂、前田都、杉田雄二、永井博式、  
出原賢治：IL-4、IL-13 による気管支上皮細胞に  
おける IL-13 シグナルの調節機構。「Airway  
Club in Sendai」第11回研究会。2002.9.20-21。
5. Izuhara K. : Pathogenesis of allergic  
diseases based on human patients. The 18th  
International Congress of Clinical Chemistry  
and Laboratory Medicine., 2002.10.22 .  
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.  
40 : S31.
6. 生澤公一、梶原景一、出原賢治、柳原行義：IL-  
4/IL-13 による germline Cε transcript の発現誘  
導における PU.1 の関与。第52回日本アレルギー  
学会、2002.11.28。アレルギー-51 : 1035。
7. 石崎雅之、梶原大輔、田中宏幸、出原賢治、  
Mckenzie Andrew N. J, 永井博式：気道リモデ  
リング形成における IL-13 の意義。第52回日本ア  
レルギー学会、2002.11.28。アレルギー-51 : 956。
8. 出原賢治：サイトカインをターゲットとした治療  
法。第52回日本アレルギー学会、2002.11.28。  
アレルギー-51:813。(シンポジウム)
9. 梶原大輔、石崎雅之、田中宏幸、出原賢治、  
Mckenzie Andrew NJ, 永井博式：アレルギー性  
気道炎症における IL-13 の意義。第52回日本ア  
レルギー学会、2002.11.28。アレルギー  
51,1040,2002
10. 西奈津子、辻功介、宮崎倫子、人見知洋、在津正

- 文、室英理子、山本修一、稲田成安、小林育子、市丸智浩、濱崎雄平、南雲文夫、出原賢治、湯山則子：小児喘息患児における血中SCCA値。第52回日本アレルギー学会，2002.11.28。アレルギー-51：952。
12. 湯山則子、安永晋一郎、有馬和彦、田中宏幸、戸田修二、合田千穂、平野愛弓、前田都、杉田雄二、永井博式、出原賢治：IL-4、IL-13による気管支上皮細胞におけるIL-13シグナルの調整機構。第32回日本免疫学会総会。2002,12,5,日免総会誌32：176。
13. Wongpiyabovorn J, Suto H, Izuhara K, Ushio H, Okumura K, Ogawa H. : Modulation of interleukin 13 receptor  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  on human keratinocyte by interferon- $\gamma$ . 第32回日本免疫学会総会，2002.12.5。日本免疫学会総会・学術集会記録32：179。
14. 白川太郎：アレルギー疾患の遺伝学的研究。(特別講演)，第14回日本アレルギー学会春季臨床大会，2002.3.21-23,千葉幕張メッセ
15. 荒川浩一、鈴木道子、戸所誠、加藤政彦、望月博之、徳山研一、森川昭広、白川太郎、出原賢治：細胞内シグナル伝達物質STAT6遺伝子のexon1におけるGT繰り返し配列の多型と気管支喘息との関連，第14回日本アレルギー学会春季臨床大会，2002.3.21-23,千葉幕張メッセ
16. 幸野健、青木敏之、上田伸男、植田美津江、高岡正敏、程雷、白川太郎、三好彰：チベット自治区におけるアトピー性皮膚炎調査報告，第14回日本アレルギー学会春季臨床大会，2002.3.21-23,千葉幕張メッセ
17. 嶋田貴志、程雷、河合康雄、三好彰、榎本雅夫、白川太郎：乳酸菌FK-3菌抽出物(LFK)の通年性アレルギー性鼻炎に対する効果，第14回日本アレルギー学会春季臨床大会，2002.3.21-23,千葉幕張メッセ
18. 玉利真由美、長谷川耕一、白川太郎：機関紙関連遺伝子へのアプローチ，(シンポジウム)第39回日本小児アレルギー学会，2002.11.2-3,岩手県民会館
19. 鈴木洋一、邵晨深、鎌田文顕、松原洋一、田村弦、玉利真由美、長谷川耕一、白川太郎：多遺伝子間の関連をどのように明らかにするか(シンポジウム)，第39回日本小児アレルギー学会，2002.11.2-3,岩手県民会館
20. 鎌田文顕、邵晨深、玉利真由美、長谷川耕一、遠藤宏子、高柳玲子、中澤千冬、森川利夫、森川みき、宮林重明、千葉靖、斎藤誠一、田村弦、白川太郎、鈴木洋一、松原洋一：hCLCA1遺伝子多型と小児気管支喘息との相関，第39回日本小児アレルギー学会，2002.11.2-3,岩手県民会館
21. Yanagihara Y. : Regulation of human IgE synthesis. The 5th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, 2002.
22. Yanagihara Y.: Signal transduction mechanisms of IL-4 and IL-13. The 12th Congress of Interasma Japan/North Asia, 2002.
23. Maeda S, Kajiwara K, Ikizawa K, Morishima H, Shinazawa M, Yamamoto H, Furue M, Yanagihara Y. : Reciprocal regulation of TARC and MDC production by IL-4 or IL-13 and IFN- $\gamma$  in a human keratinocyte cell line. The 9th Meeting of the Trans-Pacific Allergy and Immunology, 2002.
24. 柳原行義. : IgE産生とアレルギー性炎症におけるサイトカインの役割。第20回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，2002。
25. 柳原行義. : IgE産生の誘導とその制御機構。第5回免疫薬理研究会，2002。
26. 前田尚子、梶原景一、生澤公一、品澤美樹、森嶋大貴、山本ひとみ、秋山一男、柳原行義、于杉、古江増隆. : ケラチノサイト株HaCaT細胞からのTARC/MDC産生に対するIFN- $\gamma$ とIL-4/IL-13の作用。第52回日本アレルギー学会総会，2002。
27. 山本ひとみ、梶原景一、森嶋大貴、品澤美樹、前田尚子、三田晴久、秋山一男、柳原行義. : IL-4/IL-13による気道平滑筋細胞cysteinyl LT1Rの発現増強作用。第52回日本アレルギー学会総会，2002。
28. 田端祐一、楠幸博、枈丸博幸、渡辺徹、崎山幸雄、柳原行義. : 肝機能障害を伴った好酸球増多症の1例。第52回日本アレルギー学会総会，2002。
29. 山田一恵、宇理須厚雄、河村牧子、各務美智子、徳田玲子、近藤康人、柘植郁哉、柳原行義、鳥居新平：鶏卵アレルギーの寛解とPepsin処理Ovomucoidによる末梢血単核球のTh1・Th2サイトカイン産生能の関係。第52回日本アレルギー学会総会，2002。
30. 品澤美樹、梶原景一、生澤公一、森嶋大貴、前田尚子、山本ひとみ、秋山一男、柳原行義 : IL-4応答性成熟B細胞に発現されるRAGの機能解析 第52回日本アレルギー学会総会，2002。
31. 生澤公一、梶原景一、出原賢治、柳原行義. : IL-4/IL-13によるgermline C $\epsilon$  transcriptの発現誘導におけるPU.1の関与 第52回日本アレルギー学会総会，2002。
32. 梶原景一、生澤公一、柳原行義. : 抗CD40抗