

鼻茸における微生物曝露に対する NSAIDs 過敏の成立メカニズムに関する研究

研究分担者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者 檜垣貴哉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
牧原靖一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨：

NSAIDs 過敏気道疾患における TLR を介する微生物曝露による病態、特に好酸球性炎症に関連した病態の増悪メカニズムについて、鼻茸分離細胞（Dispersed Nasal Polyp Cells: DNPCs）を用いた Ex vivo モデルにて解析した。TLR を介した細菌曝露の mimic として、LPS（TLR4 アゴニスト）を用いた。DNPCs を LPS にて刺激をしても、単独では有意な IL-5 および IL-13 の産生は誘導されなかった。一方、COX 阻害した場合には、DNPCs は LPS の刺激に対しても有意な IL-5 および IL-13 の産生を示した。このサイトカイン産生は PGE₂ の添加により有意に抑制され、さらに EP2 および EP4 受容体選択的アゴニストの添加にて同様の阻害効果がみられた。以上より、TLR を介した微生物曝露による NSAIDs 過敏気道疾患の増悪、特に好酸球性炎症の増悪メカニズムのひとつに、NSAIDs による COX 阻害に伴う内因性 PGE₂ の合成阻害と EP2 および EP4 を介したシグナル低下が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息や好酸球性鼻茸など NSAIDs 過敏気道疾患の病因のひとつとして、NSAIDs による COX 阻害、特に内因性 PGE₂ の合成阻害による免疫制御機構の破綻が疑われている。またこれらの NSAIDs 過敏気道疾患は、感冒に代表される細菌やウイルス感染（曝露）にて増悪することを臨床的に経験するが、そのメカニズムについては解明されていない。今回我々は NSAIDs 過敏気道疾患における TLR を介する細菌などの微生物曝露による病態、特に好酸球性炎症に関連した病態の増悪メカニズムについて、鼻茸分離細胞（Dispersed Nasal Polyp Cells: DNPCs）を用いた Ex vivo モデルを用いて解析した。

B. 研究方法

手術時に得られた鼻茸を酵素処理し、DNPCs を分離した。TLR を介した細菌曝露の mimic として、LPS（TLR4 アゴニスト）を用いた。DNPCs を LPS にて刺激し、培養上清中の IL-5 および IL-13 を ELISA にて測定した。NSAIDs の影響を検討するために、DNPCs をジクロフェナック（Diclofenac: DIC）にて前処置し、同様の刺激を行った。さらに受容体特異性を含めた PGE₂ の関与を解析するために、PGE₂ および EP1～EP4 受容体選択的アゴニストを本実験系に添加し、IL-5 および IL-13 産生の変動を観察した。

（倫理面への配慮）

副鼻腔炎患者からの検体（鼻茸粘膜）採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を

行い、同意・協力が得られた上で採取保存した。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け（課題名：慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372）、承認されている。

C. 研究結果

DNPCs を LPS にて刺激をしても、単独では有意な IL-5 および IL-13 の産生は誘導されなかった。一方、COX 阻害、すなわち DIC で前処置した場合には、DNPCs は LPS の刺激に対しても有意な IL-5 および IL-13 の産生を示した。このサイトカイン産生は PGE₂ の添加により有意に抑制された。さらに受容体特異性を検討したところ、EP2 および EP4 受容体選択的アゴニストの添加にて PGE₂ と同様の阻害効果がみられた。EP1 あるいは EP3 受容体選択的アゴニストの添加では有意な抑制効果は観察されなかった。

D. 考察

我々はこれまでに、DNPCs の大多数は COX 阻害により SEB で誘導される IL-5 および IL-13 の産生増強を示すことから、鼻茸は基本的に NSAIDs 過敏であることを提唱してきた。今回の検討では、DNPCs は NSAIDs 存在下で LPS 刺激に対して有意な IL-5 および IL-13 の産生を誘導し、一方 NSAIDs 非存在下ではこれらの好酸球性炎症関連サイトカイン産生の誘導はみられなかったことから、鼻茸は TLR を介した微生物曝露による好酸球性炎症の惹

起に対して、潜在的に NSAIDs 過敏であることが示唆された。さらに PGE₂ および EP2/EP4 受容体選択アゴニストの添加は LPS による IL-5 および IL-13 産生を有意に抑制したことから、TLR を介した微生物曝露による NSAIDs 過敏に伴う気道好酸球性炎症の増悪メカニズムのひとつとして、内因性 PGE₂ の合成能低下と EP2 および EP4 を介したシグナルの抑制が関与する可能性が考えられた。

E. 結論

TLR を介した微生物曝露による NSAIDs 過敏気道疾患の増悪、特に好酸球性炎症の増悪メカニズムのひとつに、NSAIDs による COX 阻害に伴う内因性 PGE₂ の合成阻害と EP2 および EP4 を介したシグナル低下が関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K. Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin. *Clinical and Experimental Allergy* 41: 171-178, 2011.

2) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K,

Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K. Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.

3) Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D₂ receptor (DP)-dependent pathway. *Clinical and Experimental Immunology* 163: 260-269, 2011.

4) Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-31, 2011.

5) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int* (in press).

6) 岡野光博. アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療. *JOHNS* 27: 901-908, 2011.

7) 岡野光博. 耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法. *アレルギー・免疫* 18: 21-31, 2011.

8) 岡野光博. 疾患と病態生理：アレルギー性鼻炎. *JOHNS* 27: 1227-1233, 2011.

9) 岡野光博. 上気道慢性炎症における真菌の役割. *臨床免疫・アレルギー科* 56: 58-64, 2011.

10) 岡野光博. 脂質メディエーターと PPAR. *JOHNS* 27: 1745-1750, 2011.

11) 岡野光博. アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患. *アレルギー・免疫* 18: 1644-1650, 2011.

2. 学会発表

1) 岡野光博. 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 年 (シンポジウム) .

2) 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント.第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 年.

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

好酸球性副鼻腔炎手術再燃例における IgE 抗体の関与

研究分担者 春 名 眞 一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
研究協力者 月 舘 利 治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
相 良 博 典 獨協医科大学越谷病院呼吸器アレルギー内科 教授
吉 村 剛 獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科 講師

研究要旨：

好酸球性副鼻腔炎手術後再燃例に対する術後のコントロールを方法も見いだすために、血中および組織中 IgE 値および肥満細胞を検索し、抗 IgE 抗体の適応性について考察した。AIA sinusitis(4 例)、ATA sinusitis(6 例)、sinusitis(6 例)を対象として、手術時の好酸球数、肥満細胞数、組織 IgE 陽性細胞は 3 群ともに高値を示した。血中好酸球数は高いが、血清総 IgE 値は、好酸球数と相関はなかった。今回の結果から、抗 IgE 療法は、重症喘息のみならず十分に好酸球性副鼻腔炎でも臨床的効果が期待でき、今後、多くの症例に抗 IgE 療法を適用して臨床的評価を行うべきである。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、喘息やアスピリン喘息を合併することが多く、治療として内視鏡下鼻内副鼻腔手術を施行しても予後不良であり、経口ステロイド薬のみが著効とされる。その病態には、副鼻腔粘膜に浸潤した多数の好酸球のみでなく、組織中の IgE 抗体の増多が指摘されている。すなわち、Nasal polyposis では staphylococcus aureus が存在し、その enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強しているとされる。近年、重症喘息における抗 IgE 療法の有効性が証明されている。今回、AIA sinusitis, ATA sinusitis, sinusitis の術後再燃例における IgE 抗体を組織学的に対比検討し、抗 IgE 療法の適応性について考察した。

B. 研究方法

アスピリン喘息合併副鼻腔炎(AIA sinusitis),

非アスピリン喘息合併副鼻腔炎(ATA sinusitis), 喘息合併しない副鼻腔炎(sinusitis)の各群における再燃例において、手術前後における鼻ポリープを採取して、好酸球数、IgE 抗体陽性数、肥満細胞数(AA1 抗体陽性数)、Amphiregulin 陽性細胞数を比較した。同時に血中 IgE 値の推移も比較した。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会 (No.1917) の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。①採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。
- ②採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。
- ③研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。
- ④協力に同意されなくても今後の治療や経過

観察において、不利益になることはない。

C. 研究結果

AIA sinusitis(4例)、ATAsinusitis (6例)、sinusitis (6例)における手術時に採取した鼻ポリープ中の組織学的結果は以下の結果となった。

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	8.43%	8.29%	6.45%
組織好酸球数(x400)	355	121	170
血清総IgE値	354	770	135
AA1(x100)	49	62	88
Amphiregulin(x100)	2.55	1.2	1.5
組織IgE(x100)	32	49	33

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	10.9%	6.75%	5.8%
組織中好酸球数(x400)	197	217	110
血清総IgE値	312	677	118
AA1(x100)	54	59	45
Amphiregulin(x100)	2.33	1.1	0.9
組織IgE(x100)	44	39	28

D. 考察

手術時の好酸球数、肥満細胞数、組織IgE陽性細胞は3群ともに高値を示した。血中好酸球数は高いが、血清総IgE値は、好酸球数と関係はなかった。再燃時においても同様な結果が得られた。したがって、局所でのIgE抗体と肥満細胞が産生増加し、同時に好酸球増多を引き起こすことが、好酸球性副鼻腔炎の再燃に関与していることが示唆された。抗IgE療法(ア

マリズマブ)の適応は成人で血中IgE濃度が30-700IU/mLとなっており、今回の対照症例ではいずれの群も合致する。IgE抗体における好酸球性副鼻腔炎の効果についての報告は散見のみだが、鼻症状の改善を示すが鼻ポリープの消失あるいは縮小を認めないとの結果である。さらに、中断することで再燃するとの報告もある。また、好酸球性中耳炎では、治療後に耳漏が改善し、気骨導が軽度改善したと報告される。

E. 結論

今回の結果から、抗IgE療法は、重症喘息のみならず十分に好酸球性副鼻腔炎でも臨床的効果が期待でき、今後、多くの症例に抗IgE療法を適用して臨床的評価を行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsukidate T, Haruna S, et al. Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. ANL inpress.

2) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):491-6.2011.

3) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Feb;39(1):38-47.2011.

4) 春名眞一.慢性副鼻腔炎の分類.アレルギー・免疫 18(11):1614-1620,2011.

5) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎の概説.臨床免疫・アレルギー科 55(4):422-428,2011.

2. 学会発表

1) Haruna S, Tsukidate T. Clinical management for eosinophilic sinusitis. Japan-Taiwan2011,12, Kobe.

2) 春名眞一.副鼻腔炎手術—術式と術後評価基準の作成—.日本鼻科学会.12月、2011,岡山.

3) Haruna S. Eosinophilic revision surgery and post operative treatment. ISIAN & IRS,2011,9,Tokyo.

4) Haruna S. Eosinophilic sinusitis and postoperative treatment. 2011.8, Seattle.

5) 春名眞一.慢性副鼻腔炎の up to date.第34回上気道疾患研究会.2011.10、大阪.

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

NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析

研究分担者 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 山口由衣 横浜市立大学医学部皮膚科 助教
松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
小森絢子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医

研究要旨：

慢性蕁麻疹患者のうち、NDAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NDAIDs 不耐症による蕁麻疹と血液凝固系異常の関係を明らかにすることを目的とした。慢性蕁麻疹患者の末梢血好酸球数、血小板数、IgE に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。対象となった患者は 17 例であり、すべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものは異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。治療による蕁麻疹の軽快とともにそれらの値は正常化するものが多かったが、難治例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常は症例が 5 例とまだ少ないため明らかではないが、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、治療によっても正常化しない項目が多い傾向がみられた。今後 NSAIDs による症状誘発試験の際にそれらの変動の有無を確認することにより、NSAIDs 不耐症と凝固系異常との関係を明らかにする予定である。

A. 研究目的

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告があり、それらの患者ではヘパリンが抗ヒスタミン薬による治療に難治な患者に有用である可能性が示唆されている。しかし、その変動の程度は患者によって異なり、蕁麻疹の臨床型による違いも明らかにされていない。今回、慢性蕁麻疹患者のうち、NDAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NDAIDs 不耐症患者における血液凝固系異常が蕁麻疹の慢性化・難治化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：横浜市大附属病院および市民層合医療

センターの 2 病院を受診した慢性蕁麻疹患者で、凝固系に影響を及ぼすような薬剤を投与されていない症例とした。

本研究は当 2 病院における研究倫理委員会の承認を得たものであり、書面により患者の同意を得て、検査を施行した。

検討項目：慢性蕁麻疹の治療前と治療後の血液凝固系の変動をみた。具体的には蕁麻疹の皮疹およびかゆみの程度を観察するとともに、末梢血好酸球数、血小板数、IgE に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグ

ロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。結果は NSAID 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。結果は NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号 B110512028)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いて同意を得た上で行なった。

C. 研究結果

患者は 17 例であり、その蕁麻疹の分類は、NSAIDs 不耐症に合併する蕁麻疹 5 例、その他 12 例であり、その他の蕁麻疹は特発性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、機械的蕁麻疹であった。経過中に免疫抑制薬やステロイド薬の全身投与をうけたものはなかった。異常値をしめした症例は、FDP は 12 例、D-ダイマーは 5 例、血小板第 4 因子は 9 例、 β -トロンボグロブリンは 12 例であった。対象となった患者のすべてが FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものは異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗アレルギー薬による治療により、それらの値は正常化するものが多かったが、抗アレルギー薬が有効でない症例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常は症例がまだ少ないため明らかではなかったが、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、治療によっても正常化しない項目が多い傾向がみられた。

D. 考察

慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常はみられるとする報告と正常人と有意な差がないとする報告とがある。その違いの原因のひとつは、対象となった患者の慢性蕁麻疹の原因の違いによると思われる。本研究では、対象者全員に何らかの凝固系の検査異常がみられたことから、多くの慢性蕁麻疹では凝固系の異常が病態に関与すると考えられた。

NSAIDs 不耐症においては、アスピリン喘息の発作時に凝固系の異常がみられるとする報告が過去にわずかにみられるのみであり、NSAIDs により誘発された蕁麻疹においては凝固系の変化についてこれまでに検討されていない。

今回、NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹ではその程度が他の慢性蕁麻疹に比べて著しい傾向がみられた。これらの患者では日常生活で摂取される食品中のサリチル酸や防腐剤などの添加物が凝固系異常を介して蕁麻疹を慢性化させる可能性が考えられた。

E. 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹の病態には凝固線溶系の異常が関与している可能性が示唆された。今後 NSAIDs による症状誘発試験の際にそれらの変動の有無を確認することにより、NSAIDs 不耐症と凝固系異常との関係を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. アレルギー, 60:699-707, 2011.

2. 学会発表

1) 相原道子: 稀な薬疹・危険な薬疹. 第 12 回奈良県皮膚感染症研究会, 奈良, 2011,2,5.

※その他発表

1) 相原道子: 薬疹の最近の話題－稀な薬疹・危険な薬疹－. 郡山皮膚科医会, 郡山, 2011,3,10.

2) 相原道子: 薬疹 up to date. 第 2 回伊豆湘南皮膚免疫アレルギー懇話会, 小田原, 2011,11,30.

3) 相原道子: 薬疹における最近の話題. 神奈川花粉症学術講演会, 横浜, 2012,1,14.

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

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤枝重治, 鈴木 弟, 扇 和弘	副鼻腔炎と合併する 気管支喘息の病態と 治療戦略を探る。	大田 健	抗体治療時代の 気管支喘息治療 の新たなストラ テジー	先端医学社	東京	2011	86-93
藤枝重治	鼻副鼻腔炎.	山口徹, 他	今日の治療 指針.2012	医学書院	東京	2011	1258
岡野光博	抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬の 効果的な使い方を 教えて下さい.	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症 よくある 患者の訴えと対応法	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症	泉孝英	ガイドライン 外来診療2012	日経 メディカル 開発	東京	2012	(in press)
岡野光博	アレルギー性鼻炎の 病理・病態生理 「感作のメカニズム」	今野昭義	新しい診断と 治療のABC12 アレルギー性 鼻炎 (第2版)	メディカル ビュー社	東京	2011	43-52

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
Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K	Increase in salivary cysteinyl- leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma.	Allergol Int.	60(1)	37-43	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M	Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma.	Clinical & Experimental Allergy		1-8	2011
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 non-atopic women.	Clinical & Experimental Allergy		1-9	2011
Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M	ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis.	J ALLERGY CLIN IMMUNOL.			2011
Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D.	Suppression of transforming growth factor β 1 in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA.	Exp Lung Res	37	175-185	2011
Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T.	Simultaneous stimulation with TCF- β 1 and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells.	Int Arch Allergy Immunol	155	119-128	2011
Yanagida K, Ishii S.	Non-Edg family LPA receptors: the cutting edge of LPA research.(Invited Review)	J Biochem	150	223-232	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S	CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts.	Cytokine.	57(2)	245-50	2012
Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M	ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations.	PLoS One.	7(1)	e29387.	2012
Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S	B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BLYS expression and production in human tonsillar fibroblasts.	Clin Immunol.	141	365-71	2011
Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H	Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan.	Allergol Int.	60(4)	491-6	2011
Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S	Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts.	Allergol Int.	60(4)	449-57	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M	Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies.	PLoS One.	6(11)	e26987.	2011
Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	PLoS Genet.	7(7)	e1002170.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology	Japanese guideline for allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(2)	171-89	2011
Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S	Platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase enhanced human IgE production.	Allergol Int.	60(1)	79-85	2011
Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S	Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(1)	87-92	2011
Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S	Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia.	Acta Otolaryngol.	131(1)	96-100	2011
藤枝重治	アレルギー性鼻・副鼻腔炎 2) 病態・診断・疫学	小児科臨床	63(12)	2659-2664	2010
春名眞一	慢性副鼻腔炎の分類	アレルギー・ 免疫	18	1614-1620	2011
春名眞一	好酸球性副鼻腔炎の概説	臨床免疫・ アレルギー科	55	422-428	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎	NSAIDs 不耐症による蕁麻疹 および血管性浮腫, 本邦 76 例の 解析.	アレルギー	60	699-707	2011
Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K.	Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial.	Allergology International	(in press)	(in press)	2012
Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K.	Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin.	Clinical and Experimental Allergy	41	171-178	2011
Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K.	Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	277	277-279	2011
Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K.	Lipopolysaccharide induces pro -inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D ₂ receptor (DP) ₂ -dependent pathway.	Clinical and Experimental Immunology	163	260-269	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeiki H.	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy	66	124-131	2011
岡野光博	アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療.	JOHNS	27	901-906	2011
岡野光博	耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法	アレルギー・免疫	18	21-31	2011
岡野光博	疾患と病態生理：アレルギー性鼻炎.	JOHNS	27	1227-1233	2011
岡野光博	上気道慢性炎症における真菌の役割.	臨床免疫・アレルギー科	56	58-64	2011
岡野光博	脂質メディエーターとPPAR.	JOHNS	27	1745-1750	2011
岡野光博	アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患.	アレルギー・免疫	18	1644-1650	2011

平成 23 年度 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
「NSAIDs 過敏気道疾患の病因、発症機序解明とガイドライン作成に関する研究」
研 究 報 告 書

2012 年 3 月 31 日発行

発行者 独立行政法人国立病院機構相模原病院 谷口正実

〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1

