

気道平滑筋細胞におけるCD40の機能解析に関する研究

分担研究者 柳原行義

所属機関 国立病院機構相模原病院臨床研究センター遺伝子診断・治療研究室長

研究要旨：本研究では、気道平滑筋細胞におけるCD40の発現とその機能を中心に検討した。気道平滑筋細胞はLFA-3やICAM-1のみならず、CD40も構成的に発現していた。また、PMA/Ionoで刺激した好酸球やT細胞を気道平滑筋細胞に添加すると、細胞接着は著しく促進された。この細胞接着は、CD2やLFA-1に対する抗体と同様、可溶性CD40や抗CD40L抗体によって強く抑制された。気道平滑筋細胞を抗CD40抗体で刺激すると、HR、CysLTRおよびMRのサブタイプのうち、M3Rの発現が増強された。この発現増強が機能的であることについては、AChによる細胞内Ca²⁺濃度のさらなる増加作用から確認できた。また、特異性に関しては、各種の拮抗剤を用いた結果からも確認できた。以上の結果から、気道の炎症局所に浸潤したCD40L発現性の好酸球やT細胞は気道平滑筋細胞のCD40を活性化することによって気道過敏性の亢進に関与していると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息の主要な病態である気道過敏性の亢進には各種炎症細胞の浸潤による気道の慢性炎症と器質的変化が関与していると考えられている。本研究では、気道平滑筋細胞を用いてCD40の発現を解析すると共に、好酸球やT細胞とのCD40リガンド (CD40L) 依存性の細胞接着のみならず、CD40の活性化を介するヒスタミン受容体 (HR)、システィニルロイコトリエン受容体 (CysLTR) およびムスカリン受容体 (MR) の各サブタイプの発現調節についても検討した。

B. 方法

インフォームドコンセントが得られた喘息患者と健常者の末梢血から常法に従って好酸球とT細胞を分離した。これらの細胞におけるCD40Lの発現はFACSで解析した。また、PMAとionomycin (PMA/Iono) で刺激したT細胞を³H-thymidineでパルスした後、気道平滑筋細胞に添加して細胞接着の定量解析を行った。気道平滑筋細胞におけるCD40、OX40L、ICAM-1、LFA-3およびBLyS受容体などの発現はFACS、サイトカイン/ケモカイン産生はELISA、

HR、CysLTRおよびMRの各サブタイプのmRNA発現はRT-PCRやreal-time PCR、これらのサブタイプのタンパク発現はFACSやWestern blot、細胞内Ca²⁺濃度はFluoroskanでそれぞれ測定した。

C. 結果

喘息患者では発作時の好酸球にCD40Lの生体内発現が認められたが、健常者の好酸球やT細胞はPMA/Ionoの刺激によってCD40Lを発現した。また、T細胞ではOX40の発現も誘導された。さらに、刺激した好酸球やT細胞を気道平滑筋細胞に添加すると、細胞接着は著しく促進された。気道平滑筋細胞は、ICAM-1、VCAM-1およびLFA-3に加えて、CD40やOX40Lも発現していたが、BLyS受容体は全く検出されなかった。PMA/Iono刺激したT細胞と気道平滑筋細胞との接着は、LFA-1、CD2およびOX40などに対する抗体と同様、可溶性CD40や抗CD40L抗体の添加によって強く抑制された。

気道平滑筋細胞を抗CD40抗体で刺激すると、IL-6やIL-8の産生が誘導されると共に、M3RのmRNA発現が有意に増強されたが、M2R、

H1RおよびCysLT1RなどのmRNA発現には影響が認められなかった。また、M3Rの発現増強はタンパクレベルでも確認できた。抗CD40抗体で刺激した気道平滑筋細胞ではコントロール抗体で刺激した細胞に比べてAChによる細胞内Ca²⁺濃度の上昇はさらに増加したが、ヒスタミンやLTD₄による細胞内Ca²⁺濃度の上昇には影響が認められなかった。抗CD40抗体によって発現増強されたM3Rの機能の特異性については、M3R拮抗剤を用いた結果からも確認できた。一方、抗OX40L抗体は、抗CD40抗体とは異なり、M3Rの発現を増強しなかった。しかし、抗CD40抗体を抗OX40L抗体とコンビネーションすると、M3Rの発現はさらに増強された。また、気道平滑筋細胞におけるCD40の発現はIFN- γ やTNF- α によって増強されたが、これらのサイトカインはOX40Lの発現には影響を与えなかった。

D. 考察

本研究の結果から、気道平滑筋細胞に発現されているCD40は活性化好酸球やT細胞とのCD40L依存性の細胞接着に関与していること、また抗CD40抗体によるCD40の活性化はM3Rの発現を選択的に増強することが明らかとなった。発現増強されたM3Rの機能や特異性については、AChによる細胞内Ca²⁺濃度のさらなる上昇やM3R拮抗剤による抑制作用などからも確認できた。

一方、気道平滑筋細胞はOX40Lも発現していたが、抗OX40L抗体にはM3Rの発現調節作用は認められなかった。しかし、抗OX40L抗体の存在下では抗CD40抗体によるM3Rの発現増強作用はさらに促進された。したがって、気道平滑筋細胞上におけるOX40Lの活性化はCD40の活性化と協調してM3Rの発現増強に関与していると考えられた。また、気道平滑筋細胞とCD40L発現性炎症細胞との接着を介するCD40依存性のM3Rの発現増強は気道過敏性の亢進に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

気道平滑筋細胞はCD40L発現性の好酸球やT細胞との接着を媒介するCD40を構成的に発現していた。また、CD40の活性化を介してM3R

の発現が機能的にも増強されたので、CD40は気道過敏性の亢進に関与している可能性が強く示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka G, Kanaji S, Hirano A, Arima K, Shinagawa A, Goda C, Yasunaga S, Ikizawa K, Yanagihara Y, Kubo M, Kuriyama-Fujii Y, Sugita Y, Inokuchi A, Izuhara K: Induction and activation of the aryl hydrocarbon receptor by IL-4 in B cells. *Int. Immunol.* 17: 797-805, 2005.
- 2) Yanagihara Y: Regulatory mechanisms of IgE synthesis by human B cells. *Clin. Exp. Allergy Rev.* in press.
- 3) 柳原行義: サイトカイン環境とIgE産生機構. *アレルギー科* 20, 273-280, 2005.
- 4) 柳原行義: IgE抗体とB細胞. *小児科診療* 68, 1415-1420, 2005.
- 5) 梶原景一、柳原行義: BLyS/APRILとIgE産生誘導. *臨床免疫* 44, 1-7, 2005.
- 6) 梶原景一、柳原行義: IgEへのクラススイッチとAPRIL/BLyS. *臨床免疫* 44, 450-454, 2005.
- 7) 柳原行義: IgE産生の分子調節機構. *アレルギー科* 印刷中
- 8) 柳原行義: IgE産生の分子機構. *アレルギー* 印刷中

2. 学会発表

- 1) Yanagihara Y. Regulatory mechanisms of IgE synthesis by human B cells. *AR FORUM*2005, 2005.
- 2) 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.
- 3) 梶原景一、森嶋大貴、大路バク、稲葉奈緒美、生澤公一、秋山一男、柳原行義. 気道平滑筋細胞におけるTLR3の機能解析. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2005.
- 4) 柳原行義. IgE産生の分子機構. 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2005.
- 5) 梶原景一、生澤公一、森嶋大貴、品澤美

樹、大路バク、秋山一男、柳原行義.
BLyS依存性のIgEクラススイッチにおける
Ku70/80の関与. 第55回日本アレルギー学
会秋季学術大会, 2005.

- 6) 森嶋大貴、梶原景一、稲葉奈緒美、大路
バク、秋山一男、柳原行義. 気道平滑筋細
胞におけるCD40の機能解析. 第55回日本
アレルギー学会秋季学術大会, 2005.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

梶原景一、森嶋大貴、大路バク、稲葉奈緒美、
生澤公一（国立病院機構相模原病院臨床研究
センター）

気管支喘息の難治化機序の解明と予防・治療法の開発に関する研究班
－難治化に関連する遺伝因子の解析－

分担研究者：大田 健（帝京大学医学部内科教授）

気管支喘息の難治化に係わる遺伝子多型を解析する目的で、気道炎症に関連する因子であるeotaxin-2 C275TおよびICOS G-1413Aの遺伝子多型について検討した。Eotaxin-2 C275Tは、健常人・アウトグロウ群・喘息群・難治性喘息群で有意な差を認めなかった。ICOS G-1413Aは、アウトグロウ群と比して喘息群 ($p = 0.045$)・難治性喘息群 ($p = 0.0054$)でその頻度が有意に低かった。本研究の結果より、ICOS G-1413Aは喘息の発症には関与しないものの、発症後の難治化に関与する可能性が示唆された。

分担研究者：足立哲也（帝京大学医学部内科講師） 長瀬洋之（帝京大学医学部内科助手）

A研究目的

気管支喘息の病態が好酸球や肥満細胞を中心とするアレルギー性炎症であることが解明され、吸入ステロイドを主体とする抗炎症療法が治療の中心となってきた。しかし、経口ステロイド薬を常時必要とする重症喘息患者（いわゆる難治性喘息患者）は依然として存在している。これら難治性喘息の特徴を浮き彫りにし、難治化を予測することは重要な課題である。前年度の本研究では、IL-18およびTGF- β 1のプロモーター領域の遺伝子多型について検討した。IL-18の多型は、喘息群と難治性喘息群で有意に健常人に比し多型のアリル頻度が高かった ($p < 0.01$)。TGF- β 1は機能的に気道リモデリングと関連していることが示されているものの、多型の頻度は難治性喘息群でむしろ逆に低かった。そこで本年度は、難治化の予測因子をさらに探るべく、eotaxin-2とICOSプロモーターの遺伝子多型について解析を試みた。

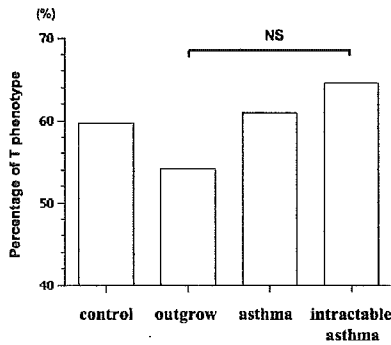
B方法

喘息患者{(1)小児喘息持ち越し (2)成人発症喘息 (3)小児喘息寛解(アウトグロウ) (4)難治性喘息}および健常人より遺伝子解析の同意取得後EDTA採血し、血漿を採取、単核球分画よりDNAを採取した。気道炎症に関連するeotaxin-2およびICOSプロモーター領域のSNPsを日立のMassARRAY法で解析した。

C結果および考察

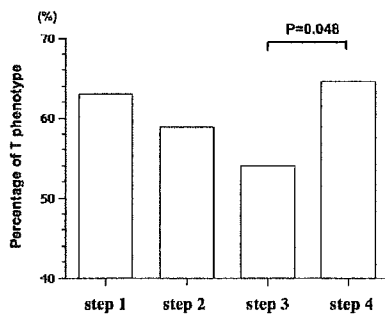
Eotaxin-2の遺伝子多型に関しては、いくつか報告されている。例えばeotaxin-2 A1272Gの変異は、血漿中eotaxin-2の濃度と相関することが報告されている(J Hum Genet 50: 118-123, 2005)。またeotaxin-2 C275Tはオッズ比1.42で、喘息の発症と関連する遺伝子とされている(Biochem Biophys Res Commun 320: 131-7, 2004)。平成17年度の本研究では、喘息難治化におけるeotaxin-2 C275Tの関わりを検討した。Tアリルの頻度は、アウトグロウ群で最も低かった。その頻度は喘息群・難治性喘息群で高くなる傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった(図1)。

図1 eotaxin-2 C275TでのTアレル頻度



そこで喘息患者の重症度別に、eotaxin-2 C275Tの変異を検討した。図2に示すように、step 3とstep 4の間では有意な差を認めたものの、step 1あるいはstep 2とstep 4の間では差を認めず、eotaxin-2 C275Tは難治化予測因子とならないことが示された。

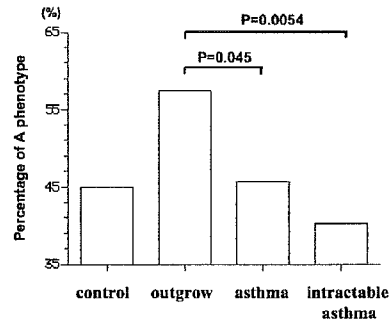
図2 eotaxin-2 C275TでのTアレル頻度



ICOS プロモーターの SNP である G-1413A は、アレルギーの抗原感作と血清 IgE 濃度に関連する遺伝子として報告され、機能的には NF- κ B 結合能に影響するとされている (J Immunol 175: 2061-5, 2005)。我々はアウトグロウ群に比し喘息患者において、有意に A アレルの頻度が低いことを見出した。特に難治性喘息患者においては高い有意差をもって A アレルの頻度が低かった ($p=0.0054$)。健常人と喘息群との間では差を認めなかったため、喘息の発症に関与す

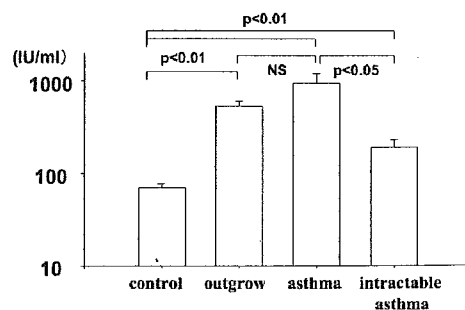
る遺伝子ではないと考えられる。一方喘息を発症した群では、アウトグロウ群で変異の頻度が高く、成人喘息群・難治性喘息群で有意に低かったことから、ICOS G-1413A の多型は喘息の難治化の予測因子となる可能性が推察された (図3)。

図3 ICOS G-1413AでのAアレル頻度



Schillingらによると、ICOS G-1413A の多型は血清総IgE値と相関するとされている (J Immunol 175: 2061-5, 2005)。それゆえアウトグロウ患者で多型の頻度が高いのは、ただ単にアウトグロウ群では成人喘息群と比してアトピー型患者の割合が多いことを反映している可能性も考えられる。しかし我々の結果では、アウトグロウ群と成人喘息群の間で血清総IgE値に差を認めなかった (図4)。今後更なる解析が必要である。

図4 血清総IgE値



E結論

本研究では喘息の難治化に関与する要因を探る目的で、eotaxin-2とICOSプロモーターの遺伝子多型(SNPs)を検討した。Eotaxin-2 C275Tは各群において差を認めなかったものの、ICOS G-1413Aはアウトグロウ群と比して難治性喘息群で有意に頻度が低い傾向を認め、ICOS G-1413Aは難治化に関与する遺伝子として有用である可能性が示された。今後さらに気道炎症およびリモデリングに関わる機能的な遺伝子多型について検討を進める必要がある。

業績

1. Yamashita N, Tashimo H, Matsuo Y, Ishida H, Yoshiura K, Sato K, Yamashita N, Kakiuchi T, Ohta K. Role of CCL21 and in allergic inflammation in the OVA-specific murine asthmatic model. *J Allergy Clin Immunol* (in press).
2. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Tamauchi H, Terashima M, Yoshiwara I, Habu S, Ohta K. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (in press).
3. Adachi T, Hanaka S, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Nagase H, Chihara J, Ohta K. The role of platelet-derived growth factor receptor in eotaxin signaling of eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* (in press).
4. 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: 151-60, 2005.

5. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, Adachi T, Ohta K. Role of insulin-like growth factor-1 in allergen-induced airway inflammation and remodeling. *Cell Immunol* 235: 85-91, 2005.

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 烏帽子田 彰 広島大学大学院医歯薬総合研究科公衆衛生学教授

研究協力者 中村 裕之 高知大学医学部環境医学教授

研究要旨：気管支喘息の重症化に関与する遺伝子を見いだすために、好酸球関連蛋白である Interleukin 4 受容体 α 鎖(IL4RA)および遺伝子および CC chemokine receptor (CCR) family の遺伝子多型を、非難治化喘息症および健常人と比較した。さらには総 IgE 値との関係を調べることで、難治化の病態機序の解明をも目的とした。対象は、難治群として JGL98 で規定された Step 4 の最重症の 8 例、非難治群として Step 1-2 の軽・中等症の 16 例、これらの対照としての健常人 24 例であり、これら 3 群において相関解析を実施した。その結果、難治群および非難治群の IL4RA の I50 のアレル頻度は、対照群に比べ有意に高かったが、難治群と非難治群では有意な差は認められなかった。-3223T においても同様の結果であった。CCR family 遺伝子多型と気管支喘息症との間に有意な関連が認められたのは、CCR3 の T51C であり、非難治型の 51C の頻度が、対照群に比し有意な高値を示したが、難治群と非難治群の間には有意な差は認められなかった。IL4RA の I50V の多型ごとに総 IgE 値の値を比較したとき、II、I/V、V/V の順に有意に低下していた。以上の結果から、IL4RA 遺伝子は総 IgE 産生には深く関わるものの、気管支喘息症の難治性を決定するものではなく、環境アレルゲンに対する感作に影響を与えていると考えられた。また難治化においては、IgE 産生を含めたアレルギーの機序の中の Induction phase の役割は少ないと考えられた。さらに網羅的解析によって難治性喘息の遺伝子を探索する必要があると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息症(BA)の発症および難治化に関わる遺伝子を同定することで、難治性喘息症の診断法を確立し、予防法および治療法の開発、特に Tailor-made 医療の実現の礎を築く。本年度は、難治性喘息症の患者の好酸球関連蛋白である Interleukin 4 受容体 α 鎖(IL4RA)および遺伝子および CC chemokine receptor (CCR) family の遺伝子多型を、非難治化喘息症および健常人と比較し、さらには総 IgE 値との関係を調べることで、難治化の病態機序の解明をも目的とした。

B. 研究方法

東京都品川区五反田地区、京都市、山梨県牧丘町地区、金沢地区、富山地区において行われたアレルギー検診および病院研究によって、以下の対象者をリクルートし、患者対照研究を実施した。

対象は、難治群として JGL98 で規定された Step 4 の最重症の 8 例 (53.9 \pm 4.67 歳、平均値 \pm 標準誤差)、非難治群として Step 1-2 の軽・中等症の 16 例 (48.8 \pm 2.85 歳)、これらの対照として、健常人 24 例 (50.8 \pm 2.56 歳)である。これらの 3 群の間に年齢差、性差はなく、また難治群と非難治群の総 IgE 値

(RIST) は、対照群に比べ有意な高値を示したが、難治群と非難治群の間には有意な差は認められな

IL4RAについては、Exon 3 (I50V)とExon 9 (E375A)およびプロモーター領域(C-3223T, T-1914C, T-890C)をシーケンスした。CCR familyについて調べた遺伝子(座位)は、CCXCR1 (A111G, R27C, R252E), CCR1 (T947C), CCR2 (V64I, T860C), CCR3 (T51C), CCR5 (R223Q)であった。

表1 対象の特性

群	人数	年齢	(平均値±標準誤差、歳)	
			(RIST, U/ml)	男女(比)
対照	24人	50.8±2.56	74.0±10.7	11:13
非難治群	16人	48.8±2.85	482±135	7:9
難治群	8人	53.9±4.67	447±144	4:0

#花粉症、アトピー性皮膚炎, **p<0.01 (対照群と比較したとき)

C 研究結果

1) IL4RAとCCR family遺伝子多型とBAの相関解析
難治群の対照群に対するIL4RAの50Vの頻度におけるOdds ratio (OR, 95%信頼区間)は、0.36 (0.14-0.96)で、非難治群のそれは0.27 (0.12-0.64)であった。このように難治群および非難治群のIL4RAのI50のアレル頻度は、対照群に比べ有意に高かった。しかしながら、難治群と非難治群では有意な差は認められなかった(表2)。また、-3223TのORは、難治群では1.95 (0.20-19.2)、非難治群では1.64 (0.27-9.86)と、有意ではないものの比較的高い値を呈した(表2)。

CCR family遺伝子多型とBAとの間に有意な関連が認められたのは、CCR3のT51Cであり、非難治型のT51Cの頻度が、対照群に比し有意な高値を示したが、難治群と非難治群の間には有意な差は認められなかった(表3)。

かった(表1)。

2) 遺伝子多型と総IgE値との関係

IL4RAのI50Vの多型ごとに総IgE値の値を比較したとき、I/I、I/V、V/Vの順に有意に低下していた。また、C-3223Tについても同様の結果を示した(図1)。

D. 考察

IL4RA遺伝子多型についての相関解析から、I50V

がBAにおける感受性遺伝子座位であることが確認されたが、難治化との関係は少ないと考えられた。

また、CCR family遺伝子多型についての結果も、同様に、難治化の遺伝子とは考え難かった。

しかしながら、総IgE値との関係においては、IL4RA遺伝子のI50VとC-3223Tにおいては、有意な関係が見いだされた。したがって、I50VとC-3223Tの遺伝子座位間の相互作用の結果、プロモーター領域の変異によって生じるIL4可溶性蛋白の活性の低下が、IL4受容体の活性の亢進をもたらすことによって、IgEの産生につながるという機序の存在が推測された。このことは、BAにおいては、難治化は、総IgE産生とは独立しているとする従来の考え方を遺伝統計学的に支持する結果であると考えられる。

E 結論

IL4RA遺伝子は難治性を決定するものではなく、環境アレルゲンに対する感作に影響を与えていると考えられた。また難治化においては、IgE産生を含めたアレルギーの機序の中のInduction phaseの役割は少ないと考えられた。さらに網羅的解析によって難治性喘息の遺伝子を探索する必要がある。

表2 難治性喘息群、非難治性喘息群、対照群におけるIL4RA遺伝子多型についての相関解析

Allele	Control (N=24)		Slight Asthma (N=16)		Severe Asthma (N=8)	
	Number	Frequency ¹⁾	Number	Frequency ¹⁾	Number	Frequency ¹⁾
				Odds ratio (CI)		Odds ratio (CI)
C-3223C	17	14.6	11	21.9	4	25
C-3223T	7		3	1.64	4	1.95
T-3223T	0		2	(0.27-9.86)	0	(0.20-19.2)
T-1914T	12	35.4	8	37.5	4	31.3
T-1914C	7		4	1.09	3	0.83
C-1914C	5		4	(0.02-44.9)	1	(0.45-1.52)
T-890T	23	2.08	15	3.13	8	0
T-890C	1		1	1.52	0	-
C-890C	0		0	(0.23-9.74)	0	-
I50I	5	62.5	9	31.3	4	37.5
I50V	8		4	0.27**	2	0.36*
V50V	11		3	(0.12-0.64)	2	(0.14-0.96)
E375E	22	4.17	15	3.13	8	0
E375A	2		1	0.74	0	-
A375A	0		0	(0.37-1.49)	0	-

¹⁾Frequency of minor allele (%), Statistical significance as compared to that in control, *p<0.05, **p<0.01

表3 難治性喘息群、非難治性喘息群、対照群におけるCCR遺伝子群多型についての相関解析

Gene	Allele	Control (N=24)		Slight Asthma (N=16)		Severe Asthma (N=8)	
		Number	Frequency ¹⁾	Number	Frequency ¹⁾	Number	Frequency ¹⁾
CCXCR1	A111A	23	2.08	16	0	8	0
	A111G	1		0		0	
	G111G	0		0		0	
CCXCR1	R127R	24	0	16	0	8	0
	R127C	0		0		0	
	C127C	0		0		0	
CCXCR1	R252R	24	0	16	0	8	0
	R252E	0		0		0	
	E252E	0		0		0	
CCR1	T947T	24	0	15	3.13	7	6.25
	T947C	0		1		1	
	C947C	0		0		0	
CCR2	V64V	17	18.8	6	34.4	4	25.0
	V64I	5		9		4	
	I164I	2		1		0	
CCR2	T860T	15	18.8	9	21.9	4	25.0
	T860C	9		7		4	
	C860C	0		0		0	
CCR3	T51T	24	0	12	12.5*	6	12.5
	T51C	0		4		2	
	C51C	0		0		0	
CCR5	R223R	22	4.17	13	9.38	7	6.25
	R223Q	2		3		1	
	Q223Q	0		0		0	

1) Frequency of minor allele (%), Statistical significance in odds ratio compared to that in control, *p<0.05.

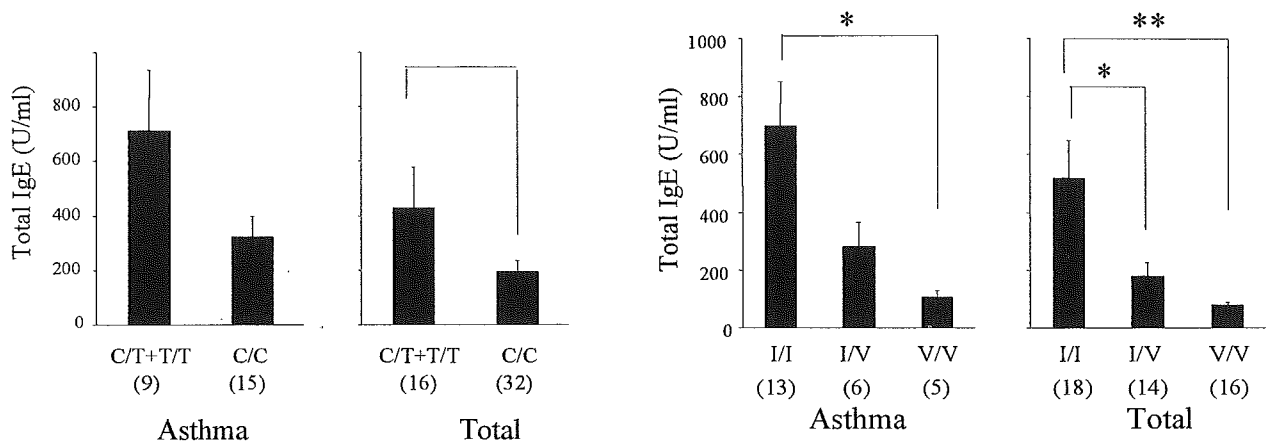


図1 I50V (IL4RA)遺伝子多型ごとの総IgE値(左)とC-3223T (IL4RA)遺伝子多型ごとの総IgE値(右)

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hattori K, Sasahara S, Nakamura H, Ozasa K, Endo

T, Imai T, Ide T, Honda Y, Hatta K, Motohashi Y, Eboshida A, Matsuzaki I

A study on the mechanisms of depressive tendency in patients with cedar pollinosis focusing on the sense of coherence (SOC) as a stress-coping skill.

J Phys Fit Nutr Immunol 2004; **14(3)**: 188-194

2) Kaneko Y, Motohashi Y, Nakamura H, Endo T,

Eboshida A

Increasing prevalence of Japanese cedar pollinosis: a meta-regression analysis

Int Arch Allergy Immunol. 2005; **136(4)**:365-371.

2. 学会発表

1) 中村裕之、秋丸国広、遠藤朝彦、今井透、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、小笹晃

太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

気管支喘息症の有症率と環境因子の関与についての地域間の相違

第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成17年6月、岡山

2) 大矢幸弘、斎藤暁美、青田明子、小嶋なみ子、明石真幸、二村昌樹、秋山一男、高橋清、中川武正、西間三撃、小田嶋博、小林章雄、三宅吉博、烏帽子田彰、中村裕之、足立雄一、赤澤晃
全国全年齢階級喘息有症率調査(第1報)全年齢用調査用紙の作成

第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成17年6月、岡山

3) 斎藤暁美、青田明子、小嶋なみ子、明石真幸、二村昌樹、大矢幸弘、秋山一男、高橋清、中川武正、小林章雄、烏帽子田彰、中村裕之、小田嶋博、足立雄一、赤澤晃

全国全年齢階級喘息有症率調査(第2報)電話・郵送調査方法の検討

第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成

17年6月、岡山

- 4) 青田明子、斎藤暁美、小嶋なみ子、二村昌樹、明石真幸、大矢幸弘、秋山一男、高橋清、中川武正、小林章雄、烏帽子田彰、中村裕之、小田嶋博、足立雄一、赤澤晃

全国全年齢階級別気管支喘息有症率調査(第3報)電話・郵送法による調査結果

第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成17年6月、岡山

- 5) 山本要、中村裕之、秋丸国広、遠藤朝彦、今井透、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症におけるNKT細胞の測定とその免疫学的意義についての考察

第64回日本公衆衛生学会、平成17年8月、札幌

- 6) 中村裕之、秋丸国広、山崎千春、東川史子、信国好俊、宮川清、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、遠藤朝彦、今井透、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症とCCR遺伝子およびCCL遺伝子の相関に関する患者対照研究

日本人類遺伝学会第50回大会、平成17年9月、倉敷

- 7) 二村昌樹、小嶋なみ子、明石真幸、青田明子、斎藤暁美、大矢幸弘、秋山一男、高橋清、中川武正、小田嶋博、小林章雄、烏帽子田彰、中村裕之、足立雄一、赤澤晃

ISAAC調査票による東京都小中学生のアレルギー一疾患有症率

第55回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成17年10月、盛岡

- 8) 中村裕之、山本要、秋丸国広、遠藤朝彦、今井透、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症とNKT細胞の関連に関する患者対照

研究

第55回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成17年10月、盛岡

- 9) 秋丸国広、中村裕之、山崎千春、田中武司、東川史子、信国好俊、宮川清、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、遠藤朝彦、今井透、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症とEotaxinファミリー遺伝子の相関に関する患者対照研究

第55回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成17年10月、盛岡

- 10) 中村裕之、秋丸国広、山崎千春、東川史子、信国好俊、宮川清、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、遠藤朝彦、今井透、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症におけるCCR遺伝子およびCCL遺伝子とその遺伝子相互作用

第5回分子予防環境医学研究会、平成17年11月、東京

- 11) 中村裕之、山本要、秋丸国広、遠藤朝彦、今井透、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

予防医学的見地からスギ花粉症におけるNKT細胞の減少を考える

第3回日本予防医学会、平成17年12月、宇部

- 12) 山崎千春、秋丸国広、中村裕之、東川史子、信国好俊、宮川清、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、遠藤朝彦、今井透、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

スギ花粉症とEotaxin family遺伝子に関する症例対照研究

第3回日本予防医学会、平成17年12月、宇部

- 13) 中村裕之、秋丸国広、山崎千春、東川史子、信国好俊、宮川清、本橋豊、松崎一葉、笹原信一郎、荻野景規、遠藤朝彦、今井透、小笹晃太郎、八田耕太郎、烏帽子田彰

CCR および CCL 遺伝子を用いたスギ花粉症の
遺伝子診断

なし

第 76 回日本衛生学会総会、平成 18 年 3 月、宇
部

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）