

免疫療法におけるヒノキ花粉アレルゲンの必要性の検討

分担研究者 斎藤三郎 東京慈恵会医科大学助教授

研究要旨

健常人では、Cry j 1 と Cha o 1 に対する末梢血単核球（PBMC）の反応性は、ほとんど認められなかった。スギ花粉症患者では Cry j 1 と Cha o 1 に対する PBMC の反応性は優位に高値を示したが、Cry j 1 と Cha o 1 に対する反応性に相関は認められなかった。このことは、それぞれのアレルゲンに特異的 T 細胞が存在することを示唆する。主要な T 細胞エピトープ部位の相同性の解析から、相同性の高いエピトープ部位には T 細胞が交叉反応し、p 151-170 および P 312-330（相同性がそれぞれ 60%、68.4%）のエピトープ部位にはそれぞれ特異的な T 細胞が反応することが予想された。

A. 研究目的

スギ花粉症の症状は、スギ花粉飛散の時期ばかりでなくヒノキ花粉飛散の時期にも増悪することが知られている。ヒノキ花粉の飛散量は近年増加しており、スギ花粉と同じくらい飛散する地域も観察されている。現在行なわれている減感作療法は、スギ花粉のエキスをを用いた免疫療法であり、今後増加が予想されるヒノキ花粉症に対して十分かどうか検討することは重要である。これまでの研究から、スギ花粉の主要なアレルゲン Cry j 1 とヒノキ花粉アレルゲン Cha o 1 の相同性は、アミノ酸レベルで 80% であり、ヒノキ花粉飛散時期に症状が増悪するのはこのためと推測されている。しかしながら、ヒノキ花粉アレルゲン特異的 T 細胞の存在も動物モデルでは見出されており、スギ・ヒノキ花粉症患者において、ヒノキ花粉アレルゲンとスギ花粉アレルゲンに交差するあるいはそれぞれに特異的 T 細胞が存在するのか、T 細胞エピトープの観点から解析することは、現行の根本的な治療を評価する上でも意義があると思われる。

本研究では、スギ花粉アレルゲンエキスをを用いた免疫療法でスギ・ヒノキ花粉症に対して十分な効果が得られるかどうかを解析するとともに、スギとヒノキ花粉アレルゲンの T 細胞エピトープ部位を詳細に解析し、スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法に関してヒノキアレルゲンの必要性について検討する。ヒノキ特異的エピトープの重要性が確認されたなら、これまでのペプチド療法にこ

れを含めた新たなペプチド療法剤を作製する。

B. 研究方法

スギ・ヒノキ花粉症患者 61 名と健常人 53 名について末梢血単核球（PBMC）を用いて、Cry j 1 および Cha o 1 に対する増殖能を調べた。さらに、患者に共通する Cry j 1 の主要な T 細胞エピトープ部位を末梢血単核球の Cry j 1 の部分合成ペプチドに対する反応性から評価した。Cry j 1 で同定された主要エピトープ部位に相当する Cha o 1 のアミノ酸配列について比較検討した。

C. 研究結果

健常人では、Cry j 1 と Cha o 1 に対する PBMC の反応性は、Stimulation Index で 2 以下であった。患者では、Cry j 1 と Cha o 1 に対する患者 PBMC の反応性は優位に高値を示した（図 1）。このことは、ヒノキ花粉アレルゲンの Cha o 1 もスギ花粉アレルゲンの Cry j 1 と同様に発症に関与していることが示唆された。しかしながら、個々の患者の Cry j 1 と Cha o 1 に対する反応性に相関は認められなかった。この結果は、Cry j 1 特異的あるいは Cha o 1 特異的 T 細胞が存在することを示唆している（図 2）。主要な T 細胞エピトープ部位の相同性の解析から（図 3）、相同性の高いエピトープ部位には T 細胞が交叉反応し、p 151-170 および P 312-330（相同性がそれぞれ 60%、68.4%）のエピトープ部位にはそれぞれ特異的な T 細胞が反応することが予想される。

図1. 末梢血単核球の Cry j 1 および Cha o 1 に対する反応性

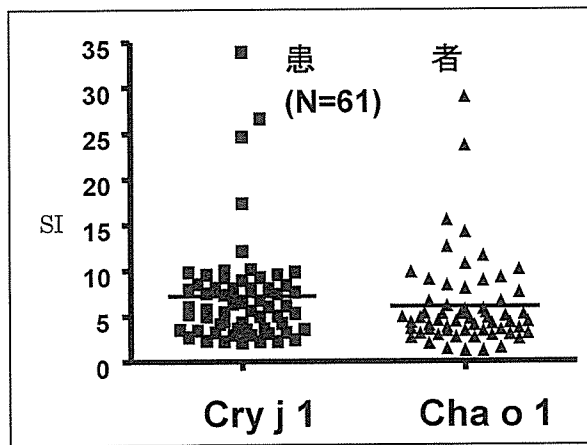
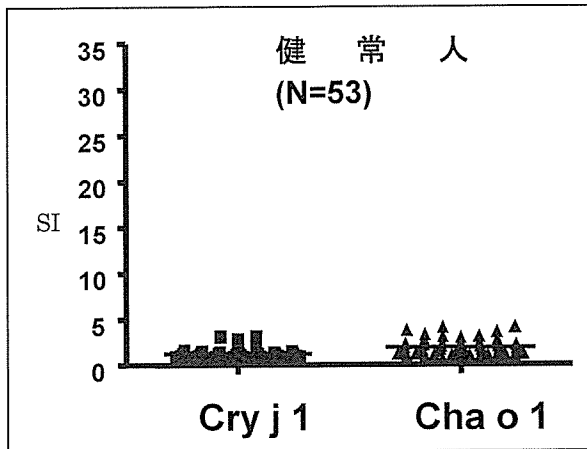


図2. Cry j 1 と Cha o 1 に対する反応性に相関は認められない

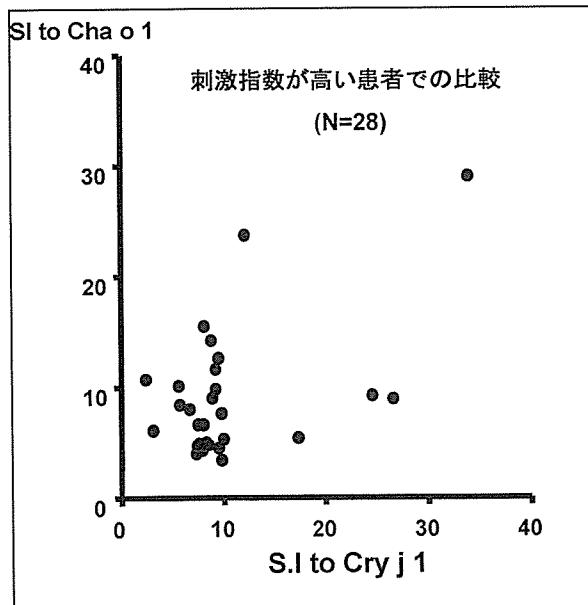


図3. T細胞エピトープ部位の相同性 (上段: Cry j 1、下段 Cha o 1)

pp61-80; Homology (80%)

```
GATRERSLWIIIFSKNLNKIL
**** * ***** * ****
GATRDRPLWIIIFSGNMNIKIL
```

pp91-110; Homology (80%)

```
TIDGRGAEVHIGNGGPCLFM
* ***** * ***** *
TFDGRGAQVYIGNGGPCVFI
```

pp151-170; Homology (60%)

```
DAITMRNVTDVWIDHNSLSD
** * * * ***** *
DALTLRTATNIWIDHNSFSN
```

pp161-180; Homology (85%)

```
VWIDHNSLSDSSDGLVDVTL
***** * *****
IWIDHNSFSNSSDGLVDVTL
```

pp212-224; Homology (100%)

```
KSMKVTVAFNQFGPNAGQRM
***** * *****
KSMKVTVAFNQFGPNCGQRM
```

pp235-247; Homology (92.3%)

```
PRARYGLIHVANNNYDPWSI
***** * ***** *
PRARYGLVHVANNNYDPWTI
```

pp312-330; Homology (68.4%)

```
SSGKNEGTTNIYNNNEAFKVE
**** * * * * * * *
SSGKYEGGNIYTKKEAFNVE
```

D. 考察

患者において、Cry j 1 と Cha o 1 に対する反応性に相関が認められないことは、Cry j 1 特異的あるいは Cha o 1 特異的 T 細胞クローンの存在が示唆される。T 細胞エピトープ部位の相同性の比較が

ら、2ヶ所に特異的T細胞クローンの存在が推測される。そこで、平成19年度の花粉飛散シーズンには、このペプチド部分に特異的T細胞がそれぞれ存在するのか、さらには減感作療法のアレルギイ花粉症に対する効果をT細胞の反応性の観点から評価することを予定している。

E. 結論

スギ花粉症患者末梢血単核球の反応性から、ヒノキ花粉アレルゲンのCha o 1もスギ花粉アレルゲンのCry j 1と同様に発症に関与していることが示唆された。T細胞エピトープの解析では、相同性の高い部位と低い部位が存在することから、ヒノキ花粉アレルゲン特異的免疫応答が存在するのかもしれない。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Kurosaka D, Yasueda J, Yoshida K, Yoneda A, Yasuda C, Kingetsu I, Toyokawa Y, Saito S, Yamada T. Abnormal telomerase activity and telomere length in T and B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006; 33: 1102-1107.

2) Suzuki H, Akiyama N, Ohashi T, Saito S, Eto Y. Human shugoshin mediates kinetochore-drive formation of kinetochore microtubules. *Cell cycles* 2006; 5:1094-1101.

3)Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Experimental Eye Research* 2007; 84: 569-576.

2. 学会発表

1) 斎藤 三郎. スギ花粉症の食べるワクチン (シンポジウム). 第56回日本アレルギー学会. 2006年11月.

2) 三好康介, 斎藤三郎ほか. ダニ抗原誘発マウス気道炎症における Th2 サイトカインの意義 (2). 第56回日本アレルギー学会. 2006年11月.

3) 佐藤哲夫, 斎藤 三郎ほか. 喘息およびアトピー性皮膚炎患者末梢血単核球の IL-31 産生能

と血清 IgE 値. 第56回日本アレルギー学会. 2006年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

特になし

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患・治療研究事業)
分担研究報告書

舌下減感作療法における臨床試験および作用機序の解析に関する研究

分担研究者 阪口雅弘 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 特任助教授
岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 教授
中山俊憲 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 教授
大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科 助教授
安枝 浩 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 室長
斎藤三郎 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所 助教授
研究協力者 堀口茂俊 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 講師
大川 徹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 助手
茶園英明 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部外科 助手
藤村孝志 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 産学官連携研究員

研究要旨 舌下減感作療法は、皮下注射型減感作療法に替わるより安全な根治療法として注目されているが、その治療効果および治療機序については明らかになっていない。本研究では 2 重盲検試験による舌下減感作療法の治療効果を評価すると共に、患者末梢血より精製した mRNA をもちいたマイクロアレイ解析により、舌下減感作療法の治療メカニズムおよび治療バイオマーカーの検索を目的とした。今回、マイクロアレイ解析の前段階として、マイクロアレイを行うのに必要な末梢血量を検討した結果、末梢血 50 ml 必要であることが判明した。

A. 研究目的

減感作療法はアレルギー疾患における唯一有効な根治療法であるが、アナフィラキシー等の重篤な副反応が生じる危険性があるために、一般には普及していない。

近年、副作用の少ない減感作療法として口腔内舌下にアレルゲンエキスを投与する舌下減感作療法が開発され、より安全な減感作療法として注目されている。本研究では舌下減感作抗原の投与量により、その臨床効果、副反応に違いが見られるか調べる。また、舌下減感作療法の治療メカニズム、

および治療効果を反映するバイオマーカーも明らかとなっていない。本研究ではマイクロアレイ解析によるバイオマーカーの探索も目的とする。

B. 研究方法

スギ花粉症患者 115 名を高濃度投与群(8000 JAU/月)、低濃度投与群(800 JAU/月)、偽薬群の 3 群に分け、鳥居社の減感作抗原エキスを投与し、2 年間の 2 重盲検試験を行い、スギ飛散期におけるスギ花粉症症状、薬投与量、QOL について各群を比較し、投

与抗原量の違いによる臨床効果ならびに副反応の違いを明らかとする。また、マイクロアレイ解析による治療メカニズムの解析およびバイオマーカーの探索のために、22名の少人数でのオープン試験を行う。オープン試験において高濃度投与群および無投与群より、PBMC分離および抗体価測定のため末梢血の採取を行う。PBMCよりRNAの抽出を行うと共に、抗原刺激により産生される各種サイトカインの定量を行い、血清中のスギ花粉特異 IgE, IgG4 抗体価を測定する。

C. 研究結果

現在高濃度投与群、低濃度群投与群の舌下ワクチン投与が終わり、舌下減感作抗原投与による副反応は認められていない。スギ花粉飛散期にスギ花粉症症状、薬投与量、QOLについて各群を比較し、投与抗原量の違いによる臨床効果、副反応の違いを評価する予定である。今回、マイクロアレイ解析に必要なRNAを得るために必要な患者末梢血量について検討した。その結果、50 mlの末梢血より平均 8.6×10^7 個のPBMCが採取できた。このPBMCから 3.0×10^7 細胞をスギ花粉アレルゲン Cry j 1 の存在下、または非存在下にて19時間培養し、CD4陽性T細胞に精製後、T細胞よりRNAを抽出した所、平均 8.9 μg のRNAが得られた(図1)。

D. 考察

高濃度投与群および低濃度投与群による臨床効果ならびに副反応の評価はスギ花粉飛散期後に評価を行う。また、患者末梢血 50 ml からのPBMC分離によりマイクロアレイ解析に必要十分なRNAが精製でき

ることが明らかとなった。オープン試験の患者におけるマイクロアレイ解析により明らかとなったバイオマーカー候補について、2重盲検試験の高濃度投与群患者からのPBMCからRNAを抽出し、Real-Time PCRによりその動態を調べることにより、そのマーカーの真偽を検討する。

E. 結論

患者のPBMCから十分なRNAが採取でき、マイクロアレイ解析が可能であることが判った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

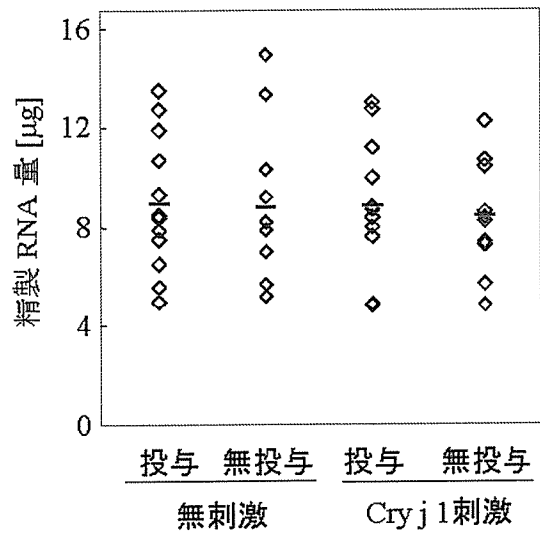
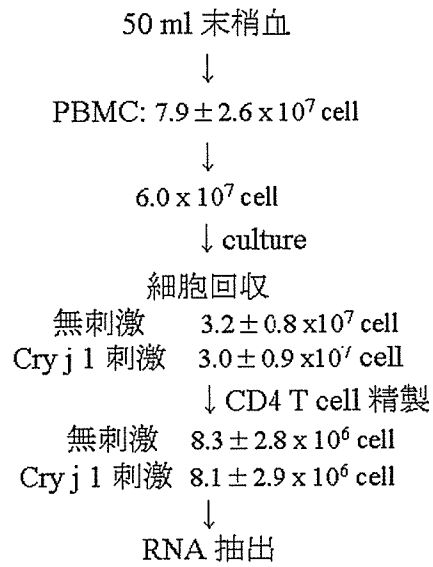
1. 論文発表

1. Harada, M., Magara-Koyanagi, K., Watarai, H., Nagata, Y., Ishii, Y., Kojo, S., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Nakayama, T., Suzuki, N., Yeh, W., Akira, S., Kitamura, H., Ohara, O., Seino, K., Taniguchi, M. IL-21-induced Be cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses. *J. Exp. Med.* 23:2929-2937, 2006.
2. Delaunay, J., Sasajima, H., Yokota, M., Okamoto, Y. Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems. *Ann Allergy Asthma Immunol in press.*
3. Motohashi S., Ishikawa, A., Ishikawa, E., Otuji, M., Iizaka, T., Hanaoka, H., Shimizu, N., Horiguchi, H., Okamoto, Y., Fujii, S., Taniguchi, M., Fujisawa, T., Nakayama, T. A phase 1 study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with adovanted and recurrent no -small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 12: 6079-6086, 2006.

4. Kaneko, T., Hosokawa, H., Yamashita, M., Wang, C. R., Hasegawa, A., Kimura, Y. M., Kitajima, M., Kimura, F., Miyazaki, M., and Nakayama, T. Chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci in human type 2 helper T cells. *Mol. Immunol.* 44:2 249, 2007.
 5. Nigo, I. Y., Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Inami, M., Kimura, M., Hasegawa, A., Kohno, Y., and Nakayama, T. Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 2286-2291, 2006.
 6. Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., Norikane, S., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., and Nakayama, T. Crucial role of MLL for the maintenance of memory T helper type 2 cell responses. *Immunity* 24:611-622, 2006.
 7. Tenda, Y., Yamashita, M., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., Shimizu, C., Kitajima, M., Onodera, A., Suzuki, A., Seki, N., and Nakayama, T. Hyperresponsive T_H2 cells with enhanced nuclear factor-κB activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in Nishiki-nezumi Cinnamon/Nagoya mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118:725-733, 2006.
 8. Hosokawa, H., Kimura, Y. M., Shinnakasu, R., Suzuki, A., Miki, T., Koseki, H., van Lohuizen, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell development by *Polycomb* group gene *bmi-1* through the stabilization of GATA3. *J. Immunol.* 177:7656-7664, 2006.
 9. Meyer, E. H., Goya, S., Akbari, O., Berry, G. J., Savage, P. B., Kronenberg, M., Nakayama, T., DeKruyff, R. H., and Umetsu, D. T. Glycolipid activation of invariant T cell receptor⁺ NKT cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4⁺ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 2782-2787, 2006.
 10. Kunisaki, Y., Tanaka, Y., Sanui, T., Inayoshi, A., Noda, M., Nakayama, T., Harada, M., Taniguchi, M., Sasazuki, T., and Fukui, Y. DOCK2 is required in T cell precursors for development of Vα14 natural killer T (NKT) cells. *J. Immunol.* 176:4640-4645, 2006.
 11. Shinnakasu, R., Yamashita, M., Shinoda, K., Endo, Y., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Ikemizu, S., and Nakayama, T. Critical YxKxHxxxRP motif in the C-terminal region of GATA3 for its DNA binding and function. *J. Immunol.* 177:5801-5810, 2006.
 12. Okubo, K., Gotoh, M. Inhibition of the antigen provoked nasal reaction by second-generation antihistamines in patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergol. Int.* 55: 261-269, 2006.
 13. Okubo, K., Ogino, S., Nagakura, T., Ishikawa, T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol. Int.* 55: 379-386, 2006.
2. 学会発表
 1. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎の現状と今後の治療。第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー。平成18年11月，東京
 2. 堀口茂俊，國井直樹，山本陸三朗，大川徹，米倉修二，岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する乳酸菌 KW 株の効果。第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー。平成18年11月，東京

3. 安枝浩. 教育講演 アレルゲン分析とその臨床応用. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会平成 18 年 11 月, 東京
 4. 齋藤明美, 福田陽子, 安枝浩, 石井豊太, 秋山一男. スギ花粉エキス標準化における力価測定用 ELISA の改良. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会平成 18 年 11 月, 東京
 5. 川瀬学, 何方, 久保田晃, 平松優, 安枝浩, 秋山一男. *Lactobacillus* GG と *L. Gasseri* TMC0356 の 2 つのプロバイオティクス乳酸菌を用いた発酵乳のスギ花粉症症状改善作用について. 日本食品免疫学会 2006 年度大会 平成 18 年 10 月, 東京
 6. 齋藤明美, 嚮田和子, 村上昭代, 石井豊太, 安枝浩, 秋山一男. 異なった地点における Durham 法による花粉飛散数の関係. 日本花粉学会第 47 回大会、平成 18 年 10 月, 和歌山
 7. 安枝浩, 齋藤明美, 嚮田和子, 井手武, 深谷修司, 柴田政裕. 光散乱方式によるスギ・ヒノキ花粉自動計数機の開発と検証. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 平成 18 年 5 月、東京
 8. 橋口一弘, 湯懷鵬, 藤田俊夫, 椿茂和, 藤田雅巳, 越野健, 末松潔親, 大久保公裕: 花粉症調査研究施設 (OHIO Chamber) を使用した花粉症症状発現に関する探索的研究. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成 18 年 5 月、東京
 9. 湯懷鵬, 藤田俊夫, 波部和弘, 大久保公裕, 橋口一弘, 石川: スギ花粉を用いた暴露システムの開発. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 平成 18 年 5 月、東京
 10. Tang, H., Fujitani T., Habem K., Okubo, K., Hashiguchi, K., Ishikawa, T., Okuda, M. Development of an artificial exposure chamber system using Japanese cedar pollen. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Vienna). 2006.6
 11. Hashiguchi, K., Tang, H., Fujita, T., Fujita, M., Koshino, T., Suematsu, K., Okubo, K. Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber (OHIO chamber). XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Vienna). 2006.6
 12. 須甲松伸, 大田健, 長谷川真紀, 大久保公裕, 海老澤元宏, 朝比奈昭彦: 実地医家向けアレルギー研修会における「アレルギー診療ガイドライン」の認知度と利用度に関する実態調査. 第 56 回日本アレルギー学会平成 18 年 11 月, 東京
 13. 指原紀宏, 末木奈津子, 池上秀二, 竹友直生, 山地健人, 紀光助, 後藤穰, 大久保公裕: *Lactobacillus gasseri* OLL2809 の好酸球増多抑制効果の検討. 第 56 回日本アレルギー学会, 平成 18 年 11 月, 東京
- H. 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

図 1. 50 ml 患者末梢血より得られた PBMC ならびに RNA 量



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	番号
Futamura, N., Tani, N., Tsumura, Y., Nakajima, N., Sakaguchi, M. and Shinohara, K.	Characterization of genes for novel thaumatin-like proteins in <i>Cryptomeria japonica</i> .	Tree Physiol	26	51-62	2006	1
Futamura, N., Ujino-Ihara, T., Nishiguchi, M., Kanamori, H., Yoshimura, K., Sakaguchi, M. and Shinohara, K.	Analysis of expressed sequence tags from the pollen of <i>Cryptomeria japonica</i> reveals novel pollen-specific transcripts.	Tree Physiol	26	1517-1528	2006	2
Fujimura, T., Futamura, N., Midoro-Horiuti, T., Togawa, A., Goldblum, R.M., Yasueda, H., Saito, A., Shinohara, K., Masuda, K., Kurata, K. and Sakaguchi, M.	Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (<i>Cryptomeria japonica</i>) pollen.	Allergy in press				3
Ohmori, K., Masuda, K., DeBoer, D. J., Sakaguchi, M., Tsujimoto, H.	Immunoblot analysis for IgE-reactive components of fetal calf serum in sera from dogs that developed allergic reactions after non-rabies vaccination.	Vet Immunol Immunopathol	115	166-171	2007	4
Oomizu S., Onishi N., Suzuki H., Ueda K., Mochizuki M., Morimoto K., Kawamoto S., Ono K., Kameyoshi Y., Hide M.	Oral administration of pulverized Konjac glucomannan prevents the increase of plasma IgE and IgG levels induced by the injection of syngeneic keratinocyte extracts in BALB/c mice.	Clin Exp Allergy	36	102-110	2006	5
Kawamoto S., Oshita M., Fukuoka N., Shigeta S., Aki T., Hayashi T., Nishikawa K., Ono K.	Decrease in the allergenicity of Japanese cedar pollen allergen by treatment with positive and negative cluster ions.	Int Arch Allergy Immunol	141	313-321	2006	6
Kikuchi Y, Takai T, Kuhara T, Ota M, Kato T, Hatanaka H, Ichikawa S, Tokura T, Akiba H, Mitsuishi K, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H	Crucial commitment of proteolytic activity of a purified recombinant major house dust mite allergen Der p 1 to sensitization towards IgE and IgG responses	J Immunol	177	1609-1617	2006	7
Nakamura T, Hirasawa Y, Takai T, Mitsuishi K, Okuda M, Kato T, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H	Reduction of skin barrier function by proteolytic activity of a recombinant house dust mite allergen Der f 1	J Invest Dermatol	126	2719-2723	2006	8
Kikuchi Y, Takai T, Ota M, Kato T, Takeda K, Mitsuishi K, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H	Application of immunoreaction enhancer solutions to an enzyme-linked immunosorbent assay for antigen-specific IgE in mice immunized with recombinant major mite allergens or ovalbumin	Int Arch Allergy Immunol	141	322-330	2006	9
Harada, M., Magara-Koyanagi, K., Watarai, H., Nagata, Y., Ishii, Y., Kojo, S., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Nakayama, T., Suzuki, N., Yeh, W., Akira, S., Kitamura, H., Ohara, O.,	IL-21-induced Be cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses.	J Exp Med	203	2929-2937	2006	10
Tenda, Y., Yamashita, M., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., Shimizu, C., Kitajima, M., Onodera, A., Suzuki, A., Seki, N., and Nakayama, T.	Hyperresponsive TH2 cells with enhanced nuclear factor- κ B activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in Nishiki-nezumi Cinnamon/Nagoya mice	J Allergy Clin Immunol	118	725-733	2006	11

雑誌

Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., Norikane, S., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., and Nakayama, T.	Crucial role of MLL for the maintenance of memory T helper type 2 cell responses. I	Immunity	24	611-622	2006	12
Nigo, I. Y., Yamashita, M., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Inami, M., Kimura, M., Hasegawa, A., Kohno, Y., and Nakayama, T.	Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function.	Proc Natl Acad Sci USA	103	2286-2291	2006	13
Okubo, K., Gotoh, M.	Inhibition of the antigen provoked nasal reaction by second-generation antihistamines in patients with Japanese cedar pollinosis.	Allergol Int	55	261-269	2006	14
Okubo, K., Ogino, S., Nagakura, T., Ishikawa, T.	Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis.	Allergol Int	55	379-386	2006	15