

200729016A

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

気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究
(H18-免疫-一般-001)

平成 19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 晶夫

平成 20 (2008)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

| | |
|----------------------------|---|
| 気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究 | 1 |
| 森 晶夫 | |

II. 分担研究報告書

| | |
|--|----|
| 1. 気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究 | 11 |
| 森 晶夫 | |
| 2. 重症難治性喘息の機序解明と臨床分類に基づく治療法の確立に関する研究 | 20 |
| 高橋 清 | |
| 3. 平滑筋モデリング機序の実験的検討 | 26 |
| 庄司俊輔 | |
| 4. 難治性好酸球性炎症の発症メカニズム解明による 気管支喘息の重症化予防に関する研究 | 29 |
| 藤澤隆夫 | |
| 5. 気管支喘息の難治化の病態・機序の解明と 難治化の予防・治療法の開発に関する研究 | 35 |
| 相澤久道 | |
| 6. ディーゼル粒子によるダニ抗原誘発マウス喘息様病態形成の増悪 | 39 |
| 田中宏幸 | |
| 7. 細胞内シグナルを標的とした好酸球機能・気道炎症の制御 | 44 |
| 大田 健 | |
| 8. 気管支喘息症の重症度に関連する好酸球関連蛋白の機能とその遺伝子多型 | 48 |
| 烏帽子田 彰 | |
| 9. 環境中化学物質の気管支喘息の重症化への影響と 抗アレルギーフィルターの開発 | 52 |
| 中村裕之 | |

気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究

主任研究者 森 晶夫

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター部長

分担研究者

高橋 清（独）国立病院機構南岡山医療センター院長） 庄司俊輔（独）国立病院機構福岡病院副院長）
相沢久道（久留米大学医学部第一内科教授） 藤澤隆夫（独）国立病院機構三重病院臨床研究部長）
大田 健（帝京大学医学部内科教授） 烏帽子田彰（広島大学公衆衛生学講座教授）
田中宏幸（岐阜薬科大学機能分子学大講座准教授） 中村裕之（金沢大学医学部環境生態医学・公衆衛生学教室教授）

研究協力者

秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター長） 谷口正実（同センター喘息研究室長）
北村紀子（同センター研究員） 梶山雄一郎（同センター研究生）
大友隆之（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センターリサーチレジデント）
宗田 良（国立病院機構南岡山医療センター副院長） 岡田千春（同左診療部長）
木村五郎（国立病院機構南岡山医療センターアレルギー科） 平野 淳（同左）
金廣有彦（岡山大学医学部歯学部附属病院血液・腫瘍・呼吸器内科） 谷本 安（同左講師）
片岡幹男（岡山大学大学院保健学研究科）
岡元孝二（九州工業大学大学院生命体工学研究科教授） 西原麻千子（同左大学院生）
野間雪子（国立病院機構三重病院臨床研究部） 長尾みづほ（同左）
井上博雅（九州大学大学院胸部疾患研究施設講師）
星野友昭（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科講師） 川山智隆（同左講師）
木下隆（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科） 今岡治樹（同左）
足立哲也（帝京大学医学部内科学講座講師） 長瀬洋之（同左講師）
稲垣直樹（岐阜薬科大学機能分子学大講座教授） 人見嘉哲（金沢大学医学系研究科准教授）
櫻井克年（高知大学農学部教授） 康峪梅（高知大学農学部准教授）
秋丸国広（高知大学医学部助教） 弘田量二（同左）
菅沼成文（高知大学医学部教授） 日下幸則（福井大学医学部教授）

研究要旨

喘息診療においては近年のガイドラインの普及、薬物療法の進歩等により、患者 QOL は全体として大いに向上したものの、重症患者に対する治療効果が向上していないこと、医療経済的には約 1 割の重症喘息に対する支出が喘息全体の過半を占めることが解決すべき課題である。われわれは、これまでに実施した厚生労働科学研究の成果として、難治性喘息の今日的診断基準を確立し、現在の我が国における実態、病態、治療内容を把握してきた。メカニズムの面では、高用量ステロイド投与下でも炎症反応の持続する重症群の存在を確認し、ステロイド抵抗性の原因として、IL-5、IL-13、costimulatory に働く T 細胞表面分子のシグナル、細胞外マトリクスと気道平滑筋の新たな相互作用、新たな好酸球活性化シグナルの存在を特定した。これらの難治化関連分子の制御異常とリモデリング、気道過敏性の関連について詳細に分子レベルで明らかにし、治療・予防法として成果の結実をめざす。今年度は、本研究班によって抗原レベル、免疫細胞レベル、好酸球レベル、リモデリング、遺伝子多型の諸要因が解析された結果、1) costimulatory signal 制御による T 細胞レベルのステロイド感受性回復が可能であること、2) 非アトピー機序による気道閉塞メカニズムの解明に向け、至適な実験系が確立できたこと、3) EBC は簡便、非侵襲的で繰り返し検査が可能な点から、気道炎症制御の指標として有用と考えられること、4) COPD 合併の重症喘息患者に対する、長時間作用性抗コリン薬の投与は有用であること、5) アレルギー性鼻炎合併喘息患者では、アレルギー性鼻炎の治療により喘息も改善する可能性があること

と、6) 好中球由来のプロテアーゼが、好酸球のエフェクター機能増強、好中球浸潤・活性化に関わるケモカイン・サイトカイン産生誘導を介して、炎症の増悪サイクルに関与していること、7) 好酸球上に TSLP 受容体が発現し、サイトカイン産生が誘導されること、8) 気管支平滑筋細胞が $\beta 1$ インテグリンを介して放出されたフィブロネクチンを認識し、平滑筋から結合組織へと遊走すること、9) DEP のアジュバント効果、特に抗原の初回曝露時に存在すると喘息病態の有意な増悪をもたらすこと、10) PTEN が好酸球の生存・遊走の主要機能を負に制御すること、11) MCP-1 遺伝子多型が喘息重症化に関与すること、12) 水道水および大気中にはアレルギー反応を促進する化学物質が含まれており、新開発フィルターにより除去できること、等が明らかになった。

A. 研究目的

われわれは、前年度までの厚生労働科学研究の成果として、難治性喘息の今日的診断基準を確立し、現在の我が国における実態、病態、治療内容を把握してきた。従来は、早期介入の失敗によって長年の間に高度のリモデリングが蓄積された結果、重症・難治化に到るものと認識されてきたが、われわれの調査からは、重症喘息の半数が喘息発症1~2年以内にステロイド依存状態に陥っており、これら相当数の重症喘息の機序は、発症時から通常の喘息と異なっていることが示唆された。メカニズムの観点からは、高用量のステロイド使用にかかわらず、高度の炎症反応が持続していることが明らかになり、ステロイドに良好に反応する通常の喘息とは本質的な差異が認められることも見出した。重症・難治化の分子生物学的要因の解明は、予防、治療への突破口と期待される。難治化関連要因としては、好酸球過剰活性化、平滑筋細胞を主体とした気道リモデリング、T細胞の細胞性免疫応答の異常が明らかになってきたので、重症、難治性喘息症例の炎症細胞(T細胞、好酸球、気道上皮細胞、平滑筋細胞)において、特定できたこれらの細胞表面受容体、シグナル伝達分子、サイトカイン遺伝子転写機構の異常をさらに分子レベルで詳細に解明する。*in vitro*の実験と平行して、わが国のアレルギーモデル研究では最先端に位置する研究グループのマウスモデルにより、*in vivo*でのステロイド低応答性、気道過敏性、リモデリングに関与する責任分子を検証する。加えて、重症化、難治化に結びつく遺伝子多型を複数見出したので、今後、診断法として確立し、早期発見、予知、予防への応用をめざす。喘息を特徴づける好酸球性炎症、粘膜組織リモデリングはアレルギー疾患全般に共通するプロセスであり、喘息の重症化因子が、アレルギー性鼻炎、結膜炎、花粉症など他のアレルギー疾患の慢性化、治療抵抗性因子と共通することは臨床医学的に想定されている。本研究の成果はアレルギー学全般に波及するものと期待される。ステロイドの効果不全をきたす分子機構の解明は、難治性喘息および他のステロイド抵抗性の難治性炎症疾患(リウマチ、SLE、自己免

疫性血管炎等)の病因・治療ターゲットの解明に道をひらくもので医学的意義が大きい。

B. 方法

1) 森(主任研究者)らは、アトピー型喘息症例の末梢血単核球よりダニアレルギー Der f 2 特異的ヘルパーT(Th)細胞クローンを樹立した。固相化抗CD3抗体、抗CD28抗体で活性化し、サイトカイン産生、遺伝子発現、細胞増殖反応を測定した。培養中に各濃度のdexamethasone、CTLA4-Igを加えた。ヒト気管支平滑筋細胞(Cambrex社)をコラーゲンゲルに封入後、収縮活性を有するサンプルを添加し、収縮を経時的に記録、解析した。Balb/cマウスをOVAで感作し、所属リンパ節より感作リンパ球を回収、*in vitro*での抗原刺激、limiting dilutionを行って、OVA特異的Th cloneを樹立した。OVA特異的T細胞受容体のtransgenicであるD011.10マウスからもTh cloneを樹立した。5 x 10⁶個のTh cloneを無処置マウスに尾静脈より注入し(Day 0)、翌日OVAあるいはOVA部分ペプチド(P323-339)を経気道的に抗原チャレンジした。経時的に気道抵抗をBUXCO社製非拘束下呼吸解析装置および拘束下気道抵抗解析装置により測定した。さらに48hr後、BUXCOにてメサコリン気道反応性を測定、気管支肺胞洗浄(BAL)を行い、細胞数、分画を測定した。

2) 高橋(南岡山医療センター)らは、JGL2006の重症度分類に従う各ステップの喘息症例を対象に呼気水を採取し、炎症指標となるpH、CRP、Alb、H₂O₂、Nitrite/Nitrate、各種Cytokineの測定を行い、重症度との関連を検討した。ヒト末梢血幹細胞由来の高純度培養好塩基球を用いて、M-CSFのmRNAをRT-PCR法により、蛋白の発現をconfocal microscopy、flow cytometryにて検討した。喘息患者PBMCと正常気管支上皮細胞との相互反応について、リンパ球活性化をFlow cytometryで、MMP-9、TGF- $\beta 1$ の産生パターンをELISA法で測定した。

3) 相沢(久留米大学)らは、BDP \geq 1200 μ g/d + LABA使用しているにもかかわらずコントロール不良の喘

息+COPD 患者 20 例 を対象に、Tiotropium 18 μ g od の①急性効果 ; Double blind, Crossover: Placebo control にて FEV₁、FVC、PEFR、IC を、②慢性効果 ; Open-label にて FEV₁、FVC、PEFR、IC、喘息症状、PFR、SABA の頓用頻度、呼吸困難感(MRC)を 12 週まで評価した。また、九州沖縄の 217 施設、3270 例の喘息患者を対象に、喘息症状と治療内容、アレルギー性鼻炎の有無とその症状・治療内容に関するアンケート調査を実施した。

4) 藤澤 (三重病院) らは、CD16 negative selection により分離した好酸球を好中球由来プロテアーゼであるエラスターゼ、カテプシンGと反応させ、活性酸素産生量をチトクロムC還元法にて測定、サイトカイン・ケモカイン産生をビーズアレイシステムで定量、リアルタイムPCRによる遺伝子発現定量を行った。エラスターゼ、セリンプロテアーゼ阻害薬の効果を検討した。抗TSLP受容体により免疫染色、共焦点レーザー顕微鏡で解析した。TSLP存在下で好酸球を培養、活性酸素産生、生存、ならびにサイトカイン産生について上記の方法で検討した。

5) 庄司 (福岡病院) らは、正常ヒト気管支平滑筋細胞のインテグリン発現の解析、培養上清の採取、肺線維芽細胞の 48 穴ボイデンチャンバーによる遊走実験を行った。

6) 田中 (岐阜薬大) らは、吸入麻酔下にダニ粗抗原を気管内投与する、アジュバント free 喘息モデルを樹立し、DEP 環境基準値の 1/2、1.5、5 倍換算量の影響を解析した。最終抗原投与 48 時間後に、アセチルコリンによる気道収縮反応を測定し、その直後に右肺は気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、左肺は組織学的検討を行った。

7) 大田 (帝京大学内科) らは、PTEN の TAT 融合タンパク His-TAT-PTEN を作製し、好酸球と培養した後、IL-5 による生存は Annexin V/PI 二重染色法、eotaxin による遊走は Boyden chamber 法により検討した。

8) 烏帽子田 (広島大学) らは、JGL98 の Step 4 の重症 18 例、Step 1-2 の軽症 34 例、健常者 50 例を対象に、MCP-1 遺伝子 A-2518G、T901C、C1543T につき、患者対照研究 (相関解析) を実施した。血清 MCP-1 値を比較した。

9) 中村 (金沢大学) らは、水道水固相抽出物を乳癌細胞株 MCF-7 に添加し、IL-1 誘導性 MCP-1 (CCL2) 産生への影響を検討した。DEP を MCF-7 に添加し、MCP-1 産生への影響を検討した。また、非晶鉄、活性炭を含む除去フィルターを開発し、DEP を含む水をろ過し、気管支喘息モデルマウスでの予防、軽減効果を検証した。

C. 結果およびD. 考察

1) CD28 シグナルによりステロイド抵抗性が誘導されたが、CTLA4-Ig の存在下では TCR シグナル単独の場合と同様に dexamethasone により抑制された。Commercially available なヒト気管支平滑筋細胞を用いて、収縮アッセイ可能な測定系を確立した。即時型喘息反応を欠く遅発型反応陽性者の PBMC 培養上清は、気管平滑筋ゲルの収縮を惹起したが、陰性者の培養上清には収縮活性を認めなかった。Th clone の移入、抗原チャレンジによって、BALF 好酸球増多、気道過敏性の誘導を認めた。気道抵抗上昇を認めるクローンを樹立した。

2) 喘息患者は健常者に比し CRP、H2O2、Nitrite/Nitrate、各種 Cytokine が有意に上昇していた。軽症持続型は他の重症度に比し、pH が有意に低く、CRP、H2O2、Nitrate が有意に高値であった。ま H2O2、Nitrite/Nitrate は FEV₁、PEFR と有意の負の相関が認められた。培養好塩基球には分泌型および膜型の M-CSF の mRNA が恒常的に発現していた。Fc ϵ RI 架橋刺激により M-CSF の mRNA 発現が増強し、細胞内、細胞表面に蛋白発現も確認された。MMP-9 産生はステップ 4 で最も高値、ついで難治性喘息群で高値であった。PBMC に気管支上皮培養細胞を添加して得られた MMP-9、TGF- β 1 産生増加率は難治群でもっとも高値であった。

3) ICS+LABA 治療にもかかわらず重症の喘息患者において、長時間作用性抗コリン薬は呼吸機能を急性に改善し、また長期間にわたって呼吸機能、自覚症状、気管支拡張薬の頓用回数を有意に改善した。3270 例中解析可能例数は 3014 例で、アレルギー性鼻炎合併率は約 50% であった。合併群では、鼻症状と喘息症状との間に有意の相関が見られ、鼻症状の悪化に伴い喘息症状も有意に悪化した。

4) 好中球プロテアーゼは好酸球の活性酸素産生を濃度依存性に誘導、エラスターゼが最も強力であった。好中球遊走活性をもつ IL-8、GRO- α 、炎症性サイトカインである IL-6、TNF- α の産生を誘導した。TSLP は好酸球の生存、活性酸素産生に影響しなかったが、IL-8、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β などのケモカイン、TNF- α 、IL-6、GM-CSF 産生を誘導した。IL-3/TNF- α の共存下で相乗的に産生が増強された。

5) 気管支平滑筋細胞上には β 1 及び β 2 インテグリンサブユニットが高発現していた。 β 3、 β 4、 β 6 サブユニット発現は僅かだった。 α 1、 α 2、 α 3、 α 4、 α 5 及び α v サブユニットが発現していた。気管支平滑筋細胞培養上清は肺線維芽細胞に対する遊走活性

は、細胞濃度、上清回収までの時間依存的に上昇した。
6) DEP をダニ抗原投与時に投与した場合、ダニ抗原単独投与ではほとんど変化が認められなかったいずれのパラメーターについても、DEP の投与量に依存して反応の有意な増強が認められた。

7) TAT-PTEN が好酸球内に分布、機能することを確認した。アレルギー患者から分離した好酸球の生存を有意に抑制したが、健常人の好酸球では効果を認めなかった。好酸球遊走は、ドナーに関わらず TAT-PTEN により有意に抑制された。

8) 相関解析の結果、3 群間で T901C と C1543T の多型頻度には有意な差はなかったが、重症群の A-2518G における G の Allele 頻度 80.6 % は、健常群の 55.0 % に比し有意に高い。重症群と軽症群は、いずれも健常群と比較して有意に低い血清 MCP-1 値を認めた。A-2518G の GG および A/G を呈する人の血清 MCP-1 値は、A/A の人のそれより有意に低値であった

9) 水道水抽出物は、MCF-7 細胞における IL-1 誘導 MCP-1 産生を有意に抑制した。活性炭処理によって MCP-1 産生抑制から回復した。DEP 中のアレルギー促進物質を新開発フィルターにより除去すると、肺好酸球、抗中球浸潤が有意に抑制され、ダニ抗原特異的 IgG1 抗体価も有意に低下した。

E. 結論

今年度の本研究班の成果によって、1) costimulatory signal 制御による T 細胞レベルのステロイド感受性回復が可能であること、2) 非アトピー機序による気道閉塞メカニズムの解明に向け、至適な実験系が確立できたこと、3) EBC は簡便、非侵襲的で繰り返し検査が可能な点から、気道炎症制御の指標として有用と考えられること、4) COPD 合併の重症喘息患者に対する、長時間作用性抗コリン薬の投与は有用であること、5) アレルギー性鼻炎合併喘息患者では、アレルギー性鼻炎の治療により喘息も改善する可能性があること、6) 好中球由来のプロテアーゼが、好酸球のエフェクター機能増強、好中球浸潤・活性化に関わるケモカイン・サイトカイン産生誘導を介して、炎症の増悪サイクルに関与していること、7) 好酸球上に TSLP 受容体が発現し、サイトカイン産生が誘導されること、8) 気管支平滑筋細胞が $\beta 1$ インテグリンを介して放出されたフィブロネクチンを認識し、平滑筋から結合組織へと遊走すること、9) DEP のアジュバント効果、特に抗原の初回曝露時に存在すると喘息病態の有意な増悪をもたらすこと、10) PTEN が好酸球の生存・遊走の主要機能を負に制御すること、11) MCP-1 遺伝子多型が喘息重症化に関与

すること、12) 水道水および大気中にはアレルギー反応を促進する化学物質が含まれており、新開発フィルターにより除去できること、等を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitamura, N., Kitamura, F., Kaminuma, O., Miyatake, S., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Mori, A. 2007. IL-4 gene transcription in human T cells is suppressed by T-bet. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):68-70.
2. Umezu-Goto, M., Kajiyama, Y., Kobayashi, N., Kaminuma, O., Suko, M., and Mori, A. 2007. IL-9 production by peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):76-79.
3. Hashimoto, T., Kitamura, N., Kobayashi, N., Suko, M., Kaminuma, O., and Mori, A. 2007. Effect of Formoterol on allergen-induced cytokine synthesis by atopic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):106-109.
4. Kajiyama, Y., Umezu-Goto, M., Kobayashi, N., Takahashi, K., Fukuchi, Y., and Mori, A. 2007. IL-2-induced IL-9 production by allergen-specific human helper T cell clones. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):71-75.
5. Mori, A., Ogawa, K., Someya, K., Kunori, Y., Nagakubo, D., Yoshie, O., Kitamura, F., Hiroi, T., and Kaminuma, O. 2007. Selective suppression of Th2-mediated airway eosinophil infiltration by low-molecular weight CCR3 antagonists. *Int. Immunol.* 19: 913-921.
6. Taniguchi, M., Tsurikisawa, N., Higashi, N., Saito, H., Mita, H., Mori, A., Sakakibara, H., and Akiyama, K. 2007. Treatment for Churg-Strauss syndrome. Induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergology International* 56:97-103.
7. Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2008. A contraction assay system using established human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008 (in press)
8. Otomo, T., Miyatake, S., Kajiyama, Y., Umezu-Goto, M., Kobayashi, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2008. Airway eosinophilic inflammation is attenuated in conserved

- noncoding sequence-1 deficient mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
9. Kaminuma, O., Mori, A., Kitamura, N., Hashimoto, T., Kitamura, F., Inokuma, S., and Miyatake, S. 2008. Role of GATA-3 in IL-5 gene transcription by CD4⁺ T cells of asthmatic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
 10. 粒来崇博、釣木澤尚美、森田園子、押方智也子、小野恵美子、大友 守、前田裕二、森 晶夫、池原邦彦、谷口正実、秋山一男：気管支喘息患者における、抗原吸入試験の即時反応に伴う呼気一酸化窒素濃度 (Exhaled Nitric Oxide) の変化、アレルギー 56(5) : 470-476, 2007.
 11. 小野恵美子、前田裕二、森 晶夫、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来 嵩博、釣木澤尚実、大友守、谷口正実、長谷川眞紀、宮崎英士、熊本俊秀、秋山一男：夏型過敏性肺臓炎一家族内発症例における、発症例と非発症例の免疫学的検討、日呼吸会誌 45(7) : 566-571, 2007
 12. Ueno, T. et al. Inflammatory Markers in Exhaled Breath Condensate from patients with Asthma. *Respirology in printing* (2008)
 13. Ito W, Tanimoto M, Ono K, Mizuno S, Yoshida A, Koga H, Fuchimoto Y, Kondo N, Tanimoto Y, Kiura K, Matsumoto K, Kataoka M, Nakamura T, Gelfand EW, Kanehiro A. Growth Factors Temporally Associate with Airway Responsiveness and Inflammation in Allergen-Exposed Mice. *Int Arch Allergy Immunol* 145: 324-39, 2007.
 14. Hirano A, Kanehiro A, Ono K, Ito W, Yoshida A, Okada C, Nakashima H, Tanimoto Y, Kataoka M, Gelfand EW, Tanimoto M. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 35: 366-77, 2006
 15. 岡田千春：注意すべき病態 難治性喘息 そのメカニズムと対策 呼吸器科 : 11 ; 518-524, 2007.
 16. 岡田千春:知っておきたい治療のコツ 治療抵抗性喘息へのアプローチ. *Medicina* : 44 ; 1927-1929, 2007.
 17. Hoshino T, Kato S, Oka N, Imaoka H, Kinoshita T, Takei S, Kitasato Y, Kawayama T, Imaizumi T, Yamada K, Young HA, Aizawa H. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, 176(1):49-52.
 18. Koga T, Fujimoto K, Aizawa H. Effect of smoking on lifestyle interventions to prevent diabetes. *Lancet.* 2007;369:365; author reply 365-366.
 19. Kinoshita T, Hoshino T, Imaoka H, Ichiki H, Okamoto M, Kawayama T, Yodoi J, Kato S, Aizawa H. Thioredoxin prevents the development and progression of elastase-induced emphysema. *Biochim. Biophys. Res Commun.* 2007;354:712-719.
 20. Aizawa H. 3. COPD: non-pharmacologic treatment. *Internal medicine* (Tokyo, Japan). 2007;46:85-86.
 21. Azuma K, Komohara Y, Sasada T, Terazaki Y, Ikeda J, Hoshino T, Itoh K, Yamada A and Aizawa H. Excision repair cross-complementation group 1 predicts progression-free and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci.* 2007, 1-8.
 22. Fujiki R, Kawayama T, Ueyama T, Ichiki M, Aizawa H. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *Infect Chemother.* 2007;13(3):157-165.
 23. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Sakazaki Y, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Yodoi J, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H. Effects of thioredoxin on established airway remodeling in a chronic antigen exposure asthma model. *Biochim. Biophys. Res Commun.* 2007, 360(3):525-530.
 24. Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawasaki K, Masaki H, Nagatake T, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Oishi K. Comparative Immune Responses of Patients with Chronic Pulmonary Diseases during the 2 Year Period after Pneumococcal Vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2007, 14(2):139-145.
 25. Miura S, Kusumoto M, Noda K, Azuma K, Toda R, Honda S, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T. Bell-shaped sensory impairments of all modalities in a neurosarcoidosis patient. *Clin Neuro Neurosurg.* In press.
 26. 藤澤隆夫:小児アレルギー疾患における免疫調節療法の展望:スギ花粉症の急速減感作療法 日本小児アレルギー学会誌 21(1):21-27, 2007
 27. 藤澤隆夫:好酸球の基礎知識 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて p32-33 工藤翔二 監修 文光堂 (東京), 2007
 28. 藤澤隆夫:炎症メディエーター 総合臨床 56(5)1813-1820, 2007

29. 藤澤隆夫:学会サテライト聴講録 米国アレルギー・喘息・免疫学会 2007. International Review of Asthma 9(3):70-81, 2007
30. 藤澤隆夫:吸入ステロイドは喘息を治癒させるか?:2007年の視点. 日本小児アレルギー学会誌 2007;21:169-180.
31. 長尾みづほ, 藤澤隆夫 外来における喘息診療発作の外来治療 小児科診療 70(8):1242-1246, 2007
32. 藤澤隆夫:小児における気管支喘息とアレルギー性鼻炎との関わり ENTONI 82:47-54, 2007
33. 藤澤隆夫:好酸球増多性疾患について:好酸球研究の進歩から アレルギーの臨床 27(9):16, 2007
34. Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Fujisawa T. Neutrophil proteases activate eosinophil function *in vitro* Int Arch Allergy Immunol (in press)
35. 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. Eur. J. Pharmacol. 2008; 578: 87-96.
36. Wirotasangthong M, Inagaki N, Tanaka H, Thanakijcharoenpath W, Nagai H. Inhibitory effects of *Piper betle* on production of allergic mediators by bone marrow-derived mast cells and lung epithelial cells. Int. Immunopharmacol. 2008; 8: 453-457.
37. Hirose I, Tanaka H, Takahashi G, Wakahara K, Tamari M, Sakamoto T, Kojima S, Inagaki N, Nagai.: Immunomodulatory effects of CpG oligodeoxynucleotides on house dust mite-induced airway inflammation in mice. Int. Arch. Allergy Immunol. (in press).
38. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushima H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Inoue H, Hoshino T, Nakajima A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Green ED, Izuhara K. Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstruction pulmonary disease. J. Immunol. (in press).
39. 田中宏幸, 永井博式. 気道過敏性. 喘息, 2007; 20: 21-26.
40. 田中宏幸, 稲垣直樹, 永井博式. マウス喘息モデルの有用性とその限界. 喘息, 2007; 20: 32-37.
41. 坂田 孝, 宮本樹美代, 田中宏幸, 稲垣直樹, 永井博式. ダニ抗原誘発気道炎症モデルへのフローサイトメトリー法の適用検討. アレルギーの臨床, 2007; 27: 61-65.
42. Nagai H, Tanaka H, Inagaki N, Teramachi H, Tsuchiya T: Possible role of prostaglandins in allergic inflammation. Clin. Exp. Allergy Rev. 2007; 7: 32-35.
43. Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of procaterol, a β_2 selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness. Allergol Int 56: 241-7, 2007.
44. Matsuzaki I, Sagara T, Ohshita Y, Nagase H, Ogino K, Eboshida A, Sasahara S, Nakamura H. Psychological factors including sense of coherence and some lifestyles are related to General Health Questionnaire-12 (GHQ-12) in elderly workers in Japan. Environ Health Prev Med 2007; 12(2): 21-27
45. Kimura T, Yokoyama A, Kohno N, Nakamura H, Eboshida A. Perceived stress, severity of asthma, and quality of life in young adults with asthma. Allergology Int, (in press)
46. Ohya A, Kato Y, Kimura T, Onaka H, Ohzono H, Mikami K, Matsumoto H. P-F study can predict the psychiatric symptoms of patients confined to the germ-free unit. Tokai J Exp Clin Med. 32(1): 30-33, 2007.
47. Eboshida, T. Kimura, S. Uchida, Y. Tsuda. Computer-Assisted Measurement of Perceived Stress: An Application for a Community-Based Survey. Vol. 54, No. 3, 61-65, September, 2007 HIJM 54-10.
48. Nakamura H, Higashikawa F, Nobukuni Y, Miyagawa K, Endo T, Imai T, Hatta K, Ozasa K, Motohashi Y, Matsuzaki I, Sasahara S, Ogino K, Akimaru K, Eboshida A. Genotypes and haplotypes of CCR2 and CCR3 genes in Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2007;142(4):329-334.
49. Yoshino S, Sasahara S, Maeno T, Kitaoka-Higashiguchi K, Tomotsune Y, Taniguchi K, Tomita E, Usami K, Haoka T, Nakamura H, Matsuzaki I. Relationship between mental health of Japanese residents and the quality of medical service. J Phys Fit Nutri Immunol. 2007; 7 (1): 3-11.
50. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, Usui C, Nakamura

- H, Arai H. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. J ECT. 2007 Dec;23(4):233-235.
51. Hatta K, Shibata N, Ota T, Usui C, Ito M, Nakamura H, Arai H. Association between Physical Restraint and Drug-Induced Liver Injury. Neuropsychobiology. 2008 Mar 7;56(4):180-184.
 52. Hirota R, Akimaru K, Nakamura H. In vitro toxicity evaluation of diesel exhaust particles on human eosinophilic cell. Toxicology in Vitro (in press)
2. 学会発表
1. Mori, A. 2007. Meet the Expert "New aspects of pathogenesis of asthma". World Allergy Congress 2007. WAO final program p. 58 Bangkok, Thailand.
 2. Mori A, Kitamura N, Otomo, T., Yamaguchi, M., Kajiyama, Y., Taniguchi M, Maeda Y, Otomo M, Mita, H., Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma, O. : IL-5 production in response to *Candida albicans* secretory aspartic protease 2 is the marker of isolated late-phase bronchial response upon inhalation challenge for nonatopic asthma. World Allergy Congress 2007 WAO final program p. 75 (Bangkok)
 3. Mori, A., Goto, M., Kajiyama, Y., Kitamura, N., Maeda, Y., Taniguchi, M., Otomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Kaminuma, O. Refractory asthma - from an immunological viewpoint. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会 International symposium 2. Refractory asthma. J. Jpn. Respir. Soc. 45:63. 2007 (東京)
 4. 森 晶夫, 神沼 修, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 三田晴久, 秋山一男: 非アトピー型喘息反応への *Candida* 抗原の関与, 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 15「難治性アレルギー疾患における真菌の役割」, アレルギー 56:999, 2007 (横浜)
 5. 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 秋山一男, 神沼修: ステロイド抵抗性をめぐって, The 15th Symposium of Asthma in Tokyo, 抄録集 p. 10, 2007 (東京)
 6. 福富友馬, 前田裕二, 谷本英則, 小野恵美子, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 谷口正実, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 当院における HD による抗原吸入負荷試験の検討, 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 2007 (東京)
 7. 関谷潔史, 谷口正実, 谷本英則, 福富友馬, 小野恵美子, 押方智也子, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 喘息と誤って診断された非喘息症例の検討, 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 2007 (東京)
 8. 小野恵美子, 谷口正実, 三田晴久, 東 憲孝, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 好酸球性肺炎においてもロイコトリエン過剰産生を認める, 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 2007 (東京)
 9. 小野恵美子, 粒来崇博, 谷口正実, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 咳喘息の鑑別診断に呼気 NO は有用か, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 10. 谷本英則, 谷口正実, 福富友馬, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: ステロイド抵抗性重症喘息として治療されていた心因症 VCD の 1 例, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 11. 谷本英則, 谷口正実, 小野恵美子, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: インフリキシマブによるアナフィラキシーの 1 例, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 12. 福富友馬, 前田裕二, 森 晶夫, 谷本英則, 小野恵美子, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: ダニアレルゲンと HD アレルゲン気管吸入による喘息反応の差異, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 13. 押方智也子, 鈴木澤尚美, 齋藤明美, 粒来崇博, 谷本英則, 福富友馬, 小野恵美子, 関谷潔史, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 谷口正実, 安枝 浩, 秋山一男: 当センターにおける免疫学的血清診断法—沈降抗体反応—373 症例の臨床的検討, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 14. 関谷潔史, 谷口正実, 谷本英則, 福富友馬, 小野恵美子, 押方智也子, 粒来崇博, 鈴木澤尚美, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: 自覚症状による分類がステップ 1 の成人喘息は軽症といえるのか, 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007 (横浜)
 15. 小野恵美子, 谷口正実, 東 憲孝, 東 愛, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇

- 博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、伊藤伊津子、三田晴久、秋山一男：アナフィラキシー患者における尿中ロイコトリエン E4 とプロスタグランディン D2 代謝産物、第 59 回臨床アレルギー研究会、2007 (東京)
16. 梶山雄一郎、大友隆之、宮武昌一郎、森 晶夫：喘息モデルマウスにおける Conserved noncoding sequence (CNS-1) の解析、アレルギー好酸球研究会 2007 (東京)
 17. 神沼 修、森 晶夫、北村紀子、巽 英樹、根本 莊一、北村ふじ子、宮武昌一郎、廣井隆親：ヒト末梢血 T 細胞における Th1/Th2 分化の不完全性とその要因、アレルギー好酸球研究会 2007 (東京)
 18. 北村紀子、森 晶夫：ヒト気管支平滑筋細胞の包埋培養コラーゲンをを用いた収縮実験系の確立、アレルギー好酸球研究会 2007 (東京)
 19. 谷本英則、谷口正実、粒来崇博、福富友馬、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：喘息として加療されていた、気道病変主体の再発性多発性軟骨炎の 1 例、第 175 回日本呼吸器学会関東地方会、2007 (東京)
 20. 関谷潔史、谷口正実、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：慢性咳嗽における咳喘息の誤診断症例の臨床的検討、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1087, 2007 (横浜)
 21. 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、関谷潔史、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、斎藤明美、安枝 浩、秋山一男：ABPA におけるリモデリング、気道過敏性と気道可逆性の特徴、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1089, 2007 (横浜)
 22. 神沼 修、北村ふじ子、宮武昌一郎、巽 英樹、根本 莊一、北村紀子、森 晶夫、廣井隆親：T-bet は T 細胞の IL-13 産生を遺伝子転写レベルで制御する、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1103, 2007 (横浜)
 23. 小野恵美子、三田晴久、粒来崇博、谷口正実、東憲孝、梶原景一、伊藤伊津子、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：呼気凝縮液と肺胞洗浄液の比較、ロイコトリエン濃度を用いた検討、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1123, 2007 (横浜)
 24. 福富友馬、谷口正実、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人アナフィラキシー 63 例の臨床的検討、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1135, 2007 (横浜)
 25. 押方智也子、釣木澤尚美、斎藤明美、粒来崇博、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作された成人喘息の比較検討、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1145, 2007 (横浜)
 26. 谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、谷本英則、福富友馬、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、山本一博、石井豊太、三田晴久、秋山一男：NSAIDs 過敏喘息におけるアスピリン負荷時と安定期の症状比較、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56 : 1184, 2007 (横浜)
 27. Yamaoka, K., Okayama, Y., Kaminuma, O., Katayama, N., Mori, A., and Hiroi, T.: A proteomic approach to study signal transduction of mast cell activation by Fc \cdot RI aggregation. 第 37 回日本免疫学会総会、Proc. Jap. Soc. Immunol. 37: 193, 2007 (東京)
 28. Kaminuma, O., Kitamura, F., Miyatake, S., Kitamura, N., Mori, A., and Hiroi, T.: ヒト末梢血 T 細胞における Th1/Th2 分化の不完全性、第 37 回日本免疫学会総会、Proc. Jap. Soc. Immunol. 37: 240, 2007 (東京)
 29. 北村紀子、清河信敬、片桐洋子、板垣光子、宮川世志幸、大喜多肇、森 晶夫、藤本純一郎：小児悪性リンパ腫における Granulysin 発現の解析、第 49 回小児血液学会抄録集 p. 289, 2007 (仙台)
 30. 岡田千春、平野 淳、木村五郎他：喘息治療薬の選び方と使い方 高齢者喘息 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会、横浜、2007. 6
 31. 岡田千春、平野 淳、木村五郎他：高齢者喘息・COPD の治療戦略と最近の話題 高齢者喘息の治療戦略 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2007.
 32. 岡田千春、平野 淳、木村五郎他：倉敷市における成人喘息の有病率・罹病率及び QOL に関する疫学調査 第 57 回日本アレルギー学会総会、横浜、2007.
 33. 岡田千春、平野 淳、木村五郎他：難治性アレルギー疾患における真菌の役割 難治性喘息と真菌 第 57 回日本アレルギー学会総会、横浜、2007. 11
 34. 谷本 安、高橋 清、平野 淳他：重症喘息の現状 重症喘息の現状と将来へのアプローチ 第 57 回日本アレルギー学会総会、横浜、2007. 11
 35. 平野 淳、片岡幹男、高橋 清他：気管支喘息患者における呼気凝縮液 (EBC) 中炎症性パラメーター

- と重症度, 肺機能 第19回日本アレルギー学会
春季臨床大会, 横浜, 2007. 6
36. 谷本 安, 高橋 清, 谷本光音他: 成人発症喘息に
おける危険因子と発症予防の探索 一第2報一
第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜,
2007. 6
 37. 上野友愛, 片岡幹男, 高橋 清他: 気管支喘息患
者における呼気凝縮駅(EBC)中炎症性マーカーと
重症度, 肺機能 第19回中国四国臨床アレルギー
研究会, 岡山, 2007. 8
 38. 藤澤隆夫 シンポジウム「ライフスパンからみた
アレルギーの特徴と治療」思春期 第15回小児
臨床薬理・アレルギー・免疫研究会
2007. 1. 27-28 (東京)
 39. Masuda S, Fujisawa T, et al. High Prevalence
of Sensitization to Japanese Cedar Pollen and
House Dust Mite in Young Children in Japan.
2007 Annual Meeting of American Academy of
Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, USA,
March 3-7, 2007 J Allergy Clin Immunol
119(1):s224, 2007
 40. Noma Y, Nagao M, Fujisawa T Exhaled nitric
oxide decreases during acetylcholine-induced
bronchoconstriction in children with asthma.
2007 Annual Meeting of American Academy of
Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, USA,
March 3-7, 2007 J Allergy Clin Immunol
119(1):s87, 2007
 41. Nagao M, Katsunuma T, Kim CK, Fujisawa T.
Efficacy and safety of intravenous
aminophylline in children with acute
exacerbation of asthma: A multicenter
randomized trial. 2007 Annual Meeting of
American Academy of Allergy, Asthma and
Immunology, San Diego, USA, March 3-7, 2007 J
Allergy Clin Immunol 119(1):s2, 2007
 42. 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 他; 入院による食物経口
負荷試験のシステム作りについて. 第110回日本
小児科学会学術集会 2007. 4. 21 京都. 日本小
児科学会雑誌 111(2):273, 2007
 43. 長尾みづほ, 藤澤隆夫; 思春期における吸入ステ
ロイド中止後経過の検討. 第15回臨床喘息研究
会 2007. 10. 20 札幌.
 44. 長尾みづほ, 藤澤隆夫他; 思春期における吸入ス
テロイド中止後経過の検討. 第57回日本アレル
ギー学会秋期学術大会 2007. 11. 1-3 横浜
 45. 庄司俊輔 気管支喘息のリモデリング形成にお
ける平滑筋細胞と線維芽細胞の相互作用 第57回
日本アレルギー学会秋期学術大会(2007年11月)
 46. 柳楽庸史, 田中宏幸, 三好康介, 橋本末樹子, 江
崎友哉, 松本次郎, 稲垣直樹, 永井博之: アレル
ギー性気道炎症における protease-activated
receptor (PAR)2 の意義. 第57回日本アレル
ギー学会総会 ミニシンポジウム MS10-7 (2007
年11月、横浜)
 47. 橋本末樹子, 高橋 剛, 田中宏幸, 三好康介, 永
平和広, 寺川真紀, 稲垣直樹, 永井博之: SCP200401
のアレルギー性気道炎症に及ぼす影響. 第57
回日本アレルギー学会総会 一般演題 173 (2007
年11月、横浜)
 48. 三好康介, 田中宏幸, 橋本末樹子, 江崎友哉, 柳
楽庸史, 平井博之, 永田欽也, 中村正孝, 稲垣直
樹, 永井博之: ダニ抗原誘発マウス気道炎症にお
ける CRTH2 の意義. 第57回日本アレルギー学
会総会 一般演題 177 (2007年11月、横浜)
 49. 江崎友哉, 田中宏幸, 三好康介, 橋本末樹子, 柳
楽庸史, 平井博之, 永田欽也, 中村正孝, 稲垣直
樹, 永井博之: ダニ抗原誘発マウス気道炎症にお
ける CRTH2 の意義. 第57回日本アレルギー学
会総会 一般演題 178 (2007年11月、横浜)
 50. 足立哲也, 花香里子, 増田倫子, 吉原久直, 長瀬
洋之, 大田 健. 喘息モデルマウスにおける
TAT-PTEN の気道炎症抑制効果. 第57回日本ア
レルギー学会秋季学術大会. 平成19年11月. 横
浜市
 51. 長瀬洋之, 山口正雄, 矢野智湖, 吉原久直, 山村
浩一, 鈴川真穂, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲
也, 大田 健. ウイルス性気道炎症におけるマ
スト細胞の生体防衛的役割の検討. 第57回日本
アレルギー学会秋季学術大会. 平成19年11月.
横浜市
 52. 山村浩一, 足立哲也, 増田倫子, 長瀬洋之, 大田
健. Luminex system を用いた好酸球細胞内タン
パクリン酸化の網羅的検討. 第57回日本アレル
ギー学会秋季学術大会. 平成19年11月. 横浜
市
 53. 矢野智湖, 長瀬洋之, 山村浩一, 鈴川真穂, 倉持
美知雄, 石田博文, 足立哲也, 大田 健: 低 pH
が気道上皮細胞からサイトカイン・ケモカイン分
泌に及ぼす影響. 第57回日本アレルギー学会秋
季学術大会. 平成19年11月. 横浜市
 54. 木村友昭, 横山彰仁, 河野修興, 中村裕之, 鳥帽
子田彰 気管支喘息患者における自覚ストレス、
重症度および QOL との関連 (ポスター発表) 第19
回日本アレルギー学会春季臨床大会, 平成19年
6月 (横浜)
 55. Kimura T, Yokoyama A, Nakamura H, Kohno N,
Eboshida A. Perceived Stress and Quality of
Life among Japanese Adults with Asthma.
(Poster) ISOQOL 14th Annual Conference,
Oct/2007 (Toronto)
 56. 木村友昭, 荒木善光, 鳥帽子田彰: 広島県 A 町に

- おける成人喘息有症率に関する調査(ポスター発表)、第66回日本公衆衛生学会総会、平成19年10月(松山)
57. 木村友昭 烏帽子田彰:気管支喘息重症化因子に関する疫学調査について 西中四国テオフィリン講演会 平成19年11月(広島)
58. 木村友昭 烏帽子田彰:喘息の疫学調査結果の報告 臨床試験検討会 平成19年2月(広島)
59. 中村裕之、弘田量二、秋丸国広、菅沼成文、康嶺梅、櫻井克年:環境化学物質によるアレルギー発症を予防する、第6回グリーンサイエンス特別研究プロジェクト公開シンポジウム、2008年3月、高知
60. 神林康弘、中村裕之、柴田亜樹、林宏一:能登半島地震被災後に仮設住宅で暮らす高齢者の実状と健康問題に対する対策、第77回日本衛生学会総会、2008年3月、熊本。
61. 神林康弘、Nguyen Thanh Binh、人見嘉哲、日比野由利、中村裕之、荻野景規:簡便な血漿総抗酸化能測定法の開発、第29回日本フリーラジカル学会学術集会、日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第31回大会合同学会、2007年6月、名古屋
62. 神林康弘、人見嘉哲、日比野由利、中村裕之、荻野景規:好酸球活性化マーカーであるプロモチロシンに対する抗体の作成、第17回体力・栄養・免疫学会、2007年8月、東京
63. 日比野由利、神林康弘、人見嘉哲、中村裕之、弘田量二、秋丸国広、永野靖典、石田健司、谷俊一:三世代ふれあい健診による小・中学生の共感性の変化と健康観・向社会的活動、第26回日本思春期学会総会、2007年8月、東京
64. 日比野由利、秋丸国広、弘田量二、人見嘉哲、神林康弘、中村裕之:児童の共感性の発達および生活態度・身体計測値と関連性 - 三世代健診データから、第66回日本公衆衛生学会総会、2007年10月、松山
65. 神林康弘、Nguyen Thanh Binh、人見嘉哲、日比野由利、中村裕之、荻野景規:マイクロプレートを用いた血漿総抗酸化能測定系(TEAC)の開発、第7回分子予防環境医学研究会、2007年10月、北九州。
66. 神林康弘、人見嘉哲、日比野由利、中村裕之、荻野景規:好酸球活性化マーカーである(シ)プロモチロシンを認識する抗体の作成、第5回日本予防医学会学術総会、2007年11月、指宿
67. 人見嘉哲、木崎節子、櫻井拓也、小笠原準悦、武政徹、神林康弘、日比野由利、中村裕之、白土健、今泉和彦、芳賀脩光、大野秀樹:カルシニューリン制御タンパク Rcn1 による骨格筋活動のモニター、文部科学省学術フロンティア研究プロジェクト「ライフステージに応じた健康増進と多様性保持」第2回研究会、2007年12月、所沢
68. 神林康弘、中村裕之:能登半島地震による仮設住宅に住む高齢者の長期的な健康被害を予防する調査研究、金沢大学能登半島地震学術調査部会第2回報告会、2008年3月、金沢
69. 日比野由利、中村裕之:妊産婦への健康影響と支援体制、金沢大学能登半島地震学術調査部会第2回報告会、2008年3月、金沢

H. 知的所有権の取得状況

特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究

主任研究者 森 晶夫（独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター先端技術開発研究部長）

研究協力者

秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター長） 谷口正実（同センター喘息研究室長）
北村紀子（同センター研究員）
大友隆之（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センターリサーチレジデント）
梶山雄一郎（同センター研究生）

研究要旨

難治性喘息では、発病初期からすでに軽症ないし中等症の喘息とは異質な病態が存在することが指摘されている。なかでも、1) T細胞レベルのステロイド抵抗性と 2) 非アトピー型の喘息反応、慢性炎症の二つの病態は、従来からよく指摘されてきたリモデリングの問題に加えて特に重要な因子である。今年度は、重症喘息においては大部分を占める非アトピー型喘息の気道収縮メカニズムを明らかにする目的に、*in vitro*のヒト気管支平滑筋収縮モデルを確立し、characterizationを行った。また、*in vivo*で、T細胞依存性、IgE非依存性の喘息反応（気道抵抗上昇）メカニズムを解析できるモデルを構築した。非アトピー機序による気流閉塞メカニズムの解明は、既存の治療薬の効果に限界のある重症・難治症例の治療法開発に向けて、大いに役立つものと期待される。

A. 研究目的

慢性喘息の本態が好酸球性炎症にあることが解明され、吸入ステロイドをファーストチョイスとする抗炎症療法が普及した結果、比較的軽症な症例に対しては十分な予後・QOLの向上がもたらされたが、重症者に対する治療効果は満足な水準に達していない。経口ステロイド薬を常時使用するステロイド依存性の重症喘息患者は、喘息死の予備軍とも位置づけられ、必ずしも近年の治療成績向上の恩恵には浴していないこと、頻回の救急受診・長期入院・社会不適応を理由とする直接・間接の医療費に占める比重の高いことが指摘されている。カナダ、オーストラリアで行われた調査では、患者数では1割の重症群が喘息全体の医療費の直接コストで4割以上、間接コストで6割を占めることが報告されている。喘息の重症化、難治化の病態・発症機序を解明し、治療・予防法を確立することができれば、年間数千人の喘息死を未然に防止するのみならず、喘息を理由に家庭や社会から疎外されている患者、患者家族のQOLを改善し、なお増大しつつある医療費の削減にもつながることが期待される。

われわれは、前年度までの厚生労働科学研究の成果として、難治性喘息の今日的診断基準を確立し、現在の我が国における実態、病態、治療内容を把握

してきた。従来は、早期介入の失敗によって長年の間に高度のリモデリングが蓄積された結果、重症・難治化に到るものと認識されてきたが、われわれの調査からは、重症喘息の半数が喘息発症1～2年以内にステロイド依存状態に陥っており、これら相当数の重症喘息の機序は、発症時から通常の喘息と異なっていることが示唆された。メカニズムの観点からは、高用量のステロイド使用にかかわらず、高度の炎症反応が持続していることが明らかになり、ステロイドに良好に反応する通常の喘息とは本質的な差異が認められることも見出した。重症・難治化の分子生物学的要因の解明は、予防、治療への突破口と期待される。

重症喘息の8割以上は、IgE抗体の見つからない非アトピー型喘息が占めることも明らかになっている。アトピー型喘息の原因アレルゲンはIgE抗体を指標として診断が可能で、抗原特異的減感作療法の恩恵を受けられるのに対し、非アトピー型喘息では原因抗原の診断法が未だ確立されていない。昨年度までの本研究班の研究成果で、IgEを介さない、T細胞依存性の遅発型喘息反応を見出し、IL-5産生テストによる“T細胞アレルゲン”の診断法を報告してきたが、今年度は、T細胞依存性の気流閉塞機序の解明をめざして、ヒト培養気管支平滑筋細胞のゲ

ル内収縮アッセイ系を確立した。また、治療応用研究に向け、T細胞依存性の気流閉塞を計測可能な喘息モデルの確立をめざした。

B. 方法

1) 喘息、アレルギー症例のサイトカイン産生解析対象症例、臨床検査

国立病院機構相模原病院アレルギー科外来に通院中の成人喘息症例より、インフォームドコンセントを得たうえで対象とした。アセチルコリン、ヒスタミンに対する気道過敏性の測定、および抗原吸入負荷試験は、日本アレルギー学会の標準法によって行った。β刺激剤、テオフィリン剤、インターール、抗コリン剤、ベクロメサゾン吸入は、12時間以上、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤は24時間以上中止した。アトピー型は、吸入アレルギー20種を含む皮膚テストにおいて、一つ以上の陽性を示すものと定義した。非アトピー型は皮膚テスト陰性のものとした。

アレルギー

粗抗原として用いたダニ、スギ、イヌ、ネコ、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルスなど各種アレルギー診断用エキスの原末は鳥居薬品より供与された。精製ダニアレルギー Der f 1、Der f 2 はアサヒビール薬品(株)より、精製カンジダアレルギー Secretory aspartic prorease 2 (SAP2)、Superoxide dismutase (SOD)、cyclophilin、enolase、mannan A は宝酒造(株)より購入した。Stock solutionとして、Hank's buffered saline solution (HBSS) に2mg/mlの濃度で溶解し、使用時まで-20°Cにて凍結保存した。

細胞培養およびアッセイ

ヘパリン採血の後、Ficoll-paque 比重遠心法にて末梢血単核細胞(Peripheral blood mononuclear cells: PBMC)を得、 2×10^6 /mlの濃度にて、AIM-V培地に懸濁した。20 nMのPhorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)と1 μMのionomycin (IOM)で24時間刺激した後、上清をハーベストした。一部のwellは、抗CD3抗体(OKT3、10 μg/ml)でcoatし、固相化抗CD3抗体刺激に用いた。抗CD28抗体は、1 μg/mlで培養中に添加した。Crude アレルギーとしてダニアレルギー、*Candida albicans*抗原などによるT細胞からのサイトカイン産生を調べるため *Dermatophagoides farinae* (Der f) extract、*Candida albicans* extract、

その他のアレルギー粗抗原エキス(鳥居薬品)の最終濃度0.1、1、10 μg/mlを加えて6日間培養し、上清をハーベストした。サイトカイン産生の評価には、上清中のIL-2、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IFN-γをそれぞれ特異的サンドイッチELISA法にて測定した。リンパ球の増殖反応は 10^5 個の細胞を刺激後6日間培養した後、16時間 ^3H -Thymidineパルスにて測定した。実験によっては、negative selection法によりCD4細胞をenrichした。アトピー型喘息症例のPBMCをDer f 2と培養し、得られたリンパ芽球を限界希釈法によりクローニングし、ダニアレルギー Der f 2 特異的ヘルパーT (Th)細胞クローンを樹立した。さらに、autologousのPBMCを抗原提示細胞とし、抗原を加えて共培養することでsubcloning、増殖せしめ、種々の活性化刺激に応答したサイトカイン産生、遺伝子発現、細胞増殖反応につき測定した。

2) T細胞依存性気流閉塞メカニズムの解析 (in vitro)

Candida albicans acid protease (Secreted aspartic proteinase 2: SAP2)に反応してIgE非依存性に遅発型喘息反応が惹起される非アトピー型喘息症例より、末梢血単核球(PBMC)を得、SAP2と培養し、上清を回収後、濃縮、透析、保存した。ヒト気管支平滑筋細胞(Cambrex社)をコンフルエント条件に培養し、コラーゲンゲルに封入アプライした後、サンプルをアプライし、収縮を経時的に記録、解析した。

3) T細胞依存性気流閉塞メカニズムの解析 (in vivo)

既報の如くBalb/cマウスをOVAで感作し、所属リンパ節より感作リンパ球を回収、in vitroでの抗原刺激、limiting dilutionを行って、OVA特異的Th cloneを樹立した(Kaminuma O. et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 16:448, 1997)。また、OVA特異的T cell receptorを持つDO11.10 transgenic mouseの脾リンパ球よりCD4 T細胞を回収し、同様に抗原刺激を行って、Th cloneを樹立した。Irradiated spleen cellをantigen-presenting cellとし、subcloning、さらにexpansionし、細胞移入実験に使用した。 5×10^6 個のTh cloneを無処置マウスに尾静脈より注入し(Day 0)、翌日OVAを経気道的に抗原チャレンジした。その後、経時的に気道抵抗をモニターした。さらに48 hr後、BUXCOにて気道抵抗を測定、気管

支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞数、分画を測定した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針 (平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成15年厚生労働省告示第255号) を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実験動物を使用する場合、研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守する。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

C. 結果およびD. 考察

気管支平滑筋の収縮を評価する実験系としては、ウシやモルモット等の気管リングをマグナス管に牽引する評価系がよく用いられるが (Beasley et al, J. Appl. Physiol. (1989) 66; 1685, Gosens et al, Br. J. Pharmacol. (2002) 137; 459)、動物種の違いによる収縮差が生じる可能性がある。ヒト気管リングの収縮実験系も報告されているが (Cerrina et al, Prostaglandins (1989) 37; 457, Norel et al, Br. J. Pharmacol. (1999) 126; 867)、手術摘出の気管支を用いることから、入手が困難であり、実験計画が立てにくいなどの問題が多い。われわれは、commercially available なヒト正常気管支平滑筋細胞を用いた、3次元 collagen gel による簡便な収縮測定系を確立した (図1)。

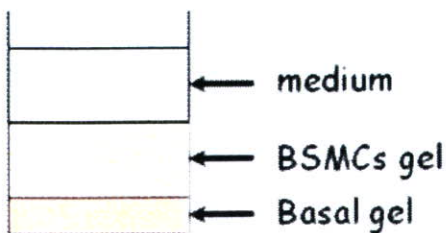


図1、ヒト正常気管支平滑筋細胞を用いた、3次元

collagen gel

24 well culture plate に、basal gel layer を形成し、さらにヒト正常気管支平滑筋細胞 (BSMC) を封入した gel layer を重層する。6日間培養した後、medium をアッセイバッファーで置換し、ゲルを well 側壁から剥離して、経時的に収縮を測定する。

収縮物質を添加した後、ImageMaster VDS-CL (Amersham) で gel 画像を撮影し、top gel の面積を算出し、収縮率を計算した (図2)。

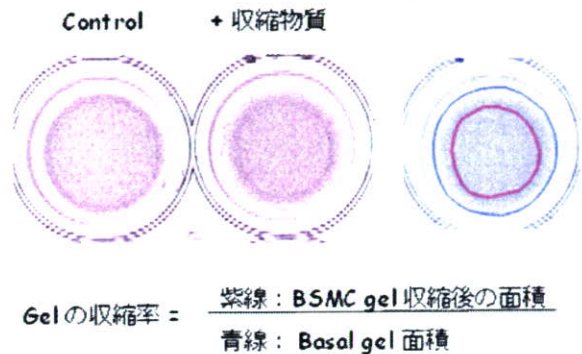


図2、ゲル収縮の撮影像と収縮率の算出

まず、既知の収縮物質による気管支平滑筋収縮を評価した。0.01-100 μM の histamine および methacholine を加えて、収縮率を計測した。いずれの場合も、dose-dependent に収縮が観察された (図3)。

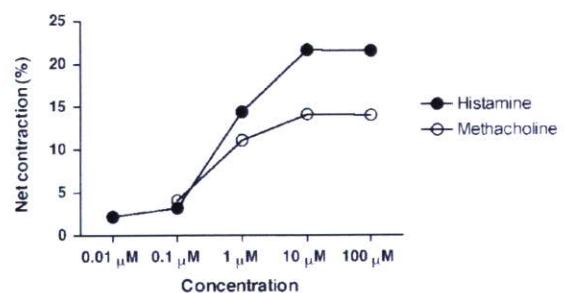


図3、Histamine, methacholine による dose-dependent な培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルの収縮

従来、培養ヒト気管支平滑筋細胞を用いた実験系では、ロイコトリエン (LT) C4, D4 に対する収縮反応を検出することが困難であった。培養条件を検討することで、histamine, methacholine に比較して

弱いながらも、有意な収縮を再現性よく観察することができた(図4)。

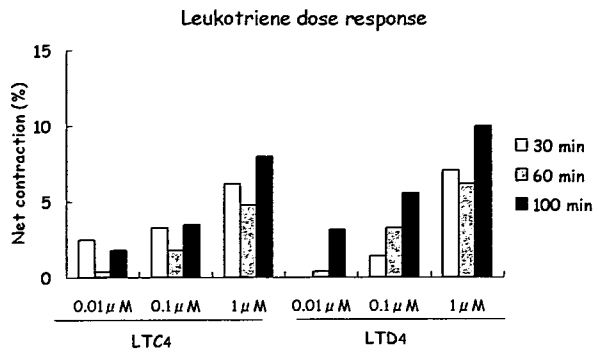


図4、LTC4, LTD4 による培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルの経時的収縮

次に、既知のアンタゴニストの効果を検討した。H1 アンタゴニストの pyrilamine と 30 分 preincubation した後に、Histamine, methacholine を加えて、収縮反応を惹起した。Pyrilamine 1 μM は、histamine 1 μM の収縮を 90%抑制したが、methacholine による収縮反応を抑制せず、拮抗薬の特異性が確認できた(図5)。

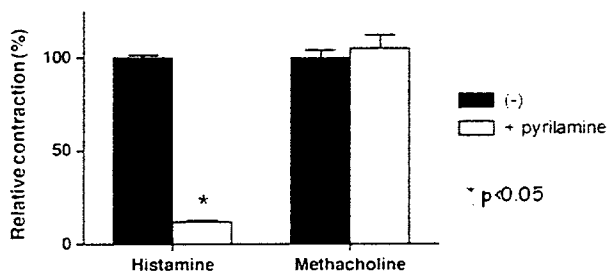


図5、H1 アンタゴニスト pyrilamine による収縮反応の抑制

気管支拡張効果を有する薬物の効果についても確認した。いったん histamine, methacholine で収縮させたゲルに、formoterol を加え、弛緩効果を確認した(図6)。

Dilation effect

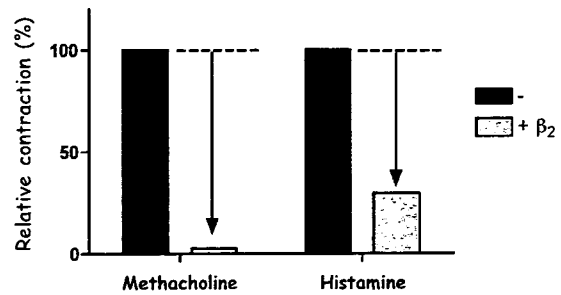


図6、Formoterol 添加による methacholine, histamine 収縮の弛緩

以上の実験結果から、本研究で用いる培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルは、*in vivo*の収縮特性と薬物反応性を反映したモデルと考えられた。そこで、SAP2 に反応したT細胞 IL-5 産生、および吸入誘発時に isolated LAR の認められる症例から、PBMC を分離し、SAP2 と培養 48 時間後の上清を、濃縮、透析後に、本ゲルにアプライした。SAP2 反応性の LAR が認められる症例のT細胞培養上清では、平滑筋ゲルの収縮活性が認められた(表1、図7)。

表1. ドナー

| Case | SAP2 reactivity | % fall in FEV _{1.0} | |
|------|-----------------|------------------------------|-----|
| | | IAR | LAR |
| JW | + | 0 | 34 |
| HS | + | 0 | 42 |
| YO | - | 0 | 0 |

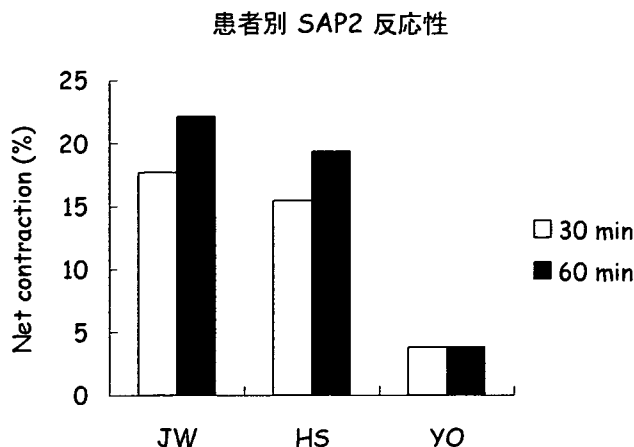


図7、症例別のSAP2培養上清の収縮活性

さらに、収縮物質の同定を進める目的に、T細胞クローンを樹立し、収縮活性を有するクローンを選択した。

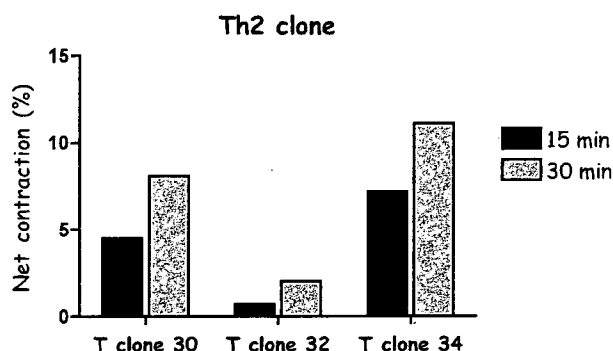


図8、T cell clone 培養上清中の培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルの収縮活性

次に、T細胞依存性気流閉塞機序の解明と治療法研究に向けて、T細胞移入モデルを解析した。既に、T細胞クローンを無処理マウスに移入、抗原チャレンジを行うことにより、気道過敏性、肺好酸球浸潤を惹起するT細胞依存性喘息モデルを報告してきた (Kaminuma O., et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 16:448, 1997, Nakata A., et al. Int Immunol. 13:329, 2001, Kaminuma O., et al. Eur J Immunol. 31:2669, 2001)。今回は、T細胞クローン 1×10^7 cells/head を無処理 BALB/c マウスに経静脈的に移入し、24時間後に OVA 経鼻あるいは吸入 (噴霧) チャレンジを行い、経時的に気道抵抗を測定した。無拘束呼吸機能解析装置 (BUXCO) を用いて Penh (enhanced pause) 値で表示した。また、麻酔下レスピレータ装着下に呼吸機能測定装置 (BUXCO 社)

を用いて、直接呼吸抵抗を測定した。BALF 好酸球の解析は、チャレンジ 48 時間後に BAL を施行、総細胞数をカウントし、サイトスピンを用いてスライドガラスに接着させ、ギムザ染色を行い、好酸球数をカウントした。

図 9 a に実験スケジュールを示す。D011.10 transgenic mouse から OVA 特異的 Th クローンを樹立した。Th クローン移入の 24 hr 後に OVA または抗原エピトープの p323-339 を経鼻的にチャレンジし、40 hr 後まで Penh 値を測定した p323-339 の場合は、1 hr 後から、OVA の場合には 2 hr 後から、Penh 値が上昇し、40 hr 後まで持続した (図 9 b)。

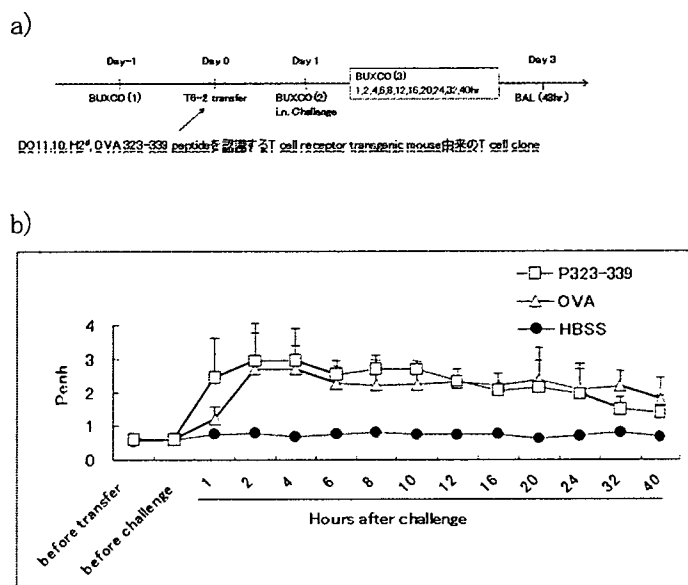


図9、Thクローン移入後のPenhの推移
D011.10 transgenic mouse から OVA 特異的 Th クローンを樹立した。a)実験スケジュール Thクローン移入の 24 hr 後に OVA または抗原エピトープの p323-339 を経鼻的にチャレンジし、40 hr 後まで Penh 値を測定した。b)p323-339 の場合は、1 hr 後から、OVA の場合には 2 hr 後から、Penh 値が上昇し、40 hr 後まで持続した。

さらに、麻酔下にレスピレータを装着、拘束下にボディープレチスモグラフ法にてダイレクトに気道抵抗値を計測するモデルを実施した。この場合も、約 6 時間後から気道抵抗値 (R_i) の上昇を認めた (data not show)。

気流閉塞は喘息を特徴付ける病態であり、従来は、IgE を介したマスト細胞の活性化によって化学伝達物質が放出されて気道抵抗が上昇する機序だけが知られていたが、今回のわれわれの研究成果から、液性免疫以外に、気流閉塞を生じさせる機構が存在

し、Th細胞がエフェクター細胞であることが、はじめて明らかにされた。

E. 結論

これまでのわれわれの調査研究の成果として、難治性喘息症例では高用量吸入ステロイドに加えて経口ステロイド、テオフィリン、抗ロイコトリエン薬、長時間作用型 β 刺激薬等多種類の治療薬を併用してもなお満足な治療効果が得られていない現状が確認されている。新たな治療ターゲットを見出すことが、治療面でのブレイクスルーにとって必須の課題と考えられる。

hBSMC ゲルでは、既知収縮物質 Histamine、Methacholine の濃度依存的な収縮が認められ、気管リングによる収縮での報告とほぼ同等の成績であった。拮抗剤および β_2 作動薬の前処置による収縮抑制を認めた。本実験系のメリットとしては、1. 特別な測定機器を必要とせず、取り扱いが簡便であること、2. 培養細胞を用いることから、実験計画が立てやすいこと、3. 24 well plate での培養であり、サイトカイン等の添加培養に適していること等があげられる。一方、デメリットとしては、現時点では、灌流処理ができないので、測定項目数分の gel の作製が必要になることがあるものの、hBSMC の収縮実験系では、既知の気管支収縮物質の活性が検出でき、新たな収縮要素の同定および新規収縮抑制剤の開発に向けたツールとして有用と考えられる。加えて、喘息患者 PBMC および mite 特異的 Th2 clone 培養上清で、gel 収縮が認められ、*in vitro* での収縮強度は、*in vivo* での LAR の有無と関連していた。今後、喘息患者 T cell での収縮物質の同定および平滑筋細胞への作用の解明に向けて、有力なツールとなる。この気管支平滑筋収縮活性を産生する T 細胞の characterization (表面マーカー、産生誘導 cytokine など) を明らかにしたい。

Th clone 移入による非アトピー型喘息モデルの確立においては、T 細胞が気流閉塞を惹起する必要十分な要因であることがはじめて見出された。気流閉塞のメディエータ同定とその産生制御機構の解明は、最大の課題である。また、気流閉塞を生じさせる T 細胞のマーカーを明らかにすることは、診断、治療に向けた第一歩となる。T 細胞依存性、IgE 非依存性の喘息メカニズムは、非アトピー型喘息に限らず、感作 T 細胞が存在するアトピー型喘息においても共通に operate している機構と推測される。現行の治療で効果が十分に得られない症例群にとっては、本メカニズムの解明が大いなる福音となること

が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitamura, N., Kitamura, F., Kaminuma, O., Miyatake, S., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Mori, A. 2007. IL-4 gene transcription in human T cells is suppressed by T-bet. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):68-70.
- 2) Umezu-Goto, M., Kajiyama, Y., Kobayashi, N., Kaminuma, O., Suko, M., and Mori, A. 2007. IL-9 production by peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):76-79.
- 3) Hashimoto, T., Kitamura, N., Kobayashi, N., Suko, M., Kaminuma, O., and Mori, A. 2007. Effect of Formoterol on allergen-induced cytokine synthesis by atopic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):106-109.
- 4) Kajiyama, Y., Umezu-Goto, M., Kobayashi, N., Takahashi, K., Fukuchi, Y., and Mori, A. 2007. IL-2-induced IL-9 production by allergen-specific human helper T cell clones. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143 (suppl 1):71-75.
- 5) Mori, A., Ogawa, K., Someya, K., Kunori, Y., Nagakubo, D., Yoshie, O., Kitamura, F., Hiroi, T., and Kaminuma, O. 2007. Selective suppression of Th2-mediated airway eosinophil infiltration by low-molecular weight CCR3 antagonists. *Int. Immunol.* 19: 913-921.
- 6) Taniguchi, M., Tsurikisawa, N., Higashi, N., Saito, H., Mita, H., Mori, A., Sakakibara, H., and Akiyama, K. 2007. Treatment for Churg-Strauss syndrome. Induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergology International* 56:97-103.
- 7) Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2008. A contraction assay system using established human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008 (in press)

- 8) Otomo, T., Miyatake, S., Kajiyama, Y., Umezu-Goto, M., Kobayashi, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2008. Airway eosinophilic inflammation is attenuated in conserved noncoding sequence-1 deficient mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
- 9) Kaminuma, O., Mori, A., Kitamura, N., Hashimoto, T., Kitamura, F., Inokuma, S., and Miyatake, S. 2008. Role of GATA-3 in IL-5 gene transcription by CD4⁺ T cells of asthmatic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (in press)
- 10) 粒来崇博、釣木澤尚美、森田園子、押方智也子、小野恵美子、大友 守、前田裕二、森 晶夫、池原邦彦、谷口正実、秋山一男：気管支喘息患者における、抗原吸入試験の即時反応に伴う呼気一酸化窒素濃度 (Exhaled Nitric Oxide) の変化、アレルギー 56(5) : 470-476, 2007.
- 11) 小野恵美子、前田裕二、森 晶夫、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来 高博、釣木澤尚美、大友守、谷口正実、長谷川眞紀、宮崎英士、熊本俊秀、秋山一男：夏型過敏性肺臓炎一家族内発症例における、発症例と非発症例の免疫学的検討、日呼吸会誌 45(7) : 566-571, 2007
2. 学会発表
- 1) Mori, A. 2007. Meet the Expert "New aspects of pathogenesis of asthma". World Allergy Congress 2007. WAO final program p.58 Bangkok, Thailand.
- 2) Mori A, Kitamura N, Otomo, T., Yamaguchi, M., Kajiyama, Y., Taniguchi M, Maeda Y, Otomo M, Mita, H., Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma, O. : IL-5 production in response to *Candida albicans* secretory aspartic protease 2 is the marker of isolated late-phase bronchial response upon inhalation challenge for nonatopic asthma. World Allergy Congress 2007 WAO final program p.75 (Bangkok)
- 3) Mori, A., Goto, M., Kajiyama, Y., Kitamura, N., Maeda, Y., Taniguchi, M., Otomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Kaminuma, O. Refractory asthma - from an immunological viewpoint. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会 International symposium 2. Refractory asthma. J. Jpn. Respir. Soc. 45:63. 2007 (東京)
- 4) 森 晶夫、神沼 修、前田裕二、谷口正実、大友 守、長谷川眞紀、三田晴久、秋山一男：非アトピー型喘息反応への *Candida* 抗原の関与、第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 15「難治性アレルギー疾患における真菌の役割」、アレルギー 56 : 999, 2007 (横浜)
- 5) 森 晶夫、北村紀子、大友隆之、前田裕二、谷口正実、大友 守、長谷川眞紀、秋山一男、神沼修：ステロイド抵抗性をめぐって、The 15th Symposium of Asthma in Tokyo、抄録集 p.10, 2007 (東京)
- 6) 福富友馬、前田裕二、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、谷口正実、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：当院における HD による抗原吸入負荷試験の検討、第 47 回日本呼吸器学会学術講演会、2007 (東京)
- 7) 関谷潔史、谷口正実、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：喘息と誤って診断された非喘息症例の検討、第 47 回日本呼吸器学会学術講演会、2007 (東京)
- 8) 小野恵美子、谷口正実、三田晴久、東 憲孝、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：好酸球性肺炎においてもロイコトリエン過剰産生を認める、第 47 回日本呼吸器学会学術講演会、2007 (東京)
- 9) 小野恵美子、粒来崇博、谷口正実、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：咳喘息の鑑別診断に呼気 NO は有用か、第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007 (横浜)
- 10) 谷本英則、谷口正実、福富友馬、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：ステロイド抵抗性重症喘息として治療されていた心因症 VCD の 1 例、第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007 (横浜)
- 11) 谷本英則、谷口正実、小野恵美子、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：インフリキシマブによるアナフィラ

- キシシーの1例、第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007（横浜）
- 12) 福富友馬、前田裕二、森 晶夫、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：ダニアレルゲンとHD アレルゲン気管支吸入による喘息反応の差異、第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007（横浜）
 - 13) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、粒来崇博、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、安枝 浩、秋山一男：当センターにおける免疫学的血清診断法—沈降抗体反応—373症例の臨床的検討、第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007（横浜）
 - 14) 関谷潔史、谷口正実、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：自覚症状による分類がステップ1の成人喘息は軽症といえるのか、第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007（横浜）
 - 15) 小野恵美子、谷口正実、東 憲孝、東 愛、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、伊藤伊津子、三田晴久、秋山一男：アナフィラキシー患者における尿中ロイコトリエンE4とプロスタグランディンD2代謝産物、第59回臨床アレルギー研究会、2007（東京）
 - 16) 梶山雄一郎、大友隆之、宮武昌一郎、森 晶夫：喘息モデルマウスにおける Conserved noncoding sequence (CNS-1) の解析、アレルギー好酸球研究会 2007（東京）
 - 17) 神沼 修、森 晶夫、北村紀子、巽 英樹、根本莊一、北村ふじ子、宮武昌一郎、廣井隆親：ヒト末梢血T細胞におけるTh1/Th2分化の不完全性とその要因、アレルギー好酸球研究会 2007（東京）
 - 18) 北村紀子、森 晶夫：ヒト気管支平滑筋細胞の包埋培養コラーゲンをを用いた収縮実験系の確立、アレルギー好酸球研究会 2007（東京）
 - 19) 谷本英則、谷口正実、粒来崇博、福富友馬、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：喘息として加療されていた、気道病変主体の再発性多発性軟骨炎の1例、第175回日本呼吸器学会関東地方会、2007（東京）
 - 20) 関谷潔史、谷口正実、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：慢性咳嗽における咳喘息の誤診断症例の臨床的検討、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1087, 2007（横浜）
 - 21) 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、関谷潔史、福富友馬、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、齋藤明美、安枝 浩、秋山一男：ABPAにおけるリモデリング、気道過敏性と気道可逆性の特徴、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1089, 2007（横浜）
 - 22) 神沼 修、北村ふじ子、宮武昌一郎、巽 英樹、根本莊一、北村紀子、森 晶夫、廣井隆親：T-betはT細胞のIL-13産生を遺伝子転写レベルで制御する、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1103, 2007（横浜）
 - 23) 小野恵美子、三田晴久、粒来崇博、谷口正実、東 憲孝、梶原景一、伊藤伊津子、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：呼気凝縮液と肺胞洗浄液の比較、ロイコトリエン濃度をを用いた検討、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1123, 2007（横浜）
 - 24) 福富友馬、谷口正実、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人アナフィラキシー63例の臨床的検討、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1135, 2007（横浜）
 - 25) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、粒来崇博、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作された成人喘息の比較検討、第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 56：1145, 2007（横浜）
 - 26) 谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、谷本英則、福富友馬、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、山本一博、石井豊太、三田晴久、秋山一男：NSAIDs 過敏喘息におけるアスピリン負荷時と安定期の症状比較、第57回日本アレ