

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究

－呼気中増殖因子の検討－

分担研究者：大田 健（帝京大学医学部内科学教授）

研究協力者：足立哲也（帝京大学医学部内科学講師）、長瀬洋之（帝京大学医学部内科学助手）

研究要旨 気管支喘息の病態は気道の慢性炎症であり、炎症の程度が重症度を規定すると考えられている。特に気道炎症が遷延するとリモデリングに至り、喘息難治化の要因として重用視されている。呼気凝縮液は気道病態を評価する新たな方法として、近年注目されている。本研究では、喘息患者における呼気凝縮液中の増殖因子の測定を試みた。呼気中の IGF-I は検出可能であったが、PDGF-AA と VEGF に関してはほぼ全ての検体で検出限界以下の濃度であった。呼気中 IGF-I の濃度は、健常人と比して喘息患者において有意に高値であった。そこで喘息患者における呼気中 IGF-I 濃度と、各種パラメーターとの関連を解析した。喘息重症度・呼吸機能・血清 IgE に関して検討を行ったが、呼気中 IGF-I 濃度との間には有意な相関を認めなかった。IGF-I は、我々のこれまでの検討から、喘息においてリモデリングに関与すると考えられているが、今回の検討により呼気中の IGF-I は喘息病態のマーカーとなりうる可能性が示唆された。特に呼気凝縮液(exhaled breath condensates; EBC)採取は非侵襲的であり、今後新しい気道炎症モニタリングの手段として極めて有意義であると考えられる。

A. 研究目的

気管支喘息の有病率は、近年増加の一途を辿っている。その病態は気道の慢性炎症であり、炎症の程度が重症度を規定すると考えられている。気道の慢性炎症はやがて非可逆的な変化であるリモデリングに至り、喘息難治化の有力な原因と考えられている。特にリモデリングに関わる因子として、我々は各種成長因子に着目し、その機能的な関与をマウス喘息モデルを用いて解析した。そして、各成長因子の中和抗体による検討から、PDGF、TGF- β 、IGF-I が機能的に関与していることが示唆された。

これまでに、気道の炎症やリモデリングなど喘息の病態に関わる事象を評価する手段として、喀痰採取や気管支鏡下での肺生検・気管支肺胞洗浄などが汎用されてきた。しかし、気管支鏡は患者にとって侵襲的検査であり、喘息発

作中の患者には施行困難である。一方、喀痰は非侵襲的で発作時には採取が比較的容易であるが、むしろ安定期には喀痰が少なくなりその採取が困難になるという難点もある。近年、このような問題点を打開し、新たに気道炎症を評価する方法として、呼気凝縮液(EBC)採取が注目されている。

本研究では喘息患者の気道炎症・リモデリングの病態を評価する目的で、呼気凝縮液(EBC)中の各種成長因子の測定を行った。

B. 研究方法

(1) 対象

健常人あるいは外来通院中の気管支喘息患者から、文書による同意を得た上で、EBC の採取を行った。症例の内

訳は、健常人 11 例、安定期喘息患者 14 例、発作中の喘息患者 12 例であった。

(2) 呼気凝縮液(EBC)採取・測定

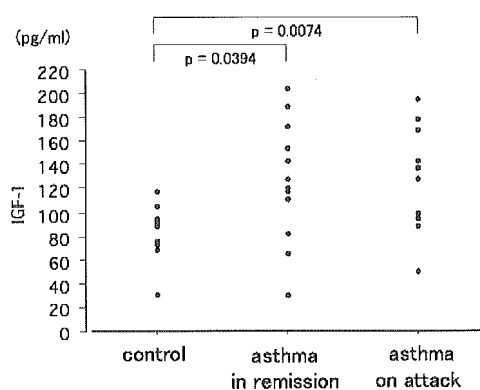
EBC の採取には、RTube (Respiratory Research 社、米国)あるいは ECoScreen (JAEGER 社、ドイツ)を使用した。EBC の採取は 10 分間行い、得られた EBC はサンプル測定時まで -80°C に保存した。EBC 中の IGF-I、PDGF-AA および VEGF の濃度は、ELISA (R&D system、Minneapolis、MN)により測定した。

C. 研究結果

(1) 呼気凝集液(EBC)中の成長因子濃度

気道炎症を評価するための成長因子として、IGF-I、PDGF-AA および VEGF の測定を ELISA で行った。IGF-I は検出可能であったが、PDGF-AA と VEGF に関してはほぼ全ての検体で検出限界以下の濃度であった。EBC 中 IGF-I の濃度は、健常人では $81.7 \pm 22.8 \text{ pg/ml}$ であったのに対し、安定期と発作時の喘息患者ではそれぞれ $118.9 \pm 53.5 \text{ pg/ml}$ 、 $132.8 \pm 43.1 \text{ pg/ml}$ であり、健常人と比較して有意に高値であった(図 1)。

図 1 喘息患者における EBC 中の IGF-I 濃度

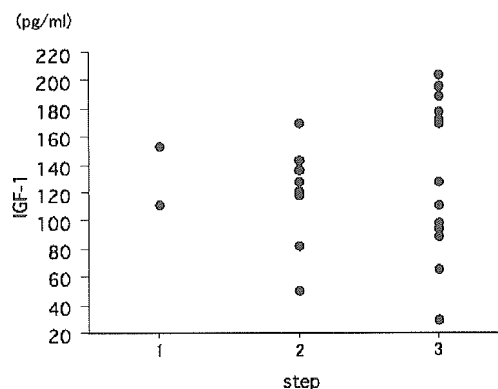


(2) EBC 中 IGF-I 濃度と喘息重症度

喘息患者を重症度別に分類したところ、step 1 が 2 例、step 2 が 10 例、step 3 が 14 例であった。EBC 中 IGF-I の

濃度は、各ステップ群間にて有意な差を認めなかった(図 2)。

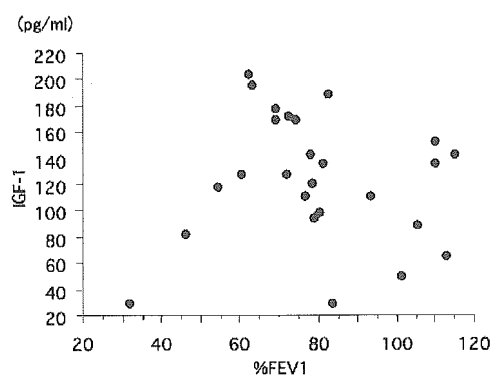
図 2 EBC 中の IGF-I 濃度と喘息重症度



(3) EBC 中の IGF-I 濃度と呼吸機能

喘息患者における EBC 中 IGF-I 濃度が健常人と比して有意に高値であることがわかったため、次に呼吸機能との関係を検討した。図 3 に示すように、EBC 中 IGF-I 濃度と $\%FEV_1$ は有意な相関を認めなかった(相関係数: -0.039)。

図 3 EBC 中の IGF-I 濃度と $\%FEV_1$

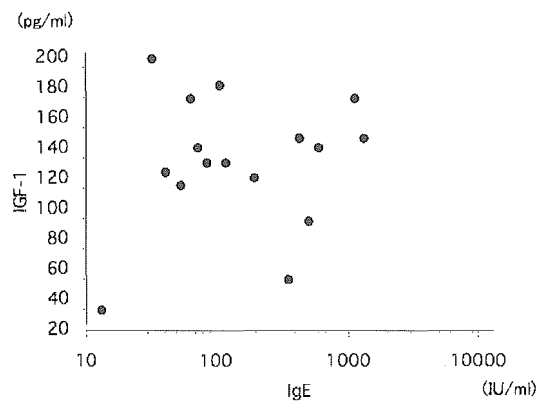


(4) EBC 中の IGF-I 濃度と血清総 IgE 値

喘息患者におけるアトピー素因との関連を調べるために、EBC 中の IGF-I 濃度と血清総 IgE との相関を検討した。し

かし、両項目の間には有意な相関を認めなかった(図 4)。

図 4 EBC 中の IGF-I 濃度と血清総 IgE 値



D. 考察

呼気凝縮液(EBC)中の成長因子として、PDGF-AA と VEGF に関しては、小児において検討した報告がある (Int Arch Allergy Immunol 137; 66-72, 2005)。それによると、まず PDGF-AA に関しては小児喘息患者の EBC 中で 10-100 pg/ml 程度の検出が報告されている。健常人と喘息患者の間で有意差はなかったものの、%FEV1 が 80%未満の症例では 80%以上の症例と比較して有意に呼気中 PDGF-AA の濃度が上昇していた。VEGF 関しても呼気中で 10-100 pg/ml 程度検出されていたが、健常人と喘息患者では有意差はなかったと報告されている。我々の検討で、PDGF-AA と VEGF が検出できなかった理由は不明であるが、小児と成人の違いも考慮されるべきことかもしれない。EBC 中の IGF-I に関しては、現在までのところ報告がなく、本研究の結果は極めて意義が高いと考えられる。

喘息の病態や病勢との関連性を明らかにするため、被験者の臨床データとの相関を解析したが、喘息重症度、%FEV₁、血清総 IgE 値については有意な結果が得られなかった。ただし、検討した対象例数も少なく、検討項目ももっと種々の項目を選択し検討することが、さらに必要であ

り、今後の大きな課題である。

E. 結論

IGF-I は、喘息において気道の炎症とリモデリングに関与することが、これまでの我々の検討から示唆されている。そして、今回の検討結果により EBC 中の IGF-I 濃度は、喘息患者で有意に上昇していることが明らかとなり、喘息の病態を反映する指標となる可能性が示唆された。今後さらに症例数を増やして検討し、病態の中でどのような事象と相関をもつか臨床データとの関連性の検討から明らかにすることが必要である。また同一患者での炎症やリモデリンに関するモニタリング項目として有用かどうかについても検討を行う必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Meng J, Thongngarm T, Nakajima M, Yamashita N, Ohta K, Bates CA, Grunwald GK, Rosenwasser LJ. Association of transforming growth factor- β 1 single nucleotide polymorphism C-509T with allergy and immunological activities. Int Arch Allergy Immunol. 138: 151-160, 2005
- 2) Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, Adachi T, Ohta K. Role of insulin-like growth factor-I in allergen-induced airway inflammation and remodeling. Cell Immunol. 235: 85-91. 2005

2. 学会発表

- 1) 足立哲也、大田 健. 気道炎症のモニタリング(シンポジウム:気道の炎症マーカー). 第 28 回日本呼吸器内視鏡学会総会. 平成 17 年 6 月. 東京都

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の確立と臨床応用に関する研究

－凝縮液の生化学的検討：遺伝子操作動物での基礎的検討－

分担研究者：長瀬隆英（東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 教授）

研究要旨 気管支喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。近年、遺伝子改変マウスが次々と開発され疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。また気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。本研究では、気道過敏性に関連するバイオマーカーを明らかにするため、近年、その生理学的意義が注目されている脂質性メディエーターや CGRP ファミリーなどの炎症関連メディエーターの遺伝子改変マウスを作成し、実験的検討を行った。今回の研究結果により、CGRP、LTB₄ はいずれも気道過敏性に関与することが示された。一方、好酸球浸潤については、LTB₄ は強く関与するものの、CGRP は影響を与えないことが示唆された。また、呼気凝縮液成分を反映する BALF の解析において、気道過敏性にリンクすることが推察される炎症メディエーターの検討が進められた。ヒトおよびマウスゲノムがほぼ解読された現在、ノックアウトマウスは遺伝子機能解析において主要な役割を果たしつつある。今後、遺伝子改変マウスを活用することにより、さらに各々の遺伝子・蛋白系の病態生理学的意義・重要性が解明され、呼吸器臨床医学への貢献が期待される。

A. 研究目的

気管支喘息は極めて多数の因子から病像が形成されており、その発症機序については未だ解明されていないことも多い。気管支喘息の病態的・生理学的特徴として、慢性的な気道炎症・気道過敏性・可逆的な気流制限の3つが挙げられる。気道過敏性の機序はこれまで不明の部分が多かったが、喘息特有の気道炎症に起因していることが明らかになってきた。気道炎症の機序は、炎症細胞と気道構成細胞が放出する炎症メディエーター・サイトカインなどの生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられている。しかしながら、気管支喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物としての遺伝子改

変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。本研究では、気道過敏性に関連するバイオマーカーを明らかにするため、近年、その生理学的意義が注目されているアラキドン酸代謝物などの脂質性メディエーターや、CGRP ファミリーなどの炎症関連メディエーターの遺伝子改変マウスを作成し、実験的検討を行った。

B. 研究方法

遺伝子改変マウスとして、
1) CGRP ノックアウトマウス、
2) ロイコトリエン B₄ (LTB₄) 第1受容体 (BLT1) ノックアウトマウス
を独自に作成した。

実験には、ホモ接合体ノックアウトマウスと、その littermate コントロールの野生型マウスを用いた。アレルギー性気管支喘息モデルとして、ovalbumin による抗原感作・

吸入負荷を施行し、気道反応性試験・気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)採取を施行した。

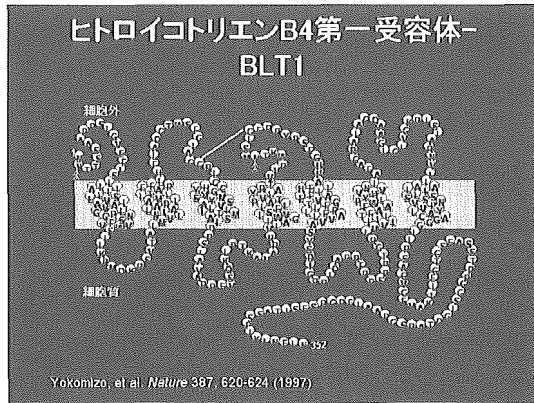


図1 ロイコトリエン B₄(LTB₄)第1受容体(BLT1)

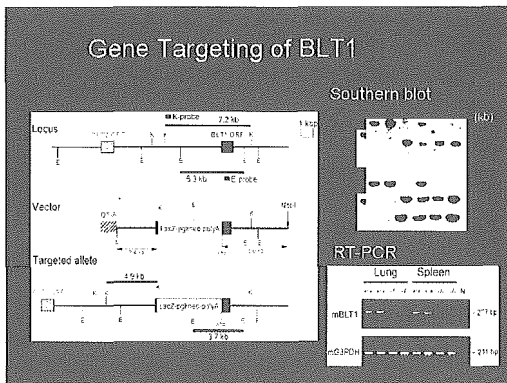


図2 ロイコトリエン B₄(LTB₄)第1受容体(BLT1)ノックアウトマウスの作成。

C. 研究結果

1) CGRP ノックアウトマウスの検討: 感作されたノックアウトマウス群は、野生型群と比べて MCh 気道反応性が低下していることが示唆された。BALF 細胞分画解析において、感作により著明な eosinophilia が認められたが、野生型・ノックアウトマウス両群間において有意差は認めなかった。BALF CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)に関しては、感作された野生型群で、saline 群に比べ有意に上昇しており、本研究に用いたアレルギー性気管支喘息実験モデルにおいて肺内 CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)が増加することが示唆された。一方、感作されたノックアウトマウス群は、対照となる野生型群と比べて有意

に CysLTs (LTC₄/D₄/E₄) が低下していた。

2) BLT1 ノックアウトマウスでは、感作されたノックアウトマウス群は、野生型群と比べて MCh 気道反応性が低下していることが示唆された。BALF 解析において、ノックアウトマウス群では eosinophilia が著明に軽減していることが認められた。BALF 中の Th2 サイトカイン(IL-5、IL-13)もノックアウトマウス群では著明に軽減していた。

Reduced Methacholine Response in BLT1-null Mice

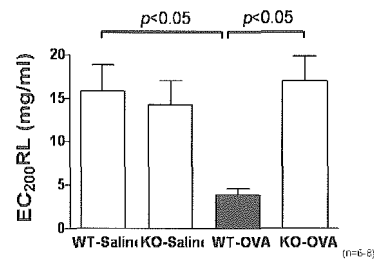


図3 Methacholine (MCh) 気道反応性。

OA 感作・野生型群で認められる気道過敏性が、OA 感作・BLT1 ノックアウトマウス群では有意に抑制されている。

D. 考察

気管支喘息は、炎症を病態の特徴としており、その発症には多数の生理活性物質の関与が想定される。気管支喘息に関わる候補物質・遺伝子を評価する手段として、遺伝子改変マウスが有望とされている。今回の研究結果により、CGRP、LTB₄ はいずれも気道過敏性に関与することが示された。一方、好酸球浸潤については、LTB₄ は強く関与するものの、CGRP は影響を与えないことが示唆された。また、呼気凝縮液成分を反映する BALF の解析において、気道過敏性にリンクすることが推察される炎症メディエーターの検討が進められた。

ヒトおよびマウスゲノムがほぼ解読された現在、ノックアウトマウスは遺伝子機能解析において主要な役割を果たしつつある。今後、遺伝子改変マウスを活用することにより、未

知の病態生理の発見、新薬開発の展望など、呼吸器臨床医学への貢献が期待される。気管支喘息に関しても、気道過敏性の病態機序は未だに明らかではなく、速やかな解明が望まれている。気道過敏性発症機序の解明に向けては、分子生物学などを駆使したトランスレーショナル・リサーチとしての研究アプローチが必須であり、ノックアウトマウスは極めて重要なツールとなることが期待されている。

E. 結論

呼吸凝縮液成分を反映する BALF の解析により、気道過敏性への関与が示唆される炎症メディエーターの検討が遺伝子改変マウスを用いて検討された。今後、さらに各々の遺伝子・蛋白系の生理的意義・重要性が解明されることにより、気管支喘息に対する有効な治療法・管理法の開発および実用化が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, Yagi T, Shimizu T. Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses. *J Immunol* 2005; 175: 4217-25.
- 2) Jo T, Iida H, Kishida S, Imuta H, Oonuma H, Nagata T, Hara H, Iwasawa K, Soma M, Sato Y, Nagase T, Nagai R, Nakajima T. Acute and chronic effects of eicosapentaenoic acid on voltage-gated sodium channel expressed in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Biochem Biophys*

Res Commun 2005; 331: 1452-9.

- 3) Nagase T, Aoki-Nagase T, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ouchi Y. Molecular mechanisms underlying inflammatory lung diseases in the elderly: development of a novel therapeutic strategy for acute lung injury and pulmonary fibrosis. *Geriatics Gerontology International* 2005; 5: 139-145.
- 4) Kato J, Kohyama T, Okazaki H, Desaki M, Nagase T, Rennard SI, Takizawa H. Leukotriene D4 potentiates fibronectin-induced migration of human lung fibroblasts. *Clin Immunol* 2005;117:177-81.

2. 学会発表

- 1) Dual pathways of airway inflammation: 第45回日本呼吸器学会総会 (発表者:長瀬隆英、Seminar), 2005.
- 2) 高齢者喘息の特徴と対策:病態・免疫アレルギー所見など: 第55回日本アレルギー学会総会 (発表者:東京大学呼吸器内科 幸山正、司会 長瀬隆英、シンポジウム), 2005.

3. 著書

- 1) Nagase T. Roles of lipid mediators in acute lung injury and pulmonary fibrosis. In: Hamid Q, Shannon J, Martin J, editors. *Physiologic basis of respiratory disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2005. p. 489-494.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 番号: 特願 2003-034885

発明者: 栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘

発明の名称: 筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

出願人: 財団法人くまもとテクノ産業財団

出願日: 平成15年2月13日

IV. 研究報告会（平成 18 年 1 月 31 日）
発表資料

呼気凝縮液を用いた気管支喘息の気道炎症評価法の 確立と臨床応用に関する研究

和歌山県立医科大学内科学第三講座	一ノ瀬正和
独立行政法人国立病院機構	
相模原病院臨床研究センター	秋山 一男
帝京大学医学部内科学講座	大田 健
東京大学医学部呼吸器内科	長瀬 隆英

目 的

1. 呼気凝縮液を用いて、喘息の気道炎症を簡便に評価しうるバイオマーカーを見出す。
2. バイオマーカーと生理学的パラメーターの関連性を検討し、臨床における有用性を検討する。

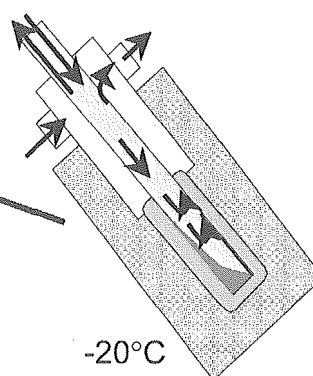
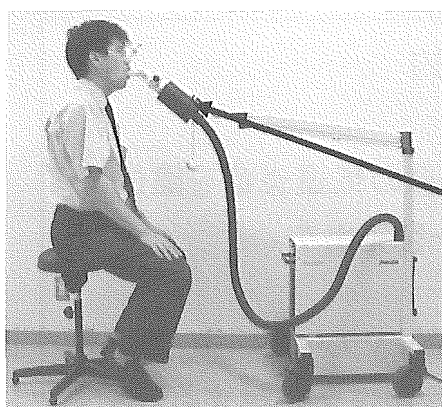
呼気凝縮液採取の原理

- 換気時の気道内の乱流による気道表面の液体成分のエロゾル化
- エロゾル化した液体成分の呼気の気流による排出
- 呼気の急速冷却による検体採取

呼気凝縮液採取の利点

- 施行が簡便
- 非侵襲的：発作時での施行可能
- 小児や高齢者でも可能
- 短時間内での繰り返しの採取が可能
- ポータブル型を用いれば外来や在宅でも施行可能

呼気凝縮液採取機器（据え置き型）

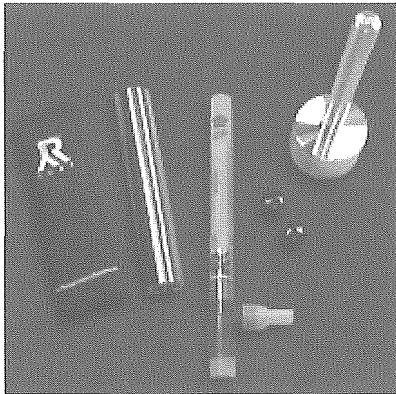


- 10 - 20分の安静換気
- 3 - 4 mlの呼気凝縮液

ECo-Screen
(Jaeger)

呼気凝縮液採取機器（ポータブル型）

採取装置



実際の採取



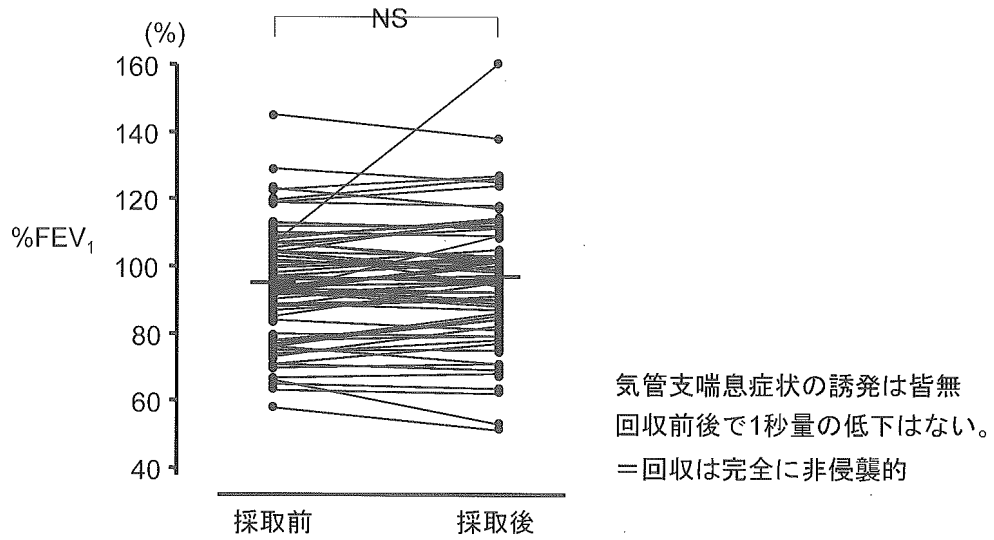
R-Tube™
(RESPIRATORY RESEARCH Inc.)

前年度の研究（気道過敏性の簡便診断法開発） における呼気凝縮液に関する成果

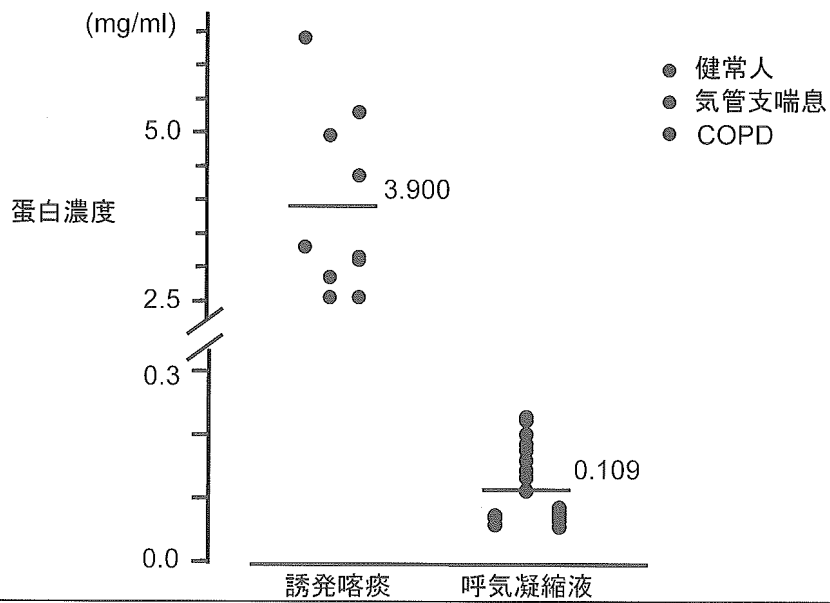
1. 呼気凝縮液は据え置き型機器及びポータブル機器ともに、10～15分の安静換気により約2 mlのサンプルを採取できる。
2. 呼気凝縮液中の蛋白濃度は気管支喘息患者では健常人の約2倍である。
3. Cytokine array kitによりいくつかの炎症関連物質の検出が可能。
4. プロモチロシンやクロロチロシンも測定可能。

呼気凝縮液検査の安全性 = 気道狭窄を起こさない (秋山)

呼気凝縮液前後の呼吸機能 (n=60)



誘発喀痰との比較 (蛋白濃度) (一ノ瀬)



当該年度の各班の検討課題

1. 呼気凝縮液中の炎症関連物質の検出と気管支喘息病態との関連についての検討 (一ノ瀬班、秋山班、大田班)
2. 遺伝子操作動物モデルを用い、呼気凝縮液に応用可能な生化学的バイオマーカーの検索 (長瀬班)

当該年度の各班の検討課題

1. 呼気凝縮液中の炎症関連物質の検出と気管支喘息病態との関連についての検討 (一ノ瀬班、秋山班、大田班)
2. 遺伝子操作動物モデルを用い、呼気凝縮液に応用可能な生化学的バイオマーカーの検索 (長瀬班)

Cytokine array kitを用いた呼気凝縮液中炎症 関連物質の測定 (一ノ瀬)

対象の背景因子

	Control	Asthma
n数	6	12
性別 (男 / 女)	4 / 2	9 / 3
年齢	34.3 ± 6.7	38.7 ± 12.8
努力肺活量 (FVC; L)	3.51 ± 0.85	3.10 ± 0.59 [†]
1秒量 (FEV ₁ ; L)	3.24 ± 0.72	2.37 ± 0.46 [†]
FEV ₁ /FVC (%)	92.6 ± 2.5	76.6 ± 4.4 [†]
%FEV ₁ (%)	105.2 ± 11.6	81.2 ± 10.1 [†]

全例non-smoker, †: $p < 0.01$ vs control

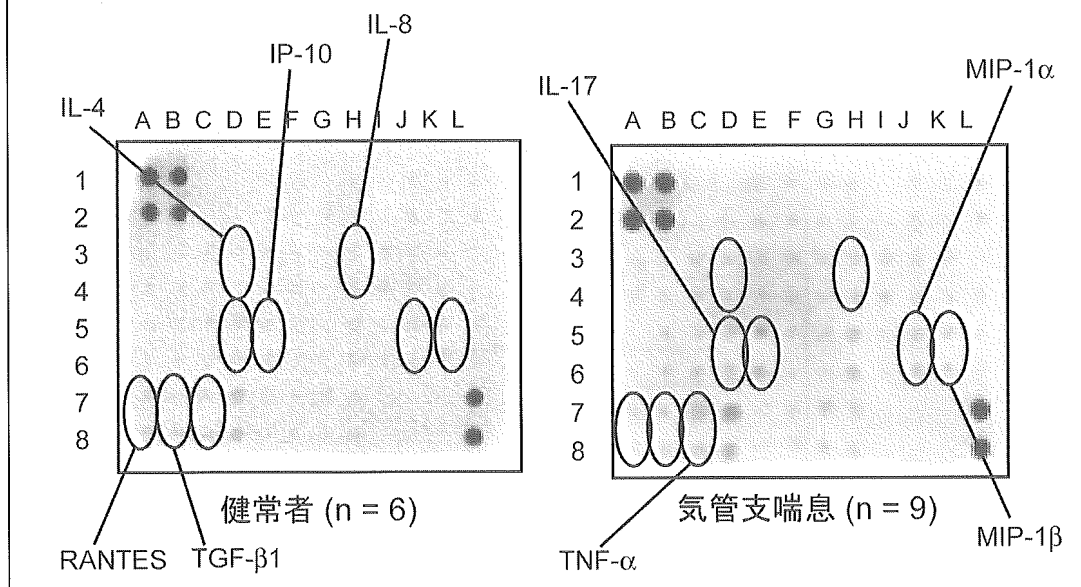
測定物質

(Raybio™ Human Inflammation Antibody Array III)

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
1	Pos	Pos	Neg	Neg	EOTAXIN	EOTAXIN-2	G-CSF	GM-CSF	GRO- α	IFN- γ	I-309	IL-1 α
2	Pos	Pos	Neg	Neg	EOTAXIN	EOTAXIN-2	G-CSF	GM-CSF	GRO- α	IFN- γ	I-309	IL-1 α
3	IL-1 β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-6	IL-6sR	IL-7	IL-8	IL-10	IL-11	IL-12 p40	IL-12 p70
4	IL-1 β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-6	IL-6sR	IL-7	IL-8	IL-10	IL-11	IL-12 p40	IL-12 p70
5	IL-13	IL-15	IL-16	IL-17	IP-10	MCP-1	MCP-2	M-CSF	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ
6	IL-13	IL-15	IL-16	IL-17	IP-10	MCP-1	MCP-2	M-CSF	MIG	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ
7	RANTES	TGF- β 1	TNF- α	TNF- β	sTNF RI	sTNF RII	PDGF-BB	TIMP-2	BLANK	BLANK	Neg	Pos
8	RANTES	TGF- β 1	TNF- α	TNF- β	sTNF RI	sTNF RII	PDGF-BB	TIMP-2	BLANK	BLANK	Neg	Pos

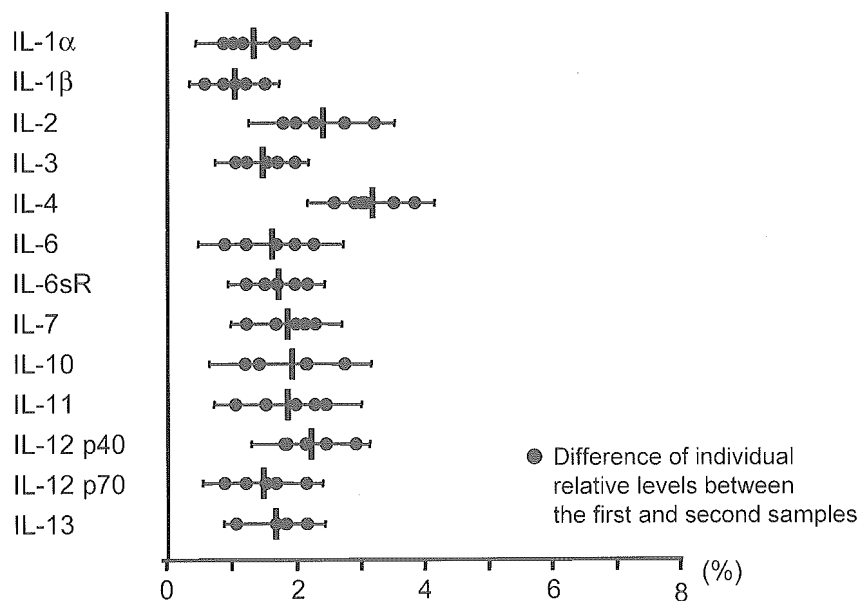
呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現

(一ノ瀬)

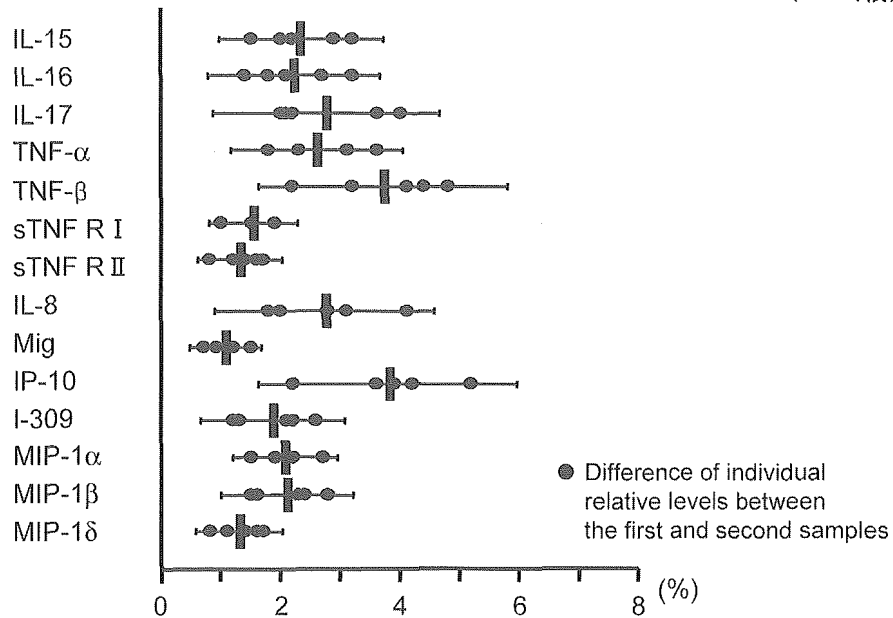


呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現・再現性の検討

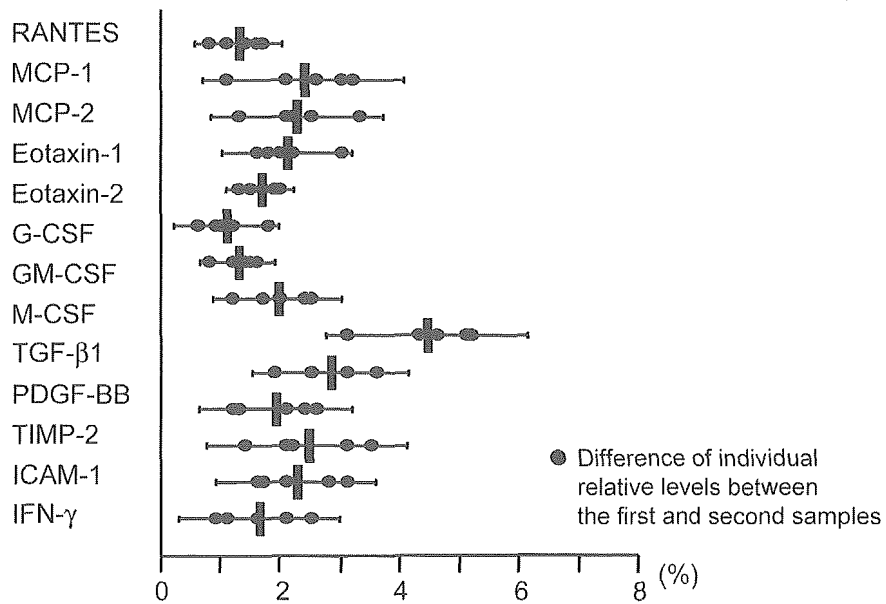
(一ノ瀬)



呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現・再現性の検討
(一ノ瀬)



呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現・再現性の検討
(一ノ瀬)



呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現
(一ノ瀬)

炎症物質	健常人	気管支喘息	炎症物質	健常人	気管支喘息
IL-1 α	3.9 \pm 1.8	4.9 \pm 1.3	IL-12 p40	4.6 \pm 1.4	3.9 \pm 1.9
IL-1 β	4.7 \pm 1.0	3.9 \pm 1.5	IL-12 p70	2.3 \pm 1.0	2.9 \pm 1.4
IL-2	5.6 \pm 1.6	4.5 \pm 2.1	IL-13	3.8 \pm 0.4	4.9 \pm 1.5
IL-3	5.1 \pm 2.6	5.0 \pm 1.9	IL-15	7.6 \pm 3.6	7.7 \pm 3.8
IL-4	6.1 \pm 1.6	8.4 \pm 1.7	IL-16	6.2 \pm 1.8	5.6 \pm 4.8
IL-6	5.6 \pm 1.4	4.7 \pm 1.8	IL-17	8.8 \pm 1.7	13.6 \pm 3.6
IL-6sR	5.7 \pm 1.1	4.9 \pm 1.6	TNF- α	6.6 \pm 0.9	11.8 \pm 3.0
IL-7	3.0 \pm 0.9	3.4 \pm 1.6	TNF- β	28.8 \pm 7.1	29.1 \pm 7.0
IL-10	4.8 \pm 0.8	5.5 \pm 1.6	sTNF R I	4.5 \pm 1.9	5.6 \pm 1.5
IL-11	5.6 \pm 1.6	5.6 \pm 1.6	sTNF R II	5.1 \pm 1.9	4.6 \pm 1.8

呼気凝縮液中の炎症関連物質の発現
(一ノ瀬)

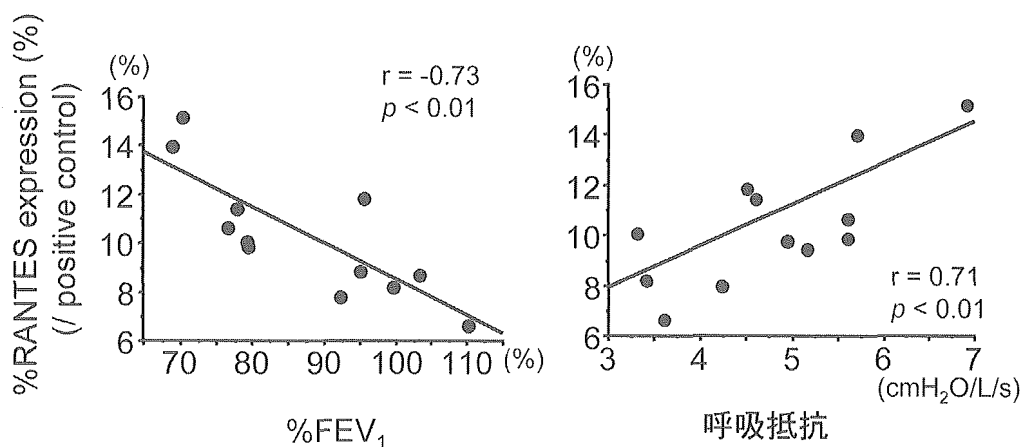
炎症物質	健常人	気管支喘息	炎症物質	健常人	気管支喘息
IL-8	5.4 \pm 2.0	8.2 \pm 1.9	Eotaxin-1	4.8 \pm 2.4	5.7 \pm 2.1
Mig	5.1 \pm 0.9	4.2 \pm 1.4	Eotaxin-2	4.4 \pm 1.8	4.4 \pm 1.1
IP-10	8.4 \pm 1.7	23.2 \pm 6.3	G-CSF	3.5 \pm 1.6	3.3 \pm 1.5
I-309	3.4 \pm 1.4	3.9 \pm 2.4	GM-CSF	3.9 \pm 1.2	4.1 \pm 1.8
MIP-1 α	6.4 \pm 1.0	8.8 \pm 1.3	M-CSF	9.2 \pm 4.2	9.8 \pm 5.4
MIP-1 β	6.0 \pm 1.5	9.1 \pm 2.4	TGF- β 1	6.8 \pm 1.2	11.9 \pm 3.0
MIP-1 δ	3.5 \pm 1.6	4.5 \pm 1.4	PDGF-BB	6.9 \pm 1.0	8.4 \pm 2.4
RANTES	6.7 \pm 1.6	10.3 \pm 2.6	TIMP-2	9.9 \pm 3.1	9.0 \pm 3.2
MCP-1	6.6 \pm 2.0	8.3 \pm 2.4	ICAM-1	3.2 \pm 0.7	3.9 \pm 1.4
MCP-2	4.9 \pm 1.6	4.3 \pm 1.6	IFN- γ	5.3 \pm 2.7	5.8 \pm 2.4

気管支喘息患者で増加している物質 (一ノ瀬)

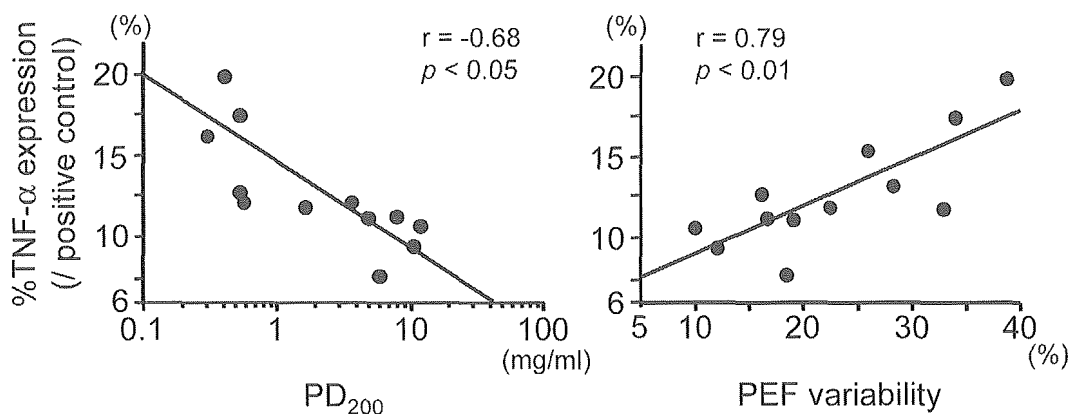
	健常人	気管支喘息
IL-4	6.1 ± 1.6	8.4 ± 1.7 *
IL-8	5.4 ± 2.0	8.2 ± 1.9 *
IL-17	8.8 ± 1.7	13.6 ± 3.6 †
TNF- α	6.6 ± 0.9	11.8 ± 3.0 †
IP-10	8.4 ± 1.7	23.2 ± 6.3 †
MIP-1 α	6.4 ± 1.0	8.8 ± 1.3 *
MIP-1 β	6.0 ± 1.5	9.1 ± 2.4 *
RANTES	6.7 ± 1.6	10.3 ± 2.6 †
TGF- β 1	6.8 ± 1.2	11.9 ± 3.0 †

†: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$ vs 健常人

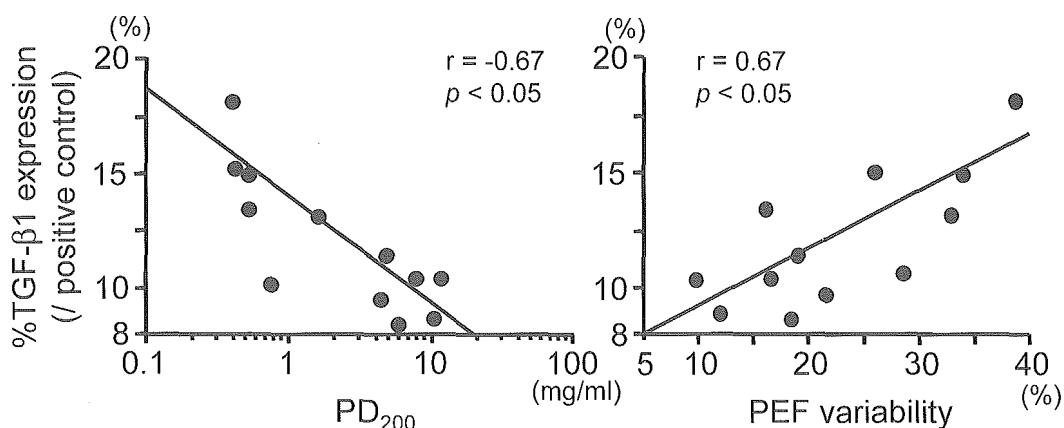
呼気凝縮液中RANTES発現と閉塞性障害との相関 (一ノ瀬)

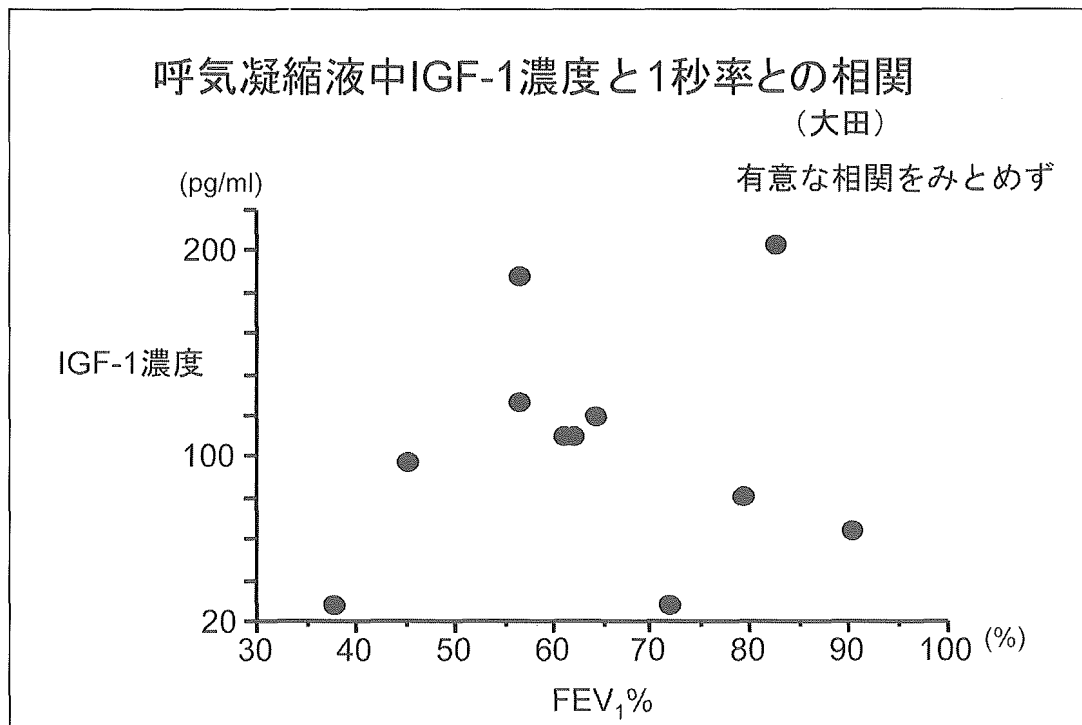
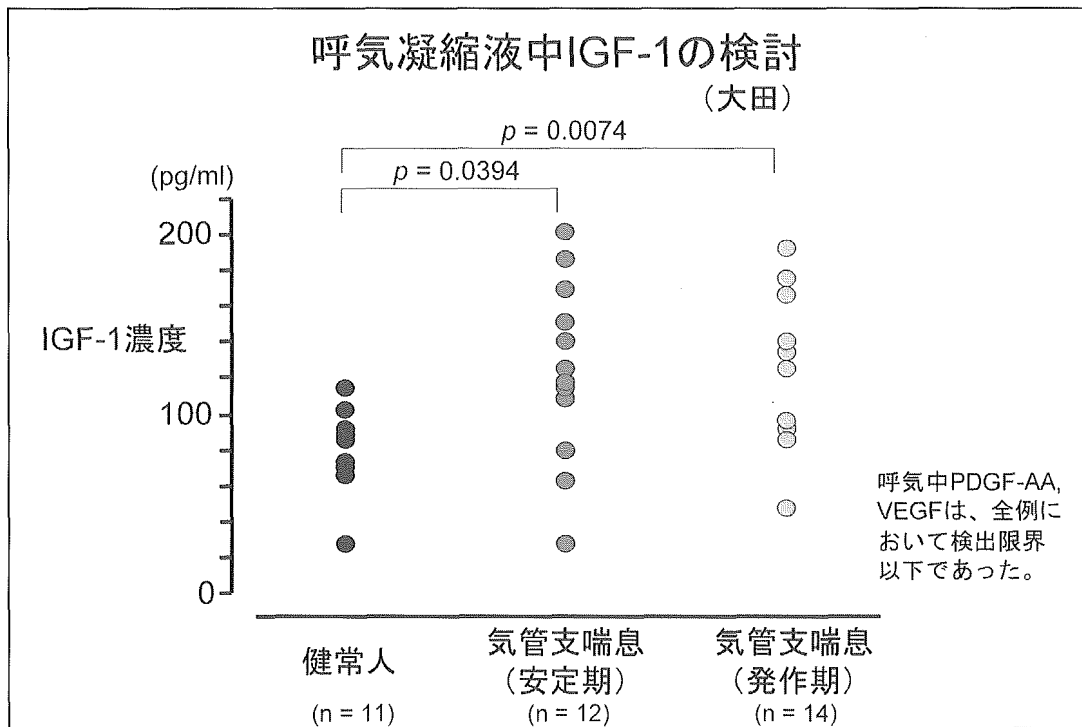


呼気凝縮液中TNF- α 発現と気道過敏性
及び気道径の変動との相関 (一ノ瀬)

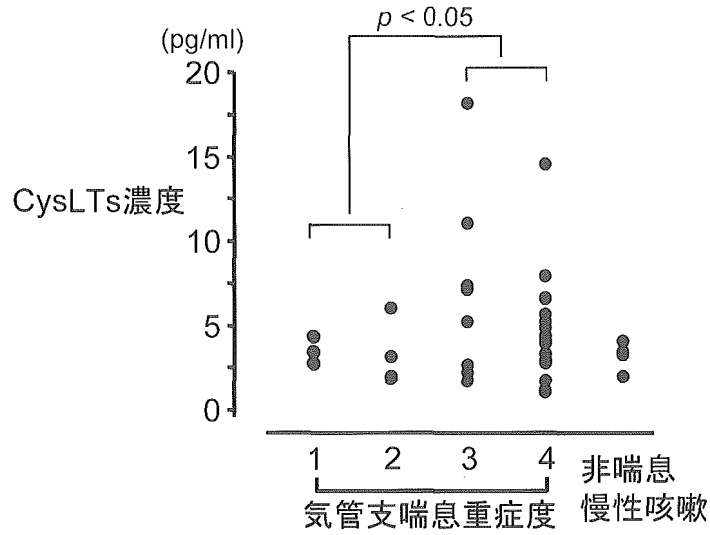


呼気凝縮液中TGF- β 1発現と気道過敏性
及び気道径の変動との相関 (一ノ瀬)





呼気凝縮液中CysLTs濃度と気管支喘息重症度との関連
(秋山)



呼気凝縮液中CysLTs濃度と%FEV₁との相関
(秋山)

