

厚生労働科学研究

創薬基盤推進研究事業

アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 有波 忠雄

平成20（2008）年 4月

目 次

| | |
|--------------------------------|----|
| I. 総合研究報告書 | |
| アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究 | 1 |
| 有波 忠雄 | |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 26 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | 40 |

厚生労働化学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総合研究報告書

アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究

主任研究者 有波忠雄 筑波大学 大学院人間総合研究科

社会環境医学専攻遺伝医学分野 教授

研究要旨

アトピー性疾患は罹患者も多く、その病態の解明と治療法の開発は医療および経済的に急務の課題である。本研究では日本人のアトピー性皮膚炎と花粉症の患者家系および症例対照サンプルを用いて、全ゲノム網羅的解析により疾患感受性遺伝子を同定することを目的とした。アトピー性皮膚炎では77家系111罹患者対287人の全ゲノム連鎖解析を行い、1番および15番染色体に連鎖領域を見いだした。連鎖領域のデンスマッピングを111家系384人、さらに症例対照研究による三次解析を行い、15番染色体連鎖領域のSMAD3遺伝子に存在するSNPとアトピー性皮膚炎との関連を見出した。1番染色体連鎖領域近傍の有力候補遺伝子であるフィラグリンの機能喪失型変異とアトピー性皮膚炎発症との関連ではフィラグリンの機能喪失型変異は、他にアトピー性疾患を合併しない皮膚炎のみの群で特に発症リスクが高まることを見出した。また花粉症のゲノム解析については10万SNPによる一次解析および独立したサンプルにおける二次三次解析を行い、遺伝子X(補体関連遺伝子)とスギ花粉症との関連が認められた($P<0.001$)。プロテオーム解析では花粉暴露により変動する4タンパク質、舌下免疫療法により変動する2タンパク質を同定した。そのうち1つのタンパク質については好塩基球におけるヒスタミン遊離抑制作用がみとめられており、有力なアレルギー治療薬候補と考えられた。末梢血単核球における網羅的遺伝子発現解析では、花粉暴露により変動する遺伝子群および舌下免疫療法関連遺伝子を同定した。特に花粉飛散時にスギ花粉症患者7割程度で著増・著減している遺伝子群を同定しており、花粉症患者において免疫反応の異なる群が存在することが示唆された。

分担研究者

野口恵美子 筑波大学人間総合科学研究科
遺伝医学分野 講師

玉利真由美 理化学研究所アレルギー体質
関連遺伝子研究チーム チームリーダー

藤枝重治 福井大学医学部感覚運動医学講
座・耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授

内田和彦 筑波大学人間総合科学研究科生
化学分野 准教授

斎藤博久 国立成育医療センター研究所免
疫アレルギー研究部 部長

鈴木洋一 千葉大学大学院医学研究院環境
医学講座公衆衛生学 准教授

大塚藤男 筑波大学人間総合科学研究科皮
膚病態医学分野 教授

柴崎正修 筑波技術大学小児科 教授

荒川浩一 群馬大学小児生態防御学 講師

前仲勝実 九州大学生体防御医学研究所ウ
クチン開発構造生物学分野 准教授

A. 研究目的

アトピー性疾患は罹患者も多く、その病態の解明と治療法の開発は医療および経済的に急務の課題である。本研究ではゲノム解析により日本人アトピー性皮膚炎および花粉症発症に関与する遺伝子を同定することを目的とする。さらに疾患特異的な組織を用いた網羅的発現解析を加え、病態解明および治療法の開発を目指した。

B. 研究方法

日本人アトピー性皮膚炎患者家系を用いて全ゲノム連鎖解析を行い、さらに連鎖領域のデンスマッピングにより疾患発症と関連するSNPsを検出した。関連が見ら

れたSNPsについては独立した症例対照サンプルを用いて、結果を追認する。花粉症については症例対照サンプルを使用して全ゲノム関連解析を行い、得られた結果に対して独立したサンプルを使用して追認を行う。さらに疾患特異的な組織を用いた網羅的発現解析を加え疾患発症のパスウェイを同定する。

(倫理面への配慮)

本研究の検体提供者にはすべて文書および口頭により説明し、書面によるインフォームドコンセントを得られた検体のみ解析に使用する。本研究は当該施設における倫理委員会の承認を得た上で行われている。

C. 研究結果

本研究では日本人アトピー性皮膚炎、花粉症の患者家系と症例対照サンプルを用いて関連遺伝子多型を発見し、別のパネルで関連を追認することにより、より確かな疾患感受性遺伝子を同定することを目的とする。さらに疾患特異的な組織を用いた網羅的発現解析を加え疾患発症のパスウェイを同定する。

アトピー性皮膚炎:イルミナタイピングシステムを使用して77家系111罹患同胞対287人の全ゲノム連鎖解析が終了し、1番および15番染色体に連鎖領域を見いだした(Enomoto et al., BMC Dermatol, 2007)。連鎖領域のデンスマッピングを111家系384人、さらに症例対照研究による三次解析を行い15番染色体連鎖領域のSMAD3遺伝子に存在するSNPとアトピー性皮膚炎との関連を見出した。患者サンプル16名のDNAを用いたプロモー

ターおよびエクソン領域のリシークエンスが終了し、2つのSMAD3遺伝子領域内のSNPがアトピー性皮膚炎と関連していることを同定した。現在はSMAD3遺伝子の機能解析が進行中である。

また1番染色体連鎖領域近傍の有力候補遺伝子であるフィラグリンの機能喪失型変異とアトピー性皮膚炎発症との関連を確認した。フィラグリンの機能喪失型変異は、他にアトピー性疾患を合併しない皮膚炎のみの群で特に発症リスクが高まることを見出した(Enomoto et al., J Hum Genet, in press)。さらに、フィラグリン遺伝子領域のリシークエンスにより新たなSNPを同定し、また、既知の機能喪失型変異とあわせると、アトピー性皮膚炎患者の約12%程度がフィラグリンの機能喪失型変異を有することが判明した(unpublished data)。

花粉症: スギ花粉症患者を対象に10万SNP(イルミナ社)を使用した一次解析および独立したサンプルによる二次解析、三次解析が終了した(総サンプル数 症例 700: 対照 420)。対照はアレルギー疾患および花粉症の症状がなく、かつ、スギおよびダニに対するIgE抗体が陰性である健康成人とした。三次解析が終了した時点で遺伝子Xとスギ花粉症との関連が認められた($P < 0.001$)。この遺伝子は補体関連遺伝子であり、さらにウイルスレセプターとしても機能していることが知られている。また、不死化B細胞による網羅的SNP発現データベースによる解析では花粉症との関連が認められたSNPは発現調節に強く関わっていることが示唆されており(LOD score = 12, $P < 3 \times 10^{-14}$)、さらにスギ花粉暴露の時期には患者において遺伝子発現が低下していることが見出されている。

現在はプロモーター領域の resequence とルシフェラーゼアッセイによる発現解析が進行中である。

タンパク質遺伝子発現解析については血漿プロテオームにおいて花粉症暴露により変動する4タンパク質、舌下免疫療法により変動する2タンパク質を同定し、現在はELISA法による量測定法の確立を目指している。舌下免疫療法により特異的に増加するタンパク質はヒト好塩基球におけるヒスタミン遊離抑制作用があることを確認した。末梢血単核球における網羅的遺伝子発現解析では、花粉暴露により変動する遺伝子群および舌下免疫療法関連遺伝子を同定した。特に花粉飛散時にスギ花粉症患者7割程度で著増・著減している遺伝子群を同定しており、花粉症患者において免疫反応の異なる群が存在することが示唆された。

D. 考察

1) 達成度について

アトピー性皮膚炎についてはSNPによる全ゲノム連鎖解析および疾患感受性遺伝子同定終了したため、当初の目的を達成することができた。

花粉症については、SNPによる全ゲノム関連解析による遺伝子同定が終了したので当初の目的を達成することができた。網羅的遺伝子タンパク質発現解析については遺伝子タンパク質の同定はできたが、臨床検査法を目指したELISA法の確立が終了できなかった。また、疾患感受性遺伝子同定が平成19年度であったため構造解析(前仲分担)について着手することができなかった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

過去に白人家系を用いたアトピー性皮膚炎の全ゲノム解析が4つ報告されている

(Lee et al, 2000, Cookson et al, 2001, Bradly et al, 2002, Haagerup et al, 2004) が、これらの連鎖領域は一致していない。本邦においてはアトピー性皮膚炎と候補遺伝子の症例対照研究が散見されるのみで家系を用いた研究は申請者らの報告のみである。アジア人におけるアトピー性皮膚炎の全ゲノム解析は行われていないため、本研究の全ゲノム連鎖解析はアジア人初であり、さらに疾患感受性遺伝子としてSMAD3遺伝子が同定された。この遺伝子は遺伝子改変マウスにおいてアトピー性皮膚炎との関連が示唆されているが、ヒトの病態における役割については解明されていない。また、1番染色体連鎖領域近傍のフィラグリン遺伝子については、機能喪失型変異が重要で日本人においてもsubmajor geneとしてアトピー性皮膚炎の易罹病性に大きく関わっていることを確認した。

花粉症についてはスギ花粉症の特化した全ゲノム関連解析は行われておらず、複数の報告で追認されているものはない。疾患感受性遺伝子として同定された遺伝子については、遺伝子多型がその発現に影響を与えている可能性が高いことが示唆されており、また補体および感染関連遺伝子であることを考えると新たなスギ花粉症発症機序の解明につながることを期待される。また発現解析から、花粉症治療候補タンパク質が同定されており(特願2008-053768)、臨床試験などで確認されれば新たな治療薬開発につながることを期待される。

3) 今後の展望について

アトピー性皮膚炎：疾患感受性遺伝子と

して同定されたSMAD3遺伝子については、ヒトにおける役割解明を行うことによりアトピー性皮膚炎発症の病態解明に寄与することができることを期待される。

フィラグリンについては機能喪失変異を有する個人の疾患発症リスクは有さない個人と比較すると2から5倍程度と考えられるため、リスクを有する乳幼児に対して早期からの治療介入を行う臨床試験を行う必要があると考えられる。

花粉症：ゲノム解析から同定された疾患感受性遺伝子は補体関連遺伝子であるが、花粉症において補体関連遺伝子はほとんど調べられておらず、新たな病態解明に寄与するものと期待される。花粉症患者の一部(7割程度)において花粉飛散時に共通して大きく変動する遺伝子群が同定されている。このような個体差は疾患感受性のみならず、薬効性にも影響を与えている可能性が高いことから、このような遺伝子発現を指標とした臨床試験を行う必要があると考えられる。花粉症舌下免疫療法特異的たんぱく質の一つはヒスタミン遊離抑制作用があることが確かめられているため(特願2008-053768)、今後ヒトにおける有効性を確かめていきたい。

E. 結論

アトピー性皮膚炎についてはSNPによる全ゲノム連鎖解析により日本人アトピー性皮膚炎家系において1番および15番染色体に連鎖領域を見だし、15番染色体連鎖領域のSMAD3遺伝子とアトピー性皮膚炎との関連を発見した。

スギ花粉症については全ゲノム解析により、補体関連遺伝子が花粉症発症と関連し

ていることを見出した ($P < 0.001$)。網羅的遺伝子タンパク質発現解析については花粉暴露および舌下免疫療法関連遺伝子・タンパク質を同定し、舌下免疫療法関連タンパク質の一つはヒスタミン遊離抑制機能があることが証明された。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
論文発表
有波

1. Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T: Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:183-188.
2. Zhang J, Noguchi E, Migita O, Yokouchi Y, Nakayama J, Shibasaki M, Arinami T: Association of a haplotype block spanning SDAD1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:548-554.
3. Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y: Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 2005, 77:937-944.
4. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E: An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet* 2006, 51:677-685.
5. Fukuda Y, Koga M, Arai M, Noguchi E, Ohtsuki T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Arinami T: Monoallelic and unequal allelic expression of the HTR2A gene in human brain and peripheral lymphocytes. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1331-1335.
6. Nishimura F, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T, Noguchi E: Failure to find an association

- between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol Int* 2006, 55:55-58.
7. Noguchi E, Ohtsuki Y, Tokunaga K, Yamaoka-Sageshima M, Ichikawa K, Aoki T, Shibasaki M, Arinami T: ADAM33 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:602-608.
 8. Zhang J, Migita O, Koga M, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E: Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006, 17:242-249.
 9. Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M, Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T: Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol* 2007, 7:5.
 10. Nishioka T, Uchida K, Meno K, Ishii T, Aoki T, Imada Y, Makino Y, Hirata K, Matsumoto Y, Arinami T, Noguchi E: Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics Clin Appl* 2008, 2:46-54.
 11. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press
- 野口
1. Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T: Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:183-188.
 2. Zhang J, Noguchi E, Migita O, Yokouchi Y, Nakayama J, Shibasaki M, Arinami T: Association of a haplotype block spanning SDAD1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:548-554.
 3. 野口恵美子: 家系内で発症しやすい気管支喘息の遺伝子型と表現型連鎖解析による気管支喘息疾患発症関連遺伝子探索. *カレントセラピー* 2005, 23:63-66.
 4. 野口恵美子: 喘息と遺伝学 その歴史

- と最近の話題. *International Review of Asthma* 2005, 7.
5. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E: An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet* 2006, 51:677-685.
 6. Fukuda Y, Koga M, Arai M, Noguchi E, Ohtsuki T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Arinami T: Monoallelic and unequal allelic expression of the HTR2A gene in human brain and peripheral lymphocytes. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1331-1335.
 7. Nishimura F, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T, Noguchi E: Failure to find an association between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol Int* 2006, 55:55-58.
 8. Noguchi E, Ohtsuki Y, Tokunaga K, Yamaoka-Sageshima M, Ichikawa K, Aoki T, Shibasaki M, Arinami T: ADAM33 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:602-608.
 9. Zhang J, Migita O, Koga M, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E: Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006, 17:242-249.
 10. 野口恵美子: 花粉症の遺伝的背景. *臨床検査* 2006, 50:139-144.
 11. 野口恵美子: 花粉症は遺伝するのか? 花粉症と周辺アレルギー疾患. *診断と治療社* 2006:151-153.
 12. Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M, Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T: Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol* 2007, 7:5.
 13. 野口恵美子: 喘息の薬理遺伝学. *International Review of Asthma* 2007, 9:56-65.
 14. 野口恵美子: 喘息治療における pharmacogenetics. *臨床免疫・アレルギー科* 2007, 47:664-669.
 15. 野口恵美子: アレルギー疾患の遺伝要因. *日本小児アレルギー学会雑誌* 2007, 21:69-74.
 16. Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M: Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a

- Japanese population. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:769-770.
17. Nishioka T, Uchida K, Meno K, Ishii T, Aoki T, Imada Y, Makino Y, Hirata K, Matsumoto Y, Arinami T, Noguchi E: Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics Clin Appl* 2008, 2:46-54.
 18. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press
- 玉利
1. Akahoshi M, Obara K, Hirota T, Matsuda A, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Nakashima K, Cheng L, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Higashi N, Taniguchi M, Enomoto T, Mao XQ, Nakashima H, Adra CN, Nakamura Y, Tamari M, Shirakawa T: Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma. *Hum Genet* 2005, 117:16-26.
 2. Hirota T, Suzuki Y, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Cheng L, Takahashi N, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Kamogawa Y, Enomoto T, Ohshima K, Tsunoda T, Miyatake S, Fujita K, Kusakabe M, Izuhara K, Nakamura Y, Hopkin J, Shirakawa T: Coding SNP in tenascin-C Fn-III-D domain associates with adult asthma. *Hum Mol Genet* 2005, 14:2779-2786.
 3. Matsuda A, Hirota T, Akahoshi M, Shimizu M, Tamari M, Miyatake A, Takahashi A, Nakashima K, Takahashi N, Obara K, Yuyama N, Doi S, Kamogawa Y, Enomoto T, Ohshima K, Tsunoda T, Miyatake S, Fujita K, Kusakabe M, Izuhara K, Nakamura Y, Hopkin J, Shirakawa T: Coding SNP in tenascin-C Fn-III-D domain associates with adult asthma. *Hum Mol Genet* 2005, 14:2779-2786.
 4. Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T: Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:183-188.
 5. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, Ebe K, Tanaka K, Sugiura H, Nakashima K, Tamari M, Takahashi N, Obara K, Enomoto T, Okayama Y, Gao PS, Huang SK,

- Tominaga S, Ikezawa Z, Shirakawa T: Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005, 14:2919-2927.
6. Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Ebe K, Inomata N, Obara K, Hirota T, Nakashima K, Shimizu M, Tamari M, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nakashima H, Ikezawa Z, Shirakawa T: Association of the IL12RB1 promoter polymorphisms with increased risk of atopic dermatitis and other allergic phenotypes. *Hum Mol Genet* 2005, 14:3149-3159.
7. 玉利真由美: 遺伝子多型と喘息遺伝子 -喘息の個別化医療をめざして. *International Review of Asthma* 2005, 7:54-63.
8. 玉利真由美: SNPs を用いた全ゲノム領域における気管支喘息関連遺伝子の解明. *医学のあゆみ* 2005, 207:208-212.
9. 広田朝光, 赤星光輝, 松田彰, 清水麻貴子, 小久保美紀, 関口寛史, 中島加珠子, 玉利真由美, 岸文雄, 白川太郎: Toll-like receptor (TLR)とアレルギー疾患. *Medical Science Digest* 2005, 31:329-330.
10. 広田朝光, 赤星光輝, 松田彰, 清水麻貴子, 中島加珠子, 岸文雄, 玉利真由美: アレルギー関連の SNP 解析. *臨床検査* 2005, 49:749-756.
11. 中島加珠子, 広田朝光, 赤星光輝, 松田彰, 清水麻貴子, 小原和彦, 玉利真由美: アレルギーの遺伝要因. *臨床検査* 2005, 49:707-714.
12. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E: An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet* 2006, 51:677-685.
13. Cheng L, Hirota T, Enomoto T, Tamari M, Akahoshi M, Matsuda A, Shimizu M, Takahashi N, Enomoto K, Yamasaki A, Mao XQ, Hopkin JM, Shirakawa T: Lack of association between the IL13 variant Arg110Gln and susceptibility to cedar pollinosis in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol* 2006, 139:25-30.
14. Hirota T, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Shirakawa T, Doi S, Fujita K, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: Association between ADAM33 polymorphisms and adult asthma in the Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:884-891.
15. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshihara S, Ebisawa M, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood

- atopic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 344:300-307.
16. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: An association study of asthma and related phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. *J Hum Genet* 2006, 51:284-291.
 17. Nakashima K, Hirota T, Suzuki Y, Akahoshi M, Shimizu M, Jodo A, Doi S, Fujita K, Ebisawa M, Yoshihara S, Enomoto T, Shirakawa T, Kishi F, Nakamura Y, Tamari M: Association of the RIP2 gene with childhood atopic asthma. *Allergol Int* 2006, 55:77-83.
 18. 玉利真由美, 広田朝光: ミレニアムプロジェクトの成果. *International Review of Asthma* 2006, 8:106-112.
 19. 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: 呼吸器疾患におけるプロテオミクス解析の現状と将来, 気管支喘息のプロテオミクス解析. *呼吸と循環* 2006, 54:1305-1309.
 20. Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M, Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T: Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol* 2007, 7:5.
 21. Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: Functional Polymorphism in the Suppressor of Cytokine Signaling 1 Gene Associated with Adult Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007, 36:491-496.
 22. Hatsushika K, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Kanzaki M, Takano S, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Sagara H, Fukuda T, Masuyama K, Katoh R, Matsumoto K, Saito H, Ogawa H, Tamari M, Nakao A: Transforming growth factor-beta(2) polymorphisms are associated with childhood atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1165-1174.
 23. Kamada F, Mashimo Y, Inoue H, Shao C, Hirota T, Doi S, Kameda M, Fujiwara H, Fujita K, Enomoto T, Sasaki S, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y, Hata A, Tamari M, Suzuki Y: The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene. *Int*

- Arch Allergy Immunol 2007, 144:275-286.
24. Matsuda A, Ebihara N, Kumagai N, Fukuda K, Ebe K, Hirano K, Sotozono C, Tei M, Hasegawa K, Shimizu M, Tamari M, Namba K, Ohno S, Mizuki N, Ikezawa Z, Shirakawa T, Hamuro J, Kinoshita S: Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48:583-589.
25. Miyatake A, Fujita M, Nagasaka Y, Fujita K, Tamari M, Watanabe D, Nakano N, Hidari KI, Suzuki Y: The new role of disodium cromoglycate in the treatment of adults with bronchial asthma. *Allergol Int* 2007, 56:231-239.
26. Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A: A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 2007, 52:179-190.
27. 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 気管支喘息の遺伝要因と薬剤の効果について、遺伝子多型を用いた病態解析 藤沢市内科医学会雑誌 2007, 19:41-45.
28. 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 増悪をきたす内因とその予防. 第27回六甲カンファレンス 2007:23-30.
29. 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 喘息関連遺伝子の探索. *分子呼吸器病* 2007, 12:83-85.
30. 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: アレルギー疾患発症における遺伝要因と感染の関与. *アレルギー免疫* 2007, 15:134-140.
31. 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: NSAIDs 過敏症, NSAIDs 過敏症と遺伝子多型. *アレルギーの臨床* 2007, 27:184-187.
32. Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M: Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:769-770.
33. Matsumoto K, Tamari M, Saito H: Involvement of eosinophils in the onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:26-27.
34. Wakahara K, Tanaka H, Takahashi G, Tamari M, Nasu R, Toyohara T, Takano H, Saito S, Inagaki N, Shimokata K, Nagai H: Repeated instillations of *Dermatophagoides farinae* into the airways can induce Th2-dependent airway hyperresponsiveness, eosinophilia and remodeling in mice: effect of intratracheal treatment of

- fluticasone propionate. *Eur J Pharmacol* 2008, 578:87-96.
35. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press
 36. 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 小児気管支喘息の遺伝子多型. 喘息 2008. 印刷中
- 藤枝
1. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H: The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94:457-464.
 2. Narita N, Fujieda S, Tokuriki M, Takahashi N, Tsuzuki H, Ohtsubo T, Matsumoto H: Inhibition of histone deacetylase 3 stimulates apoptosis induced by heat shock under acidic conditions in human maxillary cancer. *Oncogene*. 2005, 24:7346-7354.
 3. Narita N, Yamada T, Imoto Y, Ogi K, Sakashita M, Ito Y, Kouraba S, Yasuta M, Tsuzuki H, Fujieda S: Treatment of scattered glass foreign bodies in both the superficial and deep neck: a case report. *Auris Nasus Larynx* 2005, 32:295-299.
 4. Tsuzuki H, Sunaga H, Ito T, Narita N, Sugimoto C, Fujieda S: Reliability of platelet-derived endothelial cell growth factor as a prognostic factor for oral and oropharyngeal carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, 131:1071-1078.
 5. Fan GK, Xu F, Yang B, Fujieda S: p57(kip2) expression is related to carcinogenesis and tumor progression in laryngeal tissues. *Acta Otolaryngol* 2006, 126:301-305.
 6. Osawa Y, Iho S, Takauji R, Takatsuka H, Yamamoto S, Takahashi T, Horiguchi S, Urasaki Y, Matsuki T, Fujieda S: Collaborative action of NF-kappaB and p38 MAPK is involved in CpG DNA-induced IFN-alpha and chemokine production in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2006, 177:4841-4852.
 7. Takahashi N, Yamada T, Narita N, Fujieda S: Double-stranded RNA induces production of RANTES and IL-8 by human nasal fibroblasts. *Clin Immunol* 2006, 118:51-58.
 8. Tanaka T, Furukawa T, Fujieda S, Kasamatsu S, Yonekura Y, Fujibayashi Y: Double-tracer

- autoradiography with
Cu-ATSM/FDG and
immunohistochemical
interpretation in four different
mouse implanted tumor models.
Nucl Med Biol 2006, 33:743-750.
9. Tsuzuki H, Takahashi N, Kojima A, Narita N, Sunaga H, Takabayashi T, Fujieda S: Oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas expressing CCR7 have poor prognoses. *Auris Nasus Larynx* 2006, 33:37-42.
 10. 山田武千代, 高橋昇, 藤枝重治: ヒト IgE クラススイッチ抑制による治療戦略. *アレルギー科* 2006, 21:381-387.
 11. 山田武千代, 高橋昇, 藤枝重治: B_LyS と免疫グロブリンクラススイッチ. *臨床免疫* 2006, 45: 85-90.
 12. 山田武千代, 高橋昇, 藤枝重治: 鼻粘膜由来線維芽細胞における RANTES・Eotaxin 制御 *アレルギー・免疫* 2006, 13:30-37.
 13. 山田武千代, 高橋昇, 藤枝重治: 鼻由来線維芽細胞による B 細胞の制御. *日鼻誌* 2006, 45:42-44.
 14. 山田武千代, 森繁人, 高橋昇, 窪誠太, 藤枝重治: 鼻アレルギーにおけるリモデリング. *アレルギー・免疫* 2006, 13:9-15.
 15. 藤枝重治: 花粉症に対する新しい治療法. *臨床検査* 2006, 50:194-202.
 16. 藤枝重治: CpG-DNA によるワクチン療法. *アレルギー科* 2006, 21:255-261.
 17. 藤枝重治: 鼻過敏症とアレルギー性鼻炎. *アレルギー科* 2006, 21:395-403.
 18. 藤枝重治, 小島章弘, 窪誠太: 鼻ポリープ形成のメカニズム. *アレルギーの臨床* 2006, 26:261-266.
 19. 藤枝重治, 大澤陽子: 鼻過敏症に含まれるアレルギー性鼻炎. *臨床免疫・アレルギー科* 2006, 46:424-428.
 20. Hamajima Y, Fujieda S, Sunaga H, Yamada T, Moribe K, Watanabe N, Murakami S: Expression of Syk is associated with nasal polyp in patients with allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2007, 34:49-56.
 21. Yagi H, Tokano H, Maeda M, Takabayashi T, Nagano T, Kiyama H, Fujieda S, Kitamura K, Sato M: V_Igr1 is required for proper stereocilia maturation of cochlear hair cells. *Genes Cells* 2007, 12:235-250.
 22. 山田武千代, 窪誠太, 藤枝重治: IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル. *アレルギー・免疫* 2007, 14:159-167.
 23. 山田武千代, 高橋昇, 藤枝重治: シグナル伝達系に対するアレルギー性鼻炎の治療. *アレルギーの臨床* 2007, 27:42-47.
 24. 大澤陽子, 伊保澄子, 藤枝重治: 花粉症に対する DNA ワクチン療法. *アレルギーの臨床* 2007, 27:965-969.
 25. 大澤陽子, 高橋昇, 藤枝重治: 舌下免疫療法. *Medical Science Digest* 2007, 33:940-944.
 26. 藤枝重治, 山田武千代, 小島章弘: ス

- ギ花粉症における第2世代抗ヒスタミン薬の臨床効果. 日鼻誌 2007, 46:18-28.
27. 藤枝重治, 上山尚子, 漆崎誉子, 吉田真主美, 竹内繁美: 粘膜下鼻甲骨切除術. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2007, 79.
28. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press
- 内田
1. Nishioka T, Uchida K, Meno K, Ishii T, Aoki T, Imada Y, Makino Y, Hirata K, Matsumoto Y, Arinami T, Noguchi E: Alpha-1-antitrypsin and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics Clin Appl* 2008, 2:46-54.
2. Yano Y, Kamma H, Matsumoto H, Fujiwara M, Bando H, Hara H, Yashiro T, Ueno E, Ito K, Uchida K: Growth suppression of thyroid cancer cells by adenylcyclase activator. *Oncol Rep* 2007, 18:441-445.
3. Uchida K: Gene expression profiling for biomarker discovery. In *BioArrays: From Basics to*
4. Shimazui T, Ami Y, Yoshikawa K, Uchida K, Kojima T, Oikawa T, Nakamura K, Honda N, Hinotsu S, Miyazaki J, Kunita N, Akaza H: Prediction of in vitro response to interferon-alpha in renal cell carcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2007, 98:529-534.
5. Thuwajit C, Thuwajit P, Uchida K, Daorueang D, Kaewkes S, Wongkham S, Miwa M: Gene expression profiling defined pathways correlated with fibroblast cell proliferation induced by *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory product. *World J Gastroenterol* 2006, 12:3585-3592.
6. Ishikawa T, Miwa M, Uchida K: Quantitation of thyroid peroxidase mRNA in peripheral blood for early detection of thyroid papillary carcinoma. *Thyroid* 2006, 16:435-442.
- 齋藤
1. Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y: FcepsilonRI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2005,
- Diagnostics edited by Appasani, K Humana Press, Totowa, NJ 2007:95-106.

- 115:272-279.
2. Saito H: Much atopy about the skin: genome-wide molecular analysis of atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 137:319-325.
 3. Saito H, Abe J, Matsumoto K: Allergy-related genes in microarray: an update review. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:56-59.
 4. Spok A, Gaugitsch H, Laffer S, Pauli G, Saito H, Sampson H, Sibanda E, Thomas W, van Hage M, Valenta R: Suggestions for the assessment of the allergenic potential of genetically modified organisms. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 137:167-180.
 5. 齋藤博久: アレルギー炎症疾患病態に関するエピジェネティクス. *日本小児アレルギー学会雑誌* 2005, 19:729-736.
 6. 齋藤博久: 遺伝子チップを用いた臨床免疫研究の最前線. *日本臨床免疫学会雑誌* 2005, 28:67-72.
 7. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshihara S, Ebisawa M, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood atopic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 344:300-307.
 8. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: An association study of asthma and related phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. *J Hum Genet* 2006, 51:284-291.
 9. Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: Functional Polymorphism in the Suppressor of Cytokine Signaling 1 Gene Associated with Adult Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007, 36:491-496.
 10. Hatsushika K, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Kanzaki M, Takano S, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Sagara H, Fukuda T, Masuyama K, Katoh R, Matsumoto K, Saito H, Ogawa H, Tamari M, Nakao A: Transforming growth factor-beta(2) polymorphisms are associated with childhood atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1165-1174.
 11. Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M: Genetic polymorphism

- regulating ORM1-like 3
(*Saccharomyces cerevisiae*)
expression is associated with
childhood atopic asthma in a
Japanese population. *J Allergy Clin
Immunol* 2008, 121:769-770.
12. Matsumoto K, Tamari M, Saito H: Involvement of eosinophils in the onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:26-27.
 13. Wakahara K, Tanaka H, Takahashi G, Tamari M, Nasu R, Toyohara T, Takano H, Saito S, Inagaki N, Shimokata K, Nagai H: Repeated instillations of *Dermatophagoides farinae* into the airways can induce Th2-dependent airway hyperresponsiveness, eosinophilia and remodeling in mice: effect of intratracheal treatment of fluticasone propionate. *Eur J Pharmacol* 2008, 578:87-96.
- 鈴木
1. Hirota T, Suzuki Y, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Cheng L, Takahashi N, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Nakamura Y, Kishi F, Shirakawa T, Tamari M: Functional haplotypes of IL-12B are associated with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:789-795.
 2. Hirota T, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Shirakawa T, Doi S, Fujita K, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: Association between ADAM33 polymorphisms and adult asthma in the Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:884-891.
 3. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshihara S, Ebisawa M, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood atopic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 344:300-307.
 4. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: An association study of asthma and related phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. *J Hum Genet* 2006, 51:284-291.
 5. Nakashima K, Hirota T, Suzuki Y, Akahoshi M, Shimizu M, Jodo A, Doi S, Fujita K, Ebisawa M, Yoshihara S, Enomoto T, Shirakawa T, Kishi F, Nakamura Y, Tamari M: Association of the RIP2 gene with childhood atopic asthma. *Allergol Int* 2006, 55:77-83.
 6. Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M,

- Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T: Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol* 2007, 7:5.
7. Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M: Functional Polymorphism in the Suppressor of Cytokine Signaling 1 Gene Associated with Adult Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007, 36:491-496.
 8. Kamada F, Mashimo Y, Inoue H, Shao C, Hirota T, Doi S, Kameda M, Fujiwara H, Fujita K, Enomoto T, Sasaki S, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y, Hata A, Tamari M, Suzuki Y: The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 144:275-286.
 9. Miyatake A, Fujita M, Nagasaka Y, Fujita K, Tamari M, Watanabe D, Nakano N, Hidari KI, Suzuki Y: The new role of disodium cromoglycate in the treatment of adults with bronchial asthma. *Allergol Int* 2007, 56:231-239.
 10. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press
- 大塚
1. Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M, Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T: Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol* 2007, 7:5.
 2. Ishizaki K, Yamada A, Yoh K, Nakano T, Shimohata H, Maeda A, Fujioka Y, Morito N, Kawachi Y, Shibuya K, Otsuka F, Shibuya A, Takahashi S: Th1 and type 1 cytotoxic T cells dominate responses in Tbet overexpression transgenic mice that develop contact dermatitis. *J Immunol* 2007, 178:605-612.
 3. Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T,

Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E: Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008. in press

柴崎

1. Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T: Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:183-188.
2. Zhang J, Noguchi E, Migita O, Yokouchi Y, Nakayama J, Shibasaki M, Arinami T: Association of a haplotype block spanning SDAD1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:548-554.
3. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E: An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet* 2006, 51:677-685.
4. Nishimura F, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T, Noguchi E:

Failure to find an association between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol.Int* 2006, 55:55-58.

5. Noguchi E, Ohtsuki Y, Tokunaga K, Yamaoka-Sageshima M, Ichikawa K, Aoki T, Shibasaki M, Arinami T: ADAM33 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:602-608.
6. Zhang J, Migita O, Koga M, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E: Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006, 17:242-249.

荒川

1. 荒川浩一, 森川昭廣: 乳幼児喘息と学童喘息の病態、およびその差異. *アレルギー科* 2005, 19:106-112.
2. 村松礼子, 荒川浩一: 小児アトピー性皮膚炎. *アレルギー科* 2005, 20:142-147.
3. Mayuzumi H, Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, Mizuno T, Arakawa H, Mochizuki H, Morikawa A: Age-related difference in the persistency of allergic airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine