

第54回日本アレルギー学会総会（2004年11月、横浜市）

7. 新実彰男：咳喘息の病態、診断と治療. 第64回日本呼吸器学会/第94回日本結核病学会近畿地方会呼吸器セミナー（2004年12月、奈良市）

8. 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. 健常人におけるカプサイシン咳感受性とACE遺伝子多型. 第45回日本呼吸器学会総会（2005年4月、千葉市）

9. 新実彰男, 松本久子, 竹村昌也, 上田哲也, 松岡弘典, 山口将史, 三嶋理晃. 本邦における慢性咳嗽の原因疾患. 第45回日本呼吸器学会総会（2005年4月、千葉市）

10. 新実彰男. 喘息治療にテオフィリン製剤を使うべきか? (Con). 第45回日本呼吸器学会総会プロコンセッション（2005年4月、千葉市）

11. 新実彰男. 咳嗽のメカニズム：臨床的エビデンス. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム「慢性の咳嗽」（2005年6月、岡山市）

12. 上田哲也 新実彰男 松本久子 竹村昌也 山口将史 松岡弘典 三嶋理晃. 吸気・呼気HRCTによる末梢気道病変の評価- 喘息患者と健常人の比較. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会（2005年6月、岡山市）

13. 新実彰男、上田哲也、松本久子、平井豊博、三嶋理晃. 喘息における末梢気道病変のHRCTによる評価. 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会 ワークショップ「末梢気道の画像と生理」（2005年6月、東京）

14. 上田哲也 新実彰男 松本久子 竹村昌也 山口将史 松岡弘典 三嶋理晃. 咳喘息の診断におけるImpulse Oscillometry Systemの有用性の検討. 第55回日本アレルギー学会秋季大会（2005年10月、盛岡市）

15. 新実彰男. 吸入ステロイド薬. 第55回日本アレルギー学会秋季大会イブニングシンポジウム「喘息治療にお

ける末梢気道病変」（2005年10月、盛岡市）

16. 新実彰男、上田哲也、山口将史、松本久子. 気管支喘息の早期診断における呼気CTの有用性に関する検討. 第55回日本アレルギー学会秋季大会シンポジウム「呼吸器アレルギー疾患の早期検出方法」（2005年10月、盛岡市）

17. Niimi A, Cosio B, Oates T et al. Airway inflammation and remodelling in non-asthmatic patients with chronic cough: comparison with asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A353.

18. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H et al. Sputum levels of inflammatory mediators in classic asthma with wheezing and cough variant asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A633

19. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M et al. Prognostic factors of cough variant asthma: a retrospective analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A637.

20. Niimi A, Usmani O, Nguyen L-T, Mann N, Chung KF. Reduced pH in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. 2003 International Conference of American Thoracic Society (May 19, 2003. Seattle, Washington, USA)

21. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Small airways involvement in asthma assessed using inspiratory and expiratory CT. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A546.

22. Niimi A, Leung S-Y, Protter A et al. Reversal of IL-1-induced impairment of β -adrenoceptor mediated bronchodilation by a TGF- β kinase inhibitor, SD-208. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A575.

23. Niimi A, Nicholson AG, Cosio BG, et al Increased vascularity in the airways of patients with chronic

- cough. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:A800.
24. Niimi A, Chung KF. Mucosal changes in chronic cough. 3rd International Symposium on Cough: Cough Acute & Chronic (June 2004, London, UK)
25. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M et al. Causes of chronic cough in Japan: results from university and private hospitals. Eur Respir J 2004;24(suppl 48):46s.
26. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Sensitized allergens in cough variant asthma and classic asthma with wheezing. Eur Respir J 2004;24(suppl 48):137s.
27. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Chin K, Mishima M. Diurnal variation and serial changes of peak expiratory flow in adult patients with cough variant asthma. 14th Annual Congress of European respiratory Society (September 2004, Glasgow, UK)
28. Niimi A, Takemura M, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Mishima M. Capsaicin cough receptor sensitivity in cough variant asthma. 2005 International Conference of American Thoracic Society (May 2005, San Diego, USA)
29. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Mishima M. Central airway dimensions in asthma during stable episodes: relation to frequency of exacerbations. 2005 International Conference of American Thoracic Society (May 2005, San Diego, USA)

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし

気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための
早期診断法の確立に関する研究
—終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography、PSG) による検討—

分担研究者： 大田健 (帝京大学 医学部 内科 呼吸器・アレルギー学 教授)

研究協力者：中野純一、山村浩一、中島幹夫、大林王司、植木重治、足立哲也、長瀬洋之
(帝京大学 医学部 内科 呼吸器・アレルギー学)

研究要旨

気管支喘息ではしばしば夜間に気道炎症の悪化や、気道反応性の亢進により、睡眠障害が生じることが知られている。しかし、喘息・呼吸器症状と睡眠について、その関連を生理学的に詳細に検討した研究は未だに少ない。そこで、我々は喘息あるいは喘息(疑)を対象に PSG により睡眠(脳波、眼球運動、頤筋筋電図)、呼吸(気流、胸部・腹壁運動)、いびき、酸素飽和度、心電図、体位を測定し生理学的な変動について測定し、喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを明らかにすることを目的に研究を進めてきた。その結果、気管支喘息患者で気流制限があると睡眠深度、覚醒パターンなどで障害を生じていることが明らかとなった。その背景に覚醒パターンを伴う睡眠障害、あるいは換気応答の亢進の関与が想定された。今後、生活習慣病とアレルギー疾患・呼吸機能との関連を検討する予定である。

A. 研究目的

気管支喘息ではしばしば夜間に気道炎症の悪化や、気道反応性の亢進により、睡眠障害が生じることが知られている。しかしその睡眠時における生理学的な変動についてはまだ充分には検討されていない。そこで今回、我々は喘息あるいは喘息が疑われる患者を対象に PSG を検討し、喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを検討する。

B. 研究方法

喘息あるいは喘息が疑われる患者を対象に PSG により睡眠(脳波、眼球運動、頤筋筋電図)、呼吸(気流、胸部・腹壁運動)、いびき、酸素飽和度、心電図、体位を測定し生理学的な変動について検討する。またこれらの指標と肺機能(スパイログラム、気道過敏性)や

喘息症状との関連も検討し、喘息の重症度との関連についても研究する。さらに喘息の早期診断に対していかなる生理学的な指標が有用であるかを検討する。現在までに Control 群は 13 症例、SAS 群として 25 例、Asthma 群として 14 例(ただし SAS 合併例は除く)、Asthma+SAS 群 6 例の合計 58 例について種々のパラメータについて検討された。

さらに登録症例を増やす目的で E S S 簡易アンケートを用いた昼の傾眠傾向の調査や、他科(内分泌・代謝科、外科、耳鼻咽喉科)との連携をとっている。後述する中途覚醒の頻度が増加することにより誘導される血液学的指標(高感度 CRP、インスリン抵抗性、血小板凝集能、各種炎症性サイトカイン、PPAR γ)のなかで早期診断に有用なものを明らかにしたい。呼吸機能検査でも P-Point1 などの

変数を用いた検討を加えていく予定である。

C. 研究結果

まず睡眠のパターンを検討すると、Stage III-IV (%) は Control 群 12.4, SAS 群 9.8%, Asthma+SAS 群 1.1%, Asthma 群 6.4% であり、明らかに喘息により深睡眠の障害が認められ、しかも喘息に SAS が合併すると、その障害が強くなることが示唆された。また睡眠時における脳波上の覚醒について検討した。Arousal Index(睡眠時間中の脳波上の 1 時間あたりの覚醒パターンの回数)は Control 群 17.4, SAS 群 46.0, Asthma+SAS 群 53.6, Asthma 群 48.0 であり、喘息により生理学的に睡眠が支障をきたしていることが明らかとなった。

すなわち喘息に SAS を合併すると、その他の SAS 症例より、さらに REM 睡眠の減少を認めており、強い睡眠障害を呈する可能性がみとめられた。

次に PSG における生理学的な指標と呼吸機能検査との関連を検討した。喘息群で FEV1.0% を指標として、上記の Arousal Index を検討すると、 $R^2=0.49$ $p=0.0077$ で有意な正の相関を示した。睡眠における non-REM の比率 (%) を検討しても、 $R^2=0.447$ $p=0.0125$ と有意に正の相関を示した。一方で desaturaton (50%以上の換気の低下とともに 3%以上の酸素飽和度の低下を認める低換気状態) を検討すると、逆相関係数 $R^2=0.494$ $p=0.0074$ であった。また呼吸生理学的な指標を FEV1.0% に換えて、%PEF (ピークフロー) や %MMF (最大中間呼気速度) で、それぞれの PSG の項目で検討しても同様に気流制限

(閉塞性換気障害)の少ない状態ほど、Arousal Index や non-REM の比率が悪化することが判明した。ただし他の末梢気道障害の指標となる $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ では non-REM の比率との検討では相関傾向 ($R^2=0.31$ $p=0.482$) を認めたが、しかし Arousal Index とは相関がなく ($R^2=0.137$ $p=0.214$)、またさらに Air Trapping Index (強制呼気による努力性肺活量の通常肺活量と比べた低下率) を指標としても Arousal Index や non-REM の比率との間の有意な相関は認められなかった。

D. 考察

喘息による睡眠の生理学的指標の悪化は、症例を増やし、睡眠ステージや REM 睡眠の障害程度を検討することにより、統計的にも明らかなものであることが確認された。その結果を踏まえ、種々の指標の中でも喘息という病態に、気流制限の指標である FEV1.0%, %PEF, %MMF をパラメータとした場合には、気流制限の程度が高度なほど、睡眠障害あるいは低換気の状態も強くなると予想されたが、意外なことに、これらの気流制限の程度と Apnea Hypopnea Index(AHI) には負の相関が示唆された。すなわち気流制限の存在により、反って AHI の改善を示す可能性が示された。しかも、他の指標である desaturation の程度や SpO₂ の最低値の悪化をパラメータとして検討しても AHI と負の相関を示す可能性が示された。これらの結果は、気流制限と AHI との負の相関をさらに支持する所見と考えられる。しかし、一方で、気流制限と睡眠の障害を、AHI とは別に独立し

て検討すると、気流制限の程度が高度であると、睡眠ステージの悪化の傾向が認められた。この現象の一つの機序として気流制限の悪化による換気障害、低酸素刺激により、頻回に覚醒パターンとなり、結果として AHI が軽減している可能性が考えられた。また、この機序の解明には、今回の通常の肺機能検査や夜間の生理学的な指標の検討に加え、喘息患者における換気応答能力といった呼吸中枢（神経）に関連する検討が有用であることも考えられる。

E. 結論

気管支喘息患者で気流制限があると睡眠深度、覚醒パターンなどで障害を生じていることが明らかとなった。その背景に覚醒パターンを伴う睡眠障害、あるいは換気応答の亢進の関与が想定された。さらに喘息単独、あるいは喘息に SAS を合併する群で、特異的な傾向が存在するかを検討し、喘息の早期診断に、睡眠中の生理学的なパラメーターとしてどの項目に注目すべきかの検討が必要と思われる。また生活習慣病とくに 2 次性高血圧症の原因として、SAS が注目されている。PPAR γ partial agonists の作用を併せ持つ ARB 製剤により 2 次性高血圧を有する SAS 患者群に治療介入した際に呼吸機能・気道過敏性の改善が期待される。今後は尿酸値、中性脂肪値、腹囲、高感度 CRP 値、TNF α 値、レプチン値など血清マーカーとの相関についても検討できればと考える。また、今後症例数を増やし、喘息の重症度別に睡眠ステージや REM 睡眠の障害程度を検討することで、気管支喘息の早

期診断に役立てたいと考えている。

F. 健康危険情報；なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD.

Respir Med. 2004;98(10):1016-24.

2) Iikura M, Ebisawa M, Yamaguchi M, Tachimoto H, Ohta K, Yamamoto K, Hirai K. Transendothelial migration of human basophils.

J Immunol. 2004 15;173(8):5189-95.

3) Adachi T, Cui CH, Kanda A, Kayaba H, Ohta K, Chihara J. Activation of epidermal growth factor receptor via CCR3 in bronchial epithelial cells.

Biochem Biophys Res Commun. 2004 23;320(2):292-6.

4) Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, Kakinuma T, Fujita H, Kagami S, Asano N, Tanida Y, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K.

Lack of association of CCR4 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese patients.

Acta Derm Venereol. 2004;84(3):187-90.

5) Ohta K. Treatment for asthma with biological agents

Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2004 27(1):34-9.

6) Ohta K, Yamashita N, Arai H, Tashimo H, Kuramochi M, Ohbayashi O, Ishida H, Kawashima R, Nakano J, Ishii A, Hirai K, Horiuchi T, Miyamoto T. Inhibition of airway remodeling, cell infil-

litation, and airway hyperresponsiveness. Allergy
Clin Immunol Int (in press)

7) Nakano J, Yamamura K, Ohbayashi O, Ohta K.
Aminophylline suppress the release of chemical
mediators in treatment of acute asthma. Respir
Med. 2006 MAR; 100(3):542-50

8) Ueki S, Matsuwaki Y, Kayaba H, Oyamada
H, Kanda A, Usami A, Saito N, Chihara J.
Peroxisome proliferator-activated receptor
gamma regulates eosinophil functions: a new
therapeutic target for allergic airway
inflammation. Int Arch Allergy Immunol. 2004
Jun; 134 Suppl 1:30-6.

2. 学会発表

気管支喘息における夜間呼吸障害の終夜睡眠
ポリグラフィーによる検討
第 45 回 日本呼吸器学会
(幕張 2005.4.14 - 16)

喘息患者における夜間 PSG および呼吸機能
検査による検討
第 55 回日本アレルギー学会総会
(盛岡 2005.10.14-16)

喘息患者の夜間 PSG および呼吸機能検査に
よる検討
第 50 回閉塞性肺疾患研究会
(東京 2006.1.21)

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし

アレルギー疾患発症制御における形質細胞様樹状細胞の役割の解明

分担研究者：中島裕史（千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学教授）

研究協力者：須藤明、徳政直紀、加々美新一郎、前澤裕子（千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科）

岩本逸夫（国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター）

研究要旨

気管支喘息の本態である慢性アレルギー性気道炎症の惹起には Th2 細胞の産生する IL-4, IL-5, IL-13 が深く関与している。なかでも IL-4 は、Stat6 の活性化を介して Th2 細胞のさらなる分化を誘導するため、IL-4/Stat6 経路は、アレルギー疾患の治療ターゲットとして有望視されている。

最近我々は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生する細胞集団がマウス脾細胞中に存在すること、そしてその細胞は形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; PDCs)であることを見出した。一方我々は、アレルギー疾患患者の樹状細胞は、IL-4 シグナル伝達系に障害があることも明らかにしている。本研究では、アレルギー疾患発症制御における PDCs の役割の解明と PDCs の機能障害を指標としたアレルギー疾患の早期診断法の開発を目的に、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構を解析し、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的であること、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的であること、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性は、IL-4 に特異的であること、d) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、Stat6 依存的であること、e) IL-4 は、PDCs において、Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した PDCs のみが IFN- γ 産生能を獲得すること、f) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生には Stat4 が必須であること、g) IL-12 等、既知の Stat4 を活性化するサイトカインは IL-4 依存的 IFN- γ 産生に関与していないことを明らかにした。さらに我々は、h) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生は、生体内においても認められること、i) PDCs は抗原特異的な Th2 細胞分化を抑制することも明らかにしている。PDCs はアレルギー性炎症に対して抑制性に機能していることが近年明らかにされており、その分子機構の一つとして、IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与している可能性が推測される。今後、マウス喘息モデルを用いて生体内における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の重要性の検証を行うとともに、気管支喘息患者の病態に PDCs の機能障害が関与しているか否かを解明する必要がある。

A. 研究目的

気管支喘息をはじめとする慢性アレルギー性炎症の惹起には Th2 細胞の産生する IL-4, IL-5, IL-13 などのサイトカインが深く関与している。なかでも IL-4 は、Stat6 の活性化を介して Th2 細胞のさらなる分化増殖を誘導するため、IL-4 産生→Stat6 活性化→IL-4 産生の悪循環の阻止がアレルギー疾患の治療法として有望視されている。

最近我々は、Th2 細胞分化に対する制御機構を検索する過程で、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells; PDCs)は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生することを見出した。一方我々は、アレルギー疾患患者の樹状細胞は、IL-4 シグナル伝達系に障害があることを示している(Maezawa et al. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108:1005, 2001)。これらの結果より、アレルギー疾患患者では、IL-4 による PDCs

からの IFN- γ 産生誘導が障害され、過度の Th2 細胞分化が誘導されている可能性が推測される。そこで本研究では、アレルギー疾患発症制御における PDCs の役割の解明と PDCs を指標としたアレルギー疾患の早期診断法の開発を目的に、1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導の分子機構、2) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生能の相違を検討した。

B. 研究方法

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生機構の解析

PDCs は、ウイルス感染に際し、大量の type I IFN を産生する細胞として広く認識されているが、PDCs のヘルパーT細胞分化における役割は不明であった。最近我々は、PDCs が IL-4 刺激により IFN- γ

を産生することを明らかにしたが、その分子機構及び生理的意義は依然不明である。本研究では、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的か否か、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的か否か、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的か否か、d) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生が生体内でも認められるか否かを検討し、さらに、e) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生誘導における Stat6/Stat4 の役割、f) Th1/Th2 細胞分化に対する PDCs の影響を解析した。

2) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の解析

マウスの実験系で得られた成果を基に、ヒト PDCs においても IL-4 刺激により IFN- γ 産生が認められるのか否か、また健常者とアレルギー疾患患者で IL-4 による IFN- γ 産生に差が認められるか否かを検討した。

C. 結果

1) PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生機構

a) IL-4 による IFN- γ 産生は、PDCs では認められたが、CD11b⁺ DCs 及び CD8⁺ DCs では認められなかった。

b) IL-4 は、PDCs からの IFN- γ 産生を誘導するが、PDCs が産生する代表的サイトカインである IFN- α や IL-12 の産生は誘導しなかった。

c) IL-4 は、CpG ODN 刺激による PDCs からの IFN- γ 産生を著明に増強したが、CpG ODN 刺激による IFN- α や IL-12 産生は増強しなかった。

d) IL-2, IL-7, IL-9, IL-13, 及び IL-15 は、PDCs に対し IFN- γ 産生を誘導しなかった。

e) PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生は、Stat6 欠損マウス由来 PDCs では認められなかった。

f) IL-4 は、Stat6 依存的に約半数の PDCs に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した PDCs のみが IL-4 刺激により IFN- γ を産生した。

g) Stat4 欠損マウス由来 PDCs は、IL-4 刺激により IFN- γ を産生しなかった。

h) 抗 IL-12 抗体、抗 IL-18 抗体、抗 type I IFN 抗体の投与は、IL-4 による PDCs からの IFN- γ 産生を抑制しなかった。

i) 野生型 PDCs を IL-4 で刺激しても T-bet や

GATA-3 の発現に変化は認められなかった。

2) 生体内における IL-4 依存的 IFN- γ 産生

Rag-2 欠損マウスに IL-4 を投与すると IFN- γ の産生が誘導されたが、抗 Ly6G/C 抗体をマウスに前投与し PDCs を除去しておくとも IFN- γ の産生は認められなくなった。

3) Th1/Th2 細胞分化に対する PDCs の効果

野生型マウスの PDCs は、Th2 細胞の分化を抑制したが Th1 細胞の分化は抑制しなかった。一方、Stat6 欠損 PDCs は、Th2 細胞の分化も Th1 細胞の分化も抑制しなかった。

4) アレルギー疾患患者及び健常者由来 PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生

アレルギー疾患患者及び健常者の末梢血から PDCs を純化し、IL-4 で刺激したところ、極めて低レベルの IFN- γ しか産生されなかった。しかし、CpG ODN の共存下では、IL-4 による IFN- γ 産生増強作用が認められた。現在、健常者とアレルギー疾患患者で、その産生に差が認められるか否かを検討中である。

D. 考察

本研究で我々は、a) IL-4 依存的 IFN- γ 産生が PDCs に特異的であること、b) PDCs における IL-4 によるサイトカイン産生誘導が IFN- γ に特異的であること、c) PDCs における IFN- γ 産生誘導活性が IL-4 に特異的であることを明らかにし、PDCs 特異的なサイトカイン産生制御機構が存在することを明らかにした。さらに我々は、IL-4 は PDCs において Stat6 依存的に Stat4 の発現を誘導し、Stat4 を発現した細胞のみが IFN- γ 産生能を獲得することを明らかにした。IL-4 自体は Stat4 を活性化しないことより、IL-4 は Stat4 の発現誘導と同時に Stat4 を活性化する何らかのサイトカインの産生を誘導し、間接的に IFN- γ の産生を誘導している可能性が示唆された。

PDCs は、近年の研究によりアレルギー性炎症に対して抑制的に機能していることが明らかにされており、その分子機構の一つとして、IL-4 依存的 IFN- γ 産生が関与している可能性が推測される。今後、マウス喘息モデルを用いて PDCs による IL-4 依存的 IFN- γ 産生が、アレルギー性気道炎症の制御

に關与しているか否かの検証を行うとともに、気管支喘息患者の病態における PDCs の役割を明らかにする必要がある。

E. 結論

本研究により、PDCs における IL-4 依存的 IFN- γ 産生の分子機構が明らかとなった。今後はヒト PDCs における IL-4 依存性 IFN- γ 産生の重要性及びアレルギー疾患発症との関係を明らかにし、アレルギー疾患の早期診断法の確立に役立ていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maezawa Y, Nakajima H, Seto Y, Suto A, Kumano K, Kubo S, Karasuyama H, Saito Y, Iwamoto I. IgE-dependent enhancement of Th2 cell-mediated allergic inflammation in the airways. *Clin. Exp. Immunol.* 135: 12-18, 2004.

2. Mori Y, Hirose K, Suzuki K, Nakajima H, Seto Y, Ikeda K, Shimoda K, Nakayama K, Saito Y, Iwamoto I. Tyk2 is essential for IFN- α -induced gene expression in mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 134:25-29, 2004.

3. Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S-i, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I. Indispensable role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation. *J. Immunol.* 174:3734-3740, 2005.

4. Takatori H, Nakajima H, Kagami S-i, Hirose K, Suto A, Suzuki K, Kubo M, Yoshimura A, Saito Y, Iwamoto I. Stat5a inhibits IL-12-induced Th1 cell differentiation through the induction of SOCS3 expression. *J. Immunol.* 174:4105-4112, 2005.

5. Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Watanabe N, Kagami S-i, Iwamoto I. Stat5a is essential for the proliferation and survival of murine mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 137:45-50, 2005.

6. Suto A, Nakajima H, Tokumasa N, Takatori H, Kagami S-i, Suzuki K, Iwamoto I. Murine plasmacytoid dendritic cells produce IFN- γ upon IL-4

stimulation and inhibit Th2 cell differentiation. *J. Immunol.* 175:5681-5689, 2005.

7. Maezawa Y, Nakajima H, Suzuki K, Tamachi T, Ikeda K, Inoue J-i, Saito Y, Iwamoto I. Involvement of TNF receptor-associated factor (TRAF) 6 in IL-25 receptor signaling. *J. Immunol.* 176:1013-1018, 2006.

2. 学会発表

1. A. Suto, H. Nakajima, H. Takatori, N. Tokumasa, K. Suzuki, I. Iwamoto. (2004) Plasmacytoid dendritic cells preferentially produce IFN- γ upon IL-4 stimulation and downregulate Th2 cell differentiation. The 6th Asia-Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Abstract p189.

2. I. Iwamoto, A. Suto, Y. Maezawa, H. Nakajima. (2004) Role of plasmacytoid dendritic cells in the regulation of Th2 cell differentiation. The 6th Asia-Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Abstract p51.

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【英文論文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, Oda N, Hashimoto T, Tanaka A, Okada S, Yamamoto Y, Watanabe Y, Adachi M	Allergen rush immunotherapy increases interleukin(IL)-12 production and IL-12 receptor β 2 chain expression in patients with allergic asthma.	Cellular Immunol	228	20-26	2004
Tasaki T, Minoguchi K, Yokoe T	Effect of allergen rush immunotherapy on IL-12 production by peripheral blood mononuclear cells in atopic asthma.	Cell Immunol	228	20-26	2004
Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M	Cough receptor sensitivity to capsaicin dose not change after allergen bronchoprovocation in allergic asthma.	Thorax	58	19-22	2003
Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Yoshida T, Pian H D, Inoue H	Efficacy and safety of intravenous theophylline administration for treatment of mild acute exacerbation of bronchial asthma.	Respirology	10	491-496	2005
Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T	Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings.	Respirology	8	504-508	2003
Wu D N, Yamauchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, Kato C, Suzuki K, Inoue H	Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma.	Chest	122	505-509	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Yamauchi K, Tanifuji Y, Pan L H, Sakurai S, Goto S, Kuroda S, Kobayashi H, Inoue H	Effects of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, on airway inflammation in mild asthmatics.	J Asthma	38	51-57	2001
Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, Akiyama K	Treatment of churg-strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin.	Ann Allergy Asthma, Immunol	92	80-87	2004
Tsurikisawa N, Suzuki S, Akiyama K	Effects of a nitro compound on neuropathy in Churg-Strauss syndrome.	Allergy	58	1	2003
Munakata M, Harada Y, Nagabuchi A, Matsushita H, Koga N, Ohsaki M, Imagawa K, Shiratsuchi T	Molecular-based haplotype analysis of the b2-adrenergic receptor gene(ADRB2) in japanese asthmatic and non-asthmatic subjects.	Allergol Ont		in press	
Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M	Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren.	J Allergy Clin Immunol	114	512-516	2004
Masuda H, Manaka T, Toda M, Sugiyama K, Sagara H	Antigen challenge-induced expression of amphiregulin by mast cells increases goblet-cell hyperplasia in a mouse model of asthma.	Dokkyo J Med Sci	33	43-53	2006
Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y	Fc- ε RI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells.	J Allergy Clin Immunol	115	272-279	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Ota M, Nakao A, Sugiyama K, Cheng G, Akimoto K, Okada T, Sagara H	Airway expression of Smad7, a TGF- β -inducible inhibitory molecule of TGF- β signaling, decreases after repeated airway antigen challenge.	Dokkyo J Med Sci	31	17-26	2004
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Yamaguchi M, Matsuoka H, Hirai T, Muro S, Ito Y, Mio T, Chin K, Nishiyama H, Mishima M	Prognosis of cough variant asthma : a retrospective analysis.	J Asthma		in press	2006
Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Minakuchi M, Tabuena R, Chin K, Mio T, Ito Y, Muro S, Hirai T, Morita S, Fukuhara S, Mishima M	Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma.	Thorax	60	277-281	2005
Niimi A, Torrego A, Nicholson A G, Cosio B G, Oates T B, Chung K F	Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough.	J Allergy Clin Immunol	116	565-570	2005
Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M	Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema.	Am J Respir Crit Care Med	172	1378-1382	2005
Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M	Exercise capacity deterioration in patients with COPD : longitudinal evaluation over 5 years.	Chest	128	62-69	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Nakano Y, Mishima M	Clinical assessment of airway remodeling in asthma.	Clin Rev Allergy Immunol	27	45-57	2004
Niimi A, Nguyen L, Usmani O, Mann B, Chung K	Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough.	Thorax	59	608-612	2004
Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M	Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices.	Chest	125	1352-1358	2004
Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Sakai H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Itoh H, Ingenito E, Mishima M	Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma.	Am J Med	116	725-731	2004
Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M	Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma.	Am J Respir Crit Care Med	168	983-988	2003
Ohta K, Yamashita N, Arai H, Tashimo H, Kuramochi M, Ohbayashi O, Ishida H, Kawashima R, Nakano J, Ishii A, Hirai K, Horiuchi T, Miyamoto T	Inhibition of airway remodeling, cell infiltration, and airway hyperresponsiveness.	Allergy Clin Immunol Int		in press	
Nakano J, Yamamura K, Ohbayashi O, Ohta K	Aminophylline suppresses the release of chemical mediators in treatment of acute asthma.	Respir Med	100	542-550	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Maezawa Y, Nakajima H, Suzuki K, Tamachi T, Ikeda K, Inoue J, Satito Y, Iwamoto I	Involvement of TNF receptor-associated factor(TRAF) 6 in IL-25 receptor signaling.	J Immunol	176	1013-1018	2006
Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Watanabe N, Kagami S, Iwamoto I	Stat5a is essential for the proliferation and survival of murine mast cells.	Int Arch Allergy Immunol	137	45-50	2005
Suto A, Nakajima H, Tokumasa N, Takatori H, Kagami S, Suzuki K, Iwamoto I	Murine plasmacytoid dendritic cells produce IFN- γ upon IL-4 stimulation1.	J Immunol	175	5681-5689	2005
Takatori H, Nakajima H, Hirose K, Kagami S, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Saito Y, Iwamoto I	Indispensable role of Stat5a in Stat6-independent Th2 cell differentiation and allergic airway inflammation.	J Immunol	174	3734-3740	2005
Takatori H, Nakajima H, Kagami S, Hirose K, Suto A, Suzuki K, Kubo M, Yoshimura A, Saito Y, Iwamoto I	Stat5a inhibits IL-12-induced Th1 cell differentiation through the induction of suppressor of cytokine signaling 3.	J Immunol	174	4105-4112	2005
Maezawa Y, Nakajima H, Seto Y, Suto A, Kumano K, Kubo S, Karasuyama H, Saito Y, Iwamoto I	IgE-dependent enhancement of Th2 cell-mediated allergic inflammation in the airways.	Clin Exp Immunol	135	12-18	2004
Mori Y, Hirose K, Suzuki K, Nakajima H, Seto Y, Ikeda K, Shimoda K, Nakayama K, Saito Y, Iwamoto I	Tyk2 is essential for IFN- α -induced gene expression in mast cells.	Int Arch Allergy Immunol	134	25-29	2004

【和文論文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
美濃口健治	喘息と典型喘息の相違点.	アレルギーの臨床	24	1007-1010	2004
朴紅梅, 山内広平, 井上洋西	マウス気管支喘息モデルの気道粘膜線維化におけるconnective tissue growth factorの役割.	岩手医学雑誌	57	1-10	2005
小林仁, 佐藤温子, 鹿内俊樹, 毛利孝, 宮本孝行, 吉田匠, 山内広平, 井上洋西, 谷藤幸夫	気管支喘息患者における長時間作動型吸入 β 2刺激薬の検討.	Progress in Medicine	25	545-546	2005
太田真弓, 相良博典, 杉山公美弥, 成剛, 秋元一三, 青木裕見子, 岡田壮令, 中尾篤人, 福田健	TGF- β 細胞内シグナル伝達物質Smad7の気道内発現は抗原負荷の反復により低下する.	呼 吸	23	S19-S21	2004
太田真弓, 相良博典, 杉山公美弥, 青木裕見子, 岡田壮令, 福田健	気管支喘息の病態形成におけるTGF- β シグナル伝達分子Smadの役割.	呼 吸	23	406-407	2004
新実彰男	慢性咳嗽の臨床：咳喘息を中心に.	埼玉県医学雑誌	40	121-124	2005
新実彰男, 上田哲也, 松本久子, 平井豊博, 三嶋理晃	喘息における末梢気道病変のHRCTによる評価.	気管支学	27	626-629	2005