

Vol.11, No.1, 2004:84(1496)-88(1500), 2004

- 11) 谷口正実, 東憲孝, 川口博史, 三田晴久, 秋山一男: NSAID で増悪するアレルギー疾患 アレルギー科, 18(4):367-374, 2004
- 12) 谷口正実, 竹内保雄, 東愛, 東憲孝, 秋山一男: 第18回国際アレルギー臨床免疫学会 (World Allergy Organization Congress-XVIII ICACI) 2003年9月7日-12日, バンクーバー International Review of Asthma Vol.6 / No.1 / 2004:82-91, 2004
- 13) 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀夫, 竹内靖男, 東愛, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 脂質メディエーターからみた上下気道の関連 アレルギー科, 18(1):5-9, 2004
- 14) A. Higashi, N. Higashi, T. Tsuburai, Y. Takeuchi, M. Taniguchi, H. Mita, A. Saito, K. Takatori, K. Arimura, K. Akiyama: Involvement of eicosanoids and surfactant protein D in extrinsic allergic alveolitis Eur Respir J 2005; 26: 1069-1073
- 15) M. Akahoshi, K. Obara, T. Hirota, A. Matsuda, K. Hasegawa, N. Takahashi, M. Shimizu, K. Nakashima, L. Cheng, S. Doi, H. Fujiwara, A. Miyatake, K. Fujita, N. Higashi, M. Taniguchi, T. Enomoto, Xiao-Quan Mao, H. Nakashima, C. N. Adra, Y. Nakamura, M. Tamari, T. Shirakawa: Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma Hum Genet. 2005 Jun;117(1):16-26. Epub 2005 Apr 2
- 16) 竹内保雄, 谷口正実, 秋山一男: 3.高齢者喘息の特徴と治療の問題点 日本老年医学会雑誌 第42巻 第1号:31-33, 2005
- 17) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 山本一博, 都川知之, 河岸由紀夫, 三田晴久, 秋山一男, 栗原里佳: アスピリン喘息の病態-副鼻腔炎の関与- 日本鼻科学会誌 Vol.44 No.1: 70-72, 2005
- 18) 谷口正実, 東憲孝, 秋山一男: アスピリン喘息の症例 治療学 vol.39 no.1 2005.1:105-108, 2005
- 19) 谷口正実: アスピリン喘息 UpDate Progress in Medicine Vol.25 No.3 2005.3:919-926, 2005
- 20) 谷口正実, 東憲孝, 竹内保雄, 秋山一男: アスピリン喘息と運動誘発喘息 CURRENT THERAPY Vol.23 No.4 2005.4:41-45, 2005
- 21) 谷口正実: シミュレーション内科リウマチ・アレルギー疾患を探る 疾患 28 中年に発症した喘息患者が歯科処置後の薬を服用後呼吸困難! ? (編著:山本和彦)pp188-193, 永井書店 2005
- 22) 谷口正実, 竹内保雄, 粒来崇博, 西山晃好, 豊田信明, 鈴木澤尚実, 森田園子, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 副反応で治療が困難な喘息の症例とその対応 喘息 Vol.18 No.2 2005-4:56-63, 2005
- 23) 谷口正実: アスピリン喘息の特徴的臨床症状と病態 日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 第83号 2005年(平成17年)5月:8-9, 2005
- 24) 谷口正実: 特集「喘息治療のいま」Q&A痛み止めを飲んではいけいと言われました。どうしてですか? 「O&A」でわかるアレルギー疾患」Vol.1 No.1(通巻1号):79-81, 2005
- 25) 谷口正実, 東憲孝, 竹内保雄, 秋山一男: 特集 気管支喘息診療のコツ アスピリン喘息診療のコツ 呼吸器科, 8(2): 107-111, 2005
- 26) 谷口正実, 押方智也子, 小野恵美子, 東憲孝, 竹内保雄, 渡辺淳子, 粒来崇博, 鈴木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 解説 臨床 喘息治療における落とし穴 呼吸 24巻11号:915-919, 2005
- 27) 谷口正実: アスピリン過敏症(NSAID 不耐症)における解熱鎮痛薬の使い方 Topics in Atopy Vol.4 no.2 June:48-49, 2005
- 28) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン(NSAID)喘息の診断と治療 Mebio Vol.22 No.9 September: 43-49, 2005
- 29) 竹内保雄, 谷口正実, 秋山一男: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA) 副腎皮質ステロイド薬 臨床に直結する呼吸器疾患治療のエビデンス(編集 長瀬隆英, ほか.)pp51-52, 2005 文光堂
- 30) 谷口正実, 東憲孝, 岸田由紀男, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン(NSAID)喘息の病態と診断治療-最近の話題- アレルギー科, 20(2):186-191, 2005
- 31) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 東愛, 齊藤博士, 森晶夫, 秋山一男: 特集 アレルギー疾患の病態形成における好酸球性炎症の意義 アスピリン喘息の病態と好酸球 アレルギー科, 20(4):297-304, 2005
- 32) 谷口正実: アスピリン(NSAID)不耐症の病態と治療 日内会誌 95:148-157, 2006
- 33) Mita H, Turikisawa N, Yamada T, Taniguchi M Quantification of leukotriene B4 glucuronide in human urine. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2007 Feb;83(1-2):42-9, Epub 2006 Dec 5.
- 34) Kazuhiro Yamamoto, Toyota Ishii, Daimon Hashimoto, Masami Taniguti, Haruhisa Mita: Paranasal sinus computed tomography (CT) images in patients with chronic sinusitis and bronchial asthma correlate with urinary leukotriene E4 level 耳鼻免疫アレルギー(JJIAO)24(4): 31-34, 2006
- 35) 谷口正実: アスピリン(NSAID)不耐症の病態と治療 日本内科学会雑誌 第95巻 第1号 2006.1.10:148-157, 2006
- 36) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン不耐症≡ロイコトリエン過剰産生体質 治療学 vol.40 no.3 2006:244, 2006
- 37) 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 栗原里佳, 三田晴久, 秋山一男: 特集/鼻ポリープの最近の病態と治療 4 喘息と鼻ポリープ アレルギー臨床 26(4):34-38, 2006
- 38) 谷口正実: 副作用 喘息患者に対する NSAIDs 使用法の実際と落とし穴 NSAIDsの使い方と落とし穴(編集 水島裕 編集協力 川合眞一):pp152-153, 2006 中山書店 東京
- 39) 谷口正実: 副作用 NSAIDs 増悪するアレルギー疾患 NSAIDsの使い方と落とし穴(編集 水島裕 編集協力 川合眞一):pp154-155, 2006 中山書店 東京
- 40) 谷口正実, 竹内保雄, 東憲孝, 三田康久, 安枝浩, 秋山一男: 3.アスピリン喘息と真菌喘息の年代的特徴 THE 25th ROKKO CONFERENCE 喘息の病態と治療からみた世代的(年齢的)特徴(編集 小林節雄ほか):pp107-117, 2006 東京
- 41) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 鈴木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 呼吸器診療におけるリスクマネージメント アスピリン喘息のプライマリケア-特にそのリスクマネージメントについて- 呼吸 25巻8号:791-797, 2006
- 42) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 鈴木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 長谷川眞紀, 森晶夫, 秋山一男: 特集・アレルギー性疾患の病態と最近の話題 Churg-Strauss Syndrome (アレルギー性肉芽腫性血管炎) クリニカ Vol.33 No.4:73-78, 2006
- 43) 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男: 鼻科診療における論点 アスピリン喘息に合併する副鼻腔炎はどう治療すべきか? -保存的立場から- JHONS Vol.22 No.10:1473-1476, 2006
- 44) 小野恵美子, 谷口正実, 前田裕二, 三田晴久, 秋山一男: 脂質メディエーター再考 プロスタグランジン E2, I2 と気管支喘息 喘息 Vol.19 No.3 2006-7:27-34, 2006
- 45) 谷口正実: シリーズ アレルギー疾患及び関連疾患-⑥ アスピリン(NSAID)不耐症 医療の広場 第10号 第46巻:9-16, 2006
- 46) 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男: アスピリン喘息 Medico 2006 November Vol.37 No.11:407-412, 2006
- 47) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 押方智也子, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息と炎症メディエーター アレルギーの臨床 2006年7月号, 2006
- 48) 押方智也子, 谷口正実, 秋山一男: 喘息は日頃から水分を多くとったほうが良いですか? Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年 通巻8号, 2006
- 49) 谷口正実, 東憲孝, 秋山一男: アスピリン喘息になると一生治らないのですか? Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年 通巻10号, 2006
- 50) 谷口正実, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 小野恵美子,

関谷潔史, 秋山一男:成人・高齢者の気管支喘息一大発作への対応と薬剤の選択 レジデントノート Vol.8 No.10 (1月号) 2007: 1371-1380

51) 押方智也子, 谷口正実, 粒来崇博, 竹内保雄, 秋山一男:高齢発症喘息の特徴 臨床免疫・アレルギー科, 46(4):366-370, 2006

52) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男:アスピリン(NSAIDs)不耐症 I. アスピリン不耐症 オーバービュー アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 9-13

53) 谷口正実, 榊原博樹:アスピリン(NSAIDs)不耐症 II. アスピリン(NSAIDs)不耐症の診断とその問題点 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 14-22

54) 東憲孝, 東愛, Sven-Erik Dahlen, 三田晴久, 谷口正実:アスピリン(NSAIDs)不耐症 V. NSAIDs 不耐症と炎症性細胞 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 38-44

55) 妹川史朗, 豊嶋幹夫, 谷口正実, 早川啓史, 千田金吾:アスピリン(NSAIDs)不耐症 X. アスピリンにより改善する喘息 アレルギー・免疫 Vol.14, No.1, 2007: 76-78

56) 谷口正実:NSAIDs 過敏症-最近の進歩から- アレルギーの臨床 27(3), 2007: 16-17

57) 東憲孝, 東愛, 三田晴久, 谷口正実:NSAIDs 過敏喘息の病態の解明の現状 アレルギーの臨床 27(3), 2007: 28-32

## 2. 学会発表

1) Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Akiyama K: Satellite Symposium 1 Advance in our understanding and treatment of aspirin-induced asthma Characteristics in patients with aspirin-intolerant asthma The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology 2004.10.4 Tokyo, Japan

2) Taniguchi M: INHIBITION OF ASPIRIN-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION BY INHALED HEPARIN 4th WORD ASTHMA MEETING 2004.2.19 Bangkok, Thailand

3) Taniguchi M: SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF JAPANESE PATIENTS WITH ASPIRIN-INTOLERANT ASTHMA 4th WORD ASTHMA MEETING 2004.2.19 Bangkok, Thailand

4) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 伊藤伊津子, 三田晴久, 秋山一男:シンポジウム(1)アスピリン喘息診断の問題点-問診と負荷試験の限界- 第45回日本アスピリン喘息研究会 2004.3.6 名古屋

5) 谷口正実, 東憲孝, 粒来崇博, 東愛, 竹内保雄, 豊田信明, 西山晃好, 森田園子, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 都川知之, 山本一博, 石井豊太, 秋山一男, 榊原博樹 1), 末次勸 1)(1)藤田保健衛生大学:シンポジウム(2)アスピリン喘息に有効な治療は何か? 第45回日本アスピリン喘息研究会 2004.3.6 名古屋

6) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 石井豊太, 秋山一男:教育セミナー12 NSAIDsで増悪するアレルギー疾患 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会 2004.5.13 群馬

7) 谷口正実, 石井豊太, 山本一博, 都川知之, 東憲孝, 河岸由紀男, 三田晴久, 秋山一男:シンポジウムI アスピリン喘息の病態と治療 第43回日本鼻科学会 2004.9.24 東京

8) 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男:イブニングシンポジウム8 アスピリン喘息の特徴的病態と治療 第54回日本アレルギー学会総会 2004.11.5 横浜

9) 谷口正実, 榊原博樹 1), 末次勸 1), 柏木秀雄 2), 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 森田園子, 大友守, 森晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男(1)藤田保健衛生大学, 2)済生会明和病院):アスピリン喘息患者におけるNSAID誤使用の実態とその対策 第44回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.1 東京

10) 谷口正実, 妹川史朗 1), 竹内保雄, 東憲孝, 東愛, 粒来崇博, 西山晃好, 森田園子, 釣木澤尚実, 大友守, 森晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男(1)社会保険浜松病院):インテール吸入液による気道刺激-低浸透圧液と等張液の比較- 第44回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.1 東京

11) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 榊原博樹 1), 竹内保雄, 釣木澤尚実, 前田裕二, 斉藤博士, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男(1)

藤田保健衛生大学):アスピリン喘息患者におけるNSAID過敏体質は永続的か? 第44回日本呼吸器学会学術講演会 2004.4.2 東京

12) 谷口正実, 白井敏博, 豊嶋幹生, 榊原博樹, 石井豊太, 安達献, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 豊田信明, 粒来崇博, 西山晃好, 釣木澤尚実, 森田園子, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男:アスピリン喘息患者の臨床像の変化-フルチカゾン吸入による影響- 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会 2004.5.12 群馬

13) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 東愛, 竹内保雄, 石井豊太, 粒来崇博, 西山晃好, 豊田信明, 釣木澤尚実, 森田園子, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男:アスピリン喘息におけるロイコトリエン過剰産生 第53回臨床アレルギー研究会 2004.6.12 東京

14) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 河岸由紀男, 石井豊太, 秋山一男:アスピリン不耐症はロイコトリエン過剰産生体質である 第25回日本炎症再生学会 2004.7.13 東京

15) 谷口正実, 東憲孝, 東愛, 竹内保雄, 粒来崇博, 西山晃好, 豊田信明, 釣木澤尚実, 森田園子, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 石井豊太, 伊藤伊津子, 三田晴久, 榊原博樹 1), 秋山一男(1)藤田保健衛生大学):アスピリン喘息診断の問題点-問診と気管支負荷試験の限界- 第54回日本アレルギー学会総会 2004.11.4 横浜

16) Taniguchi M, Higashi N, Higashi A, Mita H, Akiyama K: The patients with adult asthma with cyteiny-leukotriene overproduction (hyperleukotrienuria) European asthma network meeting 2005.7.2 Cracow, Poland

17) Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Mita H, Toyota I, Akiyama K: IChange in clinical features of patients with aspirin-intolerant asthma induced by inhaled corticosteroid American Thoracic Society (ATS) International Meeting 2005.5.24 San Diego, United States of America

18) Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Mita H, Toyota I, Akiyama K: Are all asthma patients with a history of attack symptoms that aggravated after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs aspirin-intolerant? IAACI, EAACI (International Academy of Allergology and Clinical Immunology, European Academy of Allergology and Clinical Immunology) 2005.6.28 Munich, Deutschland

19) Taniguchi M, Higashi N, Takeuchi Y, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Mita H, Toyota I, Akiyama K: Suppression of aggravation of seasonal rhinitis in chronic asthma patients on Pranlukast IAACI, EAACI (International Academy of Allergology and Clinical Immunology, European Academy of Allergology and Clinical Immunology) 2005.6.28 Munich, Deutschland

20) 谷口正実: 教育講演 アスピリン不耐症の病態 第46回日本アスピリン喘息研究会 2005.2.26 名古屋

21) 谷口正実: 教育講演 NSAIDs不耐症の病態 臨床アレルギー研究会 2005.4.9 関西

22) 谷口正実: 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)過敏症-難治性副鼻腔炎と喘息- 1.メカニズムと診断基準 第32回耳鼻咽喉科アレルギー懇話会 2005.6.2 岡山

23) 谷口正実, 山本一博, 石井豊太, 竹内保雄, 三田晴久, 秋山一男: 教育セミナー10 副鼻腔炎と気管支喘息 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.4 岡山

24) 谷口正実: シンポジウム 重症喘息の内視鏡所見 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会 2005.6.10 東京

25) 谷口正実: シンポジウム3 NSAIDsとアトピー喘息とNSAIDs-アスピリン喘息の病態解明はどこまで進んだか- 第35回日本皮膚アレルギー学会総会 第30回日本接触皮膚炎学会合同学術大会 2005.7.16 神奈川

26) 谷口正実: 喘息の病態と治療からみた世代的(年齢的)特徴 IV成人/成人喘息 3.アスピリン喘息など 第25回六甲カンファレンス 2005.8.6 京都

27) 谷口正実, 竹内保雄, 森晶夫, 押方智也子, 小野恵美子,

- 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 長谷川真紀, 秋山一男: シンポジウム 5 高齢者喘息の特徴と対策 1. 高齢者喘息の特徴 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.20 盛岡
- 28) 谷口正実, 竹内保雄, 齋藤明美, 安枝浩, 秋山一男: シンポジウム 8 呼吸器アレルギー疾患の早期検出方法 4. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症をいかに早期診断するか 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.21 盛岡
- 29) 谷口正実: シンポジウム One airway, one disease としての気管支喘息と鼻アレルギー One airway, one disease の視点から見たアスピリン過敏症 The 13th Symposium of Asthma in Tokyo 2005.12.10 東京
- 30) 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 東愛, 石井豊太, 山本一博, 伊藤伊津子, 竹内保雄, 粒来崇博, 豊田信明, 釣木澤尚実, 森田園子, 大友守, 前田祐二, 森晶夫, 長谷川真紀, 齋藤博士, 秋山一男: アスピリン喘息において活性化される炎症細胞-自験成績と文献報告からの考察- 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.2 岡山
- 31) 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 秋山一男: アスピリン喘息における活性化細胞 第 26 回日本炎症・再生医学会 2005.7.13 東京
- 32) 渡辺淳子, 谷口正実, 中村陽一, 岡田千春, 下田照文, 阿蘇真理, 伊木宏, 秋山一男: 健康保険組合の外來レセプトを用いた喘息医療の実態調査平成 11 年度と 15 年度の比較 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.21 盛岡
- 33) 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 大友守, 前田祐二, 伊藤伊津子, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息患者の副鼻腔炎, 中耳炎増悪時の尿中ロイコトリエン E4 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.22 盛岡
- 34) Taniguchi M, Sakakibara H, Higashi N, Akiyama K: Intravenous challenge test for diagnosis of aspirin-intolerance. HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3) 2006.10.20-21, Krakow, Poland
- 35) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Akiyama K: Involvement of eicosanoids in aspirin-induced asthma HANNA meeting (GA2LEN WP 2.7.3) 2006.10.20-21, Krakow, Poland
- 36) Taniguchi M, Mita H, Higashi N, Ishii T, Yamamoto K, Akiyama K: Aspirin-induced bronchoconstriction and leukotriene overproduction are significantly inhibited after endoscopic sinus surgery in patients with aspirin-intolerant asthma XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2006.6.10-14, Vienna, Austria
- 37) 谷口正実: シンポジウム アスピリン喘息におけるロイコトリエン過剰産生 第 3 回東日本メディエータ研究会 2006.3.25 東京都
- 38) 谷口正実: イブニングシンポジウム 11 気管支喘息における併用療法の展望 喘息患者における合併病態による併用薬の選択 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会 2006.6.2 東京
- 39) 谷口正実, 東憲孝, 河岸由紀男, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: シンポジウム 2-9 日本をリードする国立医療の研究 NSAIDs 不耐症(アスピリン過敏症)の病態はどこまで解明されたか 第 60 回国立病院総合医学会 2006.9.23 京都
- 40) 谷口正実: シンポジウム 5 アレルギー疾患における免疫療法の展望-アスピリン喘息減感作も含めて- アスピリン不耐症におけるアスピリン減感作の意義 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.3 東京
- 41) 谷口正実: 教育講演 気管支喘息と副鼻腔炎 第 9 回好酸球と鼻茸の成因に関する研究会 2006.11.4 東京都千代田区
- 42) 谷口正実: 特発性肺線維症への新規治療法 間質性肺炎新規治療法研究会 2006.12.19 千代田区
- 43) 谷口正実, 東憲孝, 山本一博, 石井豊太, 伊藤伊津子, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田祐二, 長谷川真紀, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息患者に副鼻腔手術を行うと, ロイコトリエン産生が減少し, 気道過敏性や喘息状態が改善する 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5.31 東京
- 44) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 伊藤伊津子, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 東愛, 前田祐二, 森晶夫, 長谷川真紀, 秋山一男: アスピリン喘息患者における自然発作時の尿中ロイコトリエン E4 濃度 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006.5.31 東京
- 45) 谷口正実, 小野恵美子, 東憲孝, 押方智也子, 山本一博, 石井豊太, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田祐二, 森晶夫, 長谷川真紀, 三田晴久, 秋山一男: 喘息患者において鼻ポリープを治療すると尿中ロイコトリエン E4 濃度は低下する 第 57 回臨床アレルギー研究会 2006.6.17 東京
- 46) 谷口正実, 三田晴久, 東憲孝, 小野恵美子, 押方智也子, 山本一博, 石井豊太, 栗原里佳, 粒来崇博, 前田祐二, 秋山一男: 喘息患者の鼻茸副鼻腔炎の治療後に尿中ロイコトリエン E4 濃度は低下する 第 27 回日本炎症・再生医学会 2006.7.11 東京
- 47) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 東愛, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田祐二, 森晶夫, 長谷川真紀, 伊藤伊津子, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン不耐皮膚疹には少なくとも 2 つの病型がある-ロイコトリエン過剰産生型と非過剰産生型の提唱 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006.11.4 東京
- 48) 谷口正実, 渡辺淳子, 秋山一男, 下田照文, 岡田千春, 中村陽一, 阿蘇真理, 伊木宏: 健康保険組合の診療報酬明細書(レセプト)からみた喘息医療の実態調査 第 14 回臨床喘息研究会 2006.12.2 金沢市

図1: LTC4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with AIA and ATA

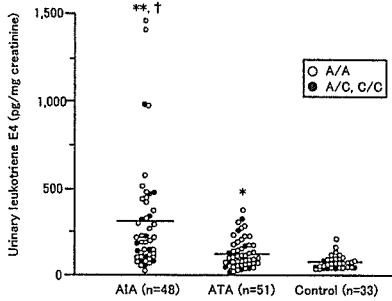
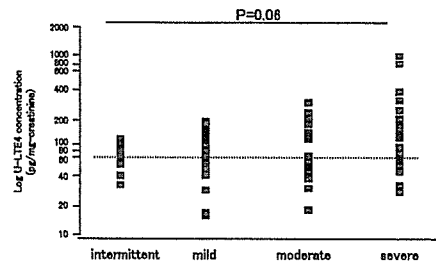
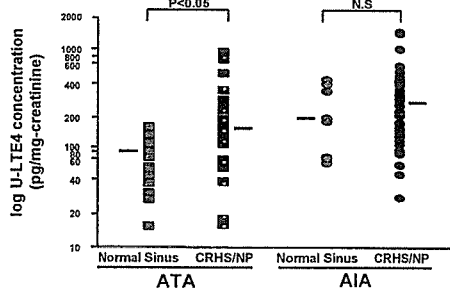


図2: U-LTE4 in patients with ATA - classified according to severity of asthma -



Higashi N et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 277

図3: U-LTE4 concentrations in asthmatics with sinusitis are higher than those in patients with normal sinuses



Higashi N et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 277

図4: U-LTE4 and U-EDN concentrations in systemic vasculitis: Eosinophilic vasculitis (=CSS) vs. Non-eosinophilic vasculitis (Higashi N et al. JACI 2004)

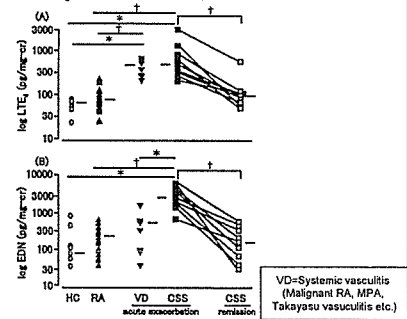


図5: アスピリン過敏性の再確認結果

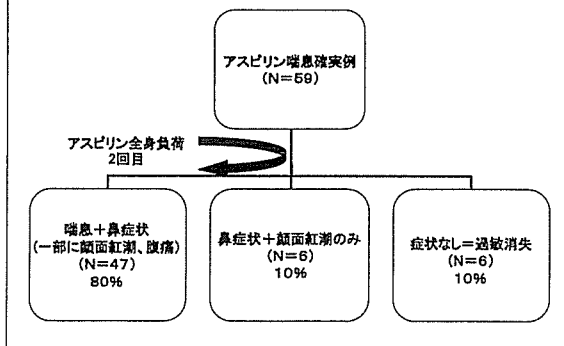


図6: アスピリン過敏消失の機序 過敏性は消失しても、LT産生亢進体質は残存

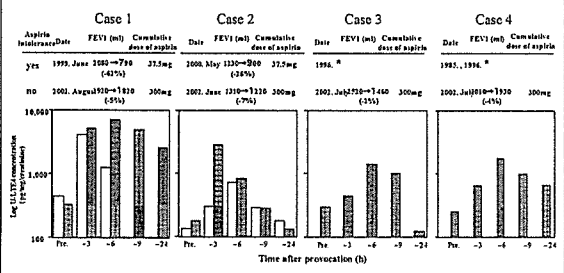


図7: NSAID過敏消失例におけるLTD4気管支吸入閾値

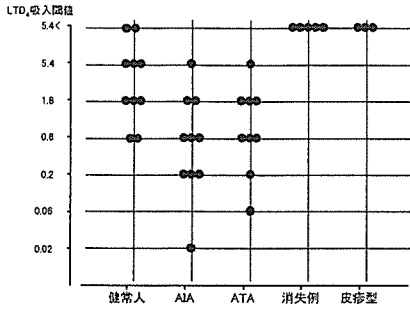


図8: 鼻茸治療前後の尿中ロイコトリエンE4  
2003年からの前向き研究

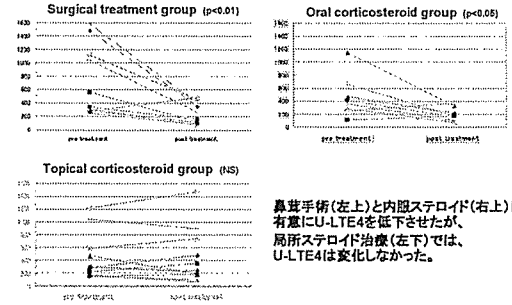


図9: 鼻茸手術前後の救急(発作)受診回数と気道過敏性の変化

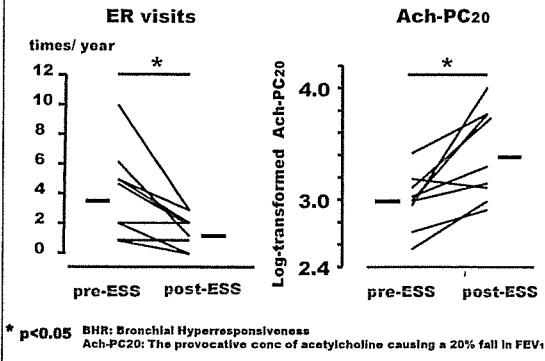


図10: アスピリン喘息の鼻茸手術後に  
アスピリンによる気管支収縮は、有意に減弱する

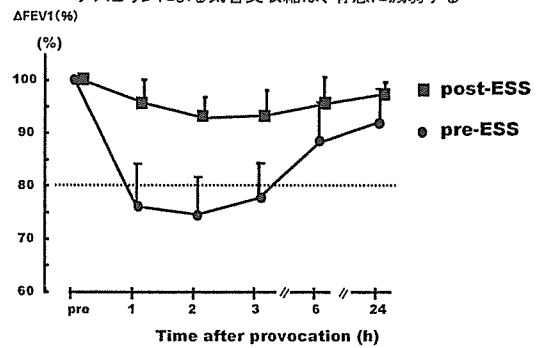
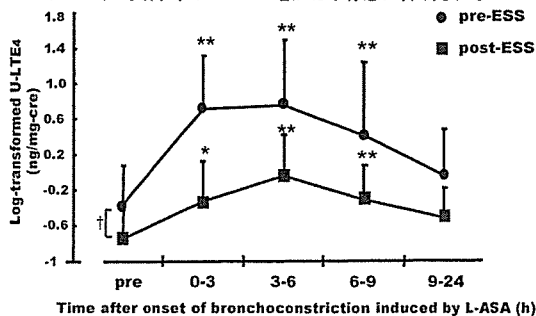


図11: アスピリン喘息の鼻茸手術後に  
アスピリン負荷時のU-LE4増加は、有意に抑制される



†p<0.05, ‡p<0.01 compared with post-ESS, \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with baseline

## 臓器過敏性に関連したアレルギー性鼻炎の鼻粘膜特異的免疫基盤の解明

分担研究者：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授

研究協力者：堀口 茂俊 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科講師

留守 卓也 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科助手

櫻井 大樹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手

花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助教授

山本 陸三朗 千葉大学医学部大学院生

### 研究要旨

アレルギー性鼻炎患者でみられる鼻粘膜過敏性の背景にある免疫基盤の解明し、上気道及び下気道アレルギーの臓器過敏性の類似点、相違点を明らかにする目的で、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜ならびに血中 T 細胞の解析、同じく CD23 陽性 B 細胞の検討、慢性副鼻腔炎患者副鼻腔、鼻ポリープ中の T 細胞の解析を行った。また、近接し上気道の代表的粘膜リンパ組織である扁桃について気道感染ウイルス特異的 T 細胞の解析、ならびに扁桃摘出を行った喘息患者の喘息症状の経過から扁桃の気道アレルギー炎症に及ぼす影響についても併せて検討した。その結果アレルギー性鼻炎患者では非アレルギー性鼻炎患者に比較して鼻粘膜中の Th2/CD4 細胞の増加がみられたが、Th1/CD4 細胞比については差がなく、末梢血中ではいずれも全く差が認められず、いわゆる Th1/Th2 細胞の dysregulation は明らかではなかった。また、喘息を合併する慢性副鼻腔炎では多数の好酸球浸潤を伴うことが多く、IL-5, IL-13 といった Th2 サイトカインの発現亢進、Th2 細胞浸潤が高い割合で認められた。一方、扁桃での T 細胞の検討では末梢血に比較して多数のインフルエンザウイルス特異的 Tc1 細胞と IL-10 産生の調節性 T 細胞、ダニに対する特異的 Th2 細胞が多数認められた。扁桃の慢性炎症により扁桃摘出を受けた喘息患者では術後 1 年以内に 80%近い患者で喘息症状の改善がみられていた。

### A. 研究目的

気道の入口部に位置する鼻粘膜は常時種々の病原微生物やアレルゲンに曝露されており特異的な免疫機構の存在が推察されている。しかし、一方で鼻を含めた上気道感染は喘息発作誘導の大きな原因となること、アレルギー性鼻炎の増悪が喘息症状を増悪させることが知られている。

近年上気道と下気道のアレルギー疾患を one airway, one disease として捕らえる考え方が提唱されている。確かに上気道の代表的アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎と下気道の喘息とは合併する割合も高く、合併している場合には症状の連動がみられることも多い。またその場合、アレルギー性鼻炎の治療が喘息症状の改善を生じること、あるいは合併していない場合でも、アレルギー性鼻炎の存在は将来喘息を発症させる危険因子となり得ること、さらにアレルギー性鼻炎の治療が喘息発症の予防になることも期待されて

いる。しかし、他方で両者の病態には違いも多く、発生学的にも大きな違いがある。

今年度、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜でみられる鼻粘膜過敏性の背景にある免疫基盤の解明を目的として T 細胞の subpopulation, CD23 陽性 B 細胞の検討を行った。また、慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔ならびに鼻ポリープ中の T 細胞の解析も行い、喘息合併の有無による差異、アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜との比較を行った。

また、上気道の扁桃は鼻に近接し、近年粘膜リンパ組織の誘導組織としての機能が注目されているが、ヒトでは扁桃そのものの機能が十分明らかになっていない。下気道との関連を考える上でもその解明は重要であり、インフルエンザウイルスやアレルゲンに対する T 細胞 subpopulation の検討を行った。また、扁桃の反復感染、肥大により扁桃摘出を受けた喘息患児についてその後の喘息症状の推移についてアンケート調査を行った。

## B. 方法

(1) 鼻粘膜切除術を受けた患者うち、同意が得られた患者の鼻粘膜および血液検体を使用した。鼻粘膜からは細切, staining, Fycoll-Hypaque 法により粘膜浸潤リンパ球を分離して、CD3 抗体, CD4 抗体, CD8 抗体, CD25 抗体, CD152 抗体, CXCR3 抗体, CCR4 抗体を用いて免疫染色を行い、flow cytometry により解析を行った。末梢血から単核球を分離して同様に flow cytometry による検討を行った。

(2) 慢性副鼻腔炎で平成 18 年に内視鏡手術を行った患者のうち肝炎ウイルスなど検体の解析に支障がある症例を除いた症例の副鼻腔組織中の CCR4 陽性 T 細胞 (Th2 細胞), CXCR3 陽性 T 細胞 (Th1 細胞), 各種サイトカイン mRNA (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13) の発現について FACS ならびに real time PCR 法により検討した。

(3) 単純扁桃肥大、あるいは習慣性扁桃炎で、手術により扁桃を摘出した患者のうち同意の得られた患者の扁桃から CD8 陽性 T 細胞を分離し、インフルエンザウイルス特異ペプチドを利用した ELISPOT 法によりインフルエンザウイルス特異的 Tc1, Tc2 及び調節性 T 細胞 (Tr) を解析した。

(4) 扁桃中のスギ, ダニ特異ペプチドに対する特異的 IL-4, IL-5 産生 T 細胞を ELISPOT 法により解析した。

(5) 2003~2004 年に千葉県こども病院で扁桃摘出を行った小児 104 名にアンケート調査を行い、扁桃摘出後から現在までの喘息症状, 発熱回数, かぜ罹患回数, 保育園や学校の欠席回数, いびきの状態の変化について調査を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究に参加された患者からは鼻粘膜切除、副鼻腔粘膜切除、あるいは扁桃摘出の手術前に研究の目的を十分説明し文書による同意を得た。また、本研究は千葉大学大学院医学研究院内の倫理委員会の許可を得て行われた。

## C. 結果

(1) 通年性アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜と非アレ

ルギー性鼻炎患者鼻粘膜中の CD4 陽性 T 細胞のうち、CCR4 陽性 T 細胞の割合はアレルギー性鼻炎患者で高かったが、CXCR3 陽性 T 細胞の割合はアレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎患者で全く差はみられなかった。いわゆる CXCR3 陽性 T 細胞と CCR4 陽性 T 細胞のシーソー現象は明らかではなかった (図 1)。末梢血中の CD4 陽性細胞では、CXCR3 陽性細胞の割合が鼻粘膜と比べて著しく高いが、アレルギー性鼻炎患者と非アレルギー性鼻炎患者で CXCR3 陽性細胞, CCR4 陽性細胞の割合に差は全く見られなかった (図 2)。一方、CD152 陽性 CD25 陽性 CD4 陽性 T 細胞はアレルギー性鼻炎の鼻粘膜においてのみ明らかで、アレルギー性鼻炎患者の末梢血や非アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜では明らかではなかった。鼻粘膜中の CD23 陽性細胞の大半は B 細胞でありアレルギー性鼻炎患者鼻粘膜で多いが、CCR4 陽性 T 細胞数とに相関はみられなかった。

(2) 好酸球浸潤優位型副鼻腔炎の組織中には好中球浸潤優位型に比較して著しく高い IL-5mRNA の発現を認めたと、好酸球を除いた単核球にも高い発現がみられ、その産生細胞として好酸球以外に T 細胞の存在が示された。IL-4, IL-13mRNA の発現も好中球浸潤優位型では低値であり、好酸球浸潤優位型で優位に高値を呈した。IFN- $\gamma$  の発現については、差は認められなかった。一方、CD4 陽性 T 細胞に占める Th1 細胞, Th2 細胞の割合については好酸球浸潤優位型では Th2 細胞の割合が好中球浸潤優位型に比べて有意に高値であったが、Th1 細胞についてはその割合には差が認められなかった (図 3)。喘息の合併の有無から比較すると好中球浸潤優位型の喘息合併例でも Th2 細胞の割合が比較的高く、また IL-4, IL-13 といった Th2 サイトカインの発現も高値を呈していた。

(3) 扁桃 CD8T 細胞には末梢血よりも高い割合でインフルエンザウイルスに対する特異的な Tc1 細胞が認められた。一方、インフルエンザウイルス特異的に IL-10 を産生する調節性 T 細胞も多数認められたが、Tc2 細胞は検出されなかった。

(4) アレルギー性鼻炎を合併する小児では扁桃中に末梢血に比較して数十~数百倍の程度でダニやスギ花粉に対する特異的 IL-4, IL-5 産生 T 細胞

が認められた。

(5) 扁桃摘出を行い、6ヶ月～18ヶ月経過した104名の小児のうち72名でアンケートに対する回答が得られた。発熱回数の減少、いびきの改善、かぜ罹患数の改善、学校、保育園の欠席数減少が70%以上の小児で認められた。喘息症状については喘息合併32名中改善が80%、不変10%、悪化10%であった(図4)。

#### D. 考察

鼻アレルギー患者鼻粘膜には確かにTh2細胞の割合が非アレルギー性鼻炎患者よりも高い割合で認められたが、Th1細胞には差は認められず、Th1細胞とTh2細胞のいわゆるシーソー現象は明らかではなかった。末梢血ではTh1細胞、Th2細胞もアレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎患者で差は認められずTh1/Th2 dysregulationは明らかではなかった。一方、鼻粘膜にはCD152陽性CD25陽性CD4陽性T細胞が存在しており、特にアレルギー性鼻炎患者で多いことから何らかのアレルギー反応の抑制に作用している可能性が示唆された。鼻粘膜でのCD23陽性細胞の多くはB細胞であり、その発現程度はIgE産生と関連が考えられるが、Th2細胞数との相関は明らかではなかった。

また、喘息を合併する慢性副鼻腔炎では多数の好酸球浸潤を伴うことが多く、Th2サイトカイン発現亢進、T細胞としてTh2細胞浸潤が高い割合で認められた。しかし、好中球浸潤を多数認める慢性副鼻腔炎でもTh2サイトカイン、Th2細胞の一定の発現はみられ、やはり喘息で報告される特徴と一致していた。喘息を合併する慢性副鼻腔炎では、共通の病因、病態の存在が考えられた。一方、鼻腔に隣接し、上気道の代表的粘膜リンパ組織である扁桃の機能は不明な点が多いが、扁桃にはインフルエンザウイルス特異的CTLと同時にTr、さらにダニやスギといったアレルギーに対して特異的Th2細胞が末梢血に比較すると非常に高い割合で認められ、感染やアレルギー炎症に深く関わっていると考えられる。今回の検討で扁桃摘出を受けた小児喘息患者の80%という非常に高い割合で1年以内に喘息発作回数の減少がみら

れていた。詳細な機序について検討を進める必要がある。同じく、60～80%の割合で発熱回数の減少、かぜ罹患の減少、学校、保育園欠席の改善など上気道感染の減少がみられており、扁桃摘出による上気道感染の減少が喘息症状の改善に作用していると考えられる。一方、いびき改善も高率に認められており、鼻呼吸改善が喘息症状の改善に影響している可能性もある。

#### E. 結論

ヒト鼻粘膜、副鼻腔粘膜、さらに扁桃組織のT細胞、あるいはCD23陽性B細胞の解析をおこなったところ、末梢血でみられるこれらの細胞の動態とは、出現頻度、調節性T細胞の多数の存在などで、大きな差異がみられた。一方、非アレルギー性ではあっても喘息に合併する副鼻腔炎では、Th2細胞の優位な浸潤がみられ、I型アレルギーとは異なった非アトピー喘息に共通した、病因、病態が考えられた。上気道、下気道との関連する疾患については、共通の病因の存在を明らかにしていくことで病態の解明や治療に結びつくことが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Okamoto Y., Sakurai D., Horiguchi S.. Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clinical and Experimental Allergy Reviews*.4: 9-14, 2004.
2. Horiguchi S., Okamoto Y., Chazono H., Sakurai D.. Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells patients with perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 94: 286-291, 2005.
3. Okamoto Y., Matsuzaki Z., Matsuoka T., Horiguchi S. Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clinical and Experimental Allergy*. 35: 679-684, 2005.
4. Harada M, Magahara-Koyanagi K, Watarai H, Nagata Y, Ishi Y, Kojo S, Horiguchi S, Okamoto Y, Nakayama T, Suzuki N, Yeh W, Kitamura H, Ohara O,



Seino K, Taniguchi M. IL-21 induced B  $\epsilon$  cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses. J Exp Med. 203: 2929-2937, 2007.

5. 留守卓也, 堀口茂俊. 上気道感染からみた下気道のアレルギーについて. Topics in Atopy 4: 9-13, 2005

6. 國井直樹, 留守卓也. 上気道感染とアレルギー性鼻炎. 医学のあゆみ 216: 401-405, 2006.

## 2. 学会発表

1. 岡本美孝: 教育講演「鼻アレルギー研究の最近の進歩」第 52 回日本アレルギー学会 (平成 16 年 11 月)

2. 堀口茂俊: 教育講演「Th1/Th2 バランスからみた鼻アレルギー」第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (平成 16 年 6 月)

3. 堀口茂俊: 「鼻アレルギー病態形成因子と治療戦略」第 43 回日本鼻科学会総会基礎問題シンポ

## ジウム

4. 留守卓也, 堀口茂俊, 工藤典代, 岡本美孝. : 扁桃摘出が気道アレルギーに及ぼす影響について. 第 18 回日本口腔・咽頭学会 (平成 17 年 9 月, 旭川)

5. 山本隆三朗, 堀口茂俊, 岡本美孝. : 好酸球性副鼻腔炎との病態—one airway, one disease の新しい切り口として. 日本鼻科学会総会臨床問題懇話会 (平成 17 年 9 月, 四日市)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

### ヒト鼻粘膜中CD4 T細胞中の Th1/Th2細胞の占める割合 (n=

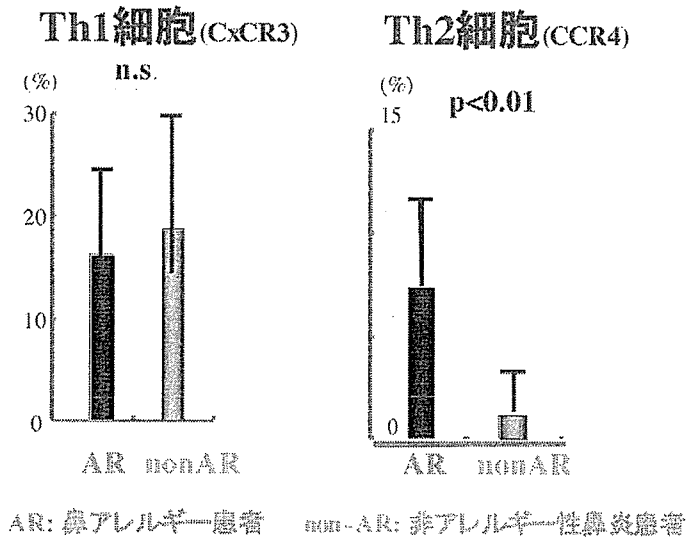


図2

### 末梢血CD4陽性T細胞中の Th1/Th2細胞の占める割合 (n=

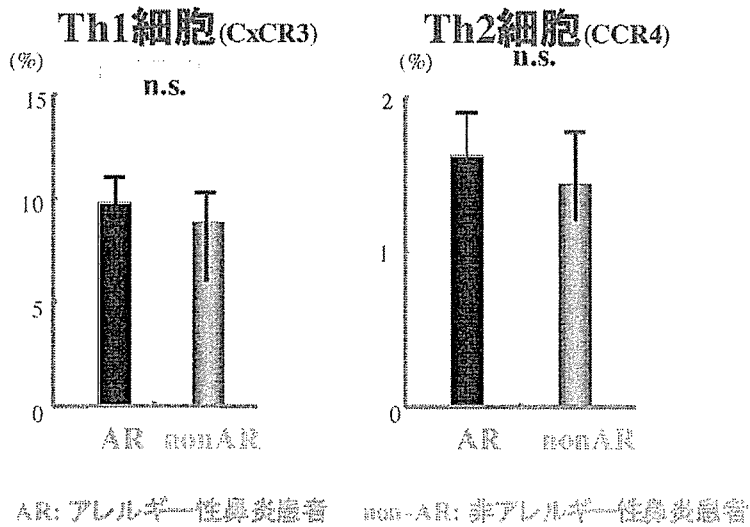
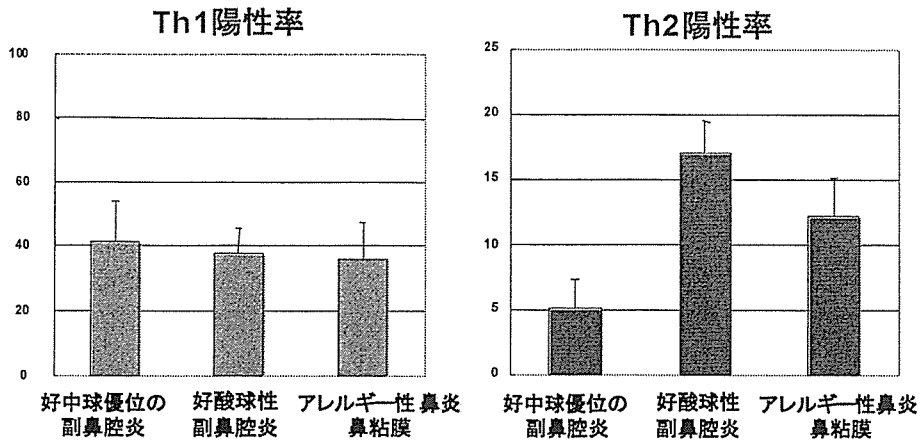
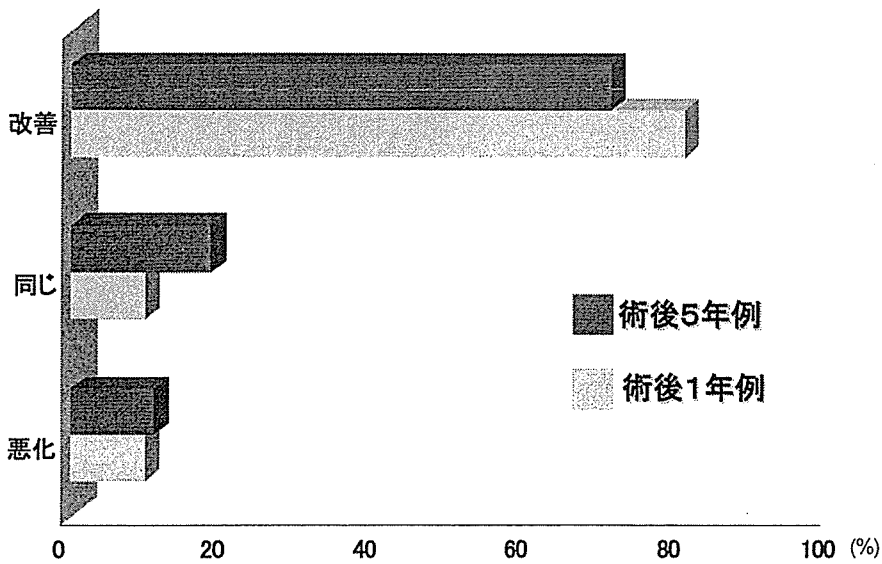


図3 組織内浸潤CD4+T細胞のTh1、Th2 <フローサイトメトリー>



→ Th2細胞が好酸球性副鼻腔炎組織に有意に多い  
 Th1細胞に差はない

図4 喘息症状の術後変化



### 3次元CTを用いたヒト気道解析の研究

分担研究者 田村 弦 東北大学病院感染症・呼吸器内科助教授

**研究要旨：**近年開発されたマルチスライスX線CT装置を用いて、局所気道と気道全体の画像解析を実施した。局所気道を連続的に評価することは可能で、内径ほぼ1mmまで観察可能である。健常者の気道は第10次分岐付近で内径1mmになっていたが、重症喘息の気道は中枢より徐々に狭くなり、第4次ないし第5次分岐付近で内径1mmとなっていた。また、喘息患者のサルブタモール吸入前後で同一気道を比較すると、吸入後は著明に可視範囲の全ての気道が拡張していた。気道全体の解析では、CT画像から気道の分岐構造形態を解析し、各気道の体積や直径などの形態情報を自動的に計測するアルゴリズムを開発し、58歳健常人の気道について解析を行った。その結果、気管から平均直径1.7mmの第14世代の気道まで連続する合計366本の気道を抽出することができた。形態計測により得られた気道直径と解剖学的に測定された値と比較したところ、第7世代まではほぼ一致した結果となった。本アルゴリズムによって、CT画像の限界値までは気道追跡が可能であることが示された。以上により、マルチスライスCT画像から気道全体を連続的かつ自動的に評価する方法を確立できた。

#### A. 研究目的

Weibelが名著”Morphometry of the Human Lung”の中で健常者数名の剖検肺を用いて、ヒトの気道構造に関する詳細を報告<sup>1)</sup>したのが1963年であり、それ以降ヒト気道構造に関する研究には大きな進展が見られない。その後40年近くは主に呼吸機能検査で気道系の評価が行われてきたが、本検査の特性上、個々の気道を解析することは不可能であり、これもまた近年新知見は見られない。近年computed tomography(CT)が開発され、当初はhigh resolution CTによる非侵襲的な気道構造の評価も試みられたが、単軸方向のスキャンから得られる気道のCross-Sectionを離散的にサンプリングし、不連続的な評価を行っているのみであった。しかし最近CTの分解能が向上すると共に、X線検出器のチャンネルを多数併用することで、肺気道全体を短い息止め時間で撮像することが可能となり、気道を3次的に評価することが可能になった。現段階では、1本の気道のみならば内径1mm程度まで解析することが可能である。

そこで私どもはマルチスライス3次元CT撮影を用いて、ヒト気道構造の研究を行って来たが、この3年間の成果について報告する。

#### B. 方法及びC. 結果

##### 1) 局所気道の評価

吸入ステロイド薬の定期吸入以外は、時々サルブタモールの頓用吸入のみで管理されている37

歳の気管支喘息患者を対象にサルブタモール吸入前と吸入30分後にマルチスライスCT撮影を実施した。その時のフローボリューム曲線を図1に示したが、呼吸機能検査では一秒量で490mlの気道可逆性が存在した。

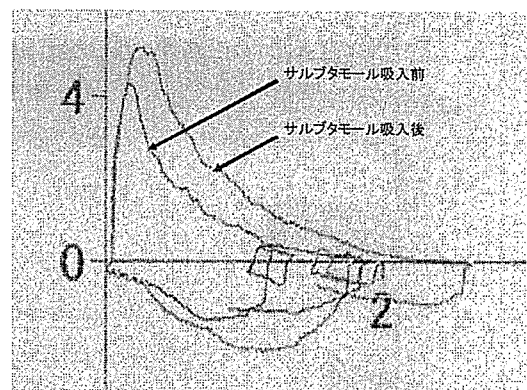


図1. サルブタモール吸入による気道可逆性  
(37歳. 女性)

CT撮影と再構成法であるが、4列マルチスライスCT(東芝メディカルシステムズ製 Aquilion4)にて右上葉入口部と右上葉前方区域(rB3)を含む体軸約3.5cmの範囲をスライス厚0.5mmでヘリカル撮影し、関心領域(ROI)102.5mm・再構成間隔0.2mmで再構成することにより、0.2mm等方体積データ(isometric voxel data set)を得た。次に医用3次元画像解析装置(ザイオソフト製

M900Quadra) を用いて rB3 入口部から rB3b へ向かう直線に直角な面で、ピッチ 0.2mm の多断面再構成 (MPR) を実施し連続 Cross Section 画像を得た。

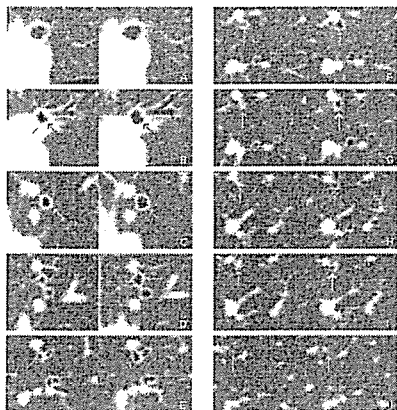


図2. 右の r B 3 b の CT 画像.  
サルブタモール吸入前 (左図) と後 (右図)

図2は右のB3b気管支のサルブタモール吸入の前(左図)と吸入30分後(右図)のCT画像:ビデオ映像<sup>2)</sup>を示したものである。この患者のサルブタモール吸入前後での内径を比較すると、吸入後は可視範囲の全ての気道が著明に拡張したが、それでも第8次分岐付近で内径が1mm程度となっており、健常者の気道より狭いことが明らかである。また、サルブタモール吸入は可視範囲の全ての気道を拡張することが明らかになった。

## 2) 気道全体の評価

前述のように局所の気道を解析する場合には、現状の方法でもいわゆる2mm以下の末梢気道を解析することは可能であるが、大変な時間と労力を必要とする。したがって、複雑な分岐構造を有する気道構造全体を解析するためには、マルチスライスCTから得られる多量のデータを自動的に解析する方法を開発することが必要となる。

64チャンネルのマルチスライスCTを用いた本研究の現状に関して、58歳健常者の気道解析を例として解説する。

### ①CT撮影

CT撮影には東芝メディカルシステムズ製Aquilion64を用いた。この装置はX線検出器を64チャンネル搭載し、高速に肺全体を撮影できる。撮影時には、心臓の動きによるノイズを軽減するため心電図に計測を同期させた。得られたCT画像のサイズは256mm×256mm(ピクセルサイズ

0.5mm)、スライス間隔は0.5mmであった。よってCT画像を積層することにより3次元構築した場合、1ボクセルは一辺0.5mmの立方体となる。

今回の計測では肺全体を含むように首付近から腹部上部付近まで横断面を513枚撮影した。首付近のCT画像を最上層、腹部付近のCT画像を最下層となるようにCT画像を体軸に沿って積層し、最上層のCT画像の左上を原点とし、最上層のCT画像(首付近)を $z=0$ 、最下層のCT画像(腹部付近)を $z=512$ とする体軸下向きの $z$ 軸を有する右手座標系 $(x, y, z)$ を定義した。

### ②気道追跡

CT画像は組織のX線吸収量に相当するHounsfield Unit (Hu) 値に比例したグレイスケール輝度値を有する画素で構成される。気道内腔は周囲がHu値の高い画素(気道壁)に囲まれたHu値の低い(空気)領域で表される。このことを利用して気道の追跡を行う際には、ある領域内で限界画素値(閾値 $T$ )未達の領域を選択し、この閾値 $T$ を変化させながら領域を決定するRegion Growing法を用いた。

図3に気道追跡のフローチャートを示す。はじめに、 $z=0$ のスライス画像において気管と考えられる領域を目視で判断する。次のスライス画像の気道領域を抽出するために、この画像における気道の数( $I_{max}$ )を数えておき、これから抽出を行うスライス画像における気道と考えられる領域数を決定する( $z=0$ の場合 $I_{max}=1$ である)。前回抽出を行った画像での個々の気道領域を区別するため識別番号 $I$ を導入する。各 $I$ の気道領域をこれから抽出を行う画像に投影写像し、それぞれの領域内の画素値の平均値 $T_{AVE,I}$ を求め、 $T_{AVE,I}$ 未達の画素値を有する領域を $R_{O,I}$ とする。分岐があった場合、 $R_{O,I}$ を決定する定義に従うと $R_{O,I}$ は分岐数に相当するだけ存在する。各 $I$ に対して初期閾値 $T$ を $T_{AVE,I}-\tau$ とし、そこから $T$ を増加させながら $R_{O,I}$ に連結する画素の輝度値を判断して領域を増加させる。そして、ある閾値 $T$ で気道領域の面積 $A_{T,I}$ が $A_{T,I} > \alpha A_{T-1,I}$ または $A_{2,I} > \beta A_{2-1,I}$ となったとき、すなわち今回の閾値での面積が前の閾値での面積よりも $\alpha$ 倍大きくなったとき、または現在抽出を行っている画像での気道の面積が前の画像での同一気道の面積よりも $\beta$ 倍大きくなったとき領域爆発と判断し、そのときの閾値から $g$ 引いた値 $T-\gamma$ をその気道に対する最終的な閾値として領域 $R_{T-\gamma,I}$ を決

定する.  $z=1$  以降は, 上記の手順を繰り返して行っていくことにより, 1つ前の画像における気道データを用いて次の画像の気道抽出を行っていく. 最下層(腹部)の CT 画像に到達したならば, 逆向きに  $z+1$  の気道データを基点にして, 引き続き  $z$  の減少する方向への気道抽出を最上層(首)の CT 画像まで行う. これを数回,  $z$  の上下方向に反復することによって末梢の気道まで抽出した. 最後に各段面で決定した気道領域を積層することによって, ボクセルより構成される3次元気道モデルを作成した.

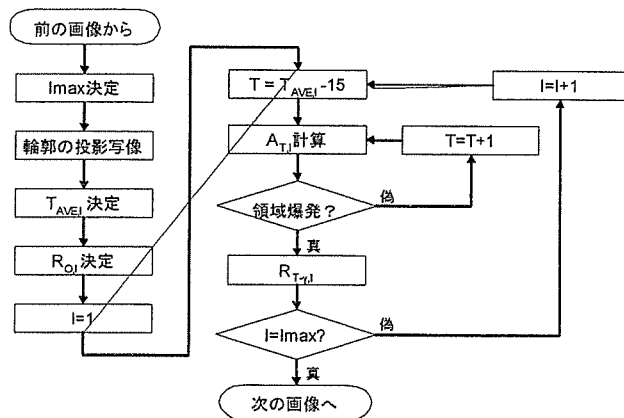


図3. 気道追跡フローチャート

### ③細線化

細線化は気道モデルのボクセルの面同士接触による連結が保たれるように, 気道モデルの外周のボクセルから削除していく方法によって行った. 細線化アルゴリズムのフローチャートを図4に示す.

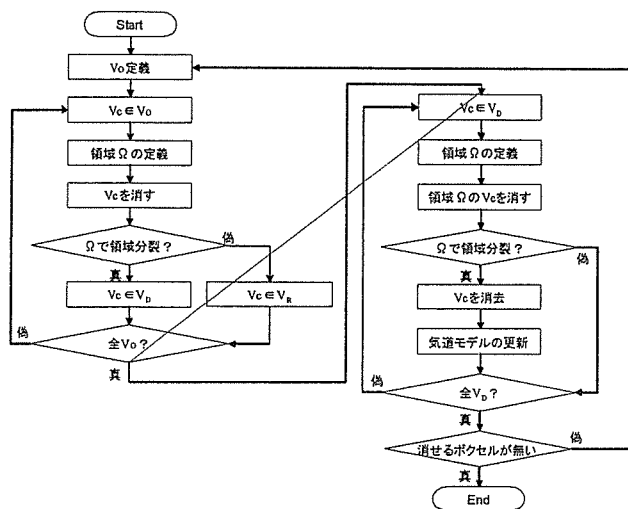


図4. 細線化フローチャート

はじめに気道追跡より得られた3次元気道モデルの最表面のボクセル集合  $V_0$  を特定する. そし

て  $V_c \in V_0$  に関して  $V_c$  を中心とする  $n \times n \times n$  ボクセルの領域  $\Omega$  を考える. この領域  $\Omega$  においてボクセル  $V_c$  を消した時,  $\Omega$  内で気道を構成しているボクセル群が複数の領域に分断される場合,  $V_c$  は気道モデルの連結に必要なボクセルとして細線ボクセル集合  $VR$  に決定する. 逆に分断されなければ  $V_c$  をボクセル集合  $VD$  にする. この工程を集合  $V_0$  内の全てのボクセルに対して行う.

次に集合  $VD$  について, 先ほどと同様に  $V_c \in VD$  に関して  $V_c$  を中心とする  $n \times n \times n$  ボクセルの領域  $\Omega$  を定義する. 領域  $\Omega$  においてボクセル  $V_c$  を消したとしても, 領域が分断されなければボクセル  $V_c$  を気道モデルから削除し気道モデルの更新を行う. この工程を集合  $VD$  内全てのボクセルに対して行う.

上記2つの工程の違いは, はじめの  $V_0$  から  $VD$  を決定する工程では細線ボクセルを特定するのみで不要なボクセルを消さないのに対し, 次の工程では不要なボクセルを消去し気道モデルの更新を行うところにある.

この手順を最表面ボクセルが新たに定義できなくなり, かつ削除できるボクセルがなくなるまで繰り返していくことにより細線化を行った.

### ④気道モデルへの世代番号の付加

細線化モデルに個々の枝を特定するための枝番号を付加する. 図3に示すように基準を気管の枝番号 101 として, 分岐があるごとに各枝に番号を昇順に付加していく. また分岐ボクセルは枝番号 10000 とする. 上流の親枝と下流の娘枝を定義した場合, 親枝の番号は分岐ボクセルを挟んで娘枝の番号より必ず小さくなる. この情報を元に気管の世代番号を第0世代として各枝に世代番号を付加していく.

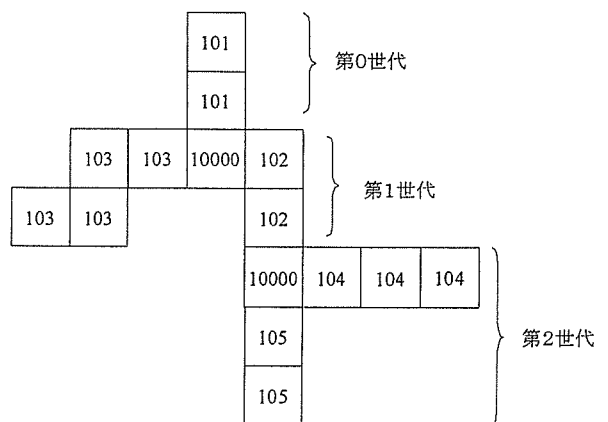


図5. 枝番号と世代番号

### ⑤形態計測

気道直径は世代分けを行った気道モデルから気道を円柱近似して求めた。各枝の体積  $V$  は枝を構成するボクセル数から、距離  $L$  は枝の両端の直線距離から求め、直径  $D$  を円柱の体積の式より算出した。

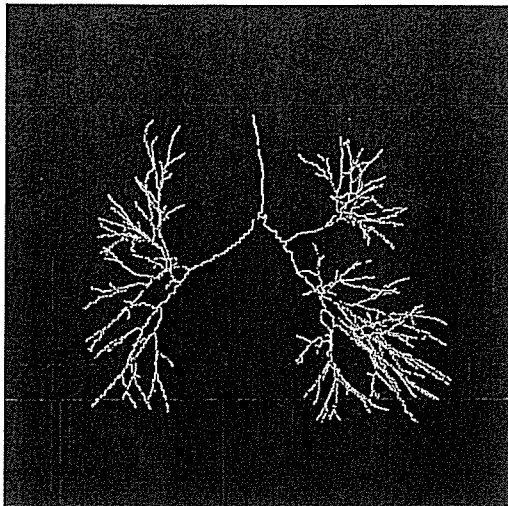


図 6. 細線化気道モデル

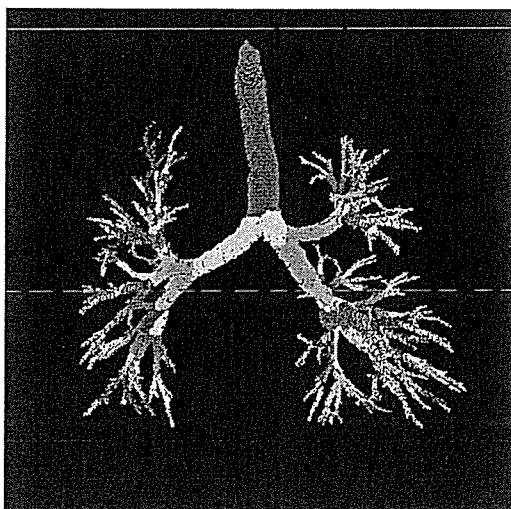


図 7. 世代番号付気道モデル

以上の結果、得られた細線化モデルを図 6 に、また世代分けを行った気道モデルを図 7 に示す。CT 画像内の目視で判断できる全ての気道を抽出することはできなかったが、図 7 より本アルゴリズムによって肺の解剖学的形態が気管から第 14 世代の気道まで全体的に抽出できていることがわかる。この被験者の形態計測により得られた気道直径と Weibel らの研究によって解剖学的に測定された気道直径を世代ごとに平均し、それぞれ第 0 世代の直径を基準に正規化した結果を図 8 に示す。第 7 世代までの平均気道直径は Weibel らの結果とほぼ一致したが、第 8 世代以降の気道直径に

関しては本研究での結果が常に大きい値を示した。本研究で使用した CT の空間解像度が 0.5mm であることから、直径 0.5mm 以下の気道を解像することは困難である。このことが第 8 世代以降の直径が Weibel らの結果よりも常に大きくなったことの原因であるかもしれないが、生体肺と剖検肺の違いの可能性も否定できず、これからの研究課題と考えられる。

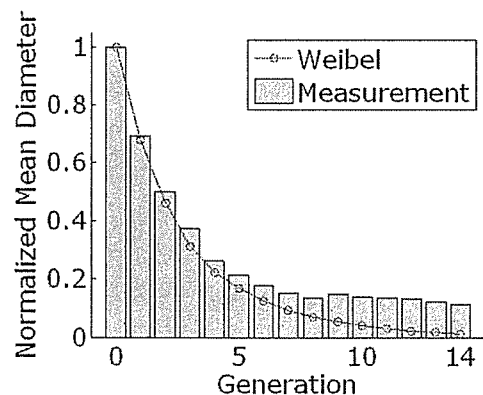


図 8. 計測結果と Weibel との比較

### D. 結論

本研究により、マルチスライス CT 画像から局所気道ならば内径 1mm まで連続的に評価できること、そして気道全体ならば連続的かつ自動的に平均内径 1.7mm の第 14 世代の気道までほぼ評価可能な方法を確立できた。今後は、数値流体力学解析を用いることで抽出した肺気道モデル内の気流状態について検討し、肺気道形状と呼吸機能、更には喘鳴の発生との関係について分析を進める予定である。

### E. 参考文献

1. Weibel et al., (1963) Morphometry of the Human Lung, Academic Press Inc., New York, p.139

### F. 研究発表

1. 論文発表

G. Tamura, Y. Suda. Airway Dilatation after Inhalation of short-acting  $\beta$ -agonist. N Engl J Med, 2005; 352(15): e14.

2. 学会発表

1. 須田祐司, 田村 弦. 3次元CTを用いた連続横断面法による気道解析法, 第14回 Airway Club in Sendai 研究会 (仙台) 平

成17年9月.

2. 三木貴仁, 和田成生, 中村 匡徳, 坪田健一, 山口隆美, 須田祐司, 田村弦. マルチスライスCT 画像に基づく3次元気道追跡と形態計測. 第34回可視化情報シンポジウム(東京), 平成18年7月.
3. Takahito Miki, Shigeo Wada, Masanori Nakamura, Ken-ichi Tsubota, Takami Yamaguchi, Yuji Suda, Gen Tamura, "Computer-aided Segmentation and Quantification of the Human Airway Tree on the Basis of Multi CT" 5<sup>th</sup> World Congress of Biomechanics (Munich, Germany), 2006.7.
4. 三木貴仁, 中村匡徳, 須田祐司, 田村弦, 今井陽介, 石川拓司, 山口隆美, 和田成生. 64チャンネルマルチスライスCT を用いた肺気道形態の計測. Airway Club in Sendai (仙台), 平成18年9月.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし.

##### 2. 実用新案登録

なし.

##### 3. その他

なし.



# アレルギー性気道炎症の成立機序及び制御機構の解明

分担研究者 岩本逸夫

国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター センター長

研究協力者 中島裕史、高取宏昌、藤原道雄、玉地智宏、渡邊紀彦、廣瀬晃一、加々美新一郎、  
須藤明、鈴木浩太郎

(千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科)

## 研究要旨

気管支喘息の気道過敏性の病態解明と早期診断法、治療法の確立には、アレルギー性気道炎症の制御機構の分子レベルでの解明が必須である。本研究では、アレルギー性気道炎症における Stat5a、T-bet、及び IL-25 の役割を明らかにすることを研究目的とした。

1) Stat5a/Stat6 ダブル欠損 T 細胞では、Stat6 欠損 T 細胞よりも強い Th2 細胞分化障害を示し、Th2 細胞分化は殆ど認められなかった。Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスにおける抗原誘発気道好酸球及びリンパ球浸潤は、Stat6 欠損マウスよりも著明に減弱していた。Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞では、野生型 CD4 陽性 T 細胞に比して IL-12 刺激による Stat4 リン酸化及び Th1 細胞分化が亢進していた。さらに、Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞では、SOCS3 の発現が低下していた。そして、持続活性型 Stat5a は SOCS3 promoter を活性化した。Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞に SOCS3 を発現させると Th1 細胞分化が抑制され Th2 細胞分化は増強された。本研究により、Stat5a は Stat6 非依存的に Th2 細胞分化を誘導し、アレルギー性気道炎症を増強することが明らかにされた。そのメカニズムとして Stat5a は、SOCS3 の発現を誘導し、IL-12-Stat4 シグナルを抑制することにより Th1 細胞分化を抑制する。これらの結果は、Stat5a シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。

2) T-bet 欠損マウスでは、抗原誘発好酸球性気道炎症及び好中球性気道炎症が野生型マウスに比して増強していた。T-bet 欠損マウスにおける抗原誘発好酸球性気道炎症の増強には Th2 細胞の分化亢進が、一方、好中球性気道炎症の増強には Th17 細胞の分化亢進が関与していた。以上の研究結果は、T-bet は、Th2 細胞及び Th17 細胞の分化を抑制することにより、好酸球性及び好中球性の気道炎症の発症を抑制していることを示唆している。好中球性気道炎症は、重症喘息の病態として重要であり、本研究成果は重症喘息の治療戦略に貢献できると考えられる。

3) 新たな Th2 サイトカイン IL-25 (IL-17E) はアレルギー性気道炎症の局所で産生され、アレルギー性炎症の増強に関与していること、そして IL-25 によるアレルギー性炎症の増強には、これまで IL-25 応答には必須でないと言われていた CD4 陽性 T 細胞が必須であることを明らかにした。今後、IL-25 に反応する非 T 非 B 細胞の同定とともに、CD4 陽性 T 細胞が IL-25 依存的アレルギー性炎症に関与するメカニズムを解明し、アレルギー性疾患治療のターゲットとしての IL-25 の可能性を明らかにする。

## A. 研究目的

気管支喘息は慢性のアレルギー性気道炎症を病態とし、その結果気道過敏性の亢進と気道閉塞が惹起される。アレルギー性気道炎症は、Th2 細胞の選択的活性化により惹起され、Th2 細胞と好酸球を主体とする炎症細胞浸潤、粘液細胞の増加、気道浮腫、さらには気道リモデリングにより特徴づけられる。したがって、気管支喘息の気道過敏性の病態解析とそれに基づく効果的

かつ根本的な治療法の確立には、アレルギー性気道炎症の成立機序及びその制御機構の分子レベルでの解明が必須である。

これまで Th2 細胞の分化とアレルギー性気道炎症の惹起には Stat6 が重要な役割を演じていることが知られている。最近我々は、IL-2、IL-5、IL-7 をはじめ多くのサイトカインにより活性化される Stat5a がアレルギー性気道炎症の惹起に必須であることを明らかにした (Blood 2001)。

した好酸球性気道炎症が自然発症すること、喘息患者の気道浸潤 T 細胞では、非喘息患者の T 細胞より T-bet の発現が低下していることも報告された。

さらに 近年、新たな Th2 細胞性サイトカインとして IL-17 ファミリーに属する IL-25 が単離された。IL-25 は、未だ同定されていない非 T 非 B 細胞に作用し、IL-4, IL-5, IL-13 など Th2 サイトカインの産生を誘導する非常にユニークなサイトカインである。

したがって、本研究では、Stat5a、T-bet、及び IL-25 によるアレルギー性気道炎症の制御機構を明らかにすることを研究目的とした。

## B. 方法

1) Stat5a による Stat6 非依存性 Th2 細胞分化機構の解析

a) 野生型マウス、Stat5a 欠損マウス、Stat6 欠損マウス、及び Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスを作製し、脾臓 T 細胞の増殖能、脾臓 T 細胞を抗 CD3 抗体と外因性サイトカインで刺激した際の T 細胞分化、サイトカイン産生を ELISA 法及び細胞内サイトカイン染色法を用いて解析した。b) Stat6 欠損 T 細胞にレトロウイルスを用いて持続活性型 Stat5a を発現させた際の T 細胞分化に対する影響を解析した。c) Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスにおけるアレルギー性気道炎症を他の 3 群のそれと比較検討した。

2) Stat5a による Th1 細胞分化抑制機構の解析

a) 野生型及び Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞における IL-12 依存性 Th1 細胞分化、IL-12 刺激による Stat4 のリン酸化、及び IL-12/Stat4 シグナルの抑制分子である SOCS3 の発現を比較検討した。b) SOCS3 promoter に対する持続活性型 Stat5a 及び持続活性型 Stat6 発現の効果を検討した。c) Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞の Th1/Th2 分化に対する SOCS3 発現の効果を検討した。

3) 抗原特異的アレルギー性気道炎症における T-bet の役割の解明

喘息様病変を自然発症しない BALB/c 背景の T-bet 欠損マウス及び野生型マウスを卵白アルブミン(OVA)にて腹腔内感作した。感作マウスに OVA を吸入投与し、肺胞洗浄液(BALF)中への炎症細胞浸潤及びサイトカイン産生を評価した。

さらに Stat6 の役割を T-bet/Stat6 ダブル欠損マウスを用い解析した。

4) 抗原特異的ヘルパー T 細胞分化における T-bet の役割の解明

OVA 特異的 TCR トランスジェニック (DO11.10+)マウス及び DO11.10+ T-bet 欠損マウスの脾細胞を Th0, Th1(IL-12), Th2 (IL-4+ anti-IFN-g)の各条件下で抗原ペプチドで刺激し、CD4 陽性 T 細胞における IL-4、IFN-g、IL-17 の産生を細胞内サイトカイン染色法にて評価した。

5) アレルギー性気道炎症における IL-17 の役割の解明

DO11.10+ T-bet 欠損マウスの脾臓から純化した CD4 陽性 T 細胞を T-bet/Rag-2 ダブル欠損マウスに細胞移入した。マウスを OVA にて腹腔内感作し、抗 IL-17 抗体、或はコントロール抗体の投与下に、マウスに OVA を吸入投与し、アレルギー性気道炎症を評価した。

6) マウス喘息モデルにおける IL-25 の役割の解明

a) アレルギー性気道炎症における IL-25 の発現。卵白アルブミン(OVA)で腹腔内感作した野生型マウスに OVA を吸入投与し、気道における IL-25 mRNA の発現を RT-PCR 及び real-time PCR 法にて経時的に検討した。

b)アレルギー性気道炎症に対する IL-25 中和の効果。IL-25 レセプター(IL-25R)の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域との融合蛋白(可溶性 IL-25R(sIL-25R))を作製し、IL-25 反応性 BAF/3 細胞を用いて IL-25 に対する中和活性を評価した。sIL-25R をマウス喘息モデルの実験系に投与し、アレルギー性気道炎症に対する抑制効果を検討した。

7) 肺特異的 IL-25 発現マウスの作製と解析

rat CC10 promoter の制御下で肺特異的に IL-25 を発現するトランスジェニックマウス (CC10 IL-25 マウス)を作製し、以下の解析を行った。a) OVA で腹腔内感作した CC10 IL-25 マウス及び野生型マウスに OVA を吸入投与し、気道の好酸球及び CD4 陽性 T 細胞浸潤、サイトカイン産生や胚細胞分化を検討した。

b) OVA で腹腔内感作した CC10 IL-25 マウス及び野生型マウスに抗 CD4 抗体を投与し CD4 陽性 T 細胞を除去した。抗 CD4 抗体投与 1 日後に

OVA を吸入投与し、その48時間後に好酸球の気道への浸潤を評価した。

c) CC10 IL-25 マウスと Stat6 欠損マウスを交配し、Stat6 欠損 CC10 IL-25 マウスを作製した。OVA で感作した CC10 IL-25 マウス及び Stat6 欠損 CC10 IL-25 マウスに OVA を吸入投与し、その48時間後に好酸球の気道への浸潤を評価した。

## C. 結果及びD.考察

### 1) Stat6 非依存性 Th2 細胞分化における Stat5a の役割

Stat6 欠損 T 細胞では Th2 細胞分化が強く障害されたが、依然野生型 T 細胞の 25-30%認められた。Stat5a/Stat6 ダブル欠損 T 細胞では、Stat6 欠損 T 細胞よりも強い Th2 細胞分化障害を示し、Th2 細胞分化は殆ど認められなかった。T 細胞増殖能については、各マウス間で有意な差が認められなかった。持続活性型 Stat5a を Stat6 欠損 T 細胞に過剰発現させても Th2 細胞分化は回復しなかった。Stat5a/Stat6 ダブル欠損マウスにおける抗原誘発気道好酸球及びリンパ球浸潤は、Stat6 欠損マウスよりも著明に減弱していた。しかし杯細胞の増加は、両者とも殆ど認められなかった。

### 2) Stat5a による SOCS3 発現誘導を介した Th1 細胞分化抑制機構

Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞では Th1 細胞分化が亢進しており、抗 IFN-g 抗体により Th2 細胞分化が誘導された。Stat5a<sup>-/-</sup> CD4 陽性 T 細胞では、野生型 CD4 陽性 T 細胞に比して IL-12 刺激による Stat4 リン酸化及び Th1 細胞分化が亢進していた。さらに、Stat5a<sup>-/-</sup>CD4 陽性 T 細胞では、IL-12 による Stat4 リン酸化を抑制する SOCS3 の発現が低下していた。そして、持続活性型 Stat5a は SOCS3 promoter を活性化した。クロマチン免疫沈降法により、Stat5a が CD4 陽性 T 細胞の SOCS3 promoter に結合することが確認された。Stat5a<sup>-/-</sup>CD4 陽性 T 細胞に SOCS3 を発現させると Th1 細胞分化が抑制され Th2 細胞分化は増強された。

### 3) 抗原特異的アレルギー性気道炎症における T-bet の役割

感作 T-bet 欠損マウスの抗原吸入によるアレルギー性気道炎症においては、BALF 中の好酸球と好中球の浸潤が有意に増強していた。T-bet 欠

損マウスでは、BALF 中の IL-4, IL-5, IL-13 の産生も亢進していた。これらの結果より、T-bet は、抗原特異的な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示唆された。

### 4) 抗原特異的ヘルパーT細胞分化における T-bet の役割

DO11.10+マウス及び DO11.10+ T-bet 欠損マウスの CD4 陽性 T 細胞を抗原ペプチドで刺激し Th1 細胞/Th2 細胞分化を検討した。外因性サイトカインのない Th0 条件下で抗原刺激すると、T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞では、T-bet 野生型 CD4 陽性 T 細胞に比して、Th1 細胞の分化が低下し、一方 Th2 細胞の分化は亢進していた。IL-12 を加えた Th1 条件下では、野生型 CD4 陽性 T 細胞では、Th1 細胞の著明な増加が認められたが、T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞では Th1 細胞の増加は認められなかった。一方、IL-4 と抗 IFN-g 抗体の存在下に Th2 細胞の分化を誘導する条件下では、T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞でも野生型 CD4 陽性 T 細胞でも同程度に Th2 細胞の分化が誘導された。これらの結果より、T-bet は、外因性サイトカインのない状況では Th2 サイトカインの産生抑制にも重要な役割を果たしていることが示唆された。

### 5) 好中球性気道炎症における IL-17 の役割

興味深い事に T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞を移入したマウスでは、BALF 中の IL-17 の産生が増加していた。そこで次に、T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞を移入したマウスで認められた好中球性気道炎症の増強に IL-17 が関与しているか否かを検討した。DO11.10+ T-bet 欠損 CD4 陽性 T 細胞を T-bet/Rag-2 ダブル欠損マウスに移入する上記実験系に、抗原吸入前に、抗 IL-17 抗体を投与し、その効果を検討した。その結果、抗 IL-17 抗体の投与は、好中球性気道炎症の増強を有意に抑制したが、好酸球性気道炎症は抑制しなかった。以上の結果より、T-bet は IL-17 依存的な好中球性気道炎症を抑制していることが明らかとなった。

### 6) Th17 細胞分化における T-bet の役割

抗原特異的な IL-17 産生性 CD4 陽性 T 細胞 (Th17 細胞) 分化における T-bet の役割を DO11.10+マウスの実験系を用いて検討した。DO11.10+マウス及び DO11.10+ T-bet 欠損マウス

のCD4陽性T細胞をTh0条件下及びTh1条件下で抗原ペプチドで刺激しTh17細胞分化を検討した。その結果、Th0条件下においても、Th1条件下においても、T-bet欠損CD4陽性T細胞では、Th17細胞の分化が亢進していた。以上の結果より、T-betはTh17細胞分化を抑制し、その結果、Th17細胞依存的な好中球性気道炎症を抑制している事が示唆された。

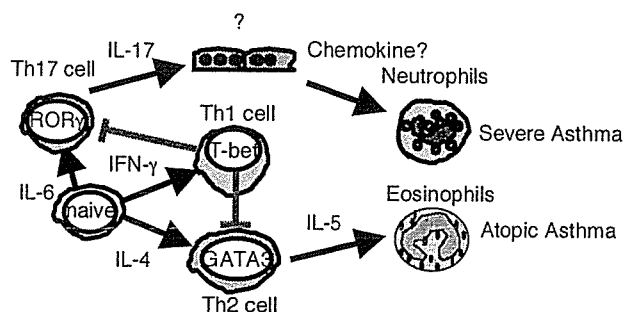


図 1. T-bet によるアレルギー性気道炎症の制御機構

T-bet は、Th2 細胞依存的な好酸球性気道炎症の抑制に加え、Th17 細胞依存的な好中球性気道炎症の抑制にも重要な役割を果たしている。

7) アレルギー性気道炎症における IL-25 の役割

a) 感作マウスの気道では抗原吸入 8 時間後をピークとする IL-25 mRNA の発現が認められた。

b) sIL-25R 投与により内在性に産生された IL-25 を中和すると、抗原吸入による好酸球と CD4 陽性 T 細胞の気道浸潤を有意に抑制された。

8) IL-25 によるアレルギー性気道炎症の増強機構

a) CC10 IL-25 マウスでは、肺特異的な IL-25 mRNA の発現が認められ、BALF を用いた ELISA 解析にて蛋白レベルでの発現も確認されたが、抗原非吸入の CC10 IL-25 マウスでは、気道炎症は認められなかった。b) 感作した CC10 IL-25 マウスに抗原を吸入投与すると気道への好酸球と CD4 陽性 T 細胞の浸潤及び Th2 サイトカインの産生が野生型マウスに比して強く認められた。c) CC10 IL-25 マウスでは、抗原吸入による気道胚細胞分化と TARC の産生が野生型マウスに比して強く認められた。d) 抗 CD4 抗体を前投与し CD4 陽性 T 細胞を除去すると、CC10 IL-25 マウスにおいても抗原吸入による気道好酸球浸潤が強く抑制された。e) CC10 IL-25 Stat6 欠損マウスでは、

Stat6 欠損マウスと同様に抗原吸入によるアレルギー性気道炎症がほとんど認められなかった。以上より、IL-25 は TARC をはじめとするケモカインの産生誘導を介して Th2 細胞の局所浸潤を誘導し、その結果アレルギー性気道炎症を増強する可能性が示唆される。

## E. 結論

本研究により、1) Stat5a は Stat6 非依存的に Th2 細胞分化を誘導し、アレルギー性気道炎症を増強することが明らかにされた。そのメカニズムとして Stat5a は、SOCS3 の発現を誘導し、IL-12-Stat4 シグナルを抑制することにより Th1 細胞分化を抑制する。これらの結果は、Stat5a シグナルの制御によるアレルギー性気道疾患治療の可能性を示唆する。2) T-bet は、Th2 細胞依存的な好酸球性気道炎症の抑制に加え、Th17 細胞依存的な好中球性気道炎症の抑制にも重要な役割を果たしていることを明らかにした。好中球性気道炎症は、重症喘息の病態として重要であり、本研究成果は重症喘息の治療法開発に結びつくことが期待される。3) IL-25 は、アレルギー性気道炎症の局所で産生され、その発現は、CD4 陽性 T 細胞依存的にアレルギー性気道炎症を増強していることを明らかにした。今後、IL-25 を標的としたアレルギー疾患の治療法の開発を視野に、アレルギー性炎症における IL-25 産生細胞及び IL-25 反応性細胞の同定を目指す。

## 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- $\alpha$ -induced gene expression in mast cells. **Int. Arch. Allergy Immunol.** 134:25-29, 2004.