

20083200/A

厚生労働科学研究費補助金

免疫・アレルギー疾患等予防・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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 晶夫

平成 21 (2009)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
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	19
高橋 清	
3. 気管支喘息難治・重症化の病因・病態の解明に関する研究	
「喘息死に関する研究」	26
相澤久道	
4. 平滑筋モデリング機序の実験的検討	30
庄司俊輔	
5. 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	33
藤澤隆夫	
6. 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	37
大田 健	
7. ダニ抗原誘発マウス喘息様病態形成に及ぼす	
ウイルス感染様刺激の影響	42
田中宏幸	
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	46
鳥帽子田 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	50
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

研究代表者 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

研究分担者

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）国立病院機構東京病院臨床研究部長
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）	鳥帽子田彰（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（金沢大学医学部医学科環境医学教室教授）

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・副院長）	北村紀子（同センター研究員）
大友隆之（同センターリサーチレジデント）	山口美也子（同センター研究員）
神沼修（東京都臨床医学総合研究所主任研究員）	
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（同センター診療部長）
木村五郎（同センターアレルギー科）	平野 淳（同センターアレルギー科）
片岡幹男（岡山大学大学院保健学研究所）	
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（同講師）
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（同大学院生）
野間雪子（国立病院機構三重病院小児科医師）	
星野友昭（久留米大学呼吸器・神経・膠原病内科講師）	川山智隆（同内科講師）
坂崎優樹（同大学院生）	澤田昌典（同大学院生）
足立哲也（帝京大学医学部内科学講座講師）	長瀬洋之（同講師）
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）	康哈梅（同准教授）
秋丸国広（高知大学医学部助教）	弘田量二（同助教）
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

ガイドラインおよび推奨される抗炎症療法の普及により、軽症～中等症の喘息症例においては、治療効果、QOLが改善された一方で、重症・難治性喘息症例では近年の薬物療法の恩恵を享受できていない。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・難治性喘息に到るものと認識されてきたが、われわれの調査からは、重症喘息の大半は非アトピー型喘息で、半数は喘息発症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は異なっていることが示唆された。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。今年度の本研究班の成果によって、1) 可逆性の気流閉塞は気管支喘息の主要症状であるが、そのメカニズムとしては、既知のIgE抗体を介する即時型、遅発型アレルギー反応に加えて、IgEを介さないT細胞依存性の気流閉塞が存在すること、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、クローン化T細胞移入によるマウス実験喘息系が確立できたこと、3) EBCのH₂O₂が重症化抑制指標の一つとなりうること、4) 喘息の増悪には、IL-18産生CD4陽性T細胞、好中球に加え、IL-18産生CD8陽性T細胞も関与すること、5) TSLPがウイルス感染による喘息重症化に関与すること、6) 気管支平滑筋細胞自身が

放出したフィブロネクチンを $\beta 1$ インテグリンを介して認識し、平滑筋部から結合組織へと遊走すること、7) 先行するウィルス感染は、ダニ抗原による喘息病態を増悪し、ステロイド抵抗性を誘導すること、8) TAT-PTEN 与すること、10) 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、新開発フィルターと Biwa エキスの併用は、喘息重症化を抑制できる可能性があること、等を明らかにした。
が *in vivo* でアレルギー性炎症を抑制すること、9) 喫煙と HO-1 の遺伝子多型との相互作用が喘息重症化に関与すること、10) 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、新開発フィルターと Biwa エキスの併用は、喘息重症化を抑制できる可能性があること、等を明らかにした。

A. 研究目的

ガイドラインおよび推奨される抗炎症療法の普及により、軽症～中等症の喘息症例においては、治療効果、QOLが改善された一方で、重症・難治性喘息症例では近年の薬物療法の恩恵を享受できていない。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・難治性喘息に到るものと認識されてきたが、われわれの調査からは、重症喘息の大半は非アトピー型喘息で、半数は喘息発症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は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・難治性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IgE非依存性喘息反応、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、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ブライした後、サンプルをアブライし、収縮を経時的に記録、解析した。*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。

2) 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)。OVA特異的T細胞受容体のtransgenicであるD011.10マウスからも同様の手法でTh cloneを樹立した。Irradiated spleen cellをantigen-presenting cellとし、subcloningを行い、さらにexpansionし、細胞移入実験に使用した。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(P₃₃₃₋₃₃₉)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、気管支肺洗浄(BAL)を行い、細胞数、分画を測定した。加えて、実験群によっては、麻酔下にレスピレータ装着し、気道抵抗解析装置にてモニターした。

3) 高橋(南岡山医療センター)らは、呼気水(EBC)中のH₂O₂、NO、Nitrite/Nitrate、各種Cytokineを測定し、JGL2006の重症度分類ごとに解析した。末梢血単核球から比重遠心、negative selectionで得た高純度(95%以上)好塩基球、およびIL-3培養ヒト好塩基球を用いて、M-CSF遊離をELISA、細胞表面M-CSF蛋白をflow cytometryにて検討した。喘息患者PBMCと気管支上皮細胞の培養上清中のMMP-9、TGF- $\beta 1$ 産生を測定し、Montelukastの抑制効果を検討した。

4) 相沢 (久留米大学) らは、久留米大学病院で病理解剖を行った喘息死患者の肺病理組織を用い、CD4、CD8陽性T細胞のIL-18産生を2重免疫染色法で解析した。

5) 藤澤 (三重病院) らは、CD16 negative selectionにより分離した好酸球を用い、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、遺伝子発現を定量PCR法にて解析した。TSLP存在下で好酸球を培養、サイトカイン産生について蛍光マイクロビーズアレイシステム、リアルタイムPCRで検討した。

6) 庄司 (東京病院) 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穴ポイデンチャンパーによる遊走実験を行った。

7) 田中 (岐阜薬大) らは、吸入麻酔下のダニ粗抗原気管内投与により感作する、アジュバント free 喘息モデルを樹立した。二本鎖RNAのmimicとしてpoly ICを先行投与し、ダニ抗原投与の前後に fluticasone propionate (FP)を投与し、ステロイド反応性を検討した。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。

8) 大田 (帝京大学内科) らは、A/JマウスをOVA+alumで免疫後、4日間連日でOVA点鼻チャレンジを行った。チャレンジ2時間前に、TAT-PTEN(3 μ mol)、TAT-GFP(3 μ mol)を点鼻投与した。5日目にBALを施行し、細胞数、分画をカウント、上清を10倍濃縮後、Luminex®にてサイトカイン/ケモカイン濃度を測定した。また、肺を摘出して病理切片を作製、Hematoxylin-Eosin (HE)、Alcian Blue & Periodic Acid-Schiff (AB-PAS)染色した。

9) 烏帽子田 (広島大学) らは、重症喘息としてJGL98 Step 4の15例、軽症としてStep 1-2の30例、健康者50例を対象に、HO-1遺伝子上流の繰り返しGT反復配列につき、患者対照研究(相関解析)を実施した。

10) 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、Biwaエキスの併用の影響も含めて、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) Commercially availableな培養ヒト気管支平滑筋細胞を用いた収縮反応測定系を確立した。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。ヒスタミン、メサコリン、ロイコトリエンなど既知の収縮物質とは、タイムコース、アンタゴニストに対する反応が異なることを明らかにした。T細胞受容体を介する活性化に伴って、収縮活性を産生するT細胞クローンを樹立した。未知の喘息症状発現機序の存在が示唆される。

2) Th cloneの移入、抗原チャレンジによって、BALF好酸球増多、気道過敏性の誘導に加えて、気道抵抗上昇の指標と考えられるPenh上昇を認めた。さらに、拘束下、麻酔下にダイレクトに気道抵抗を計測し、抗原チャレンジ6時間後から徐々に(LARに一致して)気道抵抗の上昇を確認した。T細胞がエフェクター相において直接気流閉塞を惹起することが明らかになった。

3) 試案の難治性喘息は、非アトピー型が77.8%と高率を占め、罹病期間も25.8年と有意に長期であった。EBCの各種cytokineは全般に中等症持続型が高値であり、重症持続型、特に難治例(4b)では低値であった。 H_2O_2 、Nitrite/NitrateとFEV₁、PEFRは有意な負の相関を示した。重症持続型(難治)ではNOは低値であったが、 H_2O_2 は認められた。FcεRI架橋刺激により培養好塩基球からM-CSFの遊離が認められ、細胞表面のM-CSF発現も増強した。末梢血好塩基球も、FcεRI架橋刺激でM-CSF遊離がみられた。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。FcεRI架橋刺激によりM-CSFのmRNA発現が増強した。細胞内と細胞表面に蛋白の発現も認められた。Montelukastは、喘息患者PBMCと気管支上皮細胞の相互反応によるMMP-9、TARCの産生抑制傾向を示した。

4) 喘息死患者の肺病変部は気道平滑筋の肥大、過形成、分泌腺過形成を伴った著明な気道リモデリング、分泌物等による気道の閉塞、好酸球を主体とした炎症細胞浸潤炎症が見られた。CD4陽性T細胞、肺胞上皮細胞、好中球はIL-18を産生していた。CD4陽性T細胞のみならずIL-18産生CD8陽性T細胞も著明に浸潤していた。

5) 好酸球はTSLP受容体を発現しており、TNF- α とIL-3により相加的に発現が増強された。TSLPの作用により、好酸球の生存が延長し、IL-6、IL-8、TNF- α 、GM-CSF、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β が濃度依存性に産生された。TSLPの好酸球に対する直接作用が証明された。

6) 気管支平滑筋細胞培養上清の肺線維芽細胞に対する遊走活性は、抗フィブロネクチン抗体で中和された。平滑筋細胞自身が産生したフィブロネクチンを β 1インテグリンを介して認識し、遊走する可能性が示唆さ

れる。

7) ダニ抗原の気管内に頻回投与により、用量依存的に気道過敏性、好酸球増多、Th2 サイトカイン産生、TGF- β 1 産生、気道リモデリング形成が誘導され、FP の気道内投与により有意に抑制された。poly IC 先行投与により、気道過敏性、好酸球増多、Th2 サイトカイン産生は、有意に増悪した。poly IC 先行投与があると、FP 投与により、好酸球増多、BALF 中 IL-13 増加が抑制されたが、気道過敏性、BALF マクロファージ、好中球、リンパ球増多は抑制されなかった。

8) TAT-PTEN のチャレンジ前投与により、BALF 総細胞数、好酸球数の有意な低下、肺組織の好酸球浸潤、粘液産生の抑制を認めた。BALF 中 IL-5 濃度は TAT-PTEN により抑制されたが、RANTES 濃度はさらに上昇した。

9) 相関解析によって、喫煙者あるいは過去の喫煙者において、GT 反復配列の長い HO-1 の遺伝子多型性が、喘息重症化に関連することが示唆された。非喫煙者においては、その関係は認められなかった。

10) 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。この抑制効果は、Biwa エキスの併用でさらに増強された。

E. 結論

今年度の本研究班の成果によって、1) 可逆性の気流閉塞は気管支喘息の主要症状であるが、そのメカニズムとしては、既知の IgE 抗体を介する即時型、遅発型アレルギー反応に加えて、IgE を介さない T 細胞依存性の気流閉塞が存在すること、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、クローン化 T 細胞移入によるマウス実験喘息系が確立できたこと、3) EBC の H₂O₂ が重症化抑制指標の一つとなりうること、4) 喘息の増悪には、IL-18 産生 CD4 陽性 T 細胞、好中球に加え、IL-18 産生 CD8 陽性 T 細胞も関与すること、5) TSLP がウイルス感染による喘息重症化に関与すること、6) 気管支平滑筋細胞自身が放出したフィブロネクチンを β 1 インテグリンを介して認識し、平滑筋部から結合組織へと遊走すること、7) 先行するウイルス感染は、ダニ抗原による喘息病態を増悪し、ステロイド抵抗性を誘導すること、8) TAT-PTEN が *in vivo* でアレルギー性炎症を抑制すること、9) 喫煙と HO-1 の遺伝子多型との相互作用が喘息重症化に関与すること、10) 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、新開発フィルターと Biwa エキスの併用は、喘息重症化を抑制でき

る可能性があること、等を明らかにした。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaminuma, O., Kitamura, F., Miyatake, S., Yamaoka, K., Miyoshi, H., Inokuma, S., Tatsumi, H., Nemoto, S., Kitamura, N., Mori, A., and Hiroi, H. T-bet is responsible for distorted Th2 differentiation in human peripheral CD4⁺ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 (in press)
2. Otomo, T., Kaminuma, O., Kitamura, N., Kobayashi, N., and Mori, A. Murine Th clones confer late asthmatic response upon antigen challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
3. Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Evaluation of cysteinyl leukotriene-induced contraction of human cultured bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
4. Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Motoi, Y., Takai, T., Ichikawa, S., Okumura, K., Ogawa, H., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. Development of transgenic rice expressing mite allergen for a new concept of immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
5. Yamaoka, K., Okayama, Y., Kaminuma, O., Katayama, K., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. Proteomic approach to Fc γ RI aggregation-initiated signal transduction cascade in human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
6. Kitamura, N., Katagiri, Y., Itagaki, M., Miyagawa, Y., Onda, K., Okita, H., Mori, A., Fujimoto, J., and Kiyokawa, N. The expression of grenulysin in systemic anaplastic large cell lymphoma in childhood. *Leuk. Res.* 2009 (in press)
7. Yoshioka, M., Sagara, H., Takahashi, F., Harada, N., Nishio, K., Mori, A., Ushio, H., Shimizu, K., Okada, T., Ota, M., Ito, Y., Nagashima, O., Atsuta, R., Suzuki, T., Fukuda, T., Fukuchi, Y., Takahashi, K. Role of

- multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am. J. Physiol. : Lung Cell. Mol. Physiol.* 296:L30-L36, 2009.
8. Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. A contraction assay system using established human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):36-39, 2008.
 9. Otomo, T., Miyatake, S., Kajiyama, Y., Umezū-Goto, M., Kobayashi, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Airway eosinophilic inflammation is attenuated in conserved noncoding sequence-1 deficient mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):2-6, 2008.
 10. Suzuki, K., Kaminuma, O., Hiroi, T., Kitamura, F., Miyatake, S., Takaiwa, F., Tatsumi, H., Nemoto, S., Kitamura, N., and Mori, A. Downregulation of IL-13 gene transcription by T-bet in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):33-35, 2008.
 11. Ueno T, Kataoka M, Hirano A, IIO K, Tanimoto Y, Kanehiro A, Okada C, Soda R, Takahashi K, Tanimoto M. Inflammatory markers in exhaled breath condensate from patients with asthma. *Respirology* 13: 654-63, 2008.
 12. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, Masuda K, Sasaki S, Kato R, Miyamoto T. Safety and efficacy of inhaled Ciclesonide in long-term administration to adult patients with bronchial asthma. *Ther. Res.* 29:821-832, 2008.
 13. 清水薫子, 今野 哲, 清水健一, 伊佐田 朗, 高橋 歩, 服部健史, 前田由起子, 高橋大輔, 高橋 清, 中川武正, 谷口正実, 秋山一男, 赤澤 晃, 檜澤伸之, 西村正治. 北海道土幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率 — 特に喫煙及び肥満との関連について—. *アレルギー* 57:835-842, 2008.
 14. Hoshino T, Okamoto M, Takei S, Sakazaki Y, Iwanaga T, Aizawa H. Redox-Regulated Mechanisms in Asthma. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING.* 2008;10(4): 769-783
 15. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Kato S, Iwasaki H, Watanabe K, Aizawa H. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(2):287-297.
 16. Inoue H, Hiraoka K, Hoshino T, Okamoto M, Iwanaga T, Zenmyo M, Shoda T, Aizawa H, Nagata K. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone* 2008;42(6): 1102-1110.
 17. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP + sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respiratory Medicine* 2008;102(7): 1055-1064.
 18. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine.* 2008;26: 4284-4289.
 19. Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M, Tsuda T, Kinoshita M, Takata S, Koga T, Iwanaga T, Aizawa H, Kurume COPD Study Group. Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. *INTERNATIONAL JOURNAL OF COPD.* 2008;3(1):137-147.
 20. Kawayama T, Minakata Y, Matsunaga K, Yamagata T, Tsuda T, Kinoshita M, Iwanaga T, Ichinose M, Aizawa H. Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. *Respirology.* 2008;13(3):420-426.
 21. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M. Efficacy and Safety of Formoterol in Japanese Patients with COPD. *Intern Med.* 2008;47(4):217-223.
 22. Minami S, Kawayama T, Ichiki M, Nishimura M, Sueyasu Y, Gohara R, Kinoshita M, Koga H, Iwanaga T, Aizawa H. Clinical efficacy of the transdermal tulobuterol patch in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with slow-release theophylline. *Intern Med.* 2008;47(6):503-509.
 23. Takeoka H, Koga T, Yano H, Ikeda J, Nishimura M, Kamimura T, Aizawa H. A Hybrid Lesion of Lung Cancer and Aspergillosis. *Clinical*

- Medicine:Oncology. 2008;2:115-118.
24. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita 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, Shiraki A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Eric D. Green, and Izuhara K. Identification of Pendrin as a Common Mediator for Mucus Production in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol*. 2008;180: 6262-6269.
 25. Takata S, Washio M, Moriwaki A, Tsuda T, Nakayama H, Iwanaga T, Aizawa H, Arai Y, Nakanishi Y, Inoue H. Burden among Caregivers of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Long-Term Oxygen Therapy. *International Medical Journal*. 2008;15(1):53-57.
 26. Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:517- 22.
 27. Fujisawa T, Katsumata H, Kato Y: House dust mite extract induces interleukin-9 expression in human eosinophils. *Allergol Int* 2008;57:1-6.
 28. Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Tokuda R, Fujisawa T. Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146:16-21.
 29. Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Fujisawa T Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146:47-53.
 30. Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T. Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146:54-60.
 31. Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Kojima Y, Hara A, Toda T, Nagase H, Ohta K. Intracellular protein phosphorylation in eosinophils and the functional relevance in cytokine production. *Int Arch Allergy Immunol* (in press).
 32. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 181: 5981-9, 2008.
 33. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 88: 1245-53, 2008.
 34. Kimura, T., Yokoyama, A., Kohno, N., Nakamura, N., Eboshida, A. Self-administered assessments of perceived stress and quality of life and their associations in community-based and hospital-based surveys.
 35. Kimura, T., Nakamura, H., Eboshida, A. Perceived stress, severity of asthma, and quality of life in young adults with asthma. *Allergology International* 2008
 36. Awaya, T., Yokosaki, Y., Yamane, K., Usui, H., Kohno, N., Eboshida A. Gene-environment Association of an ITGB2 Sequence Variant with obesity in ethnic Japanese. *OBESITY* vol.16 no.6 1463-1466 June 2008.
 37. Uebaba, K., Feng-Hao Xu, Origasa, H., Yamaguchi, N., Delixiati Yimiti, Izumi, H., Eboshida, A. Relationship between Lifestyle and psychosomatic health- Study on Japanese residents of 60 years old - .
 38. Awaya, T., Yokosaki, Y., Yamane, K., Higashikawa, F., Kohno, K., Eboshida, A. Polymorphisms in the integrin super gene family associated with obesity and type 2 diabetes in Japanese American and Japanese population.
 39. 信國好俊, 高橋佳代, 守田貴子, 沼本通孝, 島帽子田彰. 細胞内コレステロール代謝輸送の解明と予防医学への応用. 日衛誌(Jpn. J. Hyg.)第63巻 第2号 346 2008年3月
 40. 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.
41. 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.
42. Hirose I, Tanaka H, Takahashi G, Wakahara K, Tamari M, Sakamoto T, Kojima S, Inagaki N, Nagai H. Immunomodulatory effects of CpG oligodeoxynucleotides on house dust mite-induced airway inflammation in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; 147: 6-16.
43. 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.* 2008; 80: 6262-6269.
44. Ishizaki M, Tanaka H, Kajiwarra D, Toyohara T, Wakahara K, Inagaki N, Nagai H. Nafamostat mesilate, a potent serine protease inhibitor, inhibits airway eosinophilic inflammation and airway epithelial remodeling in a murine model of allergic asthma. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 108: 355-363.
45. 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.
46. Hirota R, Akimaru K, Nakamura H. In vitro toxicity evaluation of diesel exhaust particles on human eosinophilic cell. *Toxicology in Vitro* 2008 Jun;22(4):988-994.
47. Hatta K, Nakamura H, Usui C, Kobayashi T, Kamiyo K, Hirata T, Awata S, Kishi Y, Arai H, Kurosawa H. Medical and psychiatric comorbidity at psychiatric beds in general hospitals: a cross-sectional study in Tokyo. *Psychiat Clin Neurosciences*(in press)
48. 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)
2. 学会発表
1. Mori, A. 2008. IgE-independent asthmatic response: a possible cause of nonatopic asthma. The 1st Asthma Meeting in Tokyo. Session 2. Pathophysiology of bronchial asthma. Abstract p.11, Tokyo, Japan. 2008/5/24
2. Mori A, Otomo T, Kitamura N, Kajiyama Y, Goto M, and Kaminuma O. 2008. Adoptive transfer of Th clone conferred asthma phenotypes including airway obstruction. Collegium International Allergologicum 27th SYMPOSIUM. Final program p.63 (CURACAO) 2008/5/1-6
3. 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: 重症喘息の病態・機序 —内科の立場から、アレルギー疾患フォーラム2008「難治性アレルギー疾患」、抄録集 p.5, 2008.4.19 (東京)
4. 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: 喘息における寛解と治癒の病態、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム6「アレルギーの寛解から治癒を目指す治療戦略」、アレルギー 57: 301, 2008.6.13 (東京)
5. 森 晶夫: 難治性喘息の疫学 (日本と世界)、第28回六甲カンファレンス「難治性喘息をめぐる」、2008.8.2 (京都)
6. 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 谷本秀則, 福富友馬, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 秋山一男, 神沼修: リンパ球、第58回日本アレルギー学会秋季学術大会ワークショップ3「基礎: 炎症細胞の分離と機能解析」、アレルギー 58:1326, 2008.11.27 (東京)
7. 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 釣木澤尚美, 大友 守, 森 晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: 薬剤過敏症における不可試験症例の臨床的検討, 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 57: 367, 2008.6.13 (東京)
8. 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 関谷潔史, 石井豊太, 山本一博, 伊藤伊津子, 梶原景一, 谷本英則, 福富友馬, 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、三田晴久、秋山一男：アスピリン喘息と非アスピリン喘息は明確に区別できる疾患か、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー57：387、2008.6.12（東京）
9. 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、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は早期からリモデリングをきたしやすい、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー57：443、2008.6.13（東京）
 10. 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、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、気道の可逆性と過敏性の特徴から検討する、第48回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46：146、2008.6.15（神戸）
 11. 押方智也子、竹内保雄、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におけるIgE抗体産生の比較検討、第48回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46：230、2008.6.16（神戸）
 12. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、前田裕二、長谷川眞紀、秋山一男：若年成人における喘息大発作症例の臨床的検討、第48回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46：307、2008.6.17（神戸）
 13. 前田裕二、福富友馬、小野恵美子、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、森 晶夫、大友 守、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：低肺機能、「潜行型」喘息について—その頻度と背景について—、第48回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46：308、2008.6.17（神戸）
 14. 大友隆之、神沼 修、北村紀子、梶山雄一郎、後藤牧子、森 晶夫：Th クロウン移入モデルにおける抗原吸入誘発喘息反応の解析、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 11、2008.6.21（東京）
 15. 北村紀子、神沼 修、大友隆之、森 晶夫：ヒト培養気管支平滑筋細胞ゲルを用いた収縮・弛緩反応、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 28、2008.6.21（東京）
 16. 鈴木一矢、神沼 修、揚 麗軍、高井敏郎、野田攸子、大町 康、後藤牧子、森 晶夫、高岩文雄、廣井隆親：形質転換イネを用いたダニアレルギー緩和剤の開発、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 15、2008.6.21（東京）
 17. 山岡和子、岡山吉道、神沼 修、形山和史、森 晶夫、巽 英樹、根本莊一、廣井隆親：ヒトマスト細胞の活性化に伴うチロシリン酸化変動たんぱく質の解析、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 26、2008.6.21（東京）
 18. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、龍野清香、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、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61回臨床アレルギー研究会、アレルギーの臨床 28(10)：97(893)、2008.7.5（東京）
 19. 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：咳喘息と誤って診断された非喘息症例の臨床的検討、第18回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 63、2008.7.12（大阪）
 20. 福富友馬、谷口正実、粒来崇博、東憲孝、谷本英則、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：性別・年齢階級別の喘息難治化因子に関する検討～IA net 登録症例の解析～、第18回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 64、2008.7.12（大阪）
 21. 谷本英則、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、秋山一男：高用量ICSでも低肺機能が持続する重症喘息—全身ステロイドによる気道可逆性の評価、第18回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 64、2008.7.12（大阪）
 22. 大友隆之、神沼 修、北村紀子、森 晶夫：T細胞依存性遅発型喘息反応のモデル解析、第18回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 65、2008.7.12（大阪）
 23. 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、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人アナフィラキシー76例の臨床的検討、第62回臨床アレルギー研究会、2008.11.15（東京）

24. 小野恵美子、谷口正実、粒来崇博、東 憲考、龍野清香、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：咳嗽とアトピー咳嗽の病態の差は何か、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1410、2008.11.28 (東京)
25. 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、齋藤明美、龍野清香、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：中枢性の気管支拡張を認めない ABPA (いわゆる ABPA-Seropositive) の臨床的検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1411、2008.11.28 (東京)
26. 神沼 修、加藤茂樹、大友隆之、森 晶夫、廣井隆親：T 細胞依存症のアレルギー性気道炎症発症における CD44 の役割、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1421、2008.11.28 (東京)
27. 鈴木一矢、神沼 修、高井敏郎、森 晶夫、奥村康、小川英興、廣井隆親、高岩文雄：ダニ抗原 Derp1 を発現した形質転換イネのアレルギー性気道炎症に対する効果、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1422、2008.11.28 (東京)
28. 福富友馬、谷口正実、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、釣木澤尚美、東 憲考、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人喘息患者 455 例における持続的気流閉塞の危険因子、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1450、2008.11.27 (東京)
29. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、谷本英則、龍野清香、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、中澤卓也、東 憲考、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：自覚症状が軽症間欠型の若年成人喘息における臨床的検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1451、2008.11.27 (東京)
30. 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、前田裕二、齋藤博士、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男：過敏性肺臓炎 133 例における沈降抗体反応による原因抗原の検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1514、2008.11.29 (東京)
31. 龍野清香、谷口正実、福富友馬、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、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、石井豊太、秋山一男：首都圏のハンノキ特異的 IgE 単独陽性例の検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1528、2008.11.29 (東京)
32. Takahashi K, Hirano A, Okada C, Kimura G, Soda R. A review of definition and diagnostic criteria of severe intractable asthma. XIX World Congress of Asthma, Monte-Carlo, 2008. 11.
33. 谷本 安、高橋 清、平野 淳他。成人喘息の立場から —臨床マーカー— 気管支喘息の難治化機構とその対策。第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会シンポジウム、東京、2008. 11.
34. 高橋 清、岡田千春、谷本 安他。気管支喘息：成人 アレルギー疾患の自然経過。第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会シンポジウム、東京、2008. 11.
35. 岡田千春、平野 淳、高橋 清他。気管支喘息患者 PBMC と培養気管支上皮細胞の相互反応に対するモンテルカストの抑制効果の検討。第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、東京、2008. 11.
36. 谷本 安、岩本康子、高橋 清他。高齢者喘息の管理における喘息コントロールテスト(ACT)の有用性に関する検討。第 20 回日本アレルギー学会春期臨床大会シンポジウム、2008. 6.
37. Nishihara M, Shoji S, Maeda I, Shimoda T, Nishima S, Okamoto K: Autocrine and paracrine migration of smooth muscle cell in response to fibronectin in airway remodeling ATS 2008 (2008 年 5 月)
38. 西原麻千子、庄司俊輔、前田衣織、下田照文、西間三馨、岡元孝二：気管支喘息でのリモデリング形成における平滑筋細胞遊走とインテグリンの関与 第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会 (2008 年 11 月)
39. Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K. Transduction of PTEN into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and eosinophilic inflammation. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会。平成 20 年 6 月。神戸市
40. 山村浩一、足立哲也、増田倫子、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。Luminex System を用いた好酸球細胞内タンパク酸化定量とサイトカイン産生における機能解析。第 48 回日本呼吸器学会学術講演会。平成 20 年 6 月。神戸市

41. 小島康弘、長瀬洋之、原 麻恵、矢野智湖、鈴木真穂、石田博文、中野純一、足立哲也、鈴木直仁、大田 健。喘息患者におけるピーズアレイシステムを用いた呼吸凝縮液の検討。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月。東京都
42. 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、鈴木真穂、石田博文、中野純一、足立哲也、鈴木直仁、大田 健。重症持続型喘息における胃食道逆流、睡眠時無呼吸症候群、心身症合併と QOL との相関。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会。平成 20 年 6 月。東京都
43. 長瀬洋之、高野裕久、井上健一郎、原 麻恵、小嶋康弘、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、鈴木直仁、大田 健。菌体成分による気道上皮細胞からのサイトカイン酸生に及ぼすディーゼル排気微粒子 (DEP) の効果。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 20 年 11 月。東京都
44. 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、鈴木直仁、大田 健。喘息コントロール状態と気道炎症マーカーとの関連。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 20 年 11 月。東京都
45. 鈴木真穂、飯倉元保、山口正雄、額輝力也、小宮明子、中江 進、長瀬洋之、足立哲也、松島綱治、山本一彦、大田 健。IL-33 によるヒト好塩基球化。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 20 年 11 月。東京都
46. 戸田貴子、足立哲也、増田倫子、山村浩一、長瀬洋之、大田 健。気道上皮細胞内タンパク質酸化とサイトカイン酸生におけるその機能的役割。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 20 年 11 月。東京都
47. 中村裕之、弘田量二、烏帽子田彰。環境とアレルギー—環境中化学物質によるアレルギー発症機序の解明と予防—。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2008 年 11 月。東京
48. 烏帽子田彰、森川 (座長/ブローグ) 環境とアレルギー—環境中化学物質によるアレルギー。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2008 年 11 月。東京
49. 木村友昭、烏帽子田彰。広島県 A 町における成人喘息有病率に関する調査。第 67 回日本公衆衛生学会。2008 年、福岡市
50. 木村友昭、烏帽子田彰「喘息患者における喫煙と関連する要因」。第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 一般演題 ミニシンポジウム 1「喘息コントロール不良の要因」2008 年 6 月 12, 13, 14 日
51. 田中宏幸、稲垣直樹、永井博之：アレルギー性炎症におけるリモデリングのメカニズム。第 58 回日本アレルギー学会総会 特別シンポジウム 3 (2008 年 11 月、東京)
52. 田中宏幸、稲垣直樹、永井博之：実験喘息の立場から。第 58 回日本アレルギー学会総会 シンポジウム 1 (2008 年 11 月、東京)
53. 柳楽庸史、田中宏幸、江崎友哉、三好康介、稲垣直樹、永井博之：ダニ抗原誘発マウス気道炎症の解析 (1) 第 58 回日本アレルギー学会総会 ミニシンポジウム 6-5 (2008 年 11 月、東京)
54. 梶原 悠、田中宏幸、江崎友哉、柳楽庸史、村田健司、三好康介、稲垣直樹、永井博之：ダニ抗原誘発マウス気道炎症の解析 (2) 第 58 回日本アレルギー学会総会 一般演題 43 (2008 年 11 月、東京)
55. 江崎友哉、田中宏幸、柳楽庸史、三好康介、稲垣直樹、永井博之：ダニ抗原誘発マウス気道炎症の解析 (3) 第 58 回日本アレルギー学会総会 一般演題 178 (2008 年 11 月、東京)
56. 村田健司、田中宏幸、東 明香、稲垣直樹、永井博之：マウス骨髄由来肥満細胞 (BMMC) からの IgE 依存性ヒスタミン遊離に及ぼす prostaglandin D₂ (PGD₂) の影響。第 58 回日本アレルギー学会総会 一般演題 52 (2008 年 11 月、東京)
57. 中村裕之、弘田量二、烏帽子田彰。環境とアレルギー—環境中化学物質によるアレルギー発症機序の解明と予防—。第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2008 年 11 月、東京
58. 中村裕之、弘田量二、菅沼成文、康峪梅、櫻井克年。アレルギー発症予防環境中化学物質除去フィルターの開発。第 1 回高知大学東京シンポジウム「グリーンサイエンスからの発言」、2009 年 1 月、東京
59. 中村裕之。アレルギーを予防する 第 1 回金沢大学未来開拓研究公開シンポジウム「病気を予防するための食と運動と環境」、2009 年 1 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

研究代表者 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・副院長） 北村紀子（同センター研究員）
 大友隆之（同センターリサーチレジデント） 山口美也子（同センター研究員）
 神沼修（東京都臨床医学総合研究所主任研究員）

研究要旨

重症・難治性喘息の症例登録調査から、大部分は非アトピー型喘息であること、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た。特徴としては、成人発症型であり、非アトピー型喘息で、メカニズム面においては、発病初期から、軽症ないし中等症の喘息とは異なる病態が存在することが示唆される。従来から指摘されてきたリモデリングの問題に加えて、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2つの病態は、特に重要な因子と考えられる。今年度は、重症喘息の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、T細胞由来の気管支平滑筋収縮活性の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、T細胞が炎症、過敏性、リモデリングに加えて、気流閉塞にも関与することを、はじめて証明した。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

喘息診療においては、近年のガイドラインの普及、吸入ステロイドを代表とする薬物療法の進歩により、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。一方、重症患者に対する治療効果は満足な水準に達していないことが、国内のAIRJ、海外のGOAL study等によって明らかになった。特に、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。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。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提唱し、ステロイド依存性喘息 100 症例の登録調査の実施によ

て、現在の我が国における重症喘息の実態、病態、治療内容を把握してきた。同時期の米国 NIH の大規模研究 SARP (Severe Asthma Research Program) study、欧州 12 カ国共同研究の ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma) study が、重症喘息 250 例、163 例を登録しており、ステロイド依存性喘息はそのうちの約 3 割との事実を考慮すると、われわれの調査の意義は大きいものと考えられる。喘息の重症・難治化の要因について、以前は、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と認識されてきたが、この調査によってはじめて、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。難治性喘息の 8 割以上を非アトピー型喘息が占めること、メカニズムの観点からは、高用量のステロイド使用にもかかわらず、高度の炎症反応が持続していること（T細胞レベルでのステロイド感受性低下）が明らかになっている。現行の治療法では限界のある重症・難治性喘息患者を対象とする新たな治療法の実現に向けて、IgE非依存性の気流閉塞がいかなる機序によって生ずるかを解明することは大きな意義を有する。前年度の研究でヒト

培養気管支平滑筋細胞のゲル内収縮アッセイ系を樹立したので、T細胞依存性の気道平滑筋収縮活性の characterization を進めた。また、多数のマウス Th クローンを樹立、スクリーニングし、Th クローンを受身移入によって、IgE 非依存性、T細胞依存性に、抗原チャレンジ後、遅発型気流閉塞が惹起される喘息モデルを確立した。

B. 方法

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 protease 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 2 mg/ml の濃度で溶解し、使用時まで -20℃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相抗

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应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。

培養平滑筋細胞アッセイ

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ブライした後、サンプルをアブライし、収縮を経時的に記録、解析した。*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、末梢血単核細胞 (PBMC) を得、SAP2 と培養し、上清を回収後、濃縮、透析、保存した。

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)。OVA 特異的 T 細胞受容体の transgenic である DO11.10 マウスからも同様の手法で Th clone を樹立した。Irradiated spleen cell を antigen-presenting cell とし、subcloning を行い、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 あるいは OVA 部分ペプチド (P₂₂₃₋₃₃₉) 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により測定した。さらに 48 hr 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。実験群によっては、麻醉下にレスピレータ装着し、気道抵抗解析装置にてモニターした。

(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16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19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415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。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び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した。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す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

既に、これまでの研究の結果、IgE抗体の認められない喘息症例においても、IL-5産生誘導抗原に対して、IARを欠くLAR (isolated LAR)が認められることを報告している。IgE抗体という液性免疫でなく、感作T細胞（細胞性免疫）の応答によって喘息反応が惹起されるとのコンセプトは新しい仮説である。そこで、本仮説を動物モデルで検証することを考えた。

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1aに実験スケジュールを示す。DO11.10

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24hr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、40hr後までPenh値を測定したp323-339の場合は、1hr後から、OVAの場合には2hr後から、Penh値が上昇し、40hr後まで持続した (図1b)。

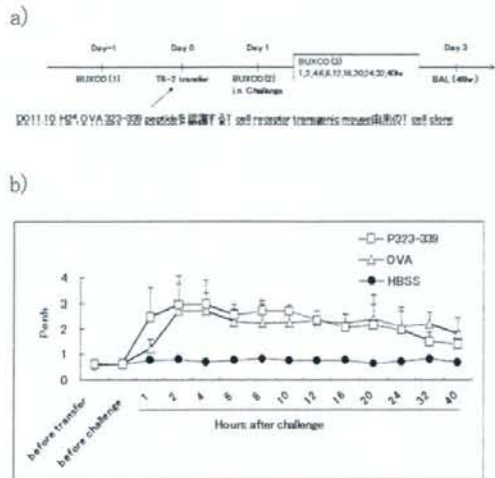


図1、Thクローン移入後のPenhの推移

DO11.10 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24hr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、40hr後までPenh値を測定した。b)p323-339の場合は、1hr後から、OVAの場合には2hr後から、Penh値が上昇し、40hr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ィ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_t) 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結果から、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 *in vivo* のレベルで明らかになった (図2)。

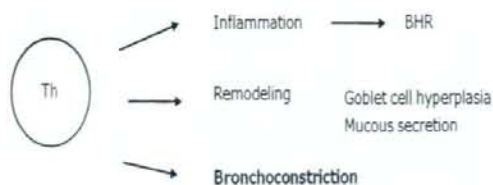


図2、T細胞は、気道炎症、過敏性、リモデリングに加えて、気流閉塞を惹起するエフェクター細胞である

非アトピー型喘息のメカニズムを解明するために、気管支平滑筋の収縮を評価する実験系として、まず、commercially available な培養ヒト気管支平滑筋細胞を用いた収縮反応測定系を確立した(図3)。ウシやモルモット等の気管リングをマグヌ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。

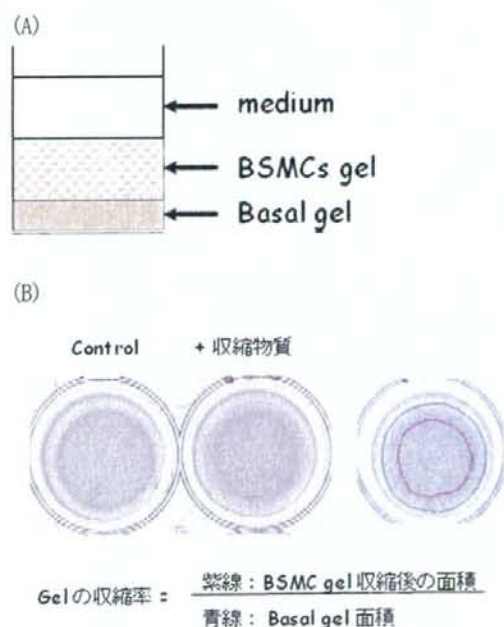


図3、ヒト正常気管支平滑筋細胞を用いた、3次元 collagen gel を用いた収縮反応の検出

(A) 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。

(B) 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。

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4)。

表1. ドナー

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

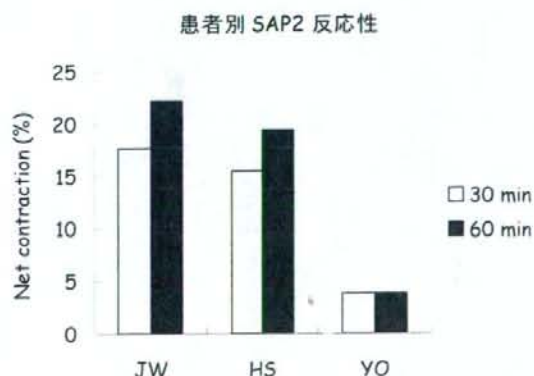


図4、症例別の SAP2 培養上清の収縮活性

さらに、収縮物質の同定を進めるために、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。

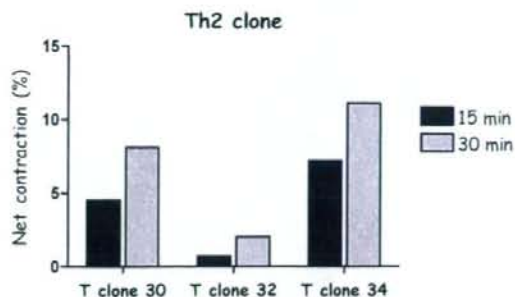


図5、T cell clone 培養上清中の培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルの収縮活性

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、気管支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。ヒスタミン、メサコリン、ロイコトリエンなど既知の収縮物質とは、タイムコース、アンタゴニストに対する反応が異なることを明らかにした。T 細胞受容体を介する活性化に伴って、収縮活性を産生する T 細胞クローンを樹立した。未知の喘息症状発現機序の存在が示唆される。

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 $1 \mu\text{M}$ は、histamine $1 \mu\text{M}$ 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6)。

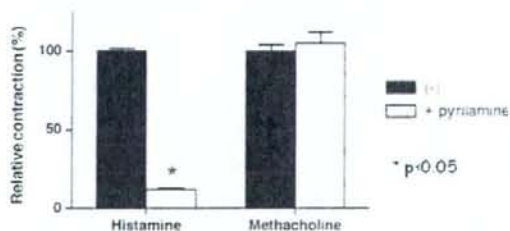


図6、H1 アンタゴニスト pyrilamine による収縮反応の抑制

E. 結論

Th clone 移入による IgE 非依存性喘息反応モデルを確立し、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をはじめて証明した。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。現行の治療で効果が十分に得られない重症症例群にとっては、T 細胞依存性、IgE 非依存性の気流閉塞メカニズムの解明が大いなる福音をもたらすものと期待される (図7)。

Commercially available な培養ヒト気管支平滑筋細胞を用いた収縮反応測定系を確立した。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、気管支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。ヒスタミン、メサコリン、ロイコトリエンなど既知の収縮物質とは、タイムコース、アンタゴニストに対する反応が異なることを明らかにした。T 細胞受容体を介する活性化に伴って、収縮活性を産生する T 細胞クローンを樹立した。分子量、等電点より、未知の喘息症状発現機序の存在が示唆される。気管支平滑筋収縮活性分子の性状、および産生する T 細胞の characterization (表面マーカー、産生誘導 cytokine など) につき解析中である。

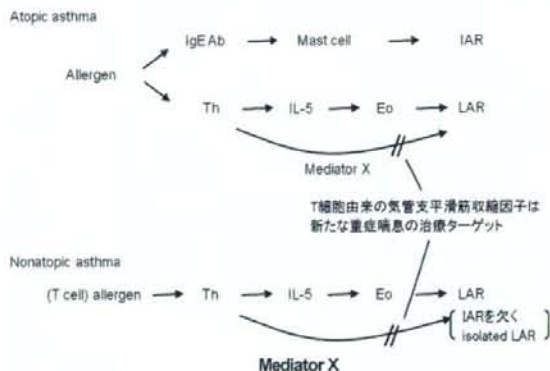


図7、吸入ステロイド、ロイコトリエン拮抗薬、LABA に抵抗性の fixed airflow limitation は、重症喘息の特徴

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaminuma, O., Kitamura, F., Miyatake, S., Yamaoka, K., Miyoshi, H., Inokuma, S., Tatsumi, H., Nemoto, S., Kitamura, N., Mori, A., and Hiroi, H. T-bet is responsible for distorted Th2 differentiation in human peripheral CD4⁺ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 (in press)
2. Otomo, T., Kaminuma, O., Kitamura, N., Kobayashi, N., and Mori, A. Murine Th clones confer late asthmatic response upon antigen challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009

- (in press)
3. Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Evaluation of cysteinyl leukotriene-induced contraction of human cultured bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
 4. Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Motoi, Y., Takai, T., Ichikawa, S., Okumura, K., Ogawa, H., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. Development of transgenic rice expressing mite allergen for a new concept of immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
 5. Yamaoka, K., Okayama, Y., Kaminuma, O., Katayama, K., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. Proteomic approach to FcεRI aggregation-initiated signal transduction cascade in human mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009 (in press)
 6. Kitamura, N., Katagiri, Y., Itagaki, M., Miyagawa, Y., Onda, K., Okita, H., Mori, A., Fujimoto, J., and Kiyokawa, N. The expression of granulysin in systemic anaplastic large cell lymphoma in childhood. *Leuk. Res.* 2009 (in press)
 7. Yoshioka, M., Sagara, H., Takahashi, F., Harada, N., Nishio, K., Mori, A., Ushio, H., Shimizu, K., Okada, T., Ota, M., Ito, Y., Nagashima, O., Atsuta, R., Suzuki, T., Fukuda, T., Fukuchi, Y., Takahashi, K. Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am. J. Physiol. : Lung Cell. Mol. Physiol.* 296:L30-L36, 2009.
 8. Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. A contraction assay system using established human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):36-39, 2008.
 9. Otomo, T., Miyatake, S., Kajiyama, Y., Umez-Goto, M., Kobayashi, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Airway eosinophilic inflammation is attenuated in conserved noncoding sequence-1 deficient mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):2-6, 2008.
 10. Suzuki, K., Kaminuma, O., Hiroi, T., Kitamura, F., Miyatake, S., Takaiwa, F., Tatsumi, H., Nemoto, S., Kitamura, N., and Mori, A. Downregulation of IL-13 gene transcription by T-bet in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146 (Suppl 1):33-35, 2008.
2. 学会発表
 1. Mori, A. 2008. IgE-independent asthmatic response: a possible cause of nonatopic asthma. The First Asthma Meeting in Tokyo. Session 2. Pathophysiology of bronchial asthma. Abstract p.11, Tokyo, Japan. 2008/5/24
 2. Mori A., Otomo T, Kitamura N, Kajiyama Y, Goto M, and Kaminuma O. 2008. Adoptive transfer of Th clone conferred asthma phenotypes including airway obstruction. Collegium International Allergologicum 27th SYMPOSIUM. Final program p.63 (CURACAO) 2008/5/1-6
 3. 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: 重症喘息の病態・機序 ー内科の立場から、アレルギー疾患フォーラム2008「難治性アレルギー疾患」、抄録集 p.5, 2008.4.19 (東京)
 4. 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: 喘息における寛解と治癒の病態、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム6「アレルギーの寛解から治癒を目指す治療戦略」、アレルギー 57:301, 2008.6.13 (東京)
 5. 森 晶夫: 難治性喘息の疫学 (日本と世界)、第28回六甲カンファレンス「難治性喘息をめぐって」、2008.8.2 (京都)
 6. 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 谷本秀則, 福富友馬, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 秋山一男, 神沼修: リンパ球, 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会ワークショップ3「基礎: 炎症細胞の分離と機能解析」、アレルギー 58:1326, 2008.11.27 (東京)
 7. 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 粒来崇博, 釣木澤尚美, 大友 守, 森 晶夫, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: 薬剤過敏症における不可試験症例の臨床的検討, 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 57:367, 2008.6.13 (東京)
 8. 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 関谷潔史, 石井豊太, 山本一博, 伊藤伊津子, 梶原景一, 谷本英則, 福富友馬, 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, 三田晴久, 秋山一男: アスピリン喘息と非アスピリン喘息は明確に区別できる疾患か、第20

- 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 57 : 387, 2008. 6. 12 (東京)
9. 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、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 は早期からリモデリングをきたしやすい、第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 57 : 443, 2008. 6. 13 (東京)
 10. 谷本英則、竹内保雄、谷口正実、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、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、気道の可逆性と過敏性の特徴から検討する、第 48 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46 : 146, 2008. 6. 15 (神戸)
 11. 押方智也子、竹内保雄、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における IgE 抗体産生の比較検討、第 48 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46 : 230, 2008. 6. 16 (神戸)
 12. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、前田裕二、長谷川眞紀、秋山一男：若年成人における喘息大発作症例の臨床的検討、第 48 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46 : 307, 2008. 6. 17 (神戸)
 13. 前田裕二、福富友馬、小野恵美子、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、森 晶夫、大友 守、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：低肺機能、“潜行型”喘息について—その頻度と背景について—、第 48 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 46 : 308, 2008. 6. 17 (神戸)
 14. 大友隆之、神沼 修、北村紀子、梶山雄一郎、後藤牧子、森 晶夫：Th クローン移入モデルにおける抗原吸入誘発喘息反応の解析、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 11, 2008. 6. 21 (東京)
 15. 北村紀子、神沼 修、大友隆之、森 晶夫：ヒト培養気管支平滑筋細胞ゲルを用いた収縮・弛緩反応、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 28, 2008. 6. 21 (東京)
 16. 鈴木一矢、神沼 修、揚 麗軍、高井敏郎、野田依子、大町 康、後藤牧子、森 晶夫、高岩文雄、廣井隆親：形質転換イネを用いたダニアレルギー緩和米の開発、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 15, 2008. 6. 21 (東京)
 17. 山岡和子、岡山吉道、神沼 修、形山和史、森 晶夫、巽 英樹、根本莊一、廣井隆親：ヒトマスト細胞の活性化に伴うチロシンリン酸化変動たんぱく質の解析、アレルギー・好酸球研究会 2008、抄録集 p. 26, 2008. 6. 21 (東京)
 18. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、龍野清香、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、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 61 回臨床アレルギー研究会、アレルギーの臨床 28(10) : 97(893), 2008. 7. 5 (東京)
 19. 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：咳喘息と誤って診断された非喘息症例の臨床的検討、第 18 回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 63, 2008. 7. 12 (大阪)
 20. 福富友馬、谷口正実、粒来崇博、東憲孝、谷本英則、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：性別・年齢階級別の喘息難治化因子に関する検討～IA net 登録症例の解析～、第 18 回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 64, 2008. 7. 12 (大阪)
 21. 谷本英則、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、秋山一男：高用量 ICS でも低肺機能が持続する重症喘息—全身ステロイドによる気道可逆性の評価、第 18 回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 64, 2008. 7. 12 (大阪)
 22. 大友隆之、神沼 修、北村紀子、森 晶夫：T 細胞依存性遅発型喘息反応のモデル解析、第 18 回国際喘息学会日本北アジア部会、抄録集 p. 65, 2008. 7. 12 (大阪)
 23. 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、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人アナフィラキシー76 例の臨床的検討、第 62 回臨床アレルギー研究会、2008. 11. 15 (東京)
 24. 小野恵美子、谷口正実、粒来崇博、東 憲考、龍野清香、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：咳喘息とアトピー咳

- 嗽の病態の差は何か、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1410、2008. 11. 28 (東京)
25. 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、齋藤明美、龍野清香、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：中枢性の気管支拡張を認めない ABPA (いわゆる ABPA-Seropositive) の臨床的検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1411、2008. 11. 28 (東京)
26. 神沼 修、加藤茂樹、大友隆之、森 晶夫、廣井隆親：T 細胞依存症のアレルギー性気道炎症発症における CD44 の役割、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1421、2008. 11. 28 (東京)
27. 鈴木一矢、神沼 修、高井敏郎、森 晶夫、奥村康、小川英興、廣井隆親、高岩文雄：ダニ抗原 Derp1 を発現した形質転換イネのアレルギー性気道炎症に対する効果、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1422、2008. 11. 28 (東京)
28. 福富友馬、谷口正実、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、押方智也子、小野恵美子、関谷潔史、釣木澤尚美、東 憲考、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人喘息患者 455 例における持続的気流閉塞の危険因子、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1450、2008. 11. 27 (東京)
29. 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、谷本英則、龍野清香、小野恵美子、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、中澤卓也、東 憲考、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：自覚症状が軽症間欠型の若年成人喘息における臨床的検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1451、2008. 11. 27 (東京)
30. 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、粒来崇博、龍野清香、谷本英則、福富友馬、小野恵美子、関谷潔史、大友 守、前田裕二、齋藤博士、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男：過敏性肺臓炎 133 例における沈降抗体反応による原因抗原の検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1514、2008. 11. 29 (東京)
31. 龍野清香、谷口正実、福富友馬、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、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、石井豊太、秋山一男：首都圏のハンノキ特異的 IgE 単独陽性例の検討、第 58 回日本アレルギー学会秋期学術大会、アレルギー 57:1528、2008. 11. 29 (東京)
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし