

Okumura K, Broide DH, Matsumoto K, Nakae S.

J Immunol. 2012 Oct 1;189(7):3641-52. Epub 2012 Aug 31.

PMID: 22942422

4.

Primary immunodeficiency and related diseases.

Saito H, Heike T.

Allergol Int. 2012 Jun;61(2):181-2.

PMID: 22803209

5.

Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis.

Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.

Pediatr Dermatol. 2012 Jul 2. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01808.x.

PMID: 22747965

6.

Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan.

Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.

Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Aug;12(4):297-303.

PMID:22644865

7.

Salivary Cortisol Response to Stress in

Young Children with Atopic Dermatitis.

Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.

Pediatr Dermatol. 2012 May 21. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01770.x. [Epub ahead of print]

PMID:22612522

8.

Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α -activated human coronary artery endothelial cells.

Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munechika K, Abe J. *Eur J Immunol.* 2012 Aug;42(8):2121-31. doi: 10.1002/eji.201242398.

9.

Visual analogue scale as a predictor of GINA-defined asthma control.

Ohta K, Bousquet PJ, 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. The SACRA study in Japan.

J Asthma. 2013 Mar 18. [Epub ahead of print]. PMID: 23506422.

10.

Allergy: from history to today.

Saito H.

Allergol Int. 2013 Mar;62(1):1-2.

PMID: 23565528.

11.

Role of interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy.

Nakae S, Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H.

Allergol Int. 2013 Mar;62(1):13-20. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0538.

PMID: 23439054.

12.

Mast cells and IgE: from history to today.

Saito H, Ishizaka T, Ishizaka K.

Allergol Int. 2013 Mar;62(1):3-12. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0537.

PMID: 23439053.

13.

Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium.

Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Jan;110(1):39-43. doi:

10.1016/j.anai.2012.10.017. Epub 2012 Nov 17.

PMID: 23244657.

14.

Problems to be resolved in the management of urticaria.

Hide M, Saito H.

Allergol Int. 2012 Dec;61(4):515-6.

PMID: 23320283.

15.

ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously

antigen-sensitized mice.

Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K,

Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S.

Allergol Int. 2012 Jun;61(2):265-73. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0379.

PMID: 22361513

2. 学会発表

1. 大保木啓介 2012年12月1日 大阪 日本アレルギー学会 シンポジウム 15

IL-33 とアレルギー疾患

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(審査中)

(1) 制御性 T 細胞の製造方法 (特開 2010-004853)

(2) アトピー素因判定マーカー、アレルギー性皮膚疾患素因判定マーカー及びそれらの使用方法 (特開 2010-207200)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

アレルギー疾患感受性遺伝子であるヒスタミン H1 受容体遺伝子の発現抑制作用を持つ天然物を用いる治療戦略

分担研究報告書

分担研究項目：新規 HSP90 抑制フラボノイドによるマクロファージ炎症応答抑制に関する研究

研究代表者：中山 勝文 東北大学・加齢医学研究所 生体防御学 助教

研究協力者 小笠原 康悦 東北大学・加齢医学研究所 生体防御学 教授

研究要旨：喘息等のアレルギー疾患に対する治療薬として様々な漢方薬が期待されるが、その有効性や作用機序について不明な点が多く残されている。最近、喘息の代表的アレルギー原の一つであるカビに対するアレルギーの発症メカニズムとして菌体成分の **b-glucan** による **Dectin-1** を介した炎症性応答が引き金となっていることが明らかになりつつある。そこで本研究では、研究班代表者の福井らにより新規 HSP90 抑制フラボノイドとして同定された **Maackiain (MKN)**、**Apigenin (AGN)**、および **Quercetin (QCN)** の **b-glucan** 刺激マクロファージ炎症応答に対する抑制効果について解析した。**b-1,3-glucan** の **Curdlan** で刺激したマウス骨髄マクロファージは **IL-6** および **TNF- α** といった炎症性サイトカインを産生したが、**MKN**、**AGN**、**QCN** いずれもそれら炎症性サイトカイン産生を濃度依存的に抑制した。さらにいずれのフラボノイドも **Curdlan** 刺激したマクロファージの **PKC-d** のリン酸化を抑制することが判明した。さらに **MKN**、**AGN** は **ERK** リン酸化を、**QCN** は **NF- κ B** の活性化をそれぞれ抑制した。興味深いことに、マクロファージによる **b-glucan** 粗抽出物質 **Zymosan** の貪食作用については、いずれのフラボノイドも抑制しなかった。これらの結果は、**MKN**、**AGN**、および **QCN** は、**b-glucan** 刺激によるマクロファージの炎症応答を抑制するが、貪食機能（病原体排除機能）を抑制しないことを示唆し、これら新規 HSP90 抑制フラボノイドはカビアレルギーに対する治療薬として期待できる。

A. 研究目的

本研究班代表者（福井）らは、苦参熱水抽出物の Maackain (MKN) や多くの植物に含まれる Quercetin (QCN) といったフラボノイドは熱ショックタンパク HSP90 を標的として PKC-d シグナルを抑制することを見出した (Int. Immunopharmacol., 15, 232-239, 2013 ; H23 福井班厚労科研報告書) ため、これらフラボノイドは PKC-d 活性化に関わるアレルギーを抑制することが期待できる。最近、カビアレルギーの発症メカニズムとして、菌体細胞壁成分の b-glucan がマクロファージに発現する C 型レクチン受容体の Dectin-1 を刺激して炎症性サイトカインを産生させることが報告されている (J. Immunol., 189, 3653-3660, 2012)。さらに Dectin-1 の炎症シグナルには PKC-d が関与すること (Immunity, 36, 32-42, 2012) から、本年度は、福井らによって単離・同定された新規 HSP90 阻害フラボノイドである MKN、QCN、および Apigenin (AGN) の b-glucan 刺激マクロファージ炎症応答に対する抑制効果について解析した。

B. 研究方法

C57BL/6 マウス骨髄細胞より M-CSF により分化誘導したマクロファージを b-1,3-glucan (Curdlan : 50 mg/ml) で刺激し、12 時間後の培養上清中の IL-6 および TNF-a を ELISA 法により測定した。このとき、このマクロファージを次の阻害剤で 30 分間前処理することにより抑制効果を評価した : MKN (1~300 mM)、AGN (0.3~100 mM)、QCN (0.3~100 mM)、Celastrol (CLS : 3 nM~1 mM)。また、マクロファージの PKC-d、NF-kB および

MAPK 経路の活性化については、抗リン酸化 PKC-d 抗体、I κ B-a 抗体、抗リン酸化 ERK 抗体を用いた Western blotting 法により解析した。

C. 結果

カビ細胞壁成分 b-1,3-glucan の Curdlan でマクロファージを刺激すると顕著な IL-6 および TNF-a のサイトカイン産生が認められたが、これらの産生は MKN、AGN、あるいは QCN によって濃度依存的に抑制された。Curdlan による炎症性サイトカイン産生はその受容体である Dectin-1 を介すること、さらに Dectin-1 はその細胞内領域で Syk と会合してその下流の PKC-d の活性化を介して炎症シグナルを伝えることが報告されていることから、次に我々は Curdlan 刺激 10~30 分後のマクロファージの PKC-d、NF-kB、および ERK 活性化を測定し、各フラボノイドの抑制効果を検討した。その結果、AGN および MKN は PKC-d および ERK のリン酸化を抑制し、QCN は PKC-d のリン酸化および NF-kB の活性化を抑制した。

HSP90 阻害剤として既に報告されている CLS の Curdlan によるマクロファージ炎症応答に対する抑制作用についても解析した結果、CLS も濃度依存的に Curdlan による IL-6 および TNF-a 産生を抑制し、さらに NF-kB および ERK の活性化を抑制することが判明した。

Dectin-1 は b-1,3-glucan を含む菌体粒子を貪食する機能があるため、MKN、AGN、QCN、および CLS が、その貪食作用を阻害するか否かを検討した。マクロファージは AF488 蛍光標識した Zymosan (crude b-1,3-glucan) を効率良く貪食したが、いずれのフラボノイドもその貪食作用を全く抑制しなかった。以上の結果は、これらフラボノイドは Dectin-1 の炎症性サイトカイン産生は抑制するが、貪食作用は抑制しない

ことを示唆する。

D. 考察

本研究から、新規 HSP90 抑制フラボノイドの MKN、AGN、および QCN が b-1,3-glucan 刺激マクロファージの炎症性サイトカイン産生を抑制することが明らかとなった。b-1,3-glucan はカビの細胞壁成分であり、マクロファージ受容体の Dectin-1 のリガンドである。カビは喘息のアレルゲンの一つでもあり、カビアレルギーの発症メカニズムは長い間不明であった。最近になって b-1,3-glucan の Dectin-1 刺激による炎症性サイトカイン産生が、カビアレルギーの引き金となることが報告されたため、そのシグナルを抑えることは、その治療を考える上で極めて重要である。しかしながら菌体の食食を担う Dectin-1 の細胞内シグナルを全て抑えてしまうと、病原体の排除に異常をきたし、アレルギーを増悪させてしまう危険性も考えられる。特筆すべき本研究成果は、MKN、AGN、および QCN のいずれのフラボノイドも Dectin-1 / Syk の下流に位置する PKC-d の活性化を抑制するが、食食シグナルは全く抑制しないことである。これらのことから、MKN、AGN、および QCN は病原体の排除機構には影響を与えることなく、炎症のみを選択的に抑え、カビアレルギーの新たな治療薬として期待できる。

E. 結論

新規 HSP90 抑制フラボノイドの MKN、AGN、および QCN がマクロファージによる b-glucan の食食機構を抑えることなく、その炎症性サイトカイン産生を選択的に抑

制することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama M, Kurokawa K, Nakamura K, Lee BL, Sekimizu K, Kubagawa H, Hiramatsu K, Yagita H, Okumura K, Takai T, Underhill DM, Aderem A, and Ogasawara K. Inhibitory receptor PIR-B is exploited by *Staphylococcus aureus* for virulence. *J. Immunol.* 189, 5903-5911, 2012

Kitaura K, Fujii Y, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Shimada S, Kametani Y, Shiina T, Takabayashi S, Katoh H, Ogasawara K, Kurane I, and Suzuki R. A new method for quantitative analysis of the T cell receptor V region repertoires in healthy common marmosets by microplate hybridization assay. *J. Immunol. Methods.* 384, 81-91, 2012

Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, and Tokura Y. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J. Dermatol. Sci.* 67, 37-43, 2012

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
アレルギー性疾患感受性遺伝子であるヒスタミン H1 受容体遺伝子の
発現抑制作用を持つ天然物を用いる治療戦略

分担研究報告書

分担項目；天然物による細胞分化抑制を介した治療戦略に関する研究

研究分担者：有信 洋二郎 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 助教
研究協力者：出原 賢治 佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野 教授
研究協力者：白石 裕士 佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野 助教

研究要旨：苦参はマメ科クララの根 (*Sophorae Radix*) を材料とする生薬である。最近、苦参抽出物は鼻過敏症モデルラットの鼻アレルギー症状を改善すると報告されたが、その作用メカニズムは、依然として不明な点が多い。本研究において我々は、苦参の作用メカニズムを明らかにすることを目的に、喘息モデルマウスを用い、苦参と同様の薬理作用を持つことが明らかになった *Celastrol* の抗アレルギー作用について検討した。同時に、皮膚炎に対する苦参や *Celastrol* の薬理作用を正確に評価することを目的に、*in vitro* 皮膚炎モデルの構築を試みた。*Celastrol* の投与にて喘息モデルマウスでの好酸球性炎症は著明に抑制され、喘息病態に対し *Celastrol* は有効であることが示された。また、3次元 *air-liquid interface* 共培養系を用いた *in vitro* 皮膚炎モデルの構築に成功し、苦参や *Celastrol* の薬理作用を正確に評価することが可能となった。

A. 研究目的

マメ科クララの根 (*Sophorae Radix*) を材料とする生薬である苦参は、鼻過敏症モデルラットの鼻アレルギー症状を改善することが知られている。我々は、苦参の抗アレルギー作用のメカニズムを明らかにすることを目的に、喘息モデルマウス、皮膚炎モデルマウスを用いた解析を行ってきた。昨年度までに、苦参抽出物は、好酸球分化過程での *CCR3* 発現を抑制することにより、喘息モデルマウスの肺胞洗浄液中への好酸球の浸潤を抑制することを示した。また、ダニ抽出物誘導性皮

膚炎モデルマウスの構築に成功し、苦参投与により、皮膚炎症状が改善する傾向にあることを報告した。

本年度は（1）苦参と同様の薬理作用を有することが明らかになった *Celastrol* の効果を、喘息モデルマウスにて検証すること（2）皮膚炎の改善効果を期待する薬剤の評価を正確に行うための *in vitro* 皮膚炎モデルを構築することを目的とした。

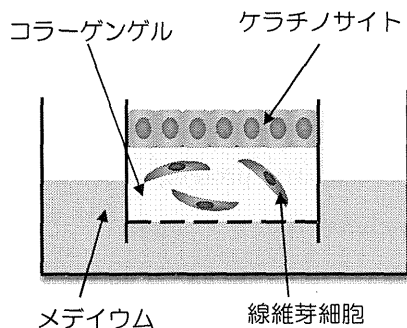
B. 研究方法

（1）喘息モデルマウス

C57BL/6 mouse を用い、OVA 50 μ g+ Alum 1mg 腹腔内投与による感作 (Day0, 8)、1% OVA aerosol 吸入による曝露 (Day16, 18, 20) により喘息誘導を行った。Day0 から Day20 までの間の隔日に、Celastrol (50 μ g/mouse) を腹腔内投与した。Day21 に、アレルギー性炎症に与える影響として、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数を評価した。また、骨髓球系細胞の血液分化に与える影響として、骨髓中の骨髓球系共通前駆細胞 (CMP)、顆粒球・単球系前駆細胞 (GMP)、好酸球前駆細胞 (EoP) の数、及び末梢血の白血球分画を評価した。

(2) in vitro 皮膚炎モデル

In vitro での評価系として、3次元 air-liquid interface 共培養系を構築した (下図参照)。



ここでは、コラーゲンゲル内に線維芽細胞を混合し、その上でケラチノサイトを培養した。この系では線維芽細胞やケラチノサイトから分泌される液性因子がコラーゲンゲルを介して作用し合えるとともに、ケラチノサイトの上側が空気に接している生理的環境に近い状態での培養が可能となった。

ケラチノサイトや線維芽細胞の細部数などを検討して、細胞の増殖・分化やサイトカイン産生について検討を行った。

C. 研究結果

(1) 喘息モデルマウス

Celastrol の腹腔内投与により、気管支肺胞洗浄液中への好酸球浸潤は著明に抑制された。一方、骨髓中の CMP, GMP, EoP 数、腹腔内肥満細胞数、末梢血の白血球分画には影響を与えなかった。

(2) in vitro 皮膚炎モデル

ケラチノサイトはマウスの新生仔から準備した。ケラチノサイトの細胞数をプレート当たり 2×10^6 個から 4×10^6 個で、線維芽細胞の細胞数をプレート当たり 6×10^4 個から 2×10^6 個で検討した結果、ケラチノサイトの細胞数は 2×10^6 個が、線維芽細胞の細胞数は 2×10^5 個が最も適切にケラチノサイトの増殖・分化を誘導させる条件であることがわかった。また、この際にケラチノサイトから TSLP, TNF, GM-CSF, IL-1 α などの炎症性サイトカインの産生を確認することができた。

D. 考察

(1) 喘息モデルマウス

Celastrol の投与にて、喘息モデルマウスでの肺の好酸球性炎症は抑制されることが示された。一方、GMP \rightarrow EoP \rightarrow 末梢血好酸球への分化は影響を受けなかった。これらは、一昨年、苦参で示した結果と全く同様であり、期待通り Celastrol は苦参と同様の薬理効果を示すと考えられた。Celastrol も、昨年苦参で示した様に、好酸球分化における CCR3 発現抑制効果を介し、好酸球炎症抑制作用を示す可能性が考えられた。

(2) in vitro 皮膚炎モデル

今回確立した3次元 air-liquid interface 共培養系は、生理的状況に近い環境で、ケラチノサイトや線維芽細胞の培養を可能とした。この系にアトピー性皮膚炎を改善すると期待される薬剤を加えて、その効果を評価することが可能となった。今後、苦参や Celastrol を含めたさまざまな薬剤の評価を行う予定である。

E. 結論

Celastrol は、喘息モデルマウスの好酸球性炎症を抑制し、苦参と同様に喘息病態に対し有効であった。また、3次元 air-liquid interface 共培養系を用いた皮膚炎の改善を目的とする化合物の評価系の構築に成功した。

F. 健康危険情報

総括研究報告所参照

G. 研究発表

(1) 論文発表

【有信 洋二郎】

Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niuro H, Horiuchi T, Akashi K. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther.* 14: R244, 2012

Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niuro H, Akashi K, Horiuchi T. The

cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α . *Inflamm Bowel Dis.* 1224-1231, 2013

【出原 賢治、白石 裕士】

Izuhara K, Shiraishi H, Ohta S., Arima K., Suzuki S. The roles of Th2-type cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis (**Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management**)*InTech*:39-50, 2012

出原賢治、有馬和彦、鈴木章一、白石裕士、太田昭一郎. インターロイキン 13(IL-13(サイトカインのすべて) 科学評論社 臨床免疫・アレルギー科第 57 巻増刊号 27 : 91-96, 2012

Izuhara K, Masuoka M., Shiraishi H, Ohta S., Suzuki S., Arima K. Periostin, an extracellular matrix protein, acts as a master switch for the onset of inflammation in atopic dermatitis (**Translational Science: from Basic to Clinical Immunology and Allergy**) *Pacini Editore Medicina*:211-214, 2012

Ohta S., Shibata R., Nakao Y., Azuma Y., Taniguchi K., Arima K., Suzuki S., Shiraishi H, Iwasaka T., Izuhara K. The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing atopic dermatitis. *Ann Clin Biochem.* 49:277-284, 2012

- Uchida M., Shiraishi H., Ohta S., Arima K., Taniguchi K., Suzuki S., Okamoto M., Ahlfeld S.K., Ohshima K., Kato S., Toda S., Sagara H., Aizawa H., Hoshino T., Conway S.J., Hayashi S., Izuhara K. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. **Am J Respir Cell Mol Biol.** 46: 677-686, 2012
- Ontsuka K., Kotobuki Y., Shiraishi H., Serada S., Ohta S., Tanemura A., Yang L., Fujimoto M., Arima K., Suzuki S., Murota H., Toda S., Kudo A., Conway S.J., Narisawa Y., Katayama I., Izuhara K., Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. **Exp Dermatol.** 21:331-336, 2012
- Ohta N., Kurakami K., Ishida A., Furukawa T., Saito F., Kakehata S., Izuhara K. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. **The Laryngoscope.** 122:572-577, 2012
- Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S., Toda S., Inagaki N., Kurihara Y., Hayashida S., Takeuchi S., Koike K., Ono J., Noshiro H., Furue M., Conway S.J., Narisawa Y., Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. **J Clin Invest.** 122:2590-2600, 2012
- Nishizawa H., Matsubara A., Nakagawa T., Ohta N., Izuhara K., Shinkawa H. The role of periostin in eosinophilic otitis media. **Acata Oto-Laryngologica.** 132: 838-844, 2012
- Shiraishi H., Masuoka M., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Taniguchi K., Aoki S., Toda S., Yoshimoto T., Inagaki N., Conway S.J., Narisawa Y., Izuhara K. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes. **Allergology Int.** 61: 563-572, 2012
- Ishida I., Ohra N., Suzuki Y., Kakehata S., Okubo K., Ikeda H., Shiraishi H., Izuhara K. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. **Allergology Int.** 61: 589-595, 2012
- Yamaguchi Y., Izuhara K., Ono J., Ohta S., Masuoka M., Ikezawa Z., Aihara M., Takahashi K. Serum periostin levels correlate with the progressive skin sclerosis in patients with systemic sclerosis. **Br J Dermatol.** 168: 717-725, 2013
- Tajiri T., Matsumoto H., Hiraumi H., Ikeda H., Morita K., Izuhara K., Ono J., Ohta S., Ito I., Oguma T., Nakaji H., Inoue H., Iwata T., Nagasaki T., Kanemitsu Y., Ito J., Niimi A., Mishima M. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients

with asthma. **Ann Allerg Asthma Im.** in press

Ohta N., Watanabe T., Ito T., Kubota T., Suzuki Y., Ishida A., Kakehata S., Aoyagi M., Matsubara A., Izuhara K. Clinical and pathological characteristics of organized hematoma. **Int J Otolaryngol.** in press

Kanemitsu Y., Matsumoto H., Izuhara K., Tohda Y., Kita H., Horiguchi T., Kuwahara K., Tomii K., Otsuka K., Fujimura M., Ohkura N., Tomita K., Yokoyama A., Ohnishi H., Nakano Y., Oguma T., Hozawa S., Nagasaki T., Ito I., Oguma T., Inoue H., Tajiri T., Iwata T., Izuhara Y., Ono J., Ohta S., Tamari M., Hirota T., Yokoyama T., Niimi A., Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. **J Allergy Clin Immunol.** in press

出原賢治、太田昭一郎、白石裕士、有馬和彦、鈴木章一。間質性肺炎の血清マーカーとしてのペリオスチン。 **検査と技術**。 40:157-160, 2012

出原賢治、有馬和彦、鈴木章一、白石裕士、太田昭一郎。気管支喘息におけるサイトカイン研究の最近の話題。 **呼吸と循環**。 60:179-187, 2012

出原賢治、有馬和彦、白石裕士、鈴木章一、太田昭一郎。ペリオスチンによる気管支喘息の病態形成機序。 **臨床免疫・アレルギー科**。

57:104-110, 2012

出原賢治。IFCC 教育委員会活動報告—我ら国境なき臨床化学者たち—。 **臨床化学**。 41:101-103, 2012

増岡美穂、出原賢治。アトピー性皮膚炎の新しい治療薬の期待。 **日本医事新報**。 4611:48-49, 2012

出原賢治、有馬和彦、鈴木章一、太田昭一郎。アレルギーに対するサイトカイン II-13。 **アレルギー・免疫**。 19:1884-1891, 2012

増岡美穂、出原賢治。アトピー性皮膚炎の原因タンパク質。 **DENTAL DIAMOND**。 38:86-90, 2013

増岡美穂、出原賢治。知っておきたい基礎用語—ペリオスチン—。 **日本小児皮膚科学会雑誌**。 32:71-73, 2013

増岡美穂、出原賢治。アトピー性皮膚炎の慢性化とペリオスチン。 **感染・炎症・免疫**。 43:10-19, 2013

太田昭一郎、谷口一登、有馬和彦、鈴木章一、白石裕士、増岡美穂、出原賢治。オーダーメイド医療を目指したアレルギー疾患における病因診断システムの確立—アトピー性皮膚炎の新規バイオマーカーの同定と血中濃度解析—。 **臨床病理**。 61:247-255, 2013

増岡美穂、出原賢治。慢性アレルギー性炎症におけるペリオスチンの役割。 **化学と生物**。

51:274-276, 2013

(2) 学会発表

【有信 洋二郎】

久本 仁美、有信 洋二郎、永尾 奈津美、
廣崎 友里、植木 尚子、上田 彰、綾野 雅
宏、大田 俊一郎、田中 淳、上田 尚靖、
古川 牧緒、井上 靖、新納 宏昭、塚本 浩、
堀内 孝彦、赤司 浩一 当科における膠原
病性肺高血圧症の治療成績 第 56 回日本リ
ウマチ学会総会・学術集会、2012、東京

續 啓史、有信 洋二郎、大田 俊一郎、植
木 尚子、Jabbazadeh Tabrizi Siamak、赤
星 光輝、新納 宏昭、塚本 浩、堀内 孝
彦、赤司 浩一 IL-33 受容体を発現する骨髄
球系前駆細胞の同定 第 62 回日本アレルギー
学会秋季学術集会、2012、東京

【出原 賢治、白石 裕士】

Izuhara K. Importance of the interaction
between immune and non-immune cells in
the pathogenesis of allergic diseases. 2012
KAAACI (The Korean Academy of Asthma,
Allergy and Clinical Immunology)
Annual International Congress (Invited
Lecture), 2012, Soul (Korea)

Izuhara K. Serum periostin levels are
correlated with decline of pulmonary
function in asthma patients. 29th
Symposium of the Collegium
Internationale Allergologicum (Workshop),
2012, Jeju (Korea)

Izuhara K. Pharmacogenetics. IFCC
C-CMBC Committee Activity in Malaysia
“MOLECULAR DIAGNOSTICS FOR
BEGINNERS”2012 (Lecture), 2012, Kuala
Lumpur (Malaysia)

Kotobuki Y., Ontsuka K., Shiraishi H.,
Serada S., Kudo A., Conway S.J.,
Katayama I., Izuhara K., Naka T. Periostin,
a matricellular protein, accelerates
wound repair by activating dermal
fibroblasts . Keystone symposia
Conferences 2012 meetings (D1)(Poster),
2012, Big Sky (USA)

Taniguchi K., Arima K., Masuoka M.,
Shiraishi H., Ohta S., Ontsuka K., Suzuki
S., Hamasaki Y., Izuhara K. The
IL-1a/periostin/IL-6 axis contributes to the
keratinocyte proliferation and
differentiation in atopic dermatitis. 29th
Symposium of the Collegium
Internationale Allergologicum (Poster),
2012, Jeju (Korea)

出原賢治. 間質性肺炎の新規バイオマーカ
ー：ペリオスチン. 第 52 回日本臨床化学会
年次学術集会 (教育講演), 2012, 盛岡

出原賢治, 宮本昭正. アレルギー疾患の診
断・治療における特異的 IgE 抗体の微量およ
び高値測定の意義—基礎的性能評価—. 第 62
回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポ
ジウム), 2012, 大阪

出原賢治. アレルギー炎症の慢性化における IL-4/IL-13-ペリオスチン経路の重要性. (第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム) , 2012, 大阪

Izuhara K. Periostin, a matricellular protein, promotes chronicity of allergic skin inflammation. 第 41 回日本免疫学会学術集会 (シンポジウム) , 2012, 神戸

赤坂圭一、関梨沙子、若山知薫、水口真理、高山賢哉、笛木直人、出原賢治、相良博典. びまん性肺疾患における血清ペリオスチン値の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター) , 2012, 東京

金光禎寛、松本久子、出原賢治、東田有智、他 20 名. 吸入ステロイド治療下喘息患者における呼吸機能低下に関与する因子の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ポスター) , 2012, 大阪

太田伸男、倉上和也、鈴木祐輔、石田晃弘、和気貴祥、出原賢治. IgG4 関連硬化性疾患におけるペリオスチンおよび TGF- β の発現. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ポスター) , 2012, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

【出原 賢治、白石 裕士】

特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 22 年度 (2010)

〈雑誌〉

研究代表者：福井裕行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, Fukui H.	Inverse agonistic activity of antihistamines and suppression of histamine H ₁ receptor gene expression.	<i>J Pharmacil Sci</i>	118 (1)	117-121	2012
Kitamura Y, Mizuguchi H, Ogishi H, Kuroda W, Hattori M, Fukui H, Takeda N.	Pre-seasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses IL-5, but not IL-33 mRNA expression in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollen.	<i>Acta Otolaryngol</i>	132 (4)	434-438	2012
Sarkar L, Bhuvaneshwar i N, Samanta SK, Islam NM, Sen T, Fukui H, Mizuguchi H, Karmakar S.	A report on anti-oedemogenic activity of Byttneria herbacea roots - possible involvement of histamine receptor (Type I).	<i>J Ethnopharmacol</i>	140 (2)	443-446	2012
Mizuguchi H, Miyagi K, Terao T, Sakamoto N, Yamawaki Y, Adachi T, Ono S, Sasaki Y, Yoshimura Y, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H.	PMA-induced dissociation of Ku86 from the promoter causes transcriptional up-regulation of histamine H ₁ receptor.	<i>Scientific Reports</i>		1-11 2:916 DOI: 10.1038/sre p00916	2012
Hattori M, Mizuguchi H, Baba Y, Ono S, Nakano T,	Quercetin inhibits transcriptional up-regulation of histamine H(1) receptor via suppressing protein kinase	<i>Int Immunopharmacol</i>	15 (2)	232-239,	2013

Zhang Q, Sasaki Y, Kobayashi M, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H.	C-δ/extracellular signal-regulated kinase/poly(ADP-ribose) polymerase-1 signaling pathway in HeLa cells.				
Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, Sasaki Y, Fukui H.	Usefulness of HeLa cells to evaluate inverse agonistic activity of antihistamines.	<i>Int Immunopharmacol</i>	15(3)	539-543	2013
Kuroda W, Kitamura Y, Mizuguchi H, Miyamoto Y, Kalubi B, Fukui H, Takeda N.	Combination of leukotriene receptor antagonist with antihistamine has an additive suppressive effect on the up-regulation of H1 receptor mRNA in the nasal mucosa of 2,4-diisocyanate-sensitized rat.	<i>J Pharmacol Sci</i>	in press		2013

分担研究者：齋藤博久

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>		doi:pii: S0091-674 9(12)01466 -2. 10.1016/j.ja ci.2012.09. 005.	2012
Tamaoki J,	Diagnosis, evaluation and	<i>Allergol Int</i>	61(3)	351-352	2012

Saito H.	monitoring of asthma.				
Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, Yamaguchi S, Suzukawa K, Nakanishi W, Oboki K, Kajiwara N, Ohno T, Ishii A, Körner H, Cua DJ, Suto H, Yoshimoto T, Iwakura Y, Yamasoba T, Ohta K, Sudo K, Saito H, Okumura K, Broide DH, Matsumoto K, Nakae S.	Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, Is crucial for murine asthma.	<i>J Immunol</i>	189 (7)	3641-3652	2012
Saito H, Heike T.	Primary immunodeficiency and related diseases.	<i>Allergol Int</i>	61(2)	181-182	2012
Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis.	<i>Pediatr Dermatol</i>		doi: 10.1111/j.15 25-1470.20 12.01808.x.	2012
Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan.	<i>Curr Allergy Asthma Rep</i>	12(4)	297-303	2012
Kojima R,	Salivary Cortisol Response to	<i>Pediatr Dermatol</i>		doi:	2012

Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Stress in Young Children with Atopic Dermatitis.			10.1111/j.15 25-1470.20 12.01770.x.	
Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munehika K, Abe J.	Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α -activated human coronary artery endothelial cells.	<i>Eur J Immunol</i>	42(8)	2121-2131 doi: 10.1002/eji. 201242398.	2012
Ohta K, Bousquet PJ, 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. The SACRA study in Japan.	Visual analogue scale as a predictor of GINA-defined asthma control.	<i>J Asthma</i>			2013
Saito H.	Allergy: from history to today.	<i>Allergol Int</i>	62(1)	1-2	2013
Saito H, Ishizaka T, Ishizaka K.	Mast cells and IgE: from history to today.	<i>Allergol Int</i>	62(1)	3-12 doi: 10.2332/all ergolint.13- RAI-0537.	2013
Nakae S,	Role of interleukin-33 in	<i>Allergol Int</i>	62(1)	13-20	2013

Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H.	innate-type immune cells in allergy.			doi: 10.2332/all ergolint.13- RAI-0538.	
Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H.	Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium.	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>	110 (1)	39-43 doi: 10.1016/j.a nai.2012.10 .017. Epub 2012 Nov 17.	2013
Hide M, Saito H.	Problems to be resolved in the management of urticaria.	<i>Allergol Int</i>	61(4)	515-516	2012
Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S.	ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen- sensitized mice.	<i>Allergol Int</i>	61(2)	265-73. doi: 10.2332/alle rgolint.11-O A-0379.	2011

分担研究者：中山勝文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Nakayama M, Kurokawa K, Nakamura K, Lee BL, Sekimizu K, Kubagawa H, Hiramatsu K, Yagita H, Okumura K, Takai T,	Inhibitory receptor PIR-B is exploited by <i>Staphylococcus aureus</i> for virulence.	<i>J Immunol</i>	189	5903-5911	2012

Underhill DM, Aderem A, and Ogasawara K					
Kitaura K, Fujii Y, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Shimada S, Kametani Y, Shiina T, Takabayashi S, Katoh H, Ogasawara K, Kurane I, and Suzuki R	A new method for quantitative analysis of the T cell receptor V region repertoires in healthy common marmosets by microplate hybridization assay. 384, 81-91, 2012	<i>J Immunol Methods</i>	384	81-91	2012
Kabashima-K ubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, and Tokura Y.	A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type.	<i>J Dermatol Sci</i>	67	37-43	2012
Sugita K,	Blocking of CTLA-4 on	<i>Eur J Dermatol</i>	2	268-269	2012

Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K Tokura Y	lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy				
--	---	--	--	--	--

分担研究者：有信洋二郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niuro H, Horiuchi T, Akashi K.	Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity.	<i>Arthritis Res Ther</i>	14	R244	2012
Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niuro H, Akashi K, Horiuchi T.	The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor a.	Inflamm Bowel Dis		1224-1231	2013
Izuhara K, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Suzuki S.	The roles of Th2-type cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis (Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management)	InTech		39-50	2012
出原賢治、有馬和彦、鈴木章	インターロイキン 13 (サイトカインのすべて)	臨床免疫・アレルギー科	57	91-96	2012