

201126004A

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

重症・難治性喘息の病因・病態の解明に関する研究

(H21-免疫-一般-004)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 晶夫

平成24(2012)年4月

目 次

| | | |
|--|----|--|
| I. 総括研究報告 | | |
| 重症・難治性喘息の病因・病態の解明に関する研究 | 1 | |
| 森 晶夫 | | |
| II. 分担研究報告 | | |
| 1. 重症・難治性喘息の病因・病態の解明に関する研究 | 11 | |
| 森 晶夫 | | |
| 2. 重症難治性喘息の臨床的特徴と炎症細胞からみた 基礎的要因に関する研究 | 18 | |
| 谷本 安 | | |
| 3. 気道リモデリングの発症機構解明に関する研究 ：好酸球による上皮間葉移行誘導作用 | 25 | |
| 藤澤隆夫 | | |
| 4. 難治性喘息のリモデリング機序：細胞要因と治療に関する研究 －気管支平滑筋細胞由来因子に対する気道上皮細胞の遊走－ | 30 | |
| 庄司俊輔 | | |
| 5. 好塩基球を用いた重症・難治性喘息の病因・病態の解明 に関する研究 | 34 | |
| 大田 健 | | |
| 6. マウス喘息モデルを用いた難治化・重症化因子の探索 －ダニ抗原誘発マウス喘息様病態形成における DNA 夾雑物の意義－ | 39 | |
| 田中宏幸 | | |
| 7. 気管支喘息症の重症度に関連する酸化ストレス応答遺伝子と環境との 相互作用機能 | 42 | |
| 烏帽子田 彰 | | |
| 8. 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 | 46 | |
| 中村裕之 | | |

I. 総括研究報告

重症・難治性喘息の病因・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

庄司俊輔（独）国立病院機構東京病院統括診療部長） 藤澤隆夫（独）国立病院機構三重病院臨床研究部長）
大田 健（帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科主任教授）
烏帽子田彰（広島大学大学院医歯薬総合研究科公衆衛生学講座教授）
中村裕之（金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学教授）
田中宏幸（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室准教授）
谷本 安（岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科講師）

研究協力者

安部暁美（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） 神山 智（同センター研究員）
山口美也子（同センター研究員） 榎 美香（同センター研究員）
飯島 葉（同センター研究員） 大友隆之（東京薬科大学総合医療薬学助教）
神沼 修（東京都臨床医学総合研究所主任研究員）
高橋 清（国立病院機構南岡山医療センター） 宗田 良（国立病院機構南岡山医療センター院長）
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）
岡田千春（国立病院機構本部人材育成キャリア支援室） 片岡幹男（岡山大学大学院保健学研究科）
能島大輔（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学） 早稲田公一（同左）
陳 妍妍（同上） 宮原信明（岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科）
細木興亜（国立病院機構三重病院臨床研究部） 橋本充恵（国立病院機構東京病院臨床研究部）
藤原麻千子（久留米大学医学部皮膚生物学研究所）
山口正雄（帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授） 鈴木真穂（帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科助手）
稲垣直樹（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授）
人見嘉哲（金沢大学医学系研究科准教授） 櫻井克年（高知大学副学長）
康峪梅（高知大学農学部教授） 弘田量二（高知大学医学部助教）
菅沼成文（高知大学医学部教授）

研究要旨

今年度の本研究班の成果によって、1) 治療抵抗性の気流閉塞は重症喘息の主要徴候であるが、そのメカニズムとしてT細胞依存性の気流閉塞が重要と考えられること、2) 重症喘息には様々なフェノタイプの存在が示唆され、EBC中のECP高値例やIL-8高値例といったフェノタイプごとの臨床的特徴が異なること、3) ヒト好塩基球は抗原提示細胞として気管支喘息の病態に関与する可能性があること、4) 好酸球はEMTを介して気道リモデリングを引き起こす可能性があること、5) 気管支平滑筋細胞の産生するフィブロネクチンが気道上皮細胞遊走因子として作用すること、6) 喘息の発病・増悪に関する因子として近年注目されている代謝異常症について、肥満と喘息の関わり背景に、アディポカイン、特にレプチンの好塩基球機能制御が関与すること、7) ダニ抗原中に含まれるDNAは、抗原提示プロセスを介し、喘息病態の重症化に働くこと、8) 喫煙とNrf2の相互作用が喘息重症化に関与すること、9) 非晶質鉄フィルターと活性炭フィルターを組み合わせる構成されている開発中の本フィルターは、PAHs、特に分子量の大きいベンゾaピレン、ベンゾaアントラセンによるアレルギー促進作用を抑制し、喘息重症化を予防できる可能性があること、等を明らかにした。

A. 研究目的

吸入ステロイドの普及により軽症～中等症喘息の予後は著しく改善したものの、重症喘息患者に対する治療効果としては、現在の薬物療法は未だ満足な水準に達していないことが、近年実施された国内の AIRJ、海外の GOAL study 等の大規模調査によって明らかにされた。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し、患者、患者家族の QOL を改善し、1 割の重症喘息が喘息医療支出の過半を占める医療費の削減にもつながる。本研究班では、ステロイド依存性喘息 100 症例の登録調査をし、現在の実態、病態、治療内容を把握した。米国 NIH の SARP study、欧州 12 ヶ国共同研究の ENFUMOSA study が、重症 250 例、163 例を登録したが、ステロイド依存性喘息はその約 3 割にすぎない事実を考慮すると、われわれの調査の意義は大きい。重症喘息は、これまで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、重症喘息の半数が発症 1～2 年以内ときわめて短期間にステロイド依存性に陥っており、T 細胞レベルのステロイド抵抗性を特徴とすることがはじめて明らかになった。重症喘息には、長期間のリモデリング蓄積が関与する群（従来説）に加え、発症後短期間に重症化するステロイド抵抗性を特徴とする群が存在することを示す。その原因として、高用量ステロイド下でも持続する強い炎症の存在を示し、costimulatory signal とサイトカインによるステロイド抵抗性の誘導を証明した。加えて、重症喘息の大部分を占める非アトピー型喘息の機序として、IgE 非依存性、T 細胞依存性の気道閉塞メカニズムを世界に先駆けて明らかにした。リモデリングの観点では、細胞外マトリクスと気道平滑筋細胞の相互作用、新たな好酸球活性化シグナルを見出した。本年度は、治療応用に向けて CTLA4-Ig (ORENCIA®、CD28 とそのリガンドである CD80、CD86 との結合を競合し阻害する薬物) による costimulatory シグナル阻害効果を *in vitro*、*in vivo* で検証し、臨床応用への突破口としたい。また、難治化に関連する好酸球過剰活性化、上皮間葉移行、平滑筋細胞を主体とした気道リモデリング等の異常についても、異常の詳細を分子レベルで特定する。*in vitro* の実験と平行して、*in vivo* でのステロイド低応答性、気道過敏性、リモデリングの責任分子を検証する。加えて、重症化関連遺伝子多型を複数見出し出してきたので、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、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。

B. 方法

- 1) 森 (研究代表者) らは、既報の Th clone 受身移入喘息モデルを活用し (Kaminuma O. et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 16:448, 1997)、T 細胞依存性の遅発型喘息反応を非拘束下呼吸解析装置および、麻酔下にレスピレータ装着し、気道抵抗解析装置にて検討した。OVA 特異的マウス T 細胞クローンを固相化抗 CD3 抗体で刺激し、24 時間後に上清を回収、透析し、収縮アッセイのサンプルとした。3-4 週齢の Balb/c マウスより気管支を採取、コラゲナーゼ処理し、マウス気管支平滑筋細胞の初代培養を行った。2 継代目でコラーゲンゲルに封入した後、サンプルをアプライし、収縮を経時的に記録、解析した。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。
- 2) 谷本 (岡山大学) らは、治療下の成人喘息症例を対象に、血清ならびに EBC 中の ECP、IL-8、IL-4、TSLP、TNF- α 、histamine 等を測定し、JGL2009 に基づいた症状、治療ステップ、治療を考慮した重症度、呼吸機能との関連を検討した。また、CD203c 陽性分画 (好塩基球分画) における HLA-DR、CD80、CD86 の発現を検討した。また、末梢血幹細胞培養好塩基球の HLA-DR 発現も調べた。さらに CD4⁺ T 細胞と同種 (末梢血幹細胞培養) 好塩基球との共培養による CD4⁺ T 細胞の増殖反応について検討した。
- 3) 藤澤 (三重病院) らは、健常成人ボランティアの末梢血より CD14、16 negative selection 法にて分離した好酸球を気道上皮細胞株 BEAS-2B と共培養し、光学・蛍光顕微鏡にて形態学的に評価した。培養上清中サイトカインを測定し、PCR による気道上皮細胞の上皮・間葉系マーカー発現を定量した。マウス骨髄細胞を stem cell factor, Flt3 ligand, IL-5 存在下で培養、得られた好酸球をマウスの気管内に反復投与して、21 日後に BALF 中の細胞数、サイトカインを測定、肺組織を Hematoxylin-Eosin、Masson trichrome で染色するとともに、Type I collagen 沈着を免疫組織学的に評価した。
- 4) 庄司 (東京病院) らは、正常ヒト気管支平滑筋細胞の培養上清に対する正常ヒト気道上皮細胞 (いずれも米国 Lonza 社) の遊走を 48 穴ボイデンチャンバーにより検討した。まず、時間依存性、濃度依存性を検討し、抗フィブロネクチン抗体を用いた中和実験を行った。市販の血漿フィブロネクチンの気道上皮細胞遊走活性も検討した。

5) 大田 (帝京大学内科) らは、ヒト末梢血から好塩基球を分離し、レプチン受容体 (LepR) 発現を real-time PCR および flow cytometry で解析した。好塩基球機能としては脱顆粒、CD63 発現、Th2 サイトカイン産生、遊走、生存を解析した。

6) 田中 (岐阜薬大) らは、ダニ抗原粗抽出物中の DNA、LPS など種々の夾雑物が喘息病態形成、重症化に及ぼす影響を TLR9 KO マウスならびにエンドソームの酸性化・成熟を阻害する chloroquine を用いて検討した。吸入麻酔下にて野生型マウスおよび TLR9 KO マウスの気管内に *Dermatophagoides farinae* (Der f) の粗抽出物を複数回投与して反応を惹起した。また、chloroquine はダニ抗原投与前日、当日および翌日に野生型マウスあるいは TLR9 KO マウスに腹腔内投与した。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泡洗浄 (BAL) を行い、左肺は組織学的検討を行った。

7) 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、健常者 50 例を対象に、環境中化学物質の代謝と密接な関係がある Nuclear erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) と Microsomal epoxide hydrolase (mEH) の遺伝子多型につき、患者対照研究 (相関解析) を実施した。

8) 中村 (金沢大学) らは、ディーゼル排気粒子 (Diesel exhaust particulate, DEP) あるいはその成分を含む水を、開発中の非晶鉄および活性炭を含むフィルター (aFe) と既存のフィルターを用いてろ過し、フィルター処理後のサンプル中の芳香族炭化水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) ナフタレン、フルオレン、フェナントレン、フルオランテン、ベンゾ (a) アントラセン、ベンゾ (a) ピレン、p-ニトロフェノールについて、GC/MS にて測定した。PAHs の非晶質鉄の吸着性能のメカニズムを検討した。

(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。実施に先立って各研究者の施設ごとに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

1) Th clone の移入、抗原チャレンジによって、気流閉塞 (LAR) が惹起された。約 20 個のクローンの解析からは、LAR、好酸球浸潤、気道過敏性の誘導は各々独立した現象と考えられた。LAR を惹起する Th clone の刺激上清に、マウス気管支平滑筋細胞ゲルおよび培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルの収縮活性を認めた。

2) 治療下での成人喘息において、最重症持続型喘息には、アトピー型、非アトピー型、EBC 中 ECP 高値例や EBC 中 IL-8 高値例といった様々なフェノタイプの存在が示唆された。重症度と相関する因子は主に呼吸機能であった。EBC 中の ECP や IL-8 は重症度とは相関せず、血清中の IL-4 や TSLP は治療ステップと弱い負の相関を認めた。末梢血好塩基球には IL-3 の 24 時間刺激によって HLA-DR ならびに CD80 の発現が認められた。末梢血幹細胞培養好塩基球にも HLA-DR の発現が認められ、CD4⁺ T 細胞との共培養により、CD4⁺ T 細胞の増殖反応を惹起した。ヒト好塩基球がアレルギー性炎症において抗原提示能を有する可能性が考えられた。

3) マウスの気管に好酸球を投与することにより気道周囲の炎症細胞浸潤、線維化、Type I collagen の発現増加、BALF 中 TGF- β の上昇が認められた。気道上皮細胞 BEAS-2B は好酸球との共培養にて、形態が敷石状から紡錘状に変化し、上皮系マーカー E-cadherin の低下と間葉系マーカー vimentin の上昇が認められた。培養上清中 TGF- β が上昇した。好酸球は、好酸球→TGF- β →EMT→線維化 (リモデリング) の経路を介し、線維化、EMT を誘導する可能性が考えられる。

4) 気管支平滑筋細胞培養上清中には、気道上皮細胞遊走活性が存在し、培養上清の濃度依存的に、かつ、培養時間依存的に上昇した。抗フィブロネクチン抗体を用いた中和実験でフィブロネクチンの作用が確認された。血漿フィブロネクチンは気道上皮細胞に対する遊走活性を示した。気管支平滑筋細胞がフィブロネクチンを含む遊走因子を産生・放出し、気道上皮細胞を傷害部位に遊走させる可能性を示唆する。

5) ヒト好塩基球は mRNA および蛋白レベルで LepR を発現しており、IL-33 により LepR 表面発現が増強した。レプチンは好塩基球の遊走を起し、eotaxin に対する遊走を増強した。また、好塩基球活性化マーカー CD63 発現を誘導し、脱顆粒を弱く惹起すると共に、IgE・Fc・RI 架橋刺激による脱顆粒を増強した。Th2 サイトカイン(IL-4, IL-13)産生を惹起した。

apoptosis を抑制し、生存を延長した。レプチンは好塩基球の種々の機能を誘導・増強し、強力な好塩基球活性化因子であることが判明した。

6) ダニ抗原抽出物中には数%程度の DNA が含有されていた。野生型マウスに比し TLR9 KO マウスでは、アセチルコリンに対する気道過敏性、BAL 液中好酸球を主体とした炎症性細胞数の増加、気道上皮における杯細胞の過増生・肥厚、基底膜下における線維化形成が减弱した。野生型マウスに chloroquine を腹腔内投与した際にも観察された。ダニ抗原あるいは卵白アルブミンとアラムを混合し、マウスを能動的に感作し、その後、抗原を気管内投与した実験系では、気管内投与モデルと異なり、野生型マウスと TLR9 KO マウスとの間に差は認められなかった。

7) 喫煙者あるいは過去の喫煙者においてのみ、Nrf2 のプロモーター領域 Tag 遺伝子の多型 rs6726395 (G/A) と喘息重症化との関係が示唆された。したがって、ニコチンなどの代謝における抗酸化ストレス応答活性の低下が喘息の重症化に寄与していると推測された。mEH の遺伝子多型と喘息の間には有意な相関は認められなかった。

8) DEP の PHAs 成分のうち、aFe はベンゾ a ピレン、ベンゾ a アントラセンは、既存のフィルターに比べて効率よく吸着した。一方、ナフタレン、フルオレンは aFe、AGC は既存フィルターに比べて差が認められなかった。aFe の PAHs に対する吸着率につき、特に AGC との吸着特性の有意差が認められたベンゾ a ピレンへの吸着性のメカニズムをフロンティア理論にもとづいて検証した結果、ベンゾ a ピレン赤の電子雲の最高占有軌道 (HOMO) の三角形の一边の長さ約 5 Å と aFe の結晶間隔の水素原子 (白) 間の距離が約 5.9 Å との間で π 結合による核型吸着反応が起きるため、ベンゾ a ピレン、ベンゾ a アントラセンという約 5 Å 程度の分子量の多い有機物の吸着に効果があることがわかった。一方、分子量の少ないナフタレン、フルオレン、フェラントレン、p-ニトロフェノールなどは、三角形の一边の長さが 4 Å と短いため、吸着性は弱いという吸着メカニズムが解明された。この理論は PAHs 溶液の除去率結果とも一致し、活性炭の低分子の有機ガスを吸着するファンデアワールスとは異なる挙動であるといえた。

E. 結論

今年度の本研究班の成果によって、1) 治療抵抗性の気流閉塞は重症喘息の主要徴候であるが、そのメカニズムとして T 細胞依存性の気流閉塞が重要と考えられること、2) 重症喘息には様々なフェノタイプの存在が示唆され、EBC 中の ECP 高値例や IL-8 高値例といったフェノタイプごとの臨床的特徴が異なること、3) ヒト好塩基球は抗原提示細胞として気管支喘息の病態に関与する可能性があること、4) 好酸球は EMT を介して気道リモデリングを引き起こす可能性があること、5) 気管支平滑筋細胞の産生するフィブロネクチンが気道上皮細胞遊走因子として作用すること、6) 喘息の発病・増悪に関する因子として近年注目されている代謝異常症について、肥満と喘息の関わり背景に、アディポカイン、特にレプチンの好塩基球機能制御が関与すること、7) ダニ抗原中に含まれる DNA は、抗原提示プロセスを介し、喘息病態の重症化に働くこと、8) 喫煙と Nrf2 の相互作用が喘息重症化に関与すること、9) 非晶質鉄フィルターと活性炭フィルターを組み合わせ構成されている開発中の本フィルターは、PAHs、特に分子量の大きいベンゾ a ピレン、ベンゾ a アントラセンによるアレルギー促進作用を抑制し、喘息重症化を予防できる可能性があること、等を明らかにした。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe, A., Ohtomo, T., Koyama, S., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Comparative analysis of steroid sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):110-116, 2011.
2. Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Hiroi, T., and Kaminuma, O. Zinc finger protein, multitype 1 suppresses human Th2 development via down-regulation of IL-4. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):53-56, 2011.
3. Katoh, S., Kaminuma, O., Hiroi, T., Mori, A., Ohtomo, T., Maeda, S., Shimizu, H., Obase, Y., and Oka, M. 2011. CD44 is critical for A crucial role of airway accumulation of antigen-specific Th2 cells, but not Th1 cells, induced by antigen challenge in mice. *Eur. J. Immunol.* 41:3198-3207, 2011.

4. Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Takai, T., Mori, A., Umezū-Goto, M., Ohtomo, T., Ohmachi, Y., Noda, Y., Hirose, S., Okumura, K., Ogawa, H., Takada, K., Hirasawa, M., Hiroi, T., and Takaiwa, F. Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotech. J.* 9:982-990, 2011.
5. Kaminuma, O., Ohtomo, T., Mori, A., Nagakubo, D., Hieshima, K., Ohmachi, Y., Noda, Y., Katayama, K., Suzuki, K., Motoi, Y., Kitamura, N., Saeki, M., Nishimura, T., Yoshie, O., and Hiroi, T. Selective down-regulation of Th2 cell-mediated airway inflammation in mice by pharmacological intervention of CCR4. *Clin. Exp. Allergy* 42:315-325, 2012.
6. Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Tsuburai, T., Tanimoto, H., Oshikata, C., Ono, E., Sekiya, K., Higashi, N., Mori, A., Hasegawa, M., Nakamura, H., and Akiyama, K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese nonatopic women. *Clin. Exp. Allergy* 2012 (in press)
7. Abe, A., Koyama, S., Ohtomo, T., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Murine T cell-derived contractile activity for bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
8. Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. NFAT1 and NFAT2 differentially regulate IL-17A expression in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
9. Saeki, M., Nishimura, T., Kaminuma, O., Szuki, K., Takai, T., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. Inhibition of allergen-induced airway inflammation by oral immunotherapy with transgenic rice seeds independently of IgE synthesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
10. 森 晶夫 : 高IgE 症候群、呼吸;30(2):151-153, 2011
11. 森 晶夫 : 国際アレルギー学会(WAO)国際科学会議報告、日本アレルギー協会関東支部だより;9:4-7, 2011
12. 森 晶夫 : アレルギーをめぐるトレンド抗 IgE 抗体療法、皮膚アレルギーフロンティア;9(2):126-129, 2011
13. 森 晶夫 : アレルギー病因論の新しい展開と重症アレルギーを特徴付けるステロイド抵抗性について、日本アレルギー協会アレルギー研修会 主題 : アレルギー診療 Update~病態に基づいた合理的な治療~ p.1-10, 2011
14. 森 晶夫 : 重症喘息の病態と真菌抗原による非 IgE 依存性喘息反応、臨床免疫・アレルギー科;56(1):44-50, 2011
15. 森 晶夫 : アトピー型喘息と非アトピー型喘息の病態機序、第 30 回六甲カンファレンス 2010 年における気管支喘息のすべて (森川昭廣、足立満、秋山一男、大田健、東田有智編)、ライフサイエンス出版、東京 p.33-40, 2011
16. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between Body Mass Index and Asthma among Japanese Adults: Risk within the Normal Weight Range. *Int Arch Allergy Immunol* 157: 281-7, 2012.
17. Fuchimoto Y, Kanehiro A, Miyahara N, Koga H, Ikeda G, Waseda K, Tanimoto Y, Ueha S, Kataoka M, Gelfand EW, Tanimoto M. Requirement for CCR5 in the Development of Allergen-Induced Airway Hyperresponsiveness and Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011 Jul 14. [Epub ahead of print]
18. Waseda K, Tanimoto Y, Hasegawa K, Miyahara N, Nojima D, Ikeda G, Kanehiro A, Okada C, Kimata Y, Tanimoto M. Churg-Strauss syndrome with necrosis of toe tips. *Acta Med Okayama* 65: 215-8, 2011.
19. Waseda K, Miyahara N, Kanehiro A, Ikeda G, Koga H, Fuchimoto Y, Kurimoto E, Tanimoto Y, Kataoka M, Tanimoto M, Gelfand EW. Blocking the leukotriene B4 receptor 1 inhibits late-phase airway responses in established disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 45: 851-7, 2011.
20. 尾長谷 靖, 金廣有彦, 谷本 安, 宮原信明, 岡三喜男, 江田良輔, 窪田哲也, 横山彰仁, 若林規良, 竹山博泰, 岡田千春, 木村五郎, 宗田 良, 高橋 清, 谷本光音. 吸入ステロイド治療を継続中の喘息患者の吸気流速と背景因子の関連性調査 - 中国, 四国地区多施設研究. アレルギー

- 60;1621-9, 2011.
21. 谷本 安. One airway, one disease (喘息・鼻炎合併患者)の包括的治療 総編集:山口 徹, 北原光夫, 福井次矢. 今日の治療指針 2011年版 私はこう治療している pp. 705-6, 医学書院, 東京, 2011.
 22. 谷本 安, 谷本光音. 特集 難病への取り組み 希少呼吸器疾患の治療・管理. 岡山医誌 123: 49-52, 2011.
 23. Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, Kephart GM, Kita H, Fujisawa T. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155 Suppl 1:117-122.
 24. Hiraguchi Y, Tanida H, Hosoki K, Nagao M, Tokuda R, Fujisawa T. Inhibition of eosinophil activation mediated by a toll-like receptor 7 ligand with a combination of procaterol and budesonide. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 Suppl 1:85-9.
 25. Kim CK, Callaway Z, Koh YY, Kim SH, Fujisawa T: Airway IFN-gamma production during RSV bronchiolitis is associated with eosinophilic inflammation. *Lung* 2011
 26. 藤澤隆夫 気管支喘息Update 小児喘息のガイドライン 別冊 医学のあゆみ p19-24, 2011
 27. 藤澤隆夫 小児気管支喘息・アレルギー性鼻炎への免疫療法の現状と可能性 喘息 24(1):63-70, 2011
 28. 藤澤隆夫 小児喘息のここが知りたい Q&A 勝沼俊雄編 p72-80, 2011 中外医学社 東京
 29. 藤澤隆夫 重症喘息児のアレルギー素因についての横断的解析研究: 血清総 IgE 高値は1秒率低下と関連する *International Review of Asthma & COPD* 136-141, 2011
 30. 藤澤隆夫 アレルギーをとりまく因子「アウトグロウ」メディカル・テクノロジー 63 (9) :12, 1301, 2011
 31. 藤澤隆夫 喘息の発作入院はゼロにできるか? 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 9(3):261-262, 2011
 32. Ohshima N, Matsui H, Matsui Y, Kawashima M, Shimada M, Higaki N, Shoji S, Wada H, Fujita A, Watanabe H, Yamaguchi N, Matsuoka R, Oki K, Takahashi H, Suzuki M, Yamazaki H, Yoshizawa M, Goto H. : Addition of Leukotriene Receptor Antagonists to Inhaled Corticosteroids Improved QOL of Patients with Bronchial Asthma Surveyed in Suburban Tokyo, Japan. *Allergol Int.* 60:473-81, 2011.1)
 33. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011; 66(10): 1287-1295.
 34. Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol* 2011; 186(9): 5254-5260.
 35. Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K. The in vitro effects of advanced glycation end products on basophil functions. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(suppl 1): 64-70.
 36. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2): 115-145.
 37. Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, Akasawa A, Nakagawa T, Miyamoto T, Akiyama K. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: Findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int* 2011; 60(4): 443-448.
 38. 大田 健. 難治性喘息の分指標的治療への期待をみる. p. 30-34. ~抗体治療時代の~気管支喘息治療の新たなストラテジー. 監修 大田健. 先端医学社 2011.
 39. 大田 健. IgE 抗体陽性難治性喘息に対する治療戦略を探る. p. 136-140. ~抗体治療時代の~気管支喘息治療の新たなストラテジー. 監修 大田 健. 先端医学社 2011.
 40. 大田 健. アレルギー性鼻炎が喘息に及ぼす影響. ALLAZIN. 2011.
 41. 大田 健. 読む総合病院・なんでも相談室. きょうの健康. 2011; 276: 126.
 42. 大田 健. 気管支喘息. ドクターサロン. 2011; 55(3): 161-165.
 43. 大田 健. わが国におけるアレルギー疾患. 診

- 断と治療. 2011; 99(2): 20-26.
44. 大田 健. ガイドラインに沿った成人喘息の治療-JGL2009の改訂ポイント. アレルギー. 2011; 60(2): 178-183.
 45. 大田 健. 成人喘息の治療ガイドライン. 日本医師会雑誌. 2011;140(3):521-524.
 46. 大田 健. 喘息を合併したCOPDの治療法. 日本胸部臨床. 2011;70(増刊):128-133.
 47. 大田 健. 難治性喘息-その診断と最新の治療. 東京都医師会雑誌. 2011;64(6):21-25.
 48. Saito A, Tanaka H*, Usuda H, Shibata T, Higashi S, Yamashita H, Inagaki N, Nagai H: Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environ. Toxicol.* 26; 224-232: 2011.
 49. Satou N, Ishihara K, Hiratsuka M, Tanaka H, Endo Y, Saito S, Iwakura Y, Leonard WJ, Hirasawa N.: Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 157;194-201: 2011.
 50. Yamashita H, Takahashi K, Tanaka H, Nagai H, Inagaki N.: Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model. *Allergy* 67; 201-209: 2012.
 51. Takahashi G, Tanaka H, Higuchi N, Ikeda M, Inagaki N, Shichijo M: The potential role of PGD2 in nasal congestion observed in a guinea pig model of allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
 52. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Watanabe J, Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K: Nationwide Cross-Sectional Population-Based Study on the Prevalences of Asthma and Asthma Symptoms among Japanese Adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010, 153(3):280-287.
 53. Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata S, Sugimoto S, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H: The differences in the involvements of loci of promoter region and Ile50Val in interleukin-4 receptor α chain gene between atopic dermatitis and Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int.* (in press)
 54. Tomoaki KIMURA, Kiyoshi YAMAOKA, Shigetoshi IWAHASHI, Seiya UCHIDA, Yasutami TSUDA, Akira EBOSHIDA: Perceived Stress, Stressors, and Coping with the Stress among Participants in Health Promotion Events JPSS Vol.10 (in print)
 55. Sugimoto N, Miwa S, Ohno-Shosaku T, Tsuchiya H, Hitomi Y, Nakamura H, Tomita K, Yachie A, Koizumi S: Activation of tumor suppressor protein PTEN and induction of apoptosis are involved in cAMP-mediated inhibition of cell number in B92 glial cells. *Neurosci Lett.* 2011, 497(1):55-59.
 56. Hirota R, Ngatu NR, Miyamura M, Nakamura H, Suganuma N.: Goishi tea consumption inhibits airway hyperresponsiveness in BALB/c mice. *BMC Immunol.* 2011, 12:45.
 57. Usui C, Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, Hattori N, Arai H: Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011, 35(7):1704-1708.
 58. Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, Akasawa A, Nakagawa T, Miyamoto T, Akiyama K.: Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: Findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int.* 2011, 60(4):443-8.
 59. Hibino Y, Takaki J, Ogino K, Kambayashi Y, Hitomi Y, Shibata A, Nakamura H.: The relationship between social capital and self-rated health in a Japanese population: a multilevel analysis. *Environ Health Prev Med.* 2012, 17(1):44-52.
 60. Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K.: Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012, 157(4):339-348.

61. Konoshita T, Makino, Kimura T, Fujii M, Morikawa N, Wakahara S, Arakawa K, Inoki I, Nakamura H, Miyamori I, The Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators: A crossover comparison of urinary albumin excretion as a new surrogate marker for cardiovascular disease among 4 types of calcium channel blockers. *Int J Cardiol.* (in press)
 62. Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata S, Sugimoto S, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H: The differences in the involvements of loci of promoter region and Ile50Val in interleukin-4 receptor α chain gene between atopic dermatitis and Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int.* (in press)
 63. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K.: The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* (in press)
2. 学会発表
1. Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Tanimoto, H., Sekiya, K., Oshikata, C., Mitsui, C., Taniguchi, M., Ohtomo, M., Maeda, Y., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. Comparative Analysis of Steroid Sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.172 (Istanbul) 2011/6/11-15
 2. Mitsui, C., Taniguchi, M., Fukutomi, Y., Higashi, N., Ono, E., Kajiwar, K., Tanimoto, H., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Tsurikisawa, N., Ishii, T., Mori, A., Mita, H., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2011. Risk factors and characteristics associated with uncontrolled severe asthma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.146 (Istanbul) 2011/6/13
 3. Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. T cell clone transfer model for steroid resistant asthma. European Respiratory Society 2011. (Amsterdam) 2011/9/18-22
 4. 加藤茂樹、清水大樹、尾長谷靖、森 晶夫、岡三喜男: マウス喘息モデルの Th2 細胞性気道炎症における Neu1 シアリダーゼの役割、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号): 145, 2011. 4. 22 (東京)
 5. 三井千尋、谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、粒来崇博、関谷潔史、谷本英則、石井豊太、森 晶夫、三田晴久、長谷川真紀、秋山一男: NSAID s 過敏喘息の難治化と CysLTs 過剰産生、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号): 179, 2011. 4. 22 (東京)
 6. 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、安枝 浩、秋山一男: 環境中ダニアレルゲン量はアトピー型成人気管支喘息患者の臨床症状を反映する、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号): 180, 2011. 4. 22 (東京)
 7. 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、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、森 晶夫、前田裕二、長谷川真紀、秋山一男: 喘息大発作症例の臨床的検討、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号): 312, 2011. 4. 24 (東京)
 8. 三井千尋、谷口正実、福富友馬、谷本英則、東 憲孝、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、長谷川真紀、秋山一男: アスピリン喘息における持続的気流制限の検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3, 4): 456, 2011. 5. 14 (千葉)
 9. 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、三井千尋、武市清香、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、齋藤明美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、秋山一男: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) において、発症年齢による臨床的な違いはあるのか、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレ

- ルギー 60 (3, 4) : 463, 2011. 5. 14 (千葉)
10. 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福富友馬、谷本英則、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：喘息大発作症例の臨床的検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3, 4) : 490, 2011. 5. 15 (千葉)
 11. 安部暁美、神山 智、大友隆之、北村紀子、神沼修、森 晶夫：ヒト気管支平滑筋細胞ゲルを用いた気管支収縮因子の探索、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 6, 2011. 6. 18 (東京)
 12. 神沼修、北村紀子、北村ふじ子、巽英樹、根本荘一、宮武昌一郎、森 晶夫、廣井隆親：T 細胞の IL-17 産生に対する NFAT ファミリーの機能的相違、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 24, 2011. 6. 18 (東京)
 13. 佐伯真弓、鈴木一矢、西村友枝、神沼修、高井敏郎、大友隆之、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治療米の開発、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 29, 2011. 6. 18 (東京)
 14. 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤博士、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、高橋健太郎、関谷潔史、美濃口健治、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作喘息の病態における Th17 細胞の意義に関する検討、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1361, 2011. 11. 10 (東京)
 15. 中澤卓也、森田裕司、齋藤明美、安枝 浩、三井千尋、高橋健太郎、関谷潔史、谷本英則、福富友馬、釣木澤尚美、押方智也子、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、石井豊太、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：セツキシマブに対する IgE 抗体とマダニ咬傷 第 2 報、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1364, 2011. 11. 10 (東京)
 16. 西村友枝、佐伯真弓、神沼修、松村邦枝、米川博通、大友隆之、森 晶夫、廣井隆親：アレルギー性鼻炎発症における T 細胞の役割、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1402, 2011. 11. 11 (東京)
 17. 三井千尋、谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、谷本英則、高橋健太郎、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、美濃口健治、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息におけるアトピー要因、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1444, 2011. 11. 12 (東京)
 18. Kaminuma O, Katoh S., Mori A., Hiroi T. : 抗原誘発気道内 Th2 細胞浸潤に対する CD44 の選択的役割、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:164, 2011. 11. 28 (幕張)
 19. Watanabe N, Kaminuma O, Kitamura N, Mori A., Hiroi T : 抗原特異的 Treg 細胞による Th1、Th2 および Th17 細胞依存性腸炎に対する抑制効果の検討、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:176, 2011. 11. 28 (幕張)
 20. 谷本 安, 谷口暁彦, 能島大輔, 栗本悦子, 早稲田公一, 古賀 光, 宮原信明, 木浦勝行, 宗田 良, 片岡幹男, 谷本光音. オキサリプラチンアレルギーを獲得した大腸癌患者に対する減感作によるオキサリプラチン再投与の検討 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京), 2011.
 21. 谷本 安, 高橋 清, 岡田千春, 平野 淳, 山中隆夫, 木村五郎, 宗田 良, 佐藤利雄, 有田真知子, 谷本光音. シンポジウム 1 2 増加するアレルギー疾患への対策を考える 気管支喘息を診療する医師の立場から (成人) 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (千葉), 2011.
 22. 谷本 安, 陳 妍妍, 張 丹, 瀧川奈義夫, 能島大輔, 早稲田公一, 平野 淳, 木村五郎, 岡田千春, 宗田 良, 高橋 清, 片岡幹男, 谷本光音. 成人気管支喘息における呼気凝縮液中の ECP、IL-8 と喘息コントロール状態に関する検討 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 (千葉), 2011. 4)
 23. 大田 健、美野口健治、水野仁美：成人喘息、プライマリケア医における喘息コントロールの現状。第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2011：幕張。
 24. 山口正雄、鈴木真穂、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、瀨瀬力也、川上綾子、小宮明子、飯倉元保、長瀬洋之、鈴木直仁、山本一彦、大田健：薬物によるアナフィラキシー症例に対する、omalizumab を用いた IgE 関与証明の試み。第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2011：幕張。
 25. 山口正雄、長瀬洋之、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、一ノ瀬正和、足立 満、相澤久道、棟方充、永田 眞、大田 健：気管支喘息患者に対する効果的指導に影響する因子の解析およびコントロール評価法の検討。第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2011：幕張。

26. 長瀬洋之、杉本直也、中瀬裕子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、鈴木直仁、山口正雄、大田 健：気道可逆性試験陰性症例における Imlulse Oscillometry (IOS) 所見。第 21 回国際喘息学会日本・北アジア部会。2011：岐阜。
27. 大田 健：国際喘息ガイドライン(GINA 2009)。日本呼吸器学会総会。2011：東京。
28. 大田 健：喘息死ゼロに向けた新たなアプローチ。日本アレルギー学会秋季学術大会。2011：東京。
29. 大田 健：重症喘息に対する抗 IgE 抗体治療 抗ヒト IgE 抗体療法 of 臨床的貢献 全例調査の中間報告を含めて。日本アレルギー学会秋季学術大会。2011：東京。
30. 大田 健：喘息治療におけるネブライザー療法の果たす役割 より良い喘息治療を目指して 成人喘息治療におけるネブライザー治療の位置づけ。日本アレルギー学会秋季学術大会。2011：東京。
31. 大田 健：気管支喘息の最新の動向を探る 分子標的治療 我が国における喘息治療の将来展望。日本アレルギー学会秋季学術大会。2011：東京。
32. 中瀬裕子、岡田典久、青柳 仁、木村 聡、田中祐輔、杉本直也、戸田貴子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、山口正雄、大田 健：パクリタキセルを用いた化学療法中に皮疹が出現し DLST 陽性を認めた肺癌の 1 例。第 198 回日本呼吸器学会関東地方会。2012：東京。
33. 田中宏幸：シンポジウム ダニ抗原誘発による喘息様病態の解析から見えてきた創薬ターゲット 生体機能と創薬シンポジウム 2011 (2011 年 9 月、東京)
34. 村上玄樹、鹿嶋小緒里、烏帽子田彰：院内がん登録データによる治療の地域分析の検討 16-20 / Oct. / 2011 第 70 回日本公衆衛生学会総会 秋田市
35. 村上玄樹、鹿嶋小緒里、烏帽子田彰、林田賢史：院内がん登録データを用いた診療圏分析 21-23 / Nov. / 2011 第 31 回 医療情報連合大会 鹿児島市
36. 曾根智史 烏帽子田彰：公衆衛生の人材育成システムづくりを考える セッション 公衆衛生行政フォーラム 1 16-20 / Oct. / 2011 第 70 回日本公衆衛生学会総会 秋田市
37. 烏帽子田彰 (講演) 環境と健康を考える in 高知 (NPO 法人ちさんネット高知大学 国際・地域連携センター主催) 高知市 RKC ホール 23 / Oct. / 2011
38. 福富友馬、谷口正実、今野哲、西村正治、大矢幸弘、吉田幸一、岡田千春、高橋清、中村裕之、秋山一男、赤澤晃：インターネット調査による本邦の喘息のecological study 有病率の地域差とその規定因子。第51回日本呼吸器学会学術講演会、2011年4月、東京
39. 福富友馬、中村裕之、谷口正実、千貫祐子、森田栄伸、岸川禮子、西間三馨、秋山一男：加水分解小麦を含有する石鹸・シャンプーその他の化粧品の使用と成人小麦アレルギーとの疫学的な関係 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011年11月、東京

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

II. 分担研究報告

重症・難治性喘息の病因・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

安部暁美（同センターリサーチレジデント） 神山智（同センター研究員）
山口美也子（同センター研究員） 榎美香（同センター研究員）
飯島葉（同センター研究員） 大友隆之（東京薬科大学総合医療薬学助教）
神沼修（東京都臨床医学総合研究所主任研究員）

研究要旨

わが国の重症喘息の大部分は非アトピー型喘息であり、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。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、特に重要な要因と考えられる。重症喘息の大部分を占める非アトピー型喘息の気流閉塞メカニズムを明らかにする目的に、まず *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）を解析できるモデルを構築し次いで *in vitro* の気管支平滑筋収縮活性測定系を確立し、T細胞由来の気管支平滑筋収縮活性の characterization を行った。活性化依存性に気管支平滑筋収縮活性を産生するマウスT細胞クローンを多数樹立し、プロテオーム、ゲノム解析の基盤を構築した。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

吸入ステロイドの普及により軽～中等症喘息の予後、QOLは大きく改善したものの、現行の治療薬では重症喘息患者に対する改善効果は、きわめて不十分な水準に留まっていることが、AIRJ、GOAL study等で明らかになった。喘息重症化の機序を解明し、治療・予防法を確立できれば、年間数千人の喘息死を未然に防止し、患者、家族のQOLを改善し、1割の重症喘息が喘息医療支出の過半を占める医療費の削減にもつながる。

われわれは、ステロイド依存性喘息100症例の登録調査を行い、わが国の重症喘息の実態、病態を把握した。米国のSARP study、欧州のENFUMOSA studyの3倍のステロイド依存性症例を登録した意義は大きい。重症喘息の大部分は非アトピー型で、長年モデリングが蓄積したタイプに加え、約半数は短期間にステロイド依存に陥る、ステロイド抵抗性を特徴とするタイプであることを明らかにした。重症喘息の大多数が非アトピー型で、高用量吸入ステロイド、長時間作用型 β 刺激薬、ロイコトリエン拮抗薬など既存の喘息治療薬に抵抗性の気流閉塞が、重症喘息の特徴である。喘息で気流閉塞が生じるメカニズ

ムについては、IgEを介する即時型アレルギー反応以外には明かではない。

そこで本年度は、T細胞依存性喘息モデルを活用して、非アトピー型の気流閉塞機序の解明を試みた。

B. 方法

1) 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 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

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。

2) 培養平滑筋細胞アッセイ (*in vitro*)

OVA 特異的マウス T 細胞クローンを固相化抗 CD3 抗体で刺激し、24 時間後に上清を回収、透析し、収縮アッセイのサンプルとした。

3-4 週齢の Balb/c マウスより気管支を採取し、37°C、3 時間半コラゲナーゼ (1 mg/ml) 処理を行った。処理後、気管支を軽く洗い、培地 (DMEM/F-12, 10% FBS) に懸濁して 24 ウェルプレートに分注することにより、マウス気管支平滑筋細胞の初代培養を行った。4 日後に継代し、さらにその 3 日後に、24 ウェルプレートにマウス気管支平滑筋細胞包埋コラーゲンゲルの作成を行った。コラーゲンは Cellmatrix type1-A (新田ゼラチン) を用い、コラーゲンゲル 1 ウェルあたり 3×10^5 cells のマウス気管支平滑筋細胞を封入した。培地交換は毎日行い、測定 2 日前より FBS を加えない培地を用いた。

コラーゲンゲル収縮アッセイはゲル作成より 6 日後に行った。透析済み T 細胞クローン固相化抗 CD3 抗体刺激細胞上清サンプルをコラーゲンゲルに作用させ、15 分、30 分、60 分、90 分後にデジタルカメラでコラーゲンゲルの収縮を撮影した。画像解析ソフトウェア ImageJ (NIH) を用いてコラーゲンゲルの表面積を測定し、収縮率を解析した。また、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、同様にコラーゲンゲルに封入し、サンプルのコラーゲンゲル収縮アッセイを行った。

(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

T 細胞依存性気流閉塞機序の解明に向けて、T 細胞移入モデルを作成し *in vivo* での研究を実施した。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 を無処置 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 1 に実験方法の概略を示す。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 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。計 20 個のクローンを解析し、T6-2、T6-4、T6-7 の 3 個のクローンで、Penh 上昇を認めた。

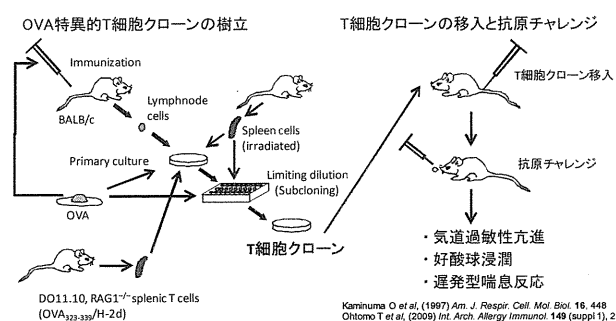


図 1. T 細胞クローン移入喘息モデル

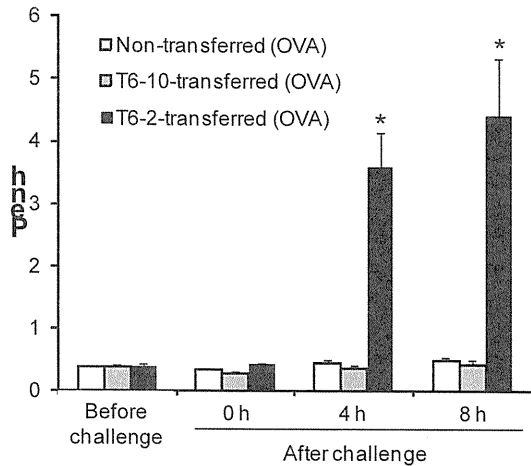
OVA で感作した BALB/c マウスや DO11.10 マウスから脾細胞を採取し、ナイロンファイバーを用いて T 細胞を選択的に単離した。抗原提示細胞、OVA とともに共培養し、1 週間後に限界希釈を行い、T 細胞をクローニングした。樹立した Th クローン移入の 24 hr 後に

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。

| | | | | | | |
|-------|----|------|-----|-----|---|----|
| T6-8 | 95 | 327* | 118 | 246 | → | NT |
| T6-9 | 83 | 14* | 10* | 100 | → | NT |
| T6-10 | 71 | 10* | 5* | 117 | → | NT |

NT: Not tested

T6-2 は、4 時間後から有意な Penh 上昇を示した (図 2)。



N=5, *p<0.05, compared with before challenge

図 2. LAR 惹起クローン T6-2 と LAR 非惹起クローン T6-10 の Penh 経過比較

約 20 個のクローンの解析からは、LAR、好酸球浸潤、気道過敏性の誘導は各々独立した現象と考えられた (表 1)。

表 1. T 細胞依存性の好酸球浸潤、気道過敏性、気流閉塞の関連

| Clone | Cell infiltration in BALF | | | AHR (%) | OVA-induced bronchoconstriction | |
|-------|---------------------------|--------|----------|---------|---------------------------------|----|
| | Total Cells (%) | Eo (%) | Neut (%) | | Penh | RL |
| BT1 | 233 | - | 105 | 93 | → | NT |
| BT2 | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| BT3 | 230* | 729 | 208 | 63 | → | NT |
| BF3 | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| BF3.1 | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| BF4 | 344 | 4638 | 78 | 192* | → | NT |
| BF7 | 412 | 15438 | 61 | 116 | → | NT |
| B5-6 | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| T5-1 | 349* | 330 | 765* | 349* | → | NT |
| T5-2 | 844* | 22,660 | 303* | 113 | → | NT |
| T5-4 | 67 | 579 | 54 | 89 | → | NT |
| T5-6 | 162 | 33,700 | 325* | 116 | → | NT |
| T6-1 | 198 | 114 | 97 | 381* | → | NT |
| T6-2 | 222 | 2,341* | 857* | 160 | ↑ | ↑ |
| T6-3 | 232 | 33 | 20 | 45 | → | NT |
| T6-4 | 572* | 3,232* | 1,448* | 173* | ↑ | NT |
| T6-7 | 399* | 1,481* | 1,034* | 111 | ↑ | NT |

IgE 非依存性、T 細胞依存性喘息反応の分子基盤を解明するために、*in vitro* 研究を実施した。若年マウスの気管支組織をコラゲナーゼ処理し、マウス気管支平滑筋細胞の初代培養を行った。2 継代目でコラーゲンゲルに封入し、ゲルを平滑筋に見立てて、収縮アッセイ系として確立した。次いで、OVA 特異的マウス T 細胞クローンを固相化抗 CD3 抗体で刺激し、24 時間後に上清を回収、透析し、収縮アッセイのサンプルとした。サンプルをアプライした後、マウス平滑筋ゲルの収縮を経時的に記録、解析した。実験の概要を図 3 に、結果を図 4 に示す。

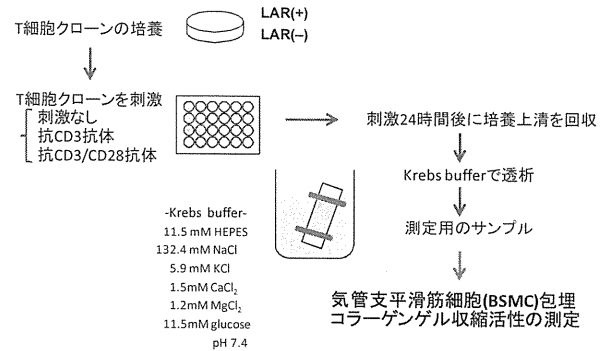


図 3. *in vitro* における T 細胞クローン由来気管支平滑筋収縮活性の測定系

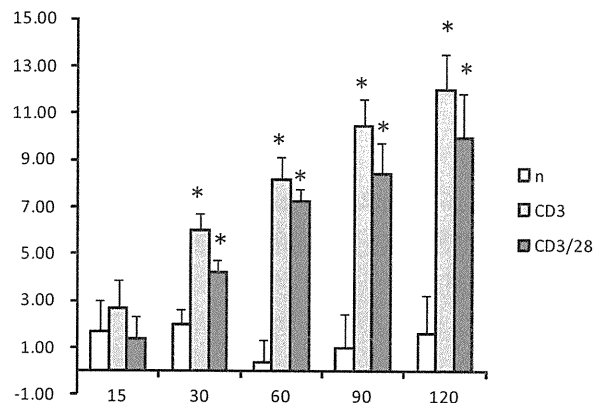


図 4. T6-2 由来マウス気管支平滑筋ゲル収縮活性 (*:p<0.05, compared to n)

われわれは、さらに commercially available なヒ

ト正常気管支平滑筋細胞を用いた収縮測定系を用いて、characterizationを進めた(図5)。本システムは、培養細胞を用いるため、ロットによるばらつきが小さいメリットがある。

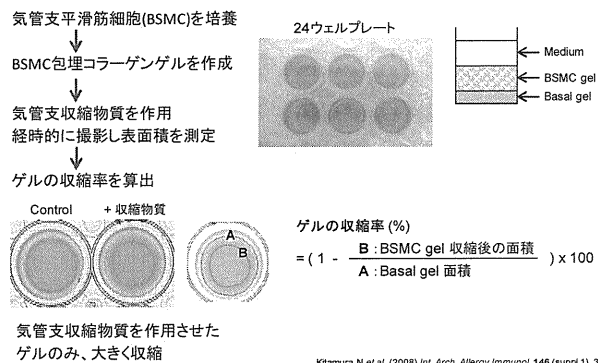


図5. 培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルを用いたT細胞由来平滑筋収縮活性の測定法

LARを惹起するTh cloneの刺激上清を、培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルにアプライし、収縮活性を検出した(図6)。

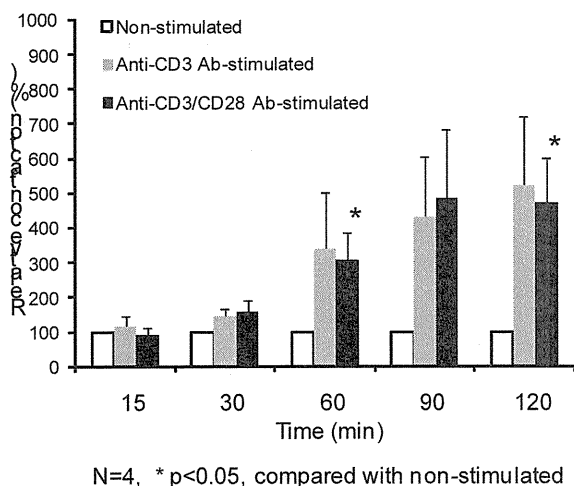


図6. 培養ヒト気管支平滑筋細胞ゲルを用いたT6-2由来平滑筋収縮活性の測定

E. 結論

マウスTh clone受身移入によるIgE非依存性喘息反応のモデルを解析し、T細胞が気流閉塞を惹起する要因として、気管支平滑筋収縮活性を産生することを始めて証明した。さらに、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

系においても、LAR惹起クローンの上清は、平滑筋ゲル収縮活性を示した。また、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ている。

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、非アトピー型が過半を占め、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。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Abe, A., Ohtomo, T., Koyama, S., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Comparative analysis of steroid sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):110-116, 2011.
- Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Hiroi, T., and Kaminuma, O. Zinc finger protein, multitype 1 suppresses human Th2 development via down-regulation of IL-4. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):53-56, 2011.
- Katoh, S., Kaminuma, O., Hiroi, T., Mori, A., Ohtomo, T., Maeda, S., Shimizu, H., Obase, Y., and Oka, M. CD44 is critical for a crucial role of airway accumulation of antigen-specific Th2 cells, but not Th1 cells, induced by antigen challenge in mice. *Eur. J. Immunol.* 41:3198-3207, 2011.
- Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Takai, T., Mori, A., Umezū-Goto, M., Ohtomo, T., Ohmachi, Y., Noda, Y., Hirose, S., Okumura, K., Ogawa, H., Takada, K., Hirasawa, M., Hiroi, T., and Takaiwa, F. Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotech. J.* 9:982-990, 2011.

5. Kaminuma, O., Ohtomo, T., Mori, A., Nagakubo, D., Hieshima, K., Ohmachi, Y., Noda, Y., Katayama, K., Suzuki, K., Motoi, Y., Kitamura, N., Saeki, M., Nishimura, T., Yoshie, O., and Hiroi, T. Selective down-regulation of Th2 cell-mediated airway inflammation in mice by pharmacological intervention of CCR4. *Clin. Exp. Allergy* 42:315-325, 2012.
 6. Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Tsuburai, T., Tanimoto, H., Oshikata, C., Ono, E., Sekiya, K., Higashi, N., Mori, A., Hasegawa, M., Nakamura, H., and Akiyama, K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese nonatopic women. *Clin. Exp. Allergy* 2012 (in press)
 7. Abe, A., Koyama, S., Ohtomo, T., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Murine T cell-derived contractile activity for bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
 8. Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. NFAT1 and NFAT2 differentially regulate IL-17A expression in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
 9. Saeki, M., Nishimura, T., Kaminuma, O., Szuki, K., Takai, T., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. Inhibition of allergen-induced airway inflammation by oral immunotherapy with transgenic rice seeds independently of IgE synthesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
 10. 森 晶夫: 高IgE症候群、呼吸;30(2):151-153, 2011
 11. 森 晶夫: 国際アレルギー学会(WAO)国際科学会議報告、日本アレルギー協会関東支部だより;9:4-7, 2011
 12. 森 晶夫: アレルギーをめぐるトレンド抗IgE抗体療法、皮膚アレルギーフロンティア;9(2):126-129, 2011
 13. 森 晶夫: アレルギー病因論の新しい展開と重症アレルギーを特徴付けるステロイド抵抗性について、日本アレルギー協会アレルギー研修会 主題: アレルギー診療 Update~病態に基づいた合理的な治療~ p.1-10, 2011
 14. 森 晶夫: 重症喘息の病態と真菌抗原による非IgE依存性喘息反応、臨床免疫・アレルギー科;56(1):44-50, 2011
 15. 森 晶夫、安部暁美、大友隆之、北村紀子、神沼修: 重症喘息におけるステロイド治療抵抗性の機序解明とその治療法の開発、アレルギー;40:96-101, 2011
 16. 森 晶夫: アトピー型喘息と非アトピー型喘息の病態機序、第30回六甲カンファレンス 2010年における気管支喘息のすべて(森川昭廣、足立満、秋山一男、大田健、東田有智編)、ライフサイエンス出版、東京 p.33-40, 2011
2. 学会発表
 1. Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Tanimoto, H., Sekiya, K., Oshikata, C., Mitsui, C., Taniguchi, M., Ohtomo, M., Maeda, Y., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. Comparative Analysis of Steroid Sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.172 (Istanbul) 2011/6/11-15
 2. Mitsui, C., Taniguchi, M., Fukutomi, Y., Higashi, N., Ono, E., Kajiwara, K., Tanimoto, H., Oshikawa, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Tsurikisawa, N., Ishii, T., Mori, A., Mita, H., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2011. Risk factors and characteristics associated with uncontrolled severe asthma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.146 (Istanbul)2011/6/13
 3. Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. T cell clone transfer model for steroid resistant asthma. European Respiratory Society 2011. (Amsterdam) 2011/9/18-22
 4. 加藤茂樹、清水大樹、尾長谷靖、森 晶夫、岡三喜男: マウス喘息モデルのTh2細胞性気道炎症におけるNeu1シリアダーゼの役割、第51回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49(増刊号):145, 2011.4.22(東京)
 5. 三井千尋、谷口正実、東憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、粒来崇博、関谷潔史、谷

- 本英則、石井豊太、森 晶夫、三田晴久、長谷川眞紀、秋山一男：NSAID s 過敏喘息の難治化とCysLTs 過剰産生、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) :179, 2011. 4. 22 (東京)
6. 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：環境中ダニアレルゲン量はアトピー型成人気管支喘息患者の臨床症状を反映する、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 180, 2011. 4. 22 (東京)
 7. 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、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、森 晶夫、前田裕二、長谷川眞紀、秋山一男：喘息大発作症例の臨床的検討、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 312, 2011. 4. 24 (東京)
 8. 三井千尋、谷口正実、福富友馬、谷本英則、東憲孝、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：アスピリン喘息における持続的気流制限の検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3, 4) : 456, 2011. 5. 14 (千葉)
 9. 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、三井千尋、武市清香、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、齋藤明美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) において、発症年齢による臨床的な違いはあるのか、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3, 4) : 463, 2011. 5. 14 (千葉)
 10. 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福富友馬、谷本英則、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：喘息大発作症例の臨床的検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3, 4) : 490, 2011. 5. 15 (千葉)
 11. 安部暁美、神山 智、大友隆之、北村紀子、神沼 修、森 晶夫：ヒト気管支平滑筋細胞ゲルを用いた気管支収縮因子の探索、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 6, 2011. 6. 18 (東京)
 12. 神沼修、北村紀子、北村ふじ子、巽英樹、根本 荘一、宮武昌一郎、森 晶夫、廣井隆親：T 細胞の IL-17 産生に対する NFAT ファミリーの機能的相違、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 24, 2011. 6. 18 (東京)
 13. 佐伯真弓、鈴木一矢、西村友枝、神沼修、高井敏郎、大友隆之、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治療米の開発、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p. 29, 2011. 6. 18 (東京)
 14. 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤博士、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、高橋健太郎、関谷潔史、美濃口健治、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作喘息の病態における Th17 細胞の意義に関する検討、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1361, 2011. 11. 10 (東京)
 15. 中澤卓也、森田裕司、齋藤明美、安枝 浩、三井千尋、高橋健太郎、関谷潔史、谷本英則、福富友馬、釣木澤尚美、押方智也子、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、石井豊太、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：セツキシマブに対する IgE 抗体とマダニ咬傷 第 2 報、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1364, 2011. 11. 10 (東京)
 16. 西村友枝、佐伯真弓、神沼修、松村邦枝、米川博通、大友隆之、森 晶夫、廣井隆親：アレルギー性鼻炎発症における T 細胞の役割、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1402, 2011. 11. 11 (東京)
 17. 三井千尋、谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、谷本英則、高橋健太郎、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、美濃口健治、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息におけるアトピー要因、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9, 10) : 1444, 2011. 11. 12 (東京)
 18. Kaminuma O, Katoh S., Mori A., Hiroi T. : 抗原誘発気道内 Th2 細胞浸潤に対する CD44 の選択的役割、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:164, 2011. 11. 28 (幕張)
 19. Watanabe N, Kaminuma O, Kitamura N, Mori A, Hiroi T : 抗原特異的 Treg 細胞による Th1、Th2 および Th17 細胞依存性腸炎に対する抑制効果の検討、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:176, 2011. 11. 28 (幕張)