

E. 結 論

小児気管支喘息の発症、重症度、末梢気道病変などと関連するいくつかの免疫学的因子ならびに遺伝子多型を明らかとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 124 : 779-85(2009).
2. Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 123 : 1408-11 (2009).
3. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M., Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. *J Hum Genet*. 53 : 728-38(2008).
2. 学会発表
 1. 井上寛規, 真下陽一, 船水真紀子, 下条直樹, 河野陽一, 岡本美孝, 羽田明, 鈴木洋一 MMP9 遺伝子と小児アトピー患児における花粉症発症との相関解析. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 57 回) (2007 年 11 月 1-3 日, 横浜)
 2. 鈴木洋一, 下条直樹, 真下陽一, 井上寛規, 有馬孝恭, 富板美奈子, 鈴木修一, 山出晶子, 星岡明, 青柳正彦, 佐藤一樹, 大川徹, 岡本美孝, 河野陽一, 羽田明. 血清 IgE 値に影響を与える環境要因と遺伝的要因とその相互作用の検討. 日本アレルギー学会秋季学術集会 (第 57 回) (2007 年 11 月 1-3 日, 横浜)
 3. 鈴木洋一, 服部 聡, 真下陽一, 船水真紀子, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一, 羽田 明. アレルギー感作における Gene-Environmental Interaction について. 日本小児アレルギー学会 (第 45 回) (2008 年 12 月 13-14 日, 横浜)
 4. 鈴木 洋一, 真下 陽一, 佐藤 正子, 下条直樹, 広田 朝光, 土居 悟, 宮武 昭彦, 岡本 美孝, 河野 陽一, 玉利 真由美, 羽田 明. MMP13 遺伝子と喘息発症との相関. 日本アレルギー学会 (2009 年 10 月 29-31 日, 秋田)
 5. Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Okamoto Y, Kohno Y, Hata A, Suzuk Y. CD14 -550C/T polymorphism modifies the effect of daycare attendance on total and specific IgE levels in children. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2008. (2008 年 10 月 12-15 日, Philadelphia, USA)
 6. Suzuki Y, Inoue Y, Mashimo Y, Yonekura S, Horiguchi S, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A. Association of the MMP9 gene with cedar pollinosis in the Japanese children Annual meeting of American Society of Human Genetics 2009. (2009 年 10 月 21-24 日, Honolulu, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書
アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の
治療反応性予測遺伝子因子とテーラーメイド治療開発

分担研究者 松井永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨

気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。本研究の目的は、アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に検出できる遺伝子診断キットを中心とする診断システムを開発すること、および、その診断をもとにして各病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立することである。多数報告のみられるアレルギー関連遺伝子多型情報を、臨床レベルで活用するためには、多くのサンプルを迅速に処理する必要がある。今回の研究をとおして、遺伝子検出キットの有用性が確認されるとともに、新たな遺伝子多型の同定およびそのアレルギー疾患との関連についての検討も加えることができた。さらに、薬剤使用効果の判定に QOL 調査票を利用し、簡便に薬剤反応性を確認できることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。本研究の目的は、アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に検出できる遺伝子診断キットを中心とする診断システムを開発することおよび、その診断をもとにして各病因・病態に応じたテーラーメイド治療管理ガイドラインを確立し、実用化をはかることである。

B. 研究方法

①アレルギーの病因遺伝子群の系統的、多角的な解明に基づいて、アレルギーの系統的遺伝子診断キットをインベーターアッセイ法を用いて開発した。さらに、新規 SNP との関連を検討する目的で、ジーンチップ (500K Mapping assay) を利用し、薬剤反応性と関連している SNP の検索を行った。

②気管支喘息の発症と TGF- β 1 遺伝子多型および ALOX5 遺伝子多型との関連解析を行った。

③抗アレルギー薬の薬剤血中濃度を測定すると、投与量、年齢、性別以外に個体差がみられることが臨床状経験される。そこで、ロイコトリエン受容体拮抗薬、吸入ステロイド薬の経時的な血中濃度の解析を行った。

④抗アレルギー薬のうち、トシル酸スプラタストの使用前後における患者および保護者の QOL に関する調査を行い、薬剤による小児気管支喘息患

者およびその保護者の QOL の変化についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームド Consent）を得た上で採血が行われた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果

①アレルギーの系統的遺伝子診断キットをインベーターアッセイ法を利用して構築した。ジーンチップ (500K Mapping assay) によるロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) の効果と SNP の関連解析では、GATA3 などの免疫関連遺伝子領域に存在する 22 種類の多型、IL-8, IL-19, TNF などのサイトカイン関連遺伝子領域に存在する 20 種類の多型が、有効性との関連 ($p < 0.001$) が認められた (表 1)。

表 1

P < 0.001 で LTRA の有効性と関連のみられた免疫関連リストと一致した SNP s 一覧

dbSNP RS ID	Chromosome no.	Cyto band	Transcript	Gene Relationship	Gene
rs327421	3	q26.31	NM_003810	intron	TNFSF10
rs2774315	3	q26.31	NM_003810	intron	TNFSF10
rs11721601	4	q13.3	NM_005584	upstream	IL5
rs855474	3	q12.1	NM_007013	downstream	WHP1
rs2419117	1	q24.2	NM_002395	downstream	XCL1
rs2184919	1	q32.2	NM_008147	upstream	IFN8
rs13139200	4	p15.31	NM_023221	downstream	KCNK4
rs1335239	10	p14	NM_00100295	downstream	GATA3
rs11119592	1	q32.1	NM_013371	intron	IL19
rs4244195	1	q25.1	NM_003326	upstream	TNFSF4
rs11119564	1	q32.1	NM_013371	intron	IL19
rs11119562	1	q32.1	NM_013371	intron	IL19
rs4294450	1	q25.1	NM_003326	upstream	TNFSF4
rs3334575	1	q25.1	NM_003326	upstream	TNFSF4
rs1750469	1	q25.1	NM_003326	upstream	TNFSF4
rs12042283	1	q32.1	NM_013371	intron	IL19
rs10185293	2	q37.3	NM_006037	downstream	HDAC4
rs17189022	7	q33	NM_002825	intron	PTN
rs4721726	7	p21.1	NM_058178	intron	HDAC9
rs5977695	7	p14.1	NM_002192	upstream	RHBA

②気管支喘息の発症と TGF-β1 遺伝子多型との関連解析を行った。

図 1

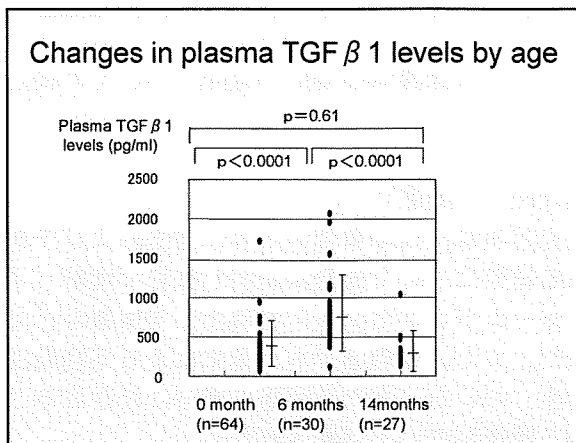


図 1 に示すように、生後 6 ヶ月の血漿中 TGF-β1 濃度は、出生時、生後 14 ヶ月時に比較して高値であった。

また、TGF-β1 遺伝子プロモーター領域に存在する遺伝子多型 (C-509T) の検索を行ったところ、生後 14 ヶ月までに気管支喘息を発症した 3 例はいずれも TT genotype であった。

さらに、TGF-β1 遺伝子 C-509T 多型と、血漿中 TGF-β1 濃度を検討したところ、出生時、生後 6 ヶ月では、一定の傾向を認めなかったが、生後 14 ヶ月では、TT genotype で、血漿中 TGF-β1 濃度が高い傾向がみられた。

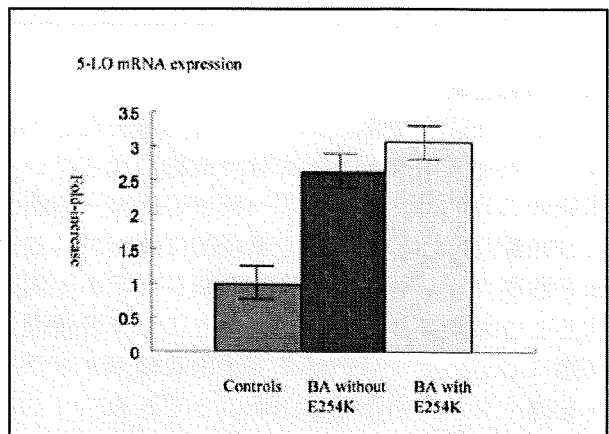
気管支喘息の発症と ALOX5 遺伝子多型との関連解析を行った。21C>T, 270G>A, 760G>A, 1728A>G の 4 種類の多型を同定した。その中で、760G>A は気管支喘息症状の有無と関連していることが明らかとなった (表 2, p=0.017)。

表 2

	Non-allergic Bronchial (n=150)	Asthma (n=180)	P value
Allele frequency			
c.760 G>A			
G	300	348	0.0007
A	0	12	
Genotype frequency			
GG	150	169	0.0170
GA	0	10	
AA	0	1	

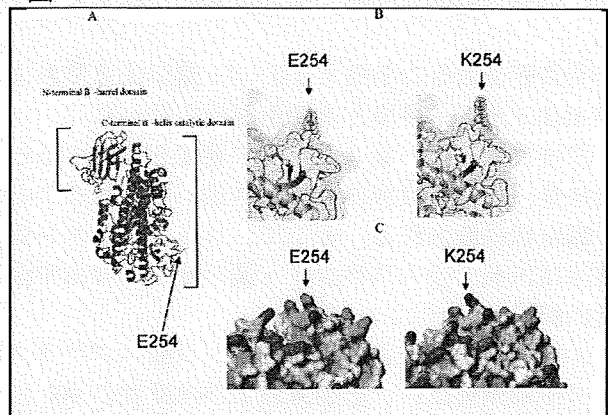
尿中の LTE4 排泄量は 760G>A (E254K) を持つ症例は増加しており、5-LO mRNA 発現量も増加していた (図 2)。

図 2



この機能的ちがいを構造学的に検討したところ、760G>A (E254K) は図 3 に示すように、C 末の表面に位置しており、陰性荷電から陽性荷電へと変化することから結合に影響している可能性が示唆された。

図 3



③ プランルカスト 70mg/kg/日を2回に分けて反復投与し、投与後1週間以上内服したのち、定常状態における血漿中薬物濃度を解析した。結果として小児においては投与後1~3時間後に最高血漿中濃度(482ng/ml)に達した。これは、成人の約5時間後に対し早い傾向であり、クリアランスは1.81 l/hr/kgで成人より約1.6倍大きかった。

また、プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) 200 μ g吸入 (1吸入50 μ gを4連続吸入) 後の主たる代謝物 17-BMP の血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータ (平均値 \pm 標準偏差) は、AUC_{0-t}が1659 \pm 850 pg \cdot h/mL、C_{max}が825 \pm 453 pg/mL、t_{1/2}が2.1 \pm 0.7時間であった。T_{max}は全ての患児において0.5時間であった。年齢、性別と関係なく、AUCが高い症例、低い症例があった (表3)。

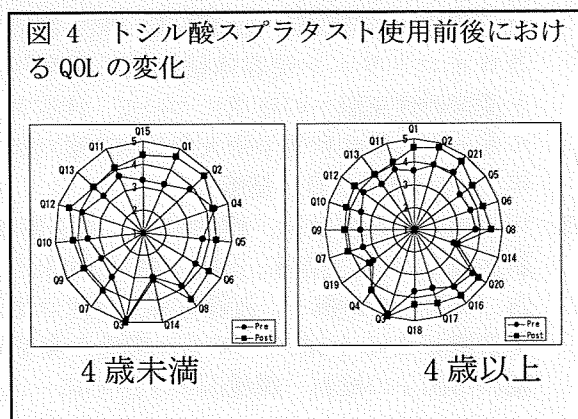
表3

日本人個別症例血漿中17-BMP濃度												
Dose (mg)	No.	Sex	Time after administration (h)									
			Pre	0.5	1	2	4	6	9	12	24	
200	1	male	ND	1565	952	594	283	123	ND	ND	ND	ND
	2	female	ND	703	427	284	143	78	ND	ND	ND	ND
	3	female	ND	828	424	268	145	100	ND	ND	ND	ND
	4	male	ND	699	655	363	122	ND	ND	ND	ND	ND
	5	male	ND	331	230	198	106	ND	ND	ND	ND	ND
Arithmetic mean			NC	825	538	339	160	60.2	NC	NC	NC	NC
SD			NC	453	276	149	71	57.2	NC	NC	NC	NC
CV%			NC	54.9	51.4	43.8	44.3	95.0	NC	NC	NC	NC

Values less than the lower limit of quantification (LLQ: 0.075 ng/mL) were presented as "ND" and assumed to be 0.
NC: Not calculated.

④ 抗アレルギー薬のうち、トシル酸プラタストの使用前後における患者および保護者のQOLに関する調査を行い、薬剤による小児気管支喘息患者およびその保護者のQOLの変化についての検討を行った。

図4に示すように、全体としては、4歳未満、4歳以上ともに薬剤投与前後を比較すると、QOLが改善していた。



しかし、症例によっては、QOLの改善が得られない症例も存在した。薬剤反応性を検討する上で、有用な情報であると考えた。

D. 考察

増加を続けるアレルギー疾患患者の個々の病態を遺伝子レベルで整理し、分類することは、テーラーメイド医療を考える上で、非常に重要なことであると考えられる。多数報告のみられるアレルギー関連遺伝子多型情報を、臨床レベルで活用するためには、多くのサンプルを迅速に処理する必要があり、これを実現するために、遺伝子検出キットは、非常に有用であると考えられた。今後、診断、治療に着目した感受性、特異性の向上、薬理遺伝学的見地からの検討を十分にを行い、テーラーメイド医療に活用していきたいと考える。

E. 結論

アレルギー疾患の遺伝子診断キットを開発し、臨床へ応用するため、診断、治療に着目した感受性、特異性の向上、薬理遺伝学的見地からのさらなる検討が必要である。また、さらに薬物代謝に関連する遺伝子多型についての検討を行った。これらの情報をもとに、3年分の研究成果のまとめとして、「アレルギー (特に気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン」の作成を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N: A novel polymorphism in the 5-lipoxygenase gene associated with bronchial asthma in Japanese children. *Int J Mol Med* 21: 139-144(2008)
- Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N: Age-related changes of transforming growth factor beta 1 in Japanese children. *Allergol Int* 58: 97-102(2009)

2. 学会発表

1. 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 折居建治, 青木美奈子, 船戸道徳, 近藤 應, 小関道夫, 桑原愛美: シンポジウム 1: 小児科における薬物アレルギーの現状と対策. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 19 回) (2007 年 6 月 10 日-12 日, 横浜)
2. 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 近藤 應, 青木美奈子, 松井永子, 白 春英, 張 改秀, 岩砂眞一, 近藤直実: ミニシンポジウム 3: 出生コホート研究による小児アレルギー疾患の発症に関わる因子の検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 19 回) (2007 年 6 月 10 日-12 日, 横浜)
3. 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 近藤 應, 森田秀行, 金子英雄, 大西秀典, 松井永子, 近藤 應, 深尾敏幸, 近藤直実: ミニシンポジウム 12: 大豆アレルギー主要抗原 p34 のタンパク構造の解明と臨床応用. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 57 回) (2007 年 11 月 1 日-3 日, 横浜)
4. 大西秀典, 加藤善一郎, 李 愛蓮, 名田匡利, 相馬和佳, 松井永子, 金子英雄, 近藤直実, 枋尾豪人, 白川昌弘: シンポジウム 7: 分子生物学的アプローチの臨床へのインパクト II-18 及びシグナル伝達系タンパク質構造解析に基づく創薬へのアプローチ. 日本小児アレルギー学会 (第 44 回) (2007 年 12 月 8 日-9 日, 名古屋)
5. 森田秀行, 金子英雄, 大西秀典, 松井永子, 近藤 應, 川本美奈子, 深尾敏幸, 近藤直実: ワークショップ 1: 免疫寛容誘導のための食物アレルギー主要抗原タンパクの構造解明. 日本小児アレルギー学会 (第 44 回) (2007 年 12 月 8 日-9 日, 名古屋)
6. 金子英雄, 川本典生, 深尾敏幸, 松井永子, 川本美奈子, 櫻井里美, 寺本貴英, 近藤直実: ライフスパンからみたアレルギーの特徴と治療 2. 乳児-幼児期 小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会 (第 15 回) (2007 年 1 月 27 日-28 日, 東京)
7. 金子英雄, 近藤應, 森田秀行, 大西秀典, 川本典生, 深尾敏幸, 松井永子, 青木美奈子, 寺本貴英, 名田匡利, 篠田紳司, 近藤直実「気道アレルギーの評価と診断と治療の至適化」セッション III 治療の至適化 3. 食物アレルギーに対する経口減感作療法小児気道アレルギー研究会 (第 16 回) (2007 年 3 月 11 日, 名古屋)
8. 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應, 寺本貴英, 篠田紳司, 深尾敏幸, 近藤直実: 抗アレルギー薬のオーダーメイド使用に関する検討. 日本小児科学会学術集会 (第 110 回) (2007 年 4 月 20 日-22 日, 京都)
9. 新井隆広, 金子英雄, 川本典生, 笠原貴美子, 大西秀典, 松井永子, 近藤直実: 温度変化がサイトカイン産生に及ぼす影響. 日本小児科学会学術集会 (第 110 回) (2007 年 4 月 20 日-22 日, 京都)
10. 櫻井里美, 深尾敏幸, 川本典生, 金子英雄, 新井隆広, 松井永子, 白 春英, 張 改秀, 岩砂眞一, 近藤直実: イヌ・ネコの飼育が小児のアレルギー疾患の発症に与える影響の解析. 日本小児科学会学術集会 (第 110 回) (2007 年 4 月 20 日-22 日, 京都)
11. 金子英雄, 鈴木啓子, 金 栄, 川本典生, 深尾敏幸, 松井永子, 青木美奈子, 新井隆広, 名田匡利, 近藤直実: IgA 欠損症の病態と病因遺伝子の解析. 日本小児科学会学術集会 (第 110 回) (2007 年 4 月 20 日-22 日, 京都)
12. 金子英雄, 松井永子, 近藤直実: 喘息の増悪化とその対応. 増悪の予防 六甲カンファレンス (第 27 回) (2007 年 8 月 4 日-5 日, 京都)
13. 川本美奈子, 大西秀典, 金子英雄, 深尾敏幸, 松井永子, 寺本貴英, 森田秀行, 笠原貴美子, 近藤直実, 白木 誠, 岩砂眞一: 母乳中のアレルギー発症に関わる因子の同定および解析. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 57 回) (2007 年 11 月 1 日-3 日, 横浜)
14. 小関道夫, 船戸道徳, 大西秀典, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実: MRP1 に対するロイコトリエン受容体拮抗薬の薬理作用と薬剤耐性克服への応用について. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 57 回) (2007 年 11 月 1 日-3 日, 横浜)
15. 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 川本美奈子, 近藤 應, 松井永子, 白 春英, 岩砂眞一, 近藤直実: 出生コホート研究による小児アレルギー疾患の発症に関わる因子の検討-環境因子を中心に-. 日

- 本アレルギー大会学会秋季学術大会（第 57 回）（2007 年 11 月 1 日-3 日，横浜）
16. 松井永子，森本将敬，金子英雄，深尾敏幸，近藤直実：TGF- β 1 産生量とアレルギー疾患との関係についての検討。日本アレルギー大会学会秋季学術大会（第 57 回）（2007 年 11 月 1 日-3 日，横浜）
 17. 大西秀典，加藤善一郎，李 愛蓮，名田匡利，相馬和佳，松井永子，金子英雄，近藤直実，枋尾豪人，白川昌宏：MyD88 タンパク立体構造解析による新規シグナル伝達制御分子の開発。日本アレルギー大会学会秋季学術大会（第 57 回）（2007 年 11 月 1 日-3 日，横浜）
 18. 松井永子，大西秀典，加藤善一郎，寺本貴英，川本美奈子，金子英雄，深尾敏幸，近藤直実： シンポジウム： アレルギー疾患における遺伝子学的、構造生物学的検討とその臨床応用。日本アレルギー学会春季臨床大会（第 20 回）（2008 年 6 月 12-14 日，東京）
 19. 松井永子，金子英雄，寺本貴英，深尾敏幸，近藤直実：ワークショップ：アレルギー疾患の遺伝子多型解析とその臨床応用。日本アレルギー学会秋季学術大会（第 58 回）（2008 年 11 月 27-29 日，東京）
 20. 川本美奈子，大西秀典，川本典生，森田秀行，松井永子，金子英雄，寺本貴英，深尾敏幸，白木 誠，岩砂眞一，近藤直実：母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について。シンポジウム 3：環境因子がアレルギー疾患の発症に及ぼす影響と発症予防の可能性について。日本小児アレルギー学会（第 45 回）（2008 年 12 月 13-14 日，横浜）
 21. 森本将敬，松井永子，川本典生，櫻井里美，金子英雄，深尾敏幸，岩砂眞一，白木誠，笠原貴美子，近藤直実：Age-related changes of transforming growth factor beta-1 in Japanese children. シンポジウム 3：環境因子がアレルギー疾患の発症に及ぼす影響と発症予防の可能性について。日本小児アレルギー学会（第 45 回）（2008 年 12 月 13-14 日，横浜）
 22. 金子英雄，森田秀行，大西秀典，近藤應，川本美奈子，松井永子，深尾敏幸，加藤晴彦，中埜 拓，近藤直実：牛乳アレルギーにおける経口免疫寛容誘導食品の作成。ミニシンポジウム 4：食物アレルギー診療の新しい展開。日本小児アレルギー学会（第 45 回）（2008 年 12 月 13-14 日，横浜）
 23. 川本典生，深尾敏幸，櫻井里美，金子英雄，新井隆広，川本美奈子，近藤應，松井永子，平山耕一郎，岩砂眞一，近藤直実：臍帯血を用いた出生コホート研究—食物アレルギーに関わる遺伝子の検討—。ミニシンポジウム 9：小児アレルギーの病態と治療。日本アレルギー学会春季臨床大会（第 21 回）（2009 年，岐阜）
 24. 川本美奈子，大西秀典，川本典生，森田秀行，松井永子，金子英雄，深尾敏幸，白木 誠，岩砂眞一，近藤直実：母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について。ミニシンポジウム 14。日本アレルギー学会春季臨床大会（第 21 回）（2009 年，岐阜）
 25. 川本美奈子，川本典生，大西秀典，森田秀行，深尾敏幸，金子英雄，松井永子，近藤直実：食物アレルギーの感作と発症について。ワークショップ 4。日本アレルギー学会秋季臨床大会（第 59 回）（2009 年，秋田）
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
近藤直実，松井永子，金子英雄，青木美奈子，近藤應：遺伝子多型を利用した抗アレルギー薬の感受性予測方法（特許出願中）：平成 17 年度
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤澤隆夫	好酸球の基礎知識	工藤翔二	呼吸器 common disease の診療 気管支喘息の すべて	文光堂	東京	2007	32-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondo N, Matsui E, Nishimura A	A Genetic Classification and a Tailor-made Medicine in Allergic Disorders.	Korean Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology	27	83-86	2007
Kondo N	Current position of Japanese and Chinese medicine in regard to tailor-made medicine -From the viewpoint of allergic disorders-.	J. Trad. Med.	24	43-46	2007
Kondo M, Fukao T, Shinoda S, Kawamoto N, Kaneko H, Kato Z, Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N	Lymphocyte responses to chymotrypsin- or trypsin V-digested β -lactoglobulin in patients with cow's milk allergy.	Allergy, Asthma and Clinical Immunology	3	1-9	2007
Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N	A Novel Polymorphism ,E254K, in the 5-lipoxygenase Gene Associated with Bronchial Asthma.	Int J Mol Med	21	139-144	2008
Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, Kondo N	Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency.	Int J Mol Med	21	233-238	2008
Tsurikisawa N, Tsuburai T, Akiyama K, et al.	Prognosis of adult asthma after normalization of bronchial hyperresponsiveness by inhaled corticosteroid therapy.	J Asthma	45	445-51	2008
釣木澤尚実、秋山一男	小児喘息の成人へのキャ リーオーバーの予防	小児科	48	25-35	2007

釣木澤尚実	ヒスタミン、メサコリン、アセチルコリンを用いた気道過敏性試験の相違	アレルギーの臨床	27	163-168	2007
釣木澤尚実	客観的指標である気道過敏性テストが正常化した患者さんの病態について教えてください	Q&A でわかるアレルギー疾患	3	236-238	2007
Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K	Transduction of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and airway inflammation.	J Immunol	179	8105-8111	2007
Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M	IgE- and FcεRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation.	Int Arch Allergy Immunol	143 S1	56-59	2007
Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K	Effect of procaterol, a beta2 selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness.	Allergol Int	56	241-247	2007
Tachimoto H, Ebisawa M	Effect of Interleukin-13 or Tumor Necrosis Factor-Alpha on Eosinophil Adhesion to Endothelial Cells under Physiological Flow Conditions.	Int Arch Allergy Immunol	143 (suppl1)	33-37	2007
Tachimoto H, Ebisawa M, Bochner B.S	CCR3-active chemokines influence eosinophil adhesion to endothelial cells under static and flow conditions.	Clin Exp Allergy Reviews.	7(1)	1-4	2007
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,	Transforming growth factor-β2 polymorphisms are associated with childhood atopic asthma.	Clin Exp Allergy	37(8)	1165-1174	2007

Katoh R, Matsumoto K, Saito H, Ogawa H, Tamari M, and Nakao A					
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：スギ花粉症の急速免疫療法	日本小児アレルギー学会誌	21(1)	21-27	2007
藤澤隆夫	炎症メディエーター	総合臨床	56(5)	1813-1820	2007
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
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	21(2)	169-179	2007
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
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	47-53	2007
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
Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Fujisawa T	Neutrophil proteases activate eosinophil function <i>in vitro</i>	Int Arch Allergy Immunol	146	16-21	2008
Kawai S, Baba K, Matsubara A, Shiono H, Okada T and Yamaguchi E	The Efficacy of Montelukast and Airway Mast Cell Profiles in Patients With Cough Variant Asthma.	J Asthma	45	1-8	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 20 年度）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taneichi H, Kanegane H, Sira MM, Futatani T, Agematsu K, Sako M, Kaneko H, Kondo N, Kaisho T, Miyawaki T.	Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia.	Clinical Immunology	126	148-154	2008
Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N.	Clinical Improvement of Diffuse Lymphangiomatosis with Pegylated Interferon ALFA-2B Therapy.	Pediatric Hematology and Oncology	24	513-524	2007
Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N.	A novel polymorphism, E254K, in the 5-lipoxygenase gene associated with bronchial asthma.	International Journal of Molecular Medicine	21	139-144	2008
Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, Kondo N.	Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency.	International Journal of Molecular Medicine	21	233-238	2008
Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, Kaneko H, Kondo N.	Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy.	J Investig Allergol Clin Immunol	18	63-66	2008
Suzuki H, Kaneko H, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Fukao T, Kondo N.	Induction of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ gene expression in selective immunoglobulin A deficiency.	Molecular Medicine Reports	1	395-399	2008
Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Kanda K, Fukao T, Kondo N.	Anaphylactoid transfusion reactions associated with a positively charged white-cell reduction filter: A case report.	Transfus Apher Sci	38	199-201	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamoto M, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kasahara K, Kondo N.	IL-10 plays an important role as an immune-modulator in the pathogenesis of atopic diseases.	Molecular Medicine Reports	1	837-842	2008
Arai T, Kaneko H, Ohnishi H, Matsui E, Fukao T, Kawamoto N, Kasahara K, Kondo N .	Hypothermia Augments NF-kappaB Activity and the Production of IL-12 and IFN-gamma.	Allergology International	57	331- 338	2008
Kimura T, Kato Z, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Kondo N.	Expression, purification and structural analysis of human IL-18 binding protein: a potent therapeutic molecule for allergy.	Allergology International	57	367-376	2008
Kondo M, Kaneko H, Fukao T, Suzuki K, Sakaguchi H, Shinoda S, Kato Z , Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N .	The response of bovine beta-lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitution of T-cell core epitope.	Pediatr Allergy Immunol	19	592-598	2008
Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Kondo N.	Various Expression Patterns of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ Genes in IgA Deficiency.	Allergology International	58	111-117	2009
Frappart PO, Lee Y, Russell HR, Chalhoub N, Wang YD, Orii KE, Zhao J, Kondo N, Baker SJ, McKinnon PJ.	Recurrent genomic alterations characterize medulloblastoma arising from DNA double-strand break repair deficiency.	Proc Natl Acad Sci U S A	106	1880 1885	2009
Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Saito H, Mitomi H, Akiyama K.	Prognosis of adult asthma after normalization of bronchial hyperresponsiveness by inhaled corticosteroid therapy.	J Asthma	45	445-451	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 5989	2008
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 1253	2008
竹澤智湖.	気管支喘息と胃食道逆流との関連についての臨床的・実験的検討-QUEST問診票に基づく胃食道逆流診断と治療的介入の効果-	帝京医学雑誌	31	75-86	2008
Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A.	Double-stranded RNA and TGF- α promote MUC5AC induction in respiratory cells.	J Immunol	182	293-300	2009
Wang J, Mochizuki H, Todokoro M, Arakawa H, Morikawa A.	Does leukotriene affect intracellular glutathione redox state in cultured human airway epithelial cells?	Antioxid Redox Signal	10	821-828	2008
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 model of asthma.	Int Arch Allergy Immunol	143	255-262	2007
Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N.	Age-related changes of transforming growth factor beta 1 in Japanese children.	Allergology International	58	97-102	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Goodman RE, Vieths S, Sampson HA, Hill D, Ebisawa M, Taylor SL, van Ree R.	Allergenicity assessment of genetically modified crops-what makes sense?	Nature biotechnology	26	73-81	2008
Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Yoshihara S, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M.	Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells .	Am J Respir Cell Mol Biol	40	368-374	2009
望月博之, 海老澤元宏, 五十嵐隆夫, 岩田力, 小田嶋安平, 松井猛彦.	平成 19 年度 気道過敏性試験の診療実態に関するアンケート調査報告.	日本小児アレルギー学会誌	22	314-317	2008
海老澤元宏.	シンポジウム 学校におけるアレルギー疾患の管理と支援 今後の具体的取り組みの方向を探る・小児アレルギー科医の立場から.	日本医師会雑誌	137	42-44	2008
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	19	517-522	2008
Fujisawa T, Katsumata H, Kato Y.	House dust mite extract induces interleukin-9 expression in human eosinophils.	Allergology International	57	141-146	2008
Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Tokuda R, Fujisawa T.	Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function in vitro.	Int Arch Allergy Immunol	146	16-21	2008
Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Yamaguchi M, Fujisawa T.	Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis.	Int Arch Allergy Immunol	146	47-53	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract.	Int Arch Allergy Immunol	146	54-60	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 21 年度）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N	Age-Related changes of Transforming Growth Factor β 1 in Japanese children.	Allergol Int	58	97-102	2009
Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H.	Pharmacogenetics of asthma in children.	Allergy Asthma Immunol Res	2	14-19	2010
Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimajo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S.	Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008.	Pediatr Int	in press		2009
Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M.	Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling.	Proc Natl Acad Sci U S A	106	10260 10265	2009
Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N.	Theophylline-associated status epilepticus in an infant: pharmacokinetics and the risk of suppository use.	World J Pediatr	5	316-318	2009
松井永子, 近藤直実, 金子英雄, 川本美奈子, 折居建治 他.	小児気管支喘息患児におけるトシル酸スプラタストの有用性の検討.	小児科診療	12	159-172	2009
Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimajo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M.	Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma.	J Allergy Clin Immunol	124	779-85	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y.	Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma.	J Hum Genet	53	728-38	2008
釣木澤尚実.	気管支喘息、成人期への移行.	小児科臨床ピクシス、年代別アレルギー疾患への対応	5	180-183	2009
釣木澤尚実、秋山一男.	喘息重症度と段階的薬物療法（長期管理）-成人	インフォームドコンセントのための図説シリーズ-喘息改訂3版-		34-45	2009
釣木澤尚実、秋山一男.	重症喘息の病態生理	アレルギー・免疫	16	1514 1522	2009
Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A.	Double-Stranded RNA and TGF- α Promote MUC5AC Induction in Respiratory Cells.	The Journal of Immunology	182	293-300	2009
Wang j, Mochizuki H, Todokoro M, Arakawa H, Morikawa A.	Does Leukotriene Affect Intracellular Glutathione Redox State in Cultured Human Airway Epithelial Cells?	Antioxid Redox Signal	10	821-8	2008
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 Model of Asthma.	Int Arch Allergy Immunol	143	255-62	2007
Suzuki T, Arakawa H, Mizuno T, Muramatsu K, Tadaki H, Takizawa T, Mochizuki H, Tokuyama K, Matsukura S, Morikawa A.	Differential Regulation of Eotaxin Expression by Dexamethasone in Normal Human Lung Fibroblasts.	Am J Respir Cell Mol Biol	38	707 - 14	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	149S1	45-50	2009
原 麻恵.	喘息コントロール状態と非侵襲的気道炎症マーカーとの関連	帝京医学雑誌	33	39-50	2010
長瀬洋之、大田 健.	気管支喘息のモニタリングをめぐって 呼気ガス	臨床免疫・アレルギー科	52	194-8	2009
M Harada, T Hirota, A I Jodo, S Doi, M Kameda, K Fujita, A Miyatake, T Enomoto, E Noguchi, S Yoshihara, M Ebisawa, H Saito, K Matsumoto, Y Nakamura, S F Ziegler, and M Tamari.	Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells.	Am J Respir Cell Mol Biol	40	368 - 74	2009
Ebisawa M.	How to Cope with Allergic Diseases at Schools in Japan – From the standpoint of a pediatric allergist –	Japan Medical Association Journal	52	164 - 167	2009
Tokuda R, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Matsuda T, Kouno K, Morita E, Fujisawa T.	Antigen-Induced Expression of CD203c on Basophils Predicts IgE - mediated Wheat Allergy.	Allergol Int	58	193-199	2009
Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui S, Masuda S, Shinoda M, Hashiguchi A, Yamaguchi M.	Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis.	Allergol Int	58	163-170	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujisawa T, M Nagao, Y Hiraguchi, H Katsumata, H Nishimori, K Iguchi, Y Kato, M Higashiura, I Ogawauchi, K Tamaki.	Serum measurement of thymus and activation - regulate d chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis:elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis.	Pediatr Allergy Immunol	20	633 - 641	2009
細木興亜, 長尾みづほ, 平口雪子, 徳田玲子, 藤澤隆夫.	RS ウイルス感染症入 院例における退院後の 喘鳴についての検討.	アレルギー	58	1521-1529	2009
細木興亜, 平口雪子, 徳田玲子, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 高松勇, 錦戸知喜, 吉田之範, 亀田誠, 土居悟, 森下雄大, 竹中学, 寺田明彦, 野田映子, 神田康司.	「初めて発作入院し た」乳幼児喘息の臨床 経過.	日本小児アレル ギー学会誌	23	651 - 658	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊