

- Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study, *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 71-76
- 2) Ebisawa M. Chapter 9 Food-induced Anaphylaxis and Food Associated Exercise -induced Anaphylaxis: Food Allergy: Expert Consult Basic (editorial supervisor: Drs. John M. James, Wesley Burks, and Philippe Eigenmann), 2011 : 113-127. Elsevier
 - 3) 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): 1287-95
 - 4) Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(5): 454-61
 - 5) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Ogata M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M. Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(S1): 96-103
 - 6) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int* 2011; 60(2): 221- 36
 - 7) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 673-5
 - 8) Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, Heine RG, Von Berg A, Kalayci O. Cow's milk allergy as a global challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(3): 243-8
 - 9) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M. Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation. *Adv Food Nutr Res* 2011; 62: 139-71
 - 10) Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6): 1119-1128. e12.
 - 11) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma., *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010: [Epub ahead of print]
 - 12) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M. Basophil Activation Marker CD203c Is Useful in the Diagnosis of Hen's Egg and Cow's Milk Allergies in Children. *International Archives of Allergy and Immunology* 2010; 152(1): 54-61
 - 13) Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S, Inakuma T, Totsuka M, Sugita-Konishi Y, Ebisawa M,

- Teshima R. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J Agric Food Chem* 2010; 58(12): 7180-6
- 14) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Toshishige Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara M, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008, *Pediatrics International*. 2010 ; 52 : 319-326
- 15) Fiocchi A(Chair), Brozek J, Schünemann H(Chair), Bahna SL, Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Ranc F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(S21): 1-125
- 16) 緒方美香, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, (海老澤元宏) ほか. 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated needle を用いた皮膚プリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第2報) -牛乳アレルギー-. *アレルギー* 2010; 59(7): 839-846
- 17) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita F, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y and Tamari M: Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 ; 124(4) : 779-785
- 18) Ebisawa M. Management of Food Allergy in Japan "Food Allergy Management Guideline 2008 (Revision from 2005)" and "Guidelines for the Treatment of Allergic Diseases in Schools". *Allergology International* 2009; 58(4): 475-483
- 19) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy. *Allergology International* 2009; 58(4): 599-603
- 20) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Makoto Kameda M, Kimie Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Yoshihara S, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakamura Y, Ziegler SF, and Tamari M. Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40(3): 368-74
- 21) 西牟田敏之, 佐藤一樹, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 水内秀次, 池田政憲 ほか. Japanese Pediatric Asthma Control Program (JPAC) と Childhood Asthma Control Test (C-ACT) との相関性と互換性に関する検討. *日本小児アレルギー学会誌* 2009 ; 23(1) : 129-138
- 22) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏. ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第1報) -非加熱全卵・卵黄負荷試験-. *アレルギー* 2009; 58(5): 524-536
- 23) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏. ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第2報) -牛乳負荷試験-. *アレルギー* 2009; 58(7): 779-789
- 24) 林典子, 今井孝成, 長谷川実穂, 黒坂了正, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, (海老澤元宏) ほか. 食物アレルギー

児と非食物アレルギー児の食生活の
QOL(Quality of life)比較調査. 日
本小児アレルギー学会誌 2009;
23(5): 643-650

2. 学会発表

- 1) Motohiro Ebisawa : Allergen Component and Cross Reactivity, XXII World Allergy Congress 2011. 12. Mexico
- 2) Motohiro Ebisawa, Hugh Sampson : Diagnostic and Therapeutic Approach to Multiple Food Allergic Children, XXII World Allergy Congress 2011. 12. Mexico
- 3) Motohiro Ebisawa, Linda Cox : Skin Test or In-Vitro Test for Food Allergy? , XXII World Allergy Congress 2011. 12. Mexico
- 4) Motohiro Ebisawa. Food allergy in children , A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011. 5. Vietnam
- 5) Motohiro Ebisawa. Approach to urticaria in children , A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011. 5. Vietnam
- 6) Motohiro Ebisawa : Anaphylaxis and anaphylactic shock, A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011. 5. Vietnam
- 7) Motohiro Ebisawa : Different Risk Factors of Allergy and Asthma: A Global Perspective , 2011 AAAAI Annual Meeting 2011. 3. USA
- 8) 海老澤元宏. 食物アレルギーにおける免疫療法の取り組み, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11. 東京
- 9) 海老澤 元宏. 食物アレルギーの診断の進歩, 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011. 8. 東京
- 10) 海老澤 元宏. 食物アレルギーと気管支喘息, 第 28 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2011. 6. 神奈川
- 11) 海老澤 元宏, 西間 三馨, 秋山 一男. アナフィラキシーへの対策, 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011. 5. 千葉
- 12) 海老澤 元宏. 食物アレルギー・アナフィラキシー, 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011. 5. 千葉
- 13) 海老澤元宏. 保育園・幼稚園における植毛アレルギー対応ガイドライン, 第 11 回食物アレルギー研究会 2011. 2. 東京
- 14) 海老澤元宏. 社会的対応の重要性とその実際, 第 19 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会 2011. 2. 京都
- 15) Motohiro Ebisawa. Food allergy; Diagnosis and treatment. WAO International Scientific Conference 2010 2010. 12. UAE
- 16) Motohiro Ebisawa. FOOD CHALLENGES -GETTING IT RIGHT. APCAACI 2010 2010. 11. Singapore
- 17) Ebisawa M. Patterns of allergy in Japan, Symposium on Frontiers in Food Allergen Risk Assessment 2010. 10. France
- 18) Motohiro Ebisawa. ROUND TABLE CMA as a global challenge in Asia. ADVERSE REACTIONS to BOVINE PROTEINS The 2nd Milan International Meeting 2010. 2. Italy
- 19) Motohiro Ebisawa. Clinical diagnosis of CMA In vivo tests: specific IgE from ImmunoCAP to component-resolved diagnosis . ADVERSE REACTIONS to BOVINE PROTEINS The 2nd Milan International Meeting 2010. 2. Italy
- 20) 海老澤元宏, 今井孝成. 社会的対応の充実. 第 47 回日本小児アレルギー学会 2010. 12. 神奈川
- 21) 海老澤元宏, 今井孝成. 食物アレルギー; 園・学校での対応. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 22) Motohiro Ebisawa. Diagnosis of Food Allergy; Probability curves, CRD, and Food provocation tests. 第 60

- 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2010.11. 東京
- 23)海老澤元宏. 保育園でのアレルギー対応(案). 第10回食物アレルギー研究会 2010.2. 東京
- 24)海老澤元宏. ガイドライン再考-最新の我が国のガイドラインと海外のガイドラインの比較-1. 小児喘息. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会 2010.7. 東京
- 25)Motohiro Ebisawa. Session 4: Wheat and rice allergy. World Allergy Congress 2002 2009.12. Argentina.
- 26)Motohiro Ebisawa. Exercise and allergy. The 17th Annual Meetings of Japan Society of Exercise and Sports Physiology 2009.7. Tokyo
- 27)Motohiro Ebisawa. Clinical problems of food allergy in Japan. XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2009.6. Poland
- 28)Motohiro Ebisawa. Japanese asthma guideline. The Allergy and Immunology Society of Thailand 2009.4. Thailand
- 29)Motohiro Ebisawa. Food Allergy. The Allergy and Immunology Society of Thailand 2009.4. Thailand
- 30)海老澤元宏. 食物アレルギーの診断と治療 今後の展望. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 31)海老澤元宏. 運動とアレルギー. 第17回日本運動生理学会大会 2009.7. 東京
- 32)海老澤元宏. 学校での食物アレルギーへの対応(学校生活管理指導表)について. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009.6. 岐阜
- 33)海老澤元宏. アナフィラキシーの誘発予防と治療(エピペン、学校ガイドラインも含め). 第26回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2009.5. 福岡
- 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

即時型アレルギー反応を呈する薬物アレルギーの発症機序：

IgE 関与の証明および IgE 非依存性発症メカニズムの追究

研究分担者 山口 正雄 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授

研究要旨

薬物アレルギーの中でも特に生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、反応に関与する IgE を証明すること、IgE 非依存性のメカニズムを証明することは容易でなく、殆どの小分子薬物に関し証明は難しい。本研究において、IgE 関与の証明法を確立するため、omalizumab を用いて血清中 IgE を中和処理してから細胞感作を行い、中和の有無による細胞機能の差異を解析した。ダニ感作症例および小分子薬物を原因とするアナフィラキシー症例の血清を用い、omalizumab (10 μ g/ml) が感作を阻止することを見出した。I 型アレルギー反応の *in vitro* 検査法として、患者血清に対する omalizumab 添加による IgE 中和は、IgE 関与の確実な証明法と考えられる。この手法は IgE 関与が考えられるものの抗原の固相化が難しく証明が困難な場面、特に小分子薬物を対象とする薬物アナフィラキシーの安全な検査法として有用と考えられる。また、IgE 非依存性にアナフィラキシー反応を引き起こしうる薬物が、好塩基球機能に及ぼす影響を解析し、直接の活性化惹起以外の細胞機能変化を介する可能性が示された。IgE 依存性、非依存性の発症機序の解析に、ヒト好塩基球を用いた実験系が有用であることが示された。

A. 研究目的

薬物アレルギーの発症機序や適切な検査法を確立する事は、原因薬の特定に直結し、自己管理および生活指導の改善に結びつくものである。薬物アレルギーの中でも特に生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、反応に関与する IgE の存在を証明する事は容易でない。臨床検査のうち、即時型皮膚反応は必ずしも IgE の存在を示すとは限らず、特異的 IgE 証明法である Prausnitz-Küstner 反応は患者血清を健常人に注射する点で現在は施行困難

である。RAST 或いは IgE ELISA は樹立できれば有用だが感度は高くなく、殆どの小分子薬物に関し固相化が障壁となり樹立は難しい。

我々は今までに薬物アレルギー検査法の一つとして好塩基球活性化を用いてきた。結果の信頼性が高く ELISA 系に比べ鋭敏な特長を有するが、細胞の活性化は IgE が活性化に関与することを証明するものではない。そこで、臨床で使用可能となった抗 IgE 抗体 omalizumab を用いて、小分子薬物によるアナフィラキシーに IgE の関与の証明を試みた。

また、発症機序に IgE への直接作用を

介さないアナフィラキシー（様）反応のメカニズム解明のため、新たな発症機序解析を試みた。

B. 研究方法

IgE 関与の解析に関しては、抗 IgE 抗体 omalizumab を用いて患者血清中 IgE を中和した。この血清を用いて細胞感作を行い、刺激による惹起される活性化の程度を調べることで IgE 関与を判定した。測定する対象細胞として、ヒト FcεRI 発現細胞（好塩基球）、細胞機能として CD203c 発現量とメディエーター（ヒスタミン）遊離を検討した。実験条件はまずダニ感作症例の血清を用い確立し、その後、薬剤アレルギーのうちでもラテックス、ストレプトマイシン、フタルアルデヒドによるアナフィラキシーにおける IgE 関与証明を試みた（図 1）。

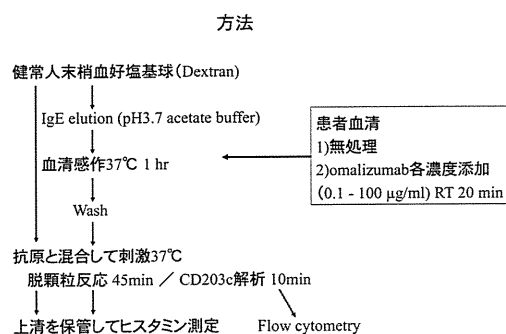


図 1 実験方法

また、IgE 非依存性アナフィラキシー様反応の原因としてだけでなく、IgE 依存性アナフィラキシーの増強作用を有するアスピリンを用いて、好塩基球の各

種機能への影響を調べて、発症機序解析を試みた。

C. 結果

まず、細胞としてはアレルギー疾患を持たない健康人の末梢血好塩基球を用い、細胞機能の指標として脱顆粒を解析した。CD203c は、IgE 剥離処理と血清感作を行ったあとは発現が誘導されてしまい、活性化の判定には役立たないことが判明した。さらに今まで行っていた実験条件に対して、結果に影響を及ぼさない範囲で処理時間の短縮を図り、好塩基球からの IgE 剥離処理を 1 分 on ice にて、患者血清の omalizumab 処理を室温 20 分、好塩基球の血清感作を 37 度 1 時間で行い、刺激による好塩基球脱顆粒を上清中へのヒスタミン遊離で判定した。ダニ特異的 IgE を含む血清（図 2）、および臨床的にアナフィラキシーを発症した症例の血清で、既に即時型皮膚反応により原因薬物と判明しているラテックス（図 3）、ストレプトマイシン（図 4）、フタルアルデヒド（図 5）のいずれにおいても omalizumab は血清感作を抑制した。omalizumab を投与されているヒトの血中濃度と同等の 10µg/ml 濃度の存在下で完璧に感作を阻止することが判明し、これら薬剤性アナフィラキシーの発症に IgE が関与していることを証明した。

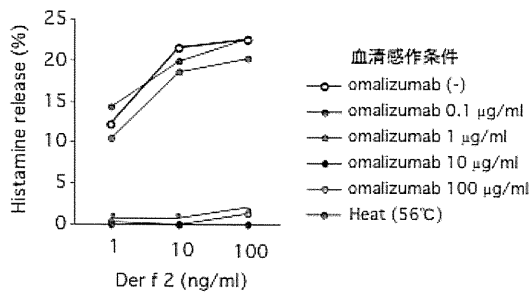


図2 omalizumab による、ダニに対する感作の抑制

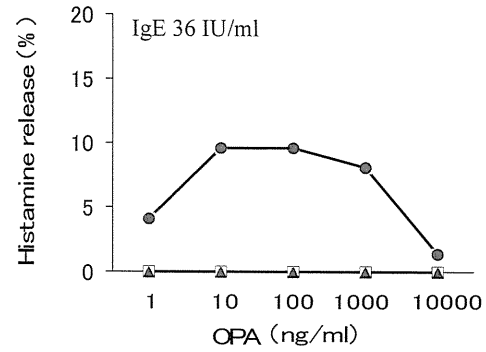


図5 omalizumab による、フタルアルデヒドに対する感作の抑制

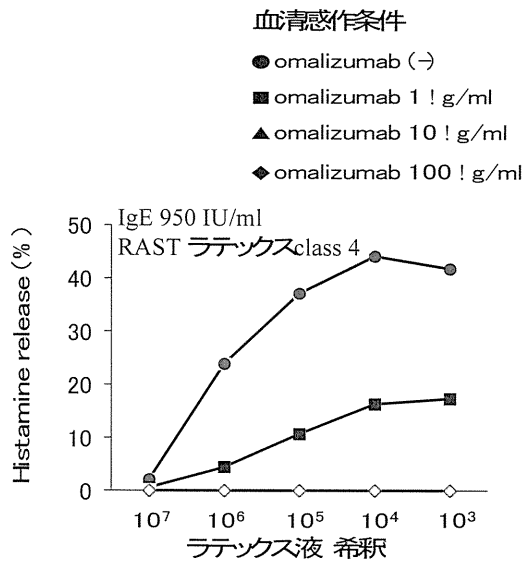


図3 omalizumab による、ラテックスに対する感作の抑制

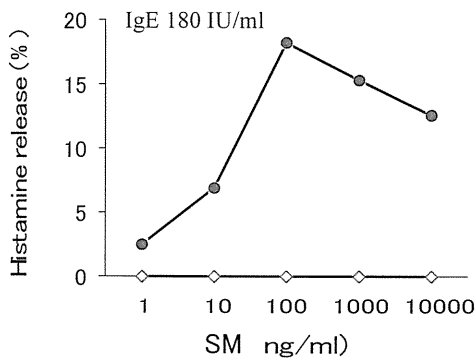
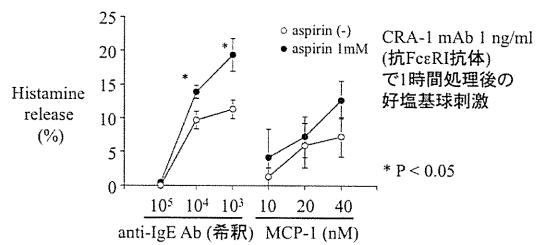


図4 omalizumab による、ストレプトマイシンに対する感作の抑制

アスピリンは健常人好塩基球に対して直接の脱顆粒や priming を起こさないが、低濃度の IgE 依存性刺激処理によって誘導される脱感作に対して減弱効果が見られた (図6)。すなわち、低濃度の刺激処理を行った後も、抗原刺激反応が残存する結果であった。この作用は Ca 依存性であった。

図6 アスピリンによる好塩基球脱感作の減弱



IgE 関与が証明されていないアナフィラキシー様反応の原因薬剤と患者血清を用いて、健常人好塩基球活性化を in vitro で解析した。患者血清で感作された好塩基球、または、好塩基球を患者血清存在下で原因薬物 (食品添加物、

およびキノロン系抗菌薬)と混合して、脱顆粒および表面マーカーCD203c 発現を調べたが、薬物による有意な誘導を認めなかった。

D. 考察

抗 IgE 抗体 omalizumab は、血清中の IgE に対して結合中和することで好塩基球感作を阻止できることが in vitro で確かめられた。この方法は、従来より IgE 依存性反応と考えられている臨床病態に対して適用できると考えられるが、特に、今まで IgE 証明に困難をきたしていた小分子抗原を原因とする薬物アナフィラキシー症例において、IgE 関与証明のための有用かつ安全な検査と言える。

また、IgE 非依存性にアナフィラキシー反応を引き起こしうる薬物が、種々の好塩基球機能に及ぼす影響を解析し、直接の活性化惹起以外の細胞機能変化を介する可能性が示された。

今後、これらの検査が種々の薬物性アナフィラキシー症例に対する検査法として汎用されていくには検査の簡便化が望ましい。今回実験に用いたヒト好塩基球だけでなく、今後ヒト FcεRI を高発現する細胞株を用いることが簡便化につながるが、この場合は血清が多く必要であり、少量の血清で信頼性の高い結果が得られる実験系の新規の構築が今後の課題と考えられる。

E. 結論

本研究では omalizumab を用い、薬剤性アナフィラキシー患者の発症機構において IgE が関与することを、in vitro の好塩基球感作阻害実験により証明した。また、IgE 依存性の発症機序の一端を明らかにした。患者に対して抗原を投与することなく、血液あるいは血清だけを用いる in vitro 検査で発症機序を証明できるということは、アナフィラキシー(様)反応の臨床検査として有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Iikura M. Human basophils and cytokines/chemokines. *Allergol Int* 2009; 58(2): 1-10
- 2) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui S, Masuda S, Shinoda M, Hashiguchi A, Yamaguchi . Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis. *Allergol Int* 2009; 58(2): 163-170
- 4) 山口正雄. I. 呼吸器系の生物学 8. ロイコトリエンと呼吸器疾患. *Annual Review 呼吸器* 2009. p52-58. 中外医学社. 2009.
- 5) 山口正雄. 好塩基球とアレルギー. *Medical Science Digest. ニューサイエンス社.* 2009; 35(2): 59-61

- 6) 山口正雄. 抗 IgE 療法の意義と可能性. *Medical Practice*. 2009; 26(3): 449-450
- 7) 山口正雄. 薬物アレルギー. *メディカル朝日* 2009; 38(3): 34-37
- 8) 山口正雄. 胸部 X 線が注意を引いた膠原病症例/この 1 週間呼吸困難感が強いと訴えた気管支喘息症例/両側下腿浮腫と膝関節違和感で来院した若い女性例. 診断力をみがく イメージトレーニング. *内科* 2009; 103(5): 953-958
- 9) 山口正雄. アレルゲン検出法と皮膚反応. 看護学のための最新医学講座 監修 日野原重明、井村裕夫. 第 2 版 第 11 巻 免疫・アレルギー疾患. P96-101. 中山書店. 2009
- 10) 山口正雄、平井浩一. 薬剤アレルギー. 看護学のための最新医学講座 監修 日野原重明、井村裕夫. 第 2 版 第 11 巻 免疫・アレルギー疾患. p304-314. 中山書店. 2009
- 11) 山口正雄、額額力也. 薬物アレルギー—どのように説明して検査を行っているのか. アレルギーの臨床 2009; 29(12): 1063-1069
- 12) 山口正雄、大田 健. 7) 吸入ステロイド薬の併用薬の選択順位とその効果のエビデンスは? EBM アレルギー疾患の治療. p33-36. 中外医学社. 2009
- 13) 山口正雄. 薬剤アレルギーの疫学、診断・治療法、予防・予知法の最近の進歩はどうなっているのか?. EBM アレルギー疾患の治療. p93-96. 中外医学社. 2009.
- 14) 山口正雄. アナフィラキシー (p243-244)、血清病 (p244-245)、薬物アレルギー (p245-248). 内科学書. 改訂第 7 版. 中山書店. 2009
- 15) 山口正雄. 薬物アレルギー. *実験医学* 2009; 27(20): 200-206
- 16) 山口正雄. 気管支喘息. p927-931、*新老年病学*. 第 3 版. 東京大学出版会. 2010
- 17) Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K. IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration* 2010; 30(3):181-185
- 18) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K. A case of anaphylactic reaction following Matsutake mushroom ingestion: Demonstration of histamine release reaction of basophils. *Allergol Int* 2010; 59(4): 417-419
- 19) 山口正雄. 薬物アレルギー. *月刊薬事* 2010; 52(5):685-689
- 20) 山口正雄. 一般薬、抗菌薬の薬物アレルギー検査法. p32-35. 監修 秋山一男. アレルギー専門医のためのアレルギー検査と免疫療法の実際. 協和企画. 2010
- 21) 山口正雄. 喘息の危険因子. p15-20. 気管支喘息 こう診る・こう考える. 日本医事新報社. 2010
- 22) 山口正雄. 気管支喘息. p927-931、*新老年病学*. 第 3 版. 東京大学出版会. 2010
- 23) 山口正雄. 気管支ぜんそく からだの科学. 268:75-79, 2010. 科学評論社
- 24) 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
- 25) 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(S 1): 64-70
- 26) 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

- 27) Sano Y, Yamada H, Ogawa C, Yamaguchi M. Some asthmatics show elevation of the peripheral venous oxygen pressure (PvO₂). *Allergol Int* 2011; 60(1): 109-110

2. 学会発表

- 1) 鈴川真穂, 川上綾子, 小宮明子, 木村美和子, 二藤隆春, 山口正雄, 山本一彦, 大田健. 喉頭ファイバー施行直後にアナフィラキシーを発症した3症例の検討. 第21回日本アレルギー学会春期臨床大会 2009.6. 岐阜
- 2) 額瀨力也, 山口正雄, 川上綾子, 鈴川真穂, 小宮明子, 関谷剛, 飯倉元保, 長瀬洋之, 山田浩和, 松本健治, 斎藤博久, 羅智晴, 山本一彦, 大田健. 低濃度抗FcεRIα抗体によるヒト好塩基球・マスト細胞の活性化制御. 第19回国際喘息学会日本北アジア部会 2009.7. 東京
- 3) 山口正雄, 長瀬洋之, 川畑仁人, 神田浩子, 額瀨力也, 小宮明子, 山本一彦, 大田健. 自己免疫疾患に伴う著明な閉塞性呼吸機能障害: 抗コリン薬吸入の持続的效果. 第46回日本臨床生理学会総会 2009.10. 盛岡
- 4) 大田健, 山口正雄. シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考. 抗 IgE 抗体療法により解明されたこと-小児への可能性も含めて-. 第46回日本小児アレルギー学会 2009.11. 福岡
- 5) 山口正雄. シンポジウム アレルギー疾患の治療最前線と将来展望. IgE 抗体療法を含めた抗体療法. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 6) 山口正雄, 鈴川真穂, 額瀨力也, 長瀬洋之, 大田健. 臨床・研究のための技術・技能プラクティカルセミナー3 ヒト好塩基球の分離と機能評価の実際. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 7) 原麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 工藤宏一郎, 小林信之, 大田健. 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/FeNO の検討. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 8) 山口正雄, 額瀨力也, 鈴川真穂, 川上綾子, 小宮明子, 山田浩和, 長瀬洋之, 山本一彦, 大田健. 病院スタッフを対象としたアナフィラキシー講習会: 参加者アンケートの結果. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 9) 戸田貴子, 長瀬洋之, 鈴川真穂, 原麻恵, 小島康弘, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 大田健. Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 10) 長瀬洋之, 平井浩一, 山口正雄, 大田健. Expression and Function of Toll-like Receptors (TLRs) in Allergic Inflammatory Cells. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.10. 秋田
- 11) 中瀬裕子, 戸田貴子, 原麻恵, 小島康弘, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健, 山崎浩. 血痰を主訴とし、画像と血清抗体検査からイヌ回虫幼虫移行症と考えられた1例. 第186回日本呼吸器学会関東地方会 2009.9. 茨城
- 12) 斎藤智久, 戸田貴子, 小島康弘, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 山口正雄, 大田健, 寺本民生. 労作時呼吸困難を契機に診断に至った、悪性リンパ腫に随伴した大量乳び胸水の1例. 第566回内科学会関東地方会 2009.10. 東京
- 13) 井上貴文, 中瀬裕子, 戸田貴子, 原麻恵, 小島康弘, 竹澤智湖, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. 急性増悪に対し加療が奏功したMPO-ANCA 陽性間質性肺炎の1例. 第187回日本呼吸器学会関東地方会

2009. 11. 東京

- 14) 杉本直也, 原麻恵, 中瀬裕子, 戸田貴子, 小島康弘, 竹澤智湖, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. トロポニン I 値が心病変評価に有用であった Churg-Strauss 症候群 (CSS) の 1 例. 第 188 回日本呼吸器学会関東地方会 2010. 3. 東京
- 15) 山口正雄. シンポジウム 3. 気管支喘息の病態の新知見. 新規生物学的治療の最前線. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 9. 京都
- 16) 戸田貴子, 原麻恵, 小島康弘, 竹澤智湖, 山村浩一, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 中野純一, 長瀬洋之, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick to prick test と好塩基球脱顆粒試験で陽性を示した 1 例. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010. 5. 京都
- 17) 長瀬洋之, 戸田貴子, 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, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. ミニワークショップ JGL2009、GINA、EPR3 喘息コントロールテスト (ACT) における喘息コントロール評価の比較. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 18) 鈴木真穂, Han Kaiyu, 山口正雄, 杉本直也, 中瀬裕子, 戸田貴子, 原麻恵, 小島康弘, 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, 大田健. ミニワークショップ Advanced glycation endproducts (AGEs) がヒト好塩基球に及ぼす作用の解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 19) 戸田貴子, 長瀬洋之, 原麻恵, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の疾患特異性の検証. 第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 平成 22 年 7 月 2-3 日. 010. 7. 東京
- 20) 戸田貴子, 山口正雄, 中瀬裕子, 杉本直也, 原麻恵, 小島康弘, 吉原久直, 竹澤智湖, 山村浩一, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 中野純一, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 大田健. マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick-to-prick test と好塩基球ヒスタミン遊離試験で陽性が確認された 1 例. 第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2010. 7. 群馬
- 21) 長瀬洋之, 戸田貴子, 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, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. ミニワークショップ JGL2009、GINA、EPR3 喘息コントロールテスト (ACT) における喘息コントロール評価の比較. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 22) 戸田貴子, 長瀬洋之, 神山麻恵, 中瀬裕子, 杉本直也, 鈴木真穂, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 中野純一, 山口正雄, 鈴木直仁, 大田健. 非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の意義. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 23) 山口正雄, 佐渡賢太, 中瀬裕子, 杉本直也, 戸田貴子, 原麻恵, 小島康弘, 竹澤智湖, 吉原久直, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 大田健. 手術開始時にアナフィラキシーショックを発症し、即時型皮膚反応検査を施行した一例. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 24) Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Hirai K, Yamamoto K, Ohta K, Yamaguchi M. Priming of human basophils by low levels of anti-Fc γ RI γ -chain mAb. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. Hyogo
- 25) Nakase Y, Sugimoto N, Toda T, Kuramochi M, Tashimo H, Nagase H, Yamamoto A, Takeshita K, Yamaguchi M, Ohta K. A case of toxocariasis who presented abnormal tubular structures in lung fields. Joint Meeting combining The3rd meeting

of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging 2011.1. Hyogo

- 26) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Kamiyama A, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Ohta K. Matsutake Mushroom-induced anaphylactic reaction: The patient's nonreleasing basophils showed antigen-induced histamine release after 3-day treatment with IL-3. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting 2011.2. USA
- 27) Suzukawa M, Yamaguchi M, Han K, Toda T, Nagase H, Ohta K. The role of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting 2011.2. USA
- 28) Nagase H, Toda T, Kamiyama A, Nakase Y, Sugimoto N, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Yamaguchi M, Suzuki N, Ohta K. Usefulness of measuring the level of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in various respiratory diseases. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting 2011.2. USA
- 29) 山口正雄, 鈴川真穂, 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, 瀬瀬力也, 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 2011.5. 千葉
- 30) 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 2011.5. 千葉

- 31) 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 2011.7. 岐阜
- 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 2012.2. 東京
- 33) 中瀬裕子, 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. 好塩基球に対するアセチルサリチル酸の作用の検討. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012.5. 大阪 (発表予定)

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

SCID マウスを用いたアレルゲン同定法に関する研究

研究代表者 大田 健 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 主任教授
研究協力者 鈴木真穂 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 助手

研究要旨

アレルギー疾患の自己管理および生活環境改善を目指すために、特に重要なポイントの一つとなるのは、アレルゲンの同定であり、そのアレルゲンがアレルギー病態を引き起こす機序の解明である。ヒトにおいてアレルギー疾患の原因確定のために用いられる抗原負荷試験は、重篤な臓器症状やアナフィラキシーなどの全身症状を引き起こす可能性があり、常にリスクを伴う。そこで、本研究においては、正確かつ迅速でリスクの少ない検査方法を確立し、アレルギー疾患の原因特定のために適用することを目的としている。我々は免疫不全マウスにヒト白血球を移入するヒト化マウスの検討を開始し、ダニ抗原により引き起こされる気道反応に伴い、BAL 中のサイトカイン上昇と、血中のヒト IgE の存在を示した。次いで、薬物アレルギー患者のヒト化マウスを作成して、抗原チャレンジ後に BAL の細胞分画や直腸温の軽度の変化を認めた。抗原や発症機序により最適な実験条件が異なる可能性は残るものの、マウスを用いた本研究の手法は、アレルギー疾患の原因の安全かつ正確な同定および、発症機序の解明に有用と期待される。

A. 研究目的

アレルギー疾患の自己管理および生活環境改善を目指すために、特に重要なポイントの一つとなるのは、アレルゲンの同定であり、そのアレルゲンがアレルギー病態を引き起こす機序の解明である。ヒトにおいてアレルギー疾患の原因確定のために用いられる抗原負荷試験は、重篤な臓器症状やアナフィラキシーなどの全身症状を引き起こす可能性があり、常にリスクを伴う。そこで、本研究においては、正確かつリスクの少ない検査方法を確立し、アレルギー疾患の原因特定のために適用することを目的としている。

我々は新しい抗原曝露誘発試験の開発

を目標に、免疫不全マウスを用いた検討を開始した。この系は、喘息や薬物アレルギーを対象に患者の末梢血白血球を免疫不全マウスに移入し、疑わしい抗原を実際の曝露経路に沿って投与し、アレルギー反応による細胞成分や液性成分の変化および病理像を見るというものであり、患者本人に対してアレルギー症状を誘発する危険が全くないという利点を持っている。まず、喘息患者の末梢血白血球を用いて条件設定を行い、次いで、薬物等アレルギー患者のヒト化マウスを作成し、ヒトにおけるアレルギー反応を再現できるか検討を行った。

B. 研究方法

NOD SCID マウスに対してアレルギー性喘息患者および薬物等の過敏症患者の白血球を移入し（ヒト化マウス）、抗原チャレンジを行った。原因抗原の最終投与前後には直腸温を測定し、24 時間後に全身麻酔下で気道抵抗を測定、アセチルコリン刺激による気道過敏性を測定し、BAL 中の細胞比率（マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球）およびサイトカイン濃度、肺の病理組織を検討した。

C. 結果

1) ダニ抗原感作ドナー

まずダニ抗原感作ドナーの白血球を用いてヒト化マウスを作成し、Der f 1 および Der f 2 点鼻投与を行ったところ、BAL 中にリンパ球、好中球が出現することが確認された（図 1）。

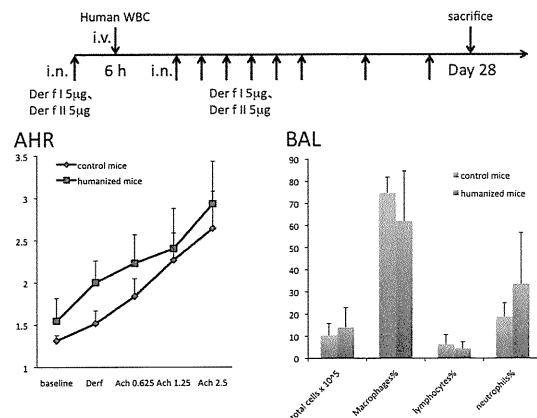


図 1 ダニ抗原感作ドナーの白血球を用いた検討

BAL のサイトカインを測定したところ、IL-1 α と IL-9 の上昇を認めた（図 2）。また、血中にヒト IgE の存在が確認され（図

3）、移入したヒト白血球が IgE を産生していることが確かめられた。

BAL cytokine assay 結果

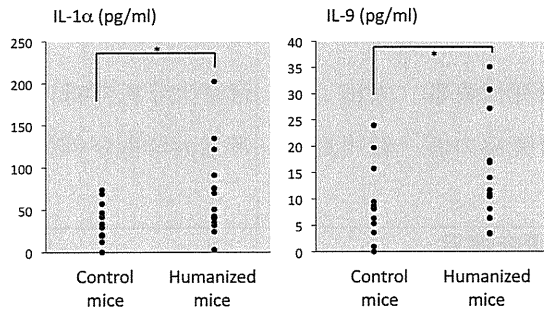


図 2 BAL のサイトカイン解析

human IgE (pg/ml)

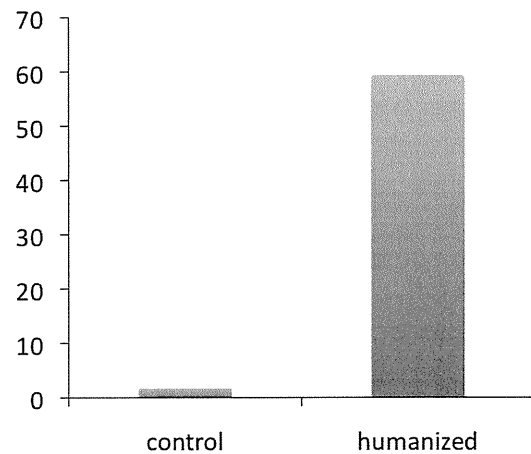
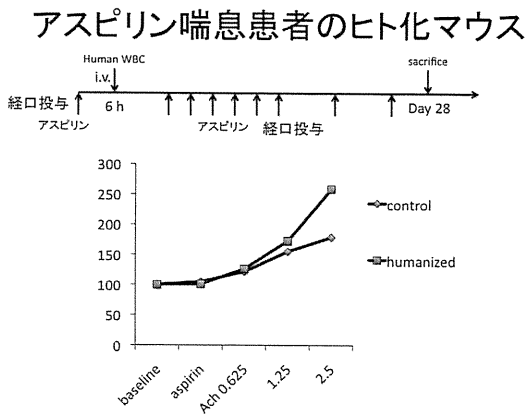


図 3 マウス血中のヒト IgE 濃度

2) アスピリン喘息

アスピリン喘息患者の白血球を移入したヒト化マウスにおいて、気道過敏性が亢進するという結果が得られた（図 4）。アスピリン過敏反応の全てとは言えないにしても、少なくとも一部は移入白血球により担われうるものと考えられる。この結果に関しては、更に症例を蓄積しつつ、脂質メディエーターの解析追加が必要と考えられる。

図 4



3) LVFXによるアナフィラキシー症例

症例は49歳男性。気管支炎症状に対して用いられたLVFX内服によりアナフィラキシーを発症し、皮膚テストにより原因が明らかとなっている。コントロールマウス (n = 5)、ヒト化マウス (n = 7) を用いて解析した (図5)。ヒト化マウスにおいてBALの総細胞数やマクロファージ, リンパ球の増加は見られたが、LVFX投与で血清ヒスタミン濃度や直腸温に有意な変化は認めなかった。

4) ABPC/SBTによる蕁麻疹症例

症例は女性。肺炎に対して用いられたABPC/SBTによると思われる皮疹を認めた。コントロールマウス (n = 5)、ヒト化マウス (n = 8) を用いて解析した (図6)。ヒト化マウスにおいて、BALのリンパ球増加を認めたが、原因薬投与後に直腸温や血清ヒスタミン濃度の変化は見られなかった。

LVFX SCID

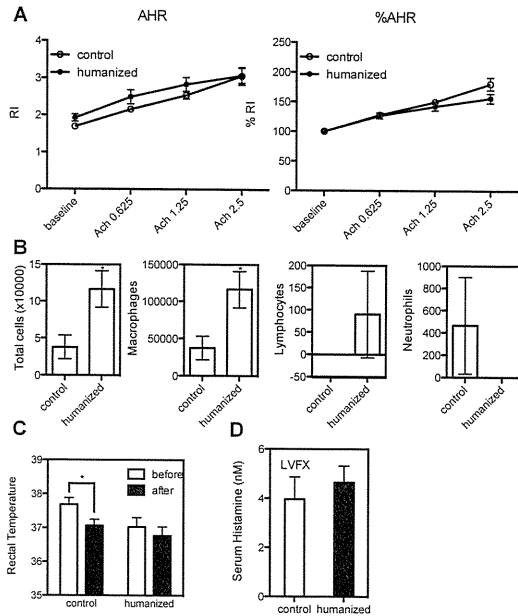


図5 LVFXによるアナフィラキシー症例のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値 (* p < 0.05)

ABPC SCID

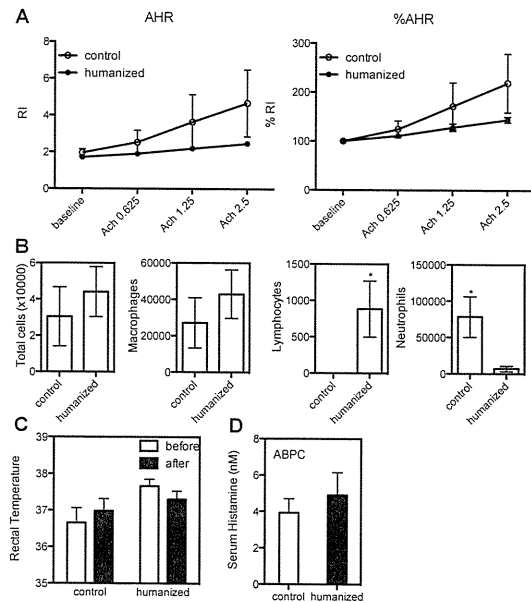


図6 ABPCによるアナフィラキシー症例のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値 (* p < 0.05)

5) ダイズによるアナフィラキシー症例

症例は女性。大豆製品の経口摂取によりアナフィラキシーを発症し、皮膚テストにより原因と確定している。コントロールマウス (n = 6)、ヒト化マウス (n = 10) を用いて解析した。(図7)。ヒト化マウスにおいてBALのリンパ球、好中球の増加を認め、エダマメ投与後に有意ではないが直腸温の軽度低下と血清ヒスタミン濃度の上昇がみられた。

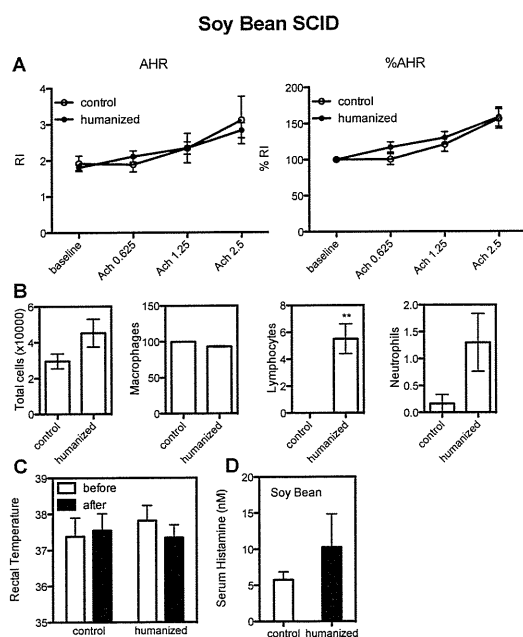


図7 ダイズによるアナフィラキシー症例のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値 (** p < 0.01)

上述のようにそれぞれの症例において、AHR、BAL 細胞数、直腸温の変化、血清ヒスタミン値に一定の傾向は認められなかったが、アナフィラキシーを発症した症例をドナーとするヒト化マウスにおいては抗原投与後に血清ヒスタミンの若干の上

昇を認めた。また、それぞれのマウスにおけるBAL中サイトカイン濃度 (LUMINEXにより測定) および肺病理所見 (HE染色およびPAS染色にて評価) において一定の傾向は認められなかった。

D. 考察

まず行った基礎検討では、Der f 感受性喘息患者のヒト化マウスにおいて、高濃度の抗原チャレンジにより気道過敏性亢進を認めることを確認し、ヒト化マウスがヒトIgEを産生することも見出した。この知見を元に薬物等アレルギー、食物アレルギー患者のヒト化マウスも作成したが、抗原負荷後に測定、評価し得た項目において、一定の傾向を認めることはできなかった。その主な理由としては、この新しい抗原曝露誘発試験では条件設定が難しい可能性が挙げられる。ダニ抗原Der f 1を用いる際は感作や刺激に必要な抗原量が既に経験的にわかっている実験条件で進めることができるが、薬物や食物に関しては個々の症例により原因抗原の性状や症状出現の閾値、アレルギー症状の発現様式が異なるため、至適条件が異なりうると考えられる。今後、例数を重ねる中で、IgE依存性の過敏症状を起こす症例、即時型皮膚反応陽性が確認されている症例といった、機序が一致すると思われる症例で条件設定や判定に適したアウトカムを確立する事が望ましいと考えられる。

この抗原曝露誘発試験の実験条件が定まって実用化に至ることができれば、重症アナフィラキシー症例などにおいて、安全かつ確

実に原因を同定できる有用な手段になるものと期待される。

E. 結論

マウスを用いた本研究の手法は、アレルギー疾患の原因抗原の安全かつ正確な同定および、アレルギー機序の解明に有用と考えられる。発症機序ごとに、実験条件を設定することにより、アレルゲン同定の際にリスクの高い抗原負荷試験に代わる安全な方法となりうる点で、本研究の手法が臨床に貢献しうると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 大田健: アレルギー性鼻炎が喘息に及ぼす影響. *ALLAZIN*. 2011
- 9) 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
- 10) 大田健: 気管支喘息. *ドクターサロン*. 2011; 55(3): 161-165
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M: 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009; 14(8): 1156-1165
- 16) Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K,

- Yamamoto K, Ohta K: IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration* 2010: 30(3): 181-185
- 17) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K: A case of anaphylactic reaction following Matsutake mushroom ingestion: Demonstration of histamine release reaction of basophils. *Allergol Int* 2010: 59(4): 417-419
- 18) 大田健: 最新の喘息ガイドラインのポイント 成人喘息のガイドライン. *医学のあゆみ*. 2010: 233(1): 15-18
- 19) 大田健: 重症喘息と喘息死の現況と対策 わが国の喘息死の現況. *Mebio*. 2010: 27(9): 27-33
- 20) 大田健: 最新の喘息予防・管理ガイドライン JGL2009. *東京都医師会雑誌*. 2010: 63(5): 596-600
- 21) 大田健: 最新の喘息予防・治療ガイドライン 2009(JGL2009)に沿った成人喘息の治療. *日本薬剤師会雑誌*. 2010: 62(10): 1305-1308
- 22) 大田健: 臨床最前線 最新の喘息予防・管理ガイドライン JGL2009. *Allergia Trends*. 2010: 12(2): 21
- 23) 大田健: 喘息予防・管理ガイドライン 2009 JGL2009 のポイント. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2010: 46(9): 1237-1239
- 24) 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*. 2009: 149(Suppl1): 45-50
- 25) 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会: 大田健、秋山一男、西間三馨 (監修) 『喘息予防・管理ガイドライン 2009』作成委員 (作成). 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 協和企画
- 26) 杉山公美弥、相良博典、足立満、美濃口健治、田中明彦、井上洋西、山内広平、小林仁、秋山一男、釣木澤尚実、谷口正実、棟方充、斉藤純平、佐藤俊、三嶋理晃、新実彰男、松本久子、大田健、足立哲也、長瀬洋之、中島裕史、加々美新一郎、岩本逸夫、福田 健: 気管支喘息の早期診断基準の提言. *アレルギー*. 2009: 57(12): 1275-1283
- 27) 大田健: 喘息死ゼロを目指して. *日本内科学会雑誌*. 2009: 98(Suppl 1): 90-91
- 28) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤とフルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用散剤との非盲検、非劣性比較試験. *アレルギー・免疫*. 2009: 16(5): 716-731
- 29) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤長期投与時の安全性および有効性の検討 他剤吸入ステロイド薬を使用した中等症患者を対象とした 52 週間長期投与試験. *アレルギー・免疫*. 2009: 16(5): 732-745
- 30) 大田健: 世界のガイドラインにおける治療戦略(GINA, JGL) 成人. *医薬ジャーナル*. 2009: 45(5): 1349-1357
- 31) 大田健: 喘息予防・管理ガイドライン 2006(JGL2006). 成人病と生活習慣病. 2009: 39(6): 671-675
- 32) 大田健、美濃口健治: 喘息コントロールの理想と現実 医師と患者を対象にしたインターネットによる検討 ACTUAL-I: A Clinical survey To Understand real Asthma Life for Patients-I. *アレルギー・免疫*. 2009: 16(9): 1430-1440
- 33) 長瀬洋之、山下直美、大田健: 喫煙曝露がアレルギー性気道炎症と気道過敏性に及ぼす影響 喘息モデルマウスにおける検討. *Topics in Atopy*. 2009: 8(1): 46-52
- 34) 大田健: アレルギー疾患の現況と今後の展望 特に喘息を中心に. *日本臨床*. 2009: 67(11): 2033-2038
- 35) 大田健: 気管支喘息ガイドライン 2009. *呼吸*. 2009: 28(10): 974-980
- 36) 大田 健: 喘息の克服を目指して. *アレルギー*. 2009: 58(11): 1497-1501

- 37) 山口正雄、大田健：7) 吸入ステロイド薬の併用薬の選択順位とその効果のエビデンスは？. 33-36. EBM アレルギー疾患の治療. 中外医学社. 2009.
2. 学会発表
- 1) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Kamiyama A, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Ohta K. Matsutake Mushroom-induced anaphylactic reaction: The patient's nonreleasing basophils showed antigen-induced histamine release after 3-day treatment with IL-3. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting- March 12-18, 2011.
- 2) Suzukawa M, Yamaguchi M, Han K, Toda T, Nagase H, Ohta K. The role of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting- March 12-18, 2011
- 3) 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
- 4) 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、瀬藤力也、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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 大田 健：国際喘息ガイドライン(GINA 2009). 第51回日本呼吸器学会学術講演会. 2011：東京
- 8) 大田 健：喘息死ゼロに向けた新たなアプローチ. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011：東京
- 9) 大田 健：重症喘息に対する抗 IgE 抗体治療 抗ヒト IgE 抗体療法の臨床的貢献 全例調査の中間報告を含めて. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011：東京
- 10) 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. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011：東京
- 11) 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. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011：東京
- 12) 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
- 13) 杉本直也、原 麻恵、中瀬裕子、戸田貴子、小島康弘、竹澤智湖、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、山口正雄、鈴木直仁、大田 健：トロポニン I 値が心病変評価に有用であった Churg-Strauss 症候群(CSS)の1例. 第188回日本呼吸器学会関東地方会. 2010：東京
- 14) 大田 健：喘息治療の現状と将来展望 Best Strategy を考える;喘息治療の現状 Best Strategy を考える. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010：東京
- 15) 大田 健：アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 今後の方向性と展望 喘息予防・管理ガイドライン 今後の方向性と展望. 第60回日本アレルギー学会秋季

- 学術大会. 2010 : 東京
- 16) 大田 健 : アレルギー性呼吸器疾患の過去・現在・未来. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会. 2010 : 京都
- 17) 戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、山口正雄、鈴木直仁、大田健 : マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick to prick test と好塩基球脱顆粒試験で陽性を示した 1 例. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2010 : 京都
- 18) 鈴木真穂、Han Kaiyu、山口正雄、杉本直也、中瀬裕子、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、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、大田 健 : ミニワークショップ. Advanced glycation endproducts (AGEs) がヒト好塩基球に及ぼす作用の解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010 : 東京
- 19) 戸田貴子、長瀬洋之、原 麻恵、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健 : 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の疾患特異性の検証. 第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2010 : 東京
- 20) 戸田貴子、山口正雄、中瀬裕子、杉本直也、原 麻恵、小島康弘、吉原久直、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健 : マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick-to-prick test と好塩基球ヒスタミン遊離試験で陽性が確認された 1 例. 第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 2010 : 高崎
- 21) 戸田貴子、長瀬洋之、神山麻恵、中瀬裕子、杉本直也、鈴木真穂、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、山口正雄、鈴木直仁、大田健 : 非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の意義. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010 : 東京
- 22) 山口正雄、佐渡賢太、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、吉原久直、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健 : 手術開始時にアナフィラキシーショックを発症し、即時型皮膚反応検査を施行した一例. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010 : 東京
- 23) Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Hirai K, Yamamoto K, Ohta K, Yamaguchi M. Priming of human basophils by low levels of anti-FcεRI α-chain mAb. 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010 Kobe
- 24) 大田健 : 成人喘息に対する生物学的製剤の有用性. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 : 岐阜
- 25) 大田健 : 日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤の第三相無作為化二重盲検比較試験結果. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 : 岐阜
- 26) 大田健、足立満、秋山一男、井上洋西、宮本昭正 : 成人気管支喘息に対する Mometasone Furoate (MF)-DPI の長期投与時における安全性および有効性の検討. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 : 岐阜
- 27) 鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、木村美和子、二藤隆春、山口正雄、山本一彦、大田 健 : 喉頭ファイバー施行直後にアナフィラキシーを発症した 3 症例の検討. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 : 岐阜
- 28) 大田健 : 喘息治療における抗体治療の位置づけ. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会. 2009 : 東京
- 29) Maho Suzukawa, M Iikura, M Yamaguchi, R Koketsu, A Komiya, H Nagase, S Nagae, K Matsumoto, H Saito, K Matsushima, K Yamamoto, K Ohta: IL-33 induces human basophil and eosinophil activation via ST2. The 9th World Congress on Inflammation. 2009: Tokyo
- 30) 大田健 : 各種喘息治療薬のガイドラインでの位置づけ. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 31) 大田健 : アレルギー性鼻炎合併喘息全国