

合併は気流制限なく臨床的に安定している喘息患者における呼気 NO 高値の予測因子である、第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会プログラム・抄録集 p.59, 2010.7.2-3 (東京)

16) 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、武市清香、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：若年成人喘息大発作入院症例における臨床背景の変化、第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会 プログラム・抄録集 p.61, 2010.7.2-3 (東京)

17) 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、齋藤明美、武市清香、福富友馬、関谷潔史、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 43 例の臨床的検討、第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会 プログラム・抄録集 p.62, 2010.7.2-3 (東京)

18) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、齋藤博士、粒来崇博、谷本英則、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) とアスペルギルスに感作された成人喘息 (FSBA) のアレルギー特異的 IgE 抗体に関する比較検討、第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会プログラム・抄録集 p.69, 2010.7.2-3 (東京)

19) 神沼 修、北村紀子、北村ふじ子、巽 英樹、根本莊一、宮武昌一郎、三好浩之、森 晶夫、廣井隆親：ヒト Th1/Th2 分化に対する ZFPM1 の役割、アレルギー・好酸球研究会 2010、抄録集 p.21, 2010.6.19 (東京)

20) 安部暁美、大友隆之、神山 智、北村紀子、神沼 修、森 晶夫：T 細胞クローン移入喘息モデルによるステロイド感受性解析、アレルギー・好酸球研究会 2010、抄録集 p.36, 2010.6.19 (東京)

21) 森 晶夫、北村紀子、安部暁美、荒川真理子、山口美也子、神山 智、福富友馬、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、大友 守、谷口正実、前田裕二、長谷川眞紀、秋山一男、大友隆之、神沼 修：ワークショップ 7「難治性アレルギー疾患における真菌の役割」わが国の重症喘息の病態と真菌抗原による非 IgE 依存性喘息反応、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1283, 2010.11.27 (東京)

22) 神沼 修、北村紀子、森 晶夫、巽 英樹、根本莊一、廣井隆親：ZFPM1/CtBP1 コンプレックスは GATA-3 による Th2 分化を抑制する、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1399, 2010.11.26 (東京)

23) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、齋藤博士、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症とアスペルギルス感作成人喘息の臨床像と IgE 抗体産生に関する検討、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1400, 2010.11.27 (東京)

24) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤明美、中澤卓也、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、関谷潔

- 史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、西岡謙二、安枝 浩、秋山一男：環境中ダニアレルゲン量は成人喘息患者の臨床症状を反映する—2 臨床一、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1424、2010.11.27 (東京)
- 25) 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：NSAIDs 過敏喘息の難治化と CysLTs 過剰産生、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1446、2010.11.26 (東京)
- 26) 武市清香、粒来崇博、谷口正実、福富友馬、三井千尋、谷本英則、小野恵美子、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、中澤卓也、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：喘息が臨床的に安定しているにもかかわらず呼気 NO 高値の症例の経過、第 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1467、2010.11.27 (東京)
- 27) 関谷潔史、谷口正実、福富友馬、三井千尋、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 60 回日本アレルギー学術秋季学術大会、アレルギー 59 (9) : 1477、2010.11.27 (東京)
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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)

- 32) 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：NSAIDs 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 神沼修、北村紀子、北村ふじ子、巽英樹、根本莊一、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)
- 40) 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薬の開発、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p.29, 2011.6.18 (東京)
- 41) 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)

42) 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)

43) 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)

44) 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)

45) 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)

46) 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)

#### 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

## 慢性好酸球性肺炎の病態に関する基礎研究

研究分担者 長 瀬 隆 英 東京大学大学院医学系研究科 教授  
研究協力者 石 井 聡 秋田大学大学院医学系研究科 教授  
幸 山 正 東京大学医学部附属病院 講師  
三 谷 明 久 東京大学医学部附属病院 研究員

### 研究要旨：

慢性好酸球性肺炎は、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、根治治療の困難さや発症頻度から、社会的にも重大な疾患である。本疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより、慢性好酸球性肺炎の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。その結果、以下の新知見が得られた。

- 1) 脂質性メディエーターに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索した。
- 2) 肺の発生・機能への関与が示唆されている新規転写コアクチベーターTAZに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索した。その結果、各々のメディエーターが、肺疾患病態に重要な役割を呈している可能性が示された。

以上の知見は、呼吸不全を呈する慢性好酸球性肺炎や難治性呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

### A. 研究目的

慢性好酸球性肺炎は、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、根治治療の困難さや発症頻度から、社会的にも重大な疾患である。本疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。

好酸球性肺炎は、好酸球浸潤による肺野陰影を呈する疾患群の総称である。病態より、①慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia)、②単純性肺好酸球症、③急性好酸球性肺炎に分類されるが、広義には、好酸球増多を伴う肺疾患として、④アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA: allergic broncho-pulmonary aspergillosis)、⑤寄生虫

や薬剤誘起性の好酸球増多も含まれる。なお以前より、好酸球増多と一過性の肺浸潤影を来す疾患として、Löffler 症候群および PIE 症候群 (pulmonary infiltration with eosinophilia) が定義されてきたが、現在、臨床的には上述のように分類されることが多い。慢性好酸球性肺炎は、肺野末梢の浸潤影 (特に上肺野) および好酸球増多を認め、遷延性で再発しやすいことが特徴である。報告原著(1969年、Carrington)では、中年女性に好発するとされているが、臨床現場では年齢を問わず発症が認められている。自覚症状として咳、呼吸困難、発熱を認める。

本研究では、発生工学を駆使した基礎研究を

遂行することにより、慢性好酸球性肺炎の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。

#### 発生工学を駆使した基礎研究：

慢性好酸球性肺炎発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ、特に IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし、サイトカイン以外のメディエーターとの関連については、十分な検討がなされていない。また、治療の標的が不明確であるため、根本的治療法、治療薬も存在せず、画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では、近年、その生理学的意義が注目されている脂質性メディエーター、さらに発生への関与が示唆されている転写コアクチベーターTAZ に着目し、慢性好酸球性肺炎をふくめた炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索する。

#### 脂質性メディエーター：

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの炎症性肺疾患発症機序における重要性について検討する。脂質性メディエーターであるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、

血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。

特にロイコトリエン(LT)系は、好中球遊走因子としての LTB<sub>4</sub> 受容体(BLT1, BLT2 の 2 種類)や、炎症・免疫関連疾患に関わることが想定されている CysLT 受容体(CysLT1-R、CysLT2-R、の 2 種類)が発見され(*Nature*, 1997, 1999)、現在、本グループが遺伝子改変マウスを作成・解析中である。

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの高齢者肺疾患発症機序における意義を明らかにし、治療薬の開発および実用化を目指す。

#### 転写コアクチベーターTAZ：

転写コアクチベーターTAZ (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif) は、14-3-3 protein をはじめとする、PDZ domain を持つ転写因子と結合しその活性を制御する分子として同定・報告されたものである (*EMBO J* 19: 6778-91, 2000)。TAZ は、WW domain を有しており、PPXY モチーフと結合することにより、転写コアクチベーターとしての機能を発現する。また、神経管、神経堤、骨格筋などの発生に重要な役割を持つ Pax3 と協調的に働く因子を探す目的で、酵母 Two hybrid 法により Pax3 に結合する分子をスクリーニングした結果、TAZ タンパクが同定されている。さらに in vitro アッセイの結果、Pax3-TAZ の結合には、Pax3 C 末端側の PPXY モチーフ及び TAZ N 末端側の WW domain が

深く関わっていることが示された。TAZ の発現を *in situ hybridization* で調べると、胎生 10.5 日マウス胚において神経管内側、鰓丘の外胚葉性間葉、体節で発現が見られており、TAZ は Pax3 などの転写因子と相互作用して形態形成に関わっている可能性が考えられる。

転写コアクチベーター TAZ は、発見当初より、腎臓および肺において強く発現していることが報告されている。本研究では、転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を検討する。

## B. 研究方法

### 脂質性メディエーター：

#### <CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> など cysteinyl LT の受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R) は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的とした KO、Tg マウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

#### <転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意

義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索した。まず、TAZ ノックアウトマウスの作成を行い、次にその解析に着手した。

### (倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解 (インフォームドコンセント) について、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) に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

## C. 研究結果

### 脂質性メディエーター：

#### <CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で、*germ line* にノックアウト DNA コンストラクトが移行したものを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生型マウスと差異を認めていない。

## Targeted Disruption of Mouse CysLT<sub>2</sub> Gene in C57BL/6 ES Cells

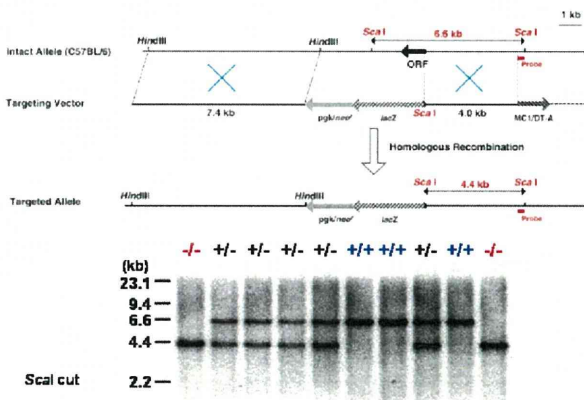


図1 CysLT2 受容体ノックアウトマウスの作成

### <転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーターTAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で、germ line にノックアウトDNAコンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示された。

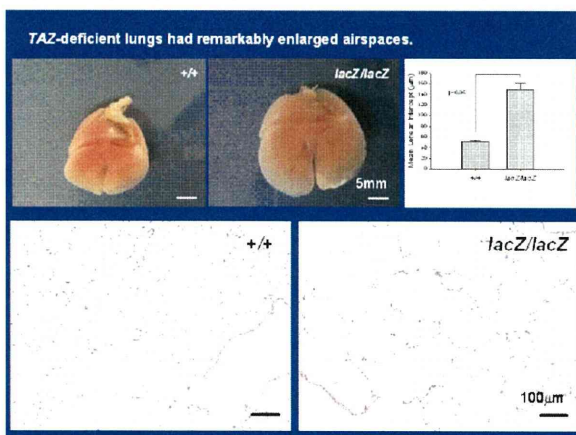


図2 野生型マウスと、TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見

次に、胎生期から成体までの、野生型マウスとTAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果、TAZ ノックアウトマウスの肺は、胎生期においては、ほぼ正常の発育であるが、生後5日以降には気腔の拡張が認められ、その後、気腔の拡張が増大していた。

## D. 考察

慢性好酸球性肺炎は、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、根治治療の困難さや発症頻度から、社会的にも重大な疾患である。本疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため、画期的な新治療法の開発が急務とされている。

慢性好酸球性肺炎は、重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーターTAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いと思われる。発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は炎症性肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。また発生工学的技術を用いた研究は、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に



大きく寄与することが予想される。

#### E. 結論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Kamitani S, Kawasaki S, Nagase T. Histamine stimulates human lung fibroblast migration. *Mol Cell Biochem* 2010; 337: 77-81.
- 2) Yamauchi Y, Kohyama T, Takizawa H, Kamitani S, Desaki M, Takami K, Kawasaki S, Kato J, Nagase T. Tumor necrosis factor-alpha enhances both epithelial-mesenchymal transition and cell contraction induced in A549 human alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1. *Exp Lung Res* 2010; 36: 12-24.
- 3) Narumoto O, Horiguchi K, Horiguchi S, Moriwaki Y, Takano-Ohmuro H, Shoji S, Misawa H, Yamashita N, Nagase T,

Kawashima K, Yamashita N.

Down-regulation of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (slurp-1), an endogenous allosteric alpha7 nicotinic acetylcholine receptor modulator, in murine and human asthmatic conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 713-8.

4) Ihara Y, Kihara Y, Hamano F, Yanagida K, Morishita Y, Kunita A, Yamori T, Fukayama M, Aburatani H, Shimizu T, Ishii S. The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 TDAG8 facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 17309-14.

5) Sumida H, Noguchi K, Kihara Y, Abe M, Yanagida K, Hamano F, Sato S, Tamaki K, Morishita Y, Kano M R, Iwata C, Miyazono K, Sakimura K, Shimizu T, Ishii S. LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood* 2010; 116: 5060-70.

6) Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Suppression of transforming growth factor beta1 in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp Lung Res* 2011; 37: 175-185.

7) Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S,  
Takami K, Takizawa H, Nagase T,  
Kohyama T.

Simultaneous stimulation with TGF- $\beta$ 1-and  
TNF- $\alpha$ induces epithelial mesenchymal  
transition in bronchial epithelial cells.  
Int Arch Allergy Immunol 2011; 155:  
119-128.

8) Yanagida K, Ishii S.  
Non-Edg family LPA receptors: the cutting  
edge of LPA research. (Invited Review)  
J Biochem 2011; 150, 223-232..

## 2. 学会発表

1) Molecular mechanisms underlying  
respiratory diseases.  
The 16th APSR Meeting, Shanghai. (発表  
者： 長瀬隆英、招待講演), 2011.

2) 高齢者の呼吸器疾患: 第 53 回日本老年医学  
会総会 (発表者： 長瀬隆英、教育講演), 2011..

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

(出願準備中 1 件)

発明者：栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、  
山口泰弘

発明の名称: 筋ジストロフィー症の病態モデル  
哺乳動物、及びその製造方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

重症慢性好酸球性肺炎に対する新規治療法、抗 IgE 抗体療法の試み

研究代表者 谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部 部長  
研究協力者 関 谷 潔 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
谷 本 英 則 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師

研究要旨：

【研究目的】

背景：原因不明の慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）は再燃しやすく、そのほとんどで長期（一生）の経口ステロイド治療を必要とする。ステロイド以外で有効性を示した薬剤は、ほとんど報告されていない。Omalizumab（抗 IgE 抗体）治療は、難治性アレルギー疾患への有効性が確立しつつあるが、類似病態を有する CEP に対する有効性の報告はない。

目的：再燃を繰り返す CEP に対し、Omalizumab を上乗せ投与し、好酸球性炎症（末梢血好酸球数、呼気 NO）とステロイド減量効果を前向きに検討する。

【研究方法】

重症 CEP6 例（難治性喘息も合併）に対し、Omalizumab を通常量、1 ヶ月に 1 回を 4 回（4 ヶ月間）投与し、その効果を、末梢血好酸球数、呼気 NO、肺機能、臨床症状、経口ステロイド減量効果から検討した。

【研究結果および考察】

末梢血好酸球%は 1 例を除いて 1 回目投与後から顕著に減少した ( $p < 0.01$ )。臨床症状に関しては、投与前と投与 2-4 ヶ月で ACT スコアを有意に改善した ( $p < 0.05$ )。また全ての症例で投与 1 ヶ月から患者が労作時の息切れや痰の絡みなどが良くなったと感じていた。

今回、初めて抗 IgE 療法薬である Omalizumab が、原因不明の好酸球性肺炎の好酸球性炎症や臨床症状の改善をもたらす可能性が示された。難治性 CEP は、IgE を介さない好酸球性炎症を考えられているが、気道局所での IgE 産生は好酸球性副鼻腔炎同様に増加している可能性は否定できない。また Omalizumab の効果が、IgE 抗体中和療法としての効果ではなく、マスト細胞などの安定化を介している可能性もある。

【結論】 Omalizumab が重症 CEP に対して顕著な好酸球性炎症抑制効果と臨床症状の改善効果を示すことが確認できた。これにより Omalizumab が今後の CEP 治療の治療選択肢になる可能性がある。今後は、大規模な偽薬を用いた研究が必要であろう。

## A. 研究目的

背景：原因不明の慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）は再燃しやすく、そのほとんどで長期（一生）の経口ステロイド治療を必要とする。ステロイド以外で有効性を示した薬剤は、ほとんど報告されていない。Omalizumab（抗 IgE 抗体）治療は、難治性アレルギー疾患への有効性が確立しつつあるが、類似病態を有する CEP に対する有効性の報告はない。

目的：再燃を繰り返す CEP に対し、Omalizumab を上乗せ投与し、好酸球性炎症（末梢血好酸球数、呼気 NO）とステロイド減量効果を前向きに検討する。

## B. 研究方法

経口ステロイド治療（5–10mg 連用）にも関わらず、気道症状や好酸球増多が安定化しない、発症から 5 年経過している CEP 6 例（難治性喘息も合併）に対し、Omalizumab を通常量、1 ヶ月に 1 回を 4 回（4 ヶ月間）投与し、その効果を、末梢血好酸球数、呼気 NO、肺機能、臨床症状、経口ステロイド減量効果から検討した。

### （倫理面への配慮）

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

## C. 研究結果

図 1 に示すように、末梢血好酸球%は 1 例を除いて 1 回目投与後から顕著に減少した

( $p < 0.01$ )。ただし投与 2 ヶ月後よりも 4 月後に軽度の増多を認める症例が多かった。一方、下気道の好酸球性炎症の指標である呼気 NO は、投与前と投与開始 2 ヶ月後で比較し、減少する症例（特に前値が高値例）を認めたが、全体では有意差はなかった（図 2）。臨床症状に関しては、投与前と投与 2–4 ヶ月で ACT スコアを有意に改善した（図 3）( $p < 0.05$ )。また全ての症例で投与 1 ヶ月から患者が労作時の息切れや痰の絡みなどが良くなったと感じていた。肺機能は投与前後で有意な変化を認めなかった。また画像（レントゲン所見）は投与前から安定期（＝非陰影期）のケースが多く、評価不能であった。また 1 例でステロイド減量効果を示したが、短期間のため評価不能であった。

図 1 : Omalizumab の効果  
末梢血好酸球%への影響

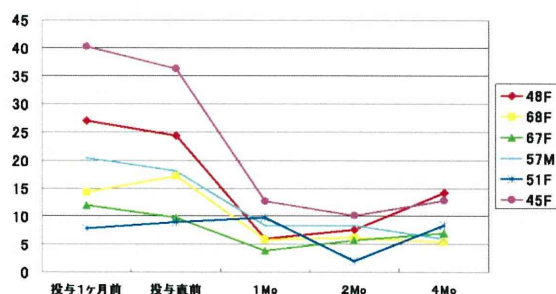


図 2 : Omalizumab の  
好酸球性炎症 (呼気 NO) への効果

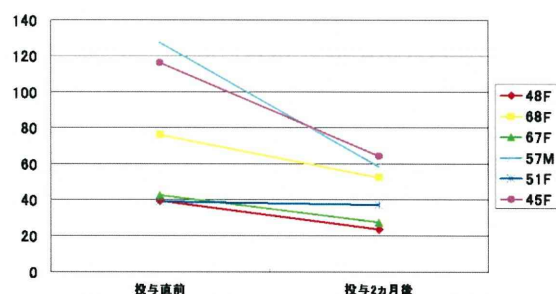
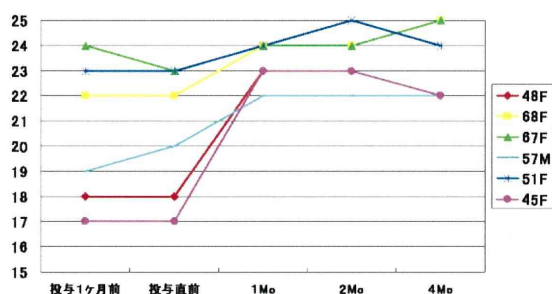


図3: Omalizumabの臨床症状 (ACTスコア) への効果



#### D. 考察

今回、初めて抗IgE療法薬であるOmalizumabが、原因不明の好酸球性肺炎の好酸球性炎症や臨床症状の改善をもたらす可能性が示された。すでにOmalizumabは重症のアレルギー性気管支喘息には有効であることが確立している。またアレルギー性気管支肺アスペルギルス症や上気道の好酸球性鼻茸副鼻腔炎にも効果がある可能性が最近報告された(2011 Allergy, JACI)。難治性CEPは、IgEを介さない好酸球性炎症を考えられているが、気道局所でのIgE産生は好酸球性副鼻腔炎同様に増加している可能性は否定できない。また一部のケースレポートではあるが、非IgE性重症喘息にも有効であった報告が近年散見され、Omalizumabの効果は、IgE抗体中和療法としての効果ではなく、マスト細胞などの安定化(IgE抗体受容体抑制による)を介している可能性もある。

今回、パイロットスタディで短期間であるが、Omalizumabが重症CEPに対して顕著な好酸球性炎症抑制効果と臨床症状の改善効果を示すことが確認できた。これによりOmalizumabが今後のCEP治療の治療選択肢になる可能性

がある。今後は、大規模な偽薬を用いた研究が必要であろう。

#### E. 結論

Omalizumabは、重症CEPに対して顕著な好酸球性炎症抑制効果と臨床症状の改善効果を示した。この結果は、OmalizumabがCEP治療の有力な治療選択肢になる可能性を示している。

今後は、大規模な偽薬を用いた研究が必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

##### 2. 学会発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

#### 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

Ⅱ-1. 研究成果の刊行に関する一覧表  
(平成 22 年度)

平成 22 年度

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
該当なし							

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. 2010	24:60(1)	★★★★★★	2011
Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M.	Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers.	J Allergy Clin Immunol. 2010	125(5)	1084-1091	2010
Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, 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.	CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation.	J Allergy Clin Immunol. 2010	125(2)	483-489.e3	2010
Kohyama T, Yamauchi Y, Takizawa H, Kamitani S, Kawasaki S, Nagase T.	Histamine stimulates human lung fibroblast migration.	Mol Cell Biochem	337	77-81	2010



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamauchi Y, Kohyama T, Takizawa H, Kamitani S, Desaki M, Takami K, Kawasaki S, Kato J, Nagase T.	Tumor necrosis factor-alpha enhances both epithelial-mesenchymal transition and cell contraction induced in A549 human alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1.	Exp Lung Res	36	12-24	2010
Narumoto O, Horiguchi K, Horiguchi S, Moriwaki Y, Takano-Ohmuro H, Shoji S, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N.	Down-regulation of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (slurp-1), an endogenous allosteric alpha7 nicotinic acetylcholine receptor modulator, in murine and human asthmatic conditions.	Biochem Biophys Res Commun	398	713-718	2010
Ihara Y, Kihara Y, Hamano F, Yanagida K, Morishita Y, Kunita A, Yamori T, Fukayama M, Aburatani H, Shimizu T, Ishii S.	The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 TDAG8 facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor.	Proc Natl Acad Sci USA	107	17309-14	2010
Sumida H, Noguchi K, Kihara Y, Abe M, Yanagida K, Hamano F, Sato S, Tamaki K, Morishita Y, Kano M R, Iwata C, Miyazono K, Sakimura K, Shimizu T, Ishii S.	LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis.	Blood	in press	in press	2010
Otomo, T., Kaminuma, O., Yamada, J., Kitamura, N., Suko, M., Kobayashi, N., and Mori, A.	Eosinophils are required for the induction of bronchial hyperresponsiveness in a Th transfer model of Balb/c background.	Int. Arch. Allergy Immunol.	152 (Suppl 1)	79-82	2010
Kitamura, F., Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Miyoshi, H., Miyatake, S., Hiroi, T., and Kaminuma, O.	Selective down-regulation of Th2 cytokines by C-terminal binding protein 2 in human T cells.	Int. Arch. Allergy Immunol.	152 (Suppl 1)	18-21	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaminuma, O., Suzuki, K., and, Mori, A.	Effect of sublingual immunotherapy on antigen-induced bronchial and nasal inflammation in mice.	Int. Arch. Allergy Immunol.	152 (Suppl 1)	75-78	2010
Katoh, S., Maeda, S., Fukuoka, H., Wada, T., Moriya, S., Mori, A., Yamaguchi, K., Senda, S., and Miyagi, T.	A crucial role of sialidase Neu1 in hyaluronan receptor function of CD44 in T helper type 2-mediated airway inflammation of murine acute asthmatic model.	Clin. Exp. Immunol.	161 (2)	233-241	2010
Seki, M., Kimura, H., Mori, A., Shimada, A., Yamada, Y., Maruyama, K., Hayashi, Y., Agematsu, K., Morio, T., Yachie, A., and Kato, M.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.	Pediatr. Int.	52	e196-e199	2010

Ⅱ-2. 研究成果の刊行に関する一覧表  
(平成 23 年度)

平成 23 年度

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
谷口正実, 谷本英則, 関谷潔史	好酸球性肺炎.	滝澤始	間質性肺炎を 究める.	メディカル レビュー社	東京	2012	印刷中 10-21
森 晶夫	難治性喘息の今日的 な定義および診断・ 治療の課題を検討 する	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	22-29
森 晶夫	アトピー型喘息と 非アトピー型喘息の 病態機序	森川昭廣、 足立満、 秋山一男、 大田健、 東田有智	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	ライフ サイエンス 出版	東京	2011	33-42

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
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
Taniguchi M, Ono E, Tsuburai T, Higashi N, Mita H, Akiyama K	Current research for exhaled breath condensate in relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease.	Proceeding of Airway Secretion Researchi.	Vol.XIII	29-40	2011