

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→EoP→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、苦参抽出液と同様に、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。

ダニ抽出物誘導性皮膚炎モデルマウスにおいて、今回の条件では、苦参投与による有意差を持った効果は見られなかったが改善傾向は認められた。今後、苦参の投与量や投与方法の変更により、現状より大きな抗アレルギー効果を発揮するかについての検討が必要である。そこで、*in vitro* 皮膚炎モデルについて、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。苦参抽出液や celastrol を含めたさまざまな薬剤の有効性に興味を持たれる。

## E. 結論

花粉症の臨床研究において、鼻過敏症症状スコアと H1R mRNA レベルの相関性が証明された。H1R の反復刺激により H1R 発現量が増加し、H1R 遺伝子は疾患感受性遺伝子として、鼻過敏症症状の悪化に関与することが考えられる。

H1R 遺伝子に加えて、HDC、IL-4、及び、

IL-5 の遺伝子が H1R シグナルにより調節される疾患感受性遺伝子群を形成することが示唆された。

鼻過敏症症状に関与する主要シグナルは H1R/PKC- $\delta$ ・HSP90/ERK/PARP-1/転写調節因子 (AP-1, Ets-1, Ku86/Ku70 複合体/H1R 遺伝子発現亢進に至るシグナル) であることが明らかとなった。

苦参抽出液に H1R 遺伝子発現亢進に対する抑制作用が見いだされ、主要活性成分が(-)maackiain であることが判明した。

抗アレルギー天然物由来化学物質、(-)maackiain、apigenin、及び、quercetin は HSP90 を標的分子とし、PKC $\delta$ ・HSP90 複合体を解離させ、PKC $\delta$  の Golgo 体移行、及び、PKC $\delta$  活性化の抑制を引き起こし、PKC $\delta$  シグナル下流の H1R 遺伝子発現亢進を抑制することが示唆された。

HSP90 の抑制薬の H1R 遺伝子発現亢進に対する抑制作用、及び、鼻過敏症モデルラットに対する症状改善作用が証明された。

鼻過敏症モデルラットの症状、及び、H1R mRNA レベル上昇に対して、抗ヒスタミン薬、天然物由来 PKC $\delta$  抑制薬((-)maackiain, apigenin, quercetin)、及び、HSP90 抑制薬は、類似の改善作用を示すことから、抗ヒスタミン薬の薬効は H1R 遺伝子発現亢進の抑制を介して発現することが示唆された。

(-)maackiain, apigenin、及び、quercetin は新規アレルギー疾患治療薬シーズとして、HSP90 はアレルギー疾患治療薬開発の創薬ターゲットとして利用可能である。

しかし、この主要シグナルの抑制では、鼻過敏症の症状を完全に抑制することは出来ないことが明らかとなった。鼻過敏症

状に関与する主要シグナルとしての PKC $\delta$  シグナルの病理的意義の解明を踏まえて、第2の主要細胞内シグナル、第2の疾患感受性遺伝子、それに対する抗アレルギー天然物の同定、及び、その有効成分の同定に成功した。

PKC $\delta$  抑制薬と第2の細胞内シグナル抑制薬の併用により、鼻過敏症モデルラットの症状は高度に改善した。

苦参抽出物は、マウス喘息モデルにおいて、IL-4 や IgE の産生を抑制し、急性喘息の病態を軽減することが明らかになった。

苦参熱抽出物はマウスマクロファージからの炎症性サイトカイン産生を抑制し、細菌感染性炎症に抑制効果を示す可能性があることが明らかとなった。

苦参は、喘息モデルマウスの好酸球性炎症を抑制し、喘息病態においても有効であると考えられた。また、皮膚炎モデルマウスとしてのダニ抽出物誘導性皮膚炎の作成に成功し、今後、皮膚炎モデルマウスにおける苦参の効果の解析が可能となった。

(-)maackiain は苦参抽出物の作用と同様に、マウス喘息モデルにおいて、IL-4 などのアレルギー性炎症関連サイトカインや KC/CXCL1 などのケモカインの産生を抑制し、急性喘息の病態を軽減する可能性を有することが示唆された。

苦参由来生理活性物質マーキアインは LPS 刺激のマクロファージによる炎症性サイトカイン産生を抑制するが、そのメカニズムの一部として、H1R 経路の阻害によることが明らかとなった。

苦参は、分化過程における好酸球上への CCR3 発現を抑制した。また、ダニ抽出物誘導性皮膚炎の炎症も改善する可能性が示

唆された。

短時間で作成出来るマウス自然免疫型アレルギー気道炎症モデルはアレルギー関連因子である IL-33、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 や各種ケモカインの産生を伴い、最終的には獲得免疫系を駆動することから、天然物由来成分の投与時期を変えることにより、その機能評価や喘息メカニズムの研究に良いモデルとなることが示唆された。

新規 HSP90 抑制薬の (-)maackiain、apigenin、及び、quecetin がマクロファージによる  $\beta$ -glucan の貪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。

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. 研究危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

論文

1) Hishinuma S, Komazaki H, Fukui H, Shoji M.

Ubiquitin/proteasome-dependent down-regulation following clathrin-mediated internalization of

- histamine H<sub>1</sub>-receptors in Chinese hamster ovary cells. *J Neurochem* **113** (4):990-1001, 2010.
- 2) Horio S, Fujimoto K, Mizuguchi H, Fukui H. Interleukin-4 up-regulates histamine H<sub>1</sub> receptors by activation of H<sub>1</sub> receptor gene transcription. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* **381** (4):305-313, 2010.
- 3) Venkatesh P, Mukherjee PK, Mukherjee D, Bandyopadhyay A, Fukui H, Mizuguchi H. Potential of *Baliospermum montanum* against compound 48/80-induced systemic anaphylaxis. *Pharmaceut Biol* **48**(11):1213-1217, 2010.
- 4) Venkatesh P, Mukherjee PK, Kumara S, Bandyopadhyay A, Fukui H, Mizuguchi H, Islamc NA. Anti-allergic activity of standardized extract of *Albizia lebbek* with reference to catechin as a phytomarker. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **32**(2):272-276, 2010.
- 5) Mizuguchi H, Kitamura Y, Kondo Y, Kuroda W, Yoshida H, Miyamoto Y, Hattori M, Fukui H, Takeda N. Pre-seasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses nasal symptoms and expression of histamine H<sub>1</sub> receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol* **32**(10):745-748, 2010.
- 6) Dev S, Mizuguchi H, Das AK, Baba Y, Fukui H. Proteomic Microarray analysis reveals suppression of histamine signaling by *Kujin* alleviates allergic symptoms by inhibition of NF- $\kappa$ B activation through down-regulation of FAT10 mRNA expression. *Int Immunopharmacol* **11** (10):1504-1509, 2011.
- 7) Mizuguchi H, Terao T, Kitai M, Ikeda M, Yoshimura Y, Das AK, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H. Involvement of PKC $\{\delta\}$ /ERK/Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) signaling pathway in histamine-induced up-regulation of histamine H<sub>1</sub> receptor gene expression in HeLa cells. *J Biol Chem* **286**(35):30542-30551, 2011.
- 8) Nurul IM, Mizuguchi H, Shahriar M, Venkatesh P, Maeyama K, Mukherjee PK, Hattori M, Choudhuri MS, Takeda N, Fukui H. *Albizia lebbek* suppresses histamine signaling by the inhibition of histamine H<sub>1</sub> receptor and histidine decarboxylase gene transcriptions. *Int Immunopharmacol* **11**(11):1766-1772, 2011.
- 9) Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, Fukui H. Inverse agonistic activity of antihistamines and suppression of histamine H<sub>1</sub> receptor gene expression. *J Pharmacol Sci* **118**(1):117-121, 2012.
- 10) 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.

*Acta Otolaryngol* **132**(4):434-438, 2012.

11) Sarkar L, Bhuvanewari 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 D). *J Ethnopharmacol* **140**(2):443-446, 2012.

12) 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<sub>1</sub> receptor. *Scientific Reports* **2**:916 | DOI: 10.1038/srep00916, 1-11, 2012.

13) Hattori M, Mizuguchi H, Baba Y, Ono S, Nakano T, Zhang Q, Sasaki Y, Kobayashi M, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H. Quercetin inhibits transcriptional up-regulation of histamine H(1) receptor via suppressing protein kinase C- $\delta$ /extracellular signal-regulated kinase/poly(ADP-ribose) polymerase-1 signaling pathway in HeLa cells. *Int Immunopharmacol* **15**(2):232-239, 2013.

14) Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, Sasaki Y, Fukui H. Usefulness of HeLa cells to evaluate inverse agonistic activity of antihistamines. *Int Immunopharmacol* **15**(3):539-543, 2013.

15) Kuroda W, Kitamura Y, Mizuguchi H, Miyamoto Y, Kalubi B, Fukui H, Takeda N. Combination of leukotoriene receptor

antagonist with antihistamine has an additive suppressive effect on the up-regulation of H<sub>1</sub> receptor mRNA in the nasal mucosa of toluene 2,4-diisocyanate-sensitized rat. *J Pharmacol Sci* **122**(1):55-58, 2013.

16) Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* **207**(12):2675-2687, 2010.

17) Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **163**(5):1127-1129, 2010.

18) Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, Morita H, Fukuda S, Sagara H, Matsumoto K, Tomita Y, Saito H, Matsuda A. beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. *Int Arch Allergy Immunol* **152**(4):353-361, 2010.

19) 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.
- 20) Ishii A, Oboki K, Nambu A, Morita H, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Sudo H, Okumura K, Saito H, Nakae S. Development of IL-17-mediated delayed-type hypersensitivity is not affected by down-regulation of IL-25 expression. *Allergol Int* **59**(4):399-408, 2010.
- 21) Itoh S, Nakae S, Axtell RC, Velotta JB, Kimura N, Kajiwara N, Iwakura Y, Saito H, Adachi H, Steinman L, Robbins RC, Fischbein MP. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine heart transplant model. *J Clin Immunol* **30**(2):235-240, 2010.
- 22) Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Ishii A, Sunnarborg SW, Okumura K, Saito H, Nakae S. Amphiregulin is not essential for ovalbumin-induced acute airway inflammation in mice. *Allergol Int* **59**(2):207-211, 2010.
- 23) Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, Saito H, Ra C, Okayama Y. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* **125**(5):1137-1145 e1136, 2010.
- 24) Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* **223**(3):695-702, 2010.
- 25) Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* **152** Suppl 1:2-8, 2010.
- 26) Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, Matsumoto K, Saito H, Tsuji K, Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res Ther* **12**(6):R206, 2010.
- 27) Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol* **184**(7):3526-3534, 2010.
- 28) Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**(43):18581-18586, 2010.

- 29) Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* **59**(2):143-160, 2010.
- 30) Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, Kaminuma O, Hashimoto N, Shimoyama Y, Saito H, Tomita Y. Overexpression of LEDGF/DFS70 induces IL-6 via p38 activation in HaCaT cells, similar to that seen in the psoriatic condition. *J Invest Dermatol* **130**(12):2760-2767, 2010.
- 31) Toyoda M, Hamatani T, Okada H, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. Defining cell identity by comprehensive gene expression profiling. *Curr Med Chem* **17**(28):3245-3252, 2010.
- 32) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* **31**(3):504-511, 2010.
- 33) Uesugi H, Sonoo M, Stalberg E, Matsumoto K, Higashihara M, Murashima H, Ugawa Y, Nagashima Y, Shimizu T, Saito H, Kanazawa I. "Clustering Index method": A new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. *Clin Neurophysiol*, 2010.
- 34) Yagami A, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Morita H, Sunnarborg SW, Okumura K, Ogawa H, Saito H, Nakae S. Amphiregulin is not essential for induction of contact hypersensitivity. *Allergol Int* **59**(3):277-284, 2010.
- 27) Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol* **185**(10):5743-5750, 2010.
- 35) Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* **3**(2):81-88, 2011.
- 28) Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology* **132**(4):527-539, 2011.
- 36) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* **127**(3):685-688 e688, 2011.
- 37) Yamada Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Saikusa M, Homma T, Yoshihara S, Saito H. Effect of Th1/Th2 Cytokine Pretreatment on RSV-Induced Gene Expression in Airway Epithelial Cells. *Int Arch Allergy Immunol* **154**(3):185-194,

2011.

38) Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwaru N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, Okumura K, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation* **124**(11 Suppl), S187-96, 2011.

39) 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..

40) Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* **155** Suppl 1, 34-9, 2011.

41) Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* **155** Suppl 1,

27-33, 2011.

42) Arae K, Oboki K, Ohno T, Hirata M, Nakae S, Taguchi H, Saito H, Nakajima T. Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production. *Allergol Int* **60**(3), 339-44, 2011.

43) Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwaru N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One* **6**(4), e18404, 2011.

44) Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-d and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. *Circ J* **75**(6), 1455-62, 2011.

45) 大保木啓介、松本健治、斎藤博久。疾患オミックス研究。日本耳鼻咽喉科学会会報 **114**(2), 51-59, 2011.

46) 大保木啓介、松本健治、斎藤博久。多層的疾患オミックス研究。医療 **65**(3), 135-145, 2011.

47) 大保木啓介、岡田直子、小島令嗣、松本健治、斎藤博久。喘息表現型の多様性／病態・治療 — 小児。Allergy From the Nose to the Lung **9**(3), 9-14, 2011.

48) Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munechika K, Abe J. Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- $\alpha$ -activated human coronary artery endothelial cells. *Eur J*

*Immunol*, 2012.

49) Okayama Y, Kashiwakura J, Sasaki-Sakamoto T, Matsumoto K, Hashimoto N, Ohmori K, Kawakami T, Saito H, Ra C. Omalizumab inhibits acceleration of FcεRI-mediated responsiveness of immature human mast cells by immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol* **108**(3), 188-94, 2012.

50) Sawaguchi M, Tanaka S, Nakatani Y, Harada Y, Mukai K, Matsunaga Y, Ishiwata K, Oboki K, Kambayashi T, Watanabe N, Karasuyama H, Nakae S, Inoue H, Kubo M. Role of Mast Cells and Basophils in IgE Responses and in Allergic Airway Hyperresponsiveness. *J Immunol* **188**(4), 1809-18, 2012

51) 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. *Allergol Int*, 2012.

52) 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. *J Allergy Clin Immunol* doi:p11: S0091-6749(12)01466-2. 10.1016/j.jaci.2012.09.005, 2012.

53) Tamaoki J, Saito H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma. *Allergol Int* **61**(3):351-352, 2012.

10) 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. *J Immunol* **189**(7):3641-3652, 2012.

54) Saito H, Heike T. Primary immunodeficiency and related diseases. *Allergol Int* **61**(2):181-182, 2012 .

55) 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. *Pediatr Dermatol* doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01808.x, 2012.

56) 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. *Curr Allergy Asthma Rep* **12**(4):297-303, 2012.

57) Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary Cortisol Response to Stress in Young Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2012.



- 58) Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munechika K, Abe J. Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- $\alpha$ -activated human coronary artery endothelial cells. *Eur J Immunol* **42**(8):2121-2131, 2012.
- 59) Hide M, Saito H. Problems to be resolved in the management of urticaria. *Allergol Int* **61**(4):515-516, 2012.
- 60) 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. *Allergol Int* **61**(2):265-273, 2012.
- 61) 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. Visual analogue scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. *J Asthma*, 2013.
- 62) Saito H. Allergy: from history to today. *Allergol Int* **62**(1):1-2, 2013 .
- 63) Nakae S, Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H. Role of interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy. *Allergol Int* **62**(1):13-20, 2013.
- 64) Saito H, Ishizaka T, Ishizaka K. Mast cells and IgE: from history to today. *Allergol Int* **62**(1):3-12, 2013.
- 65) Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H. Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium. *Ann Allergy Asthma Immunol* **110**(1):39-43, 2013.
- 66) Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. Regulation of Inducible Nitric-oxide Synthase by the SPRY Domain- and SOCS Box-containing Proteins. *J Biol Chem* **286**(11):9009-9019, 2010.
- 67) Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* **125**(5):1154-1156, 2010.
- 68) Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **162**(1):83-90, 2010.
- 69) Champsaur M, Beilke JN, Ogasawara K, Koszinowski UH, Jonjic S, Lanier LL. Intact NKG2D-independent function of NK cells chronically stimulated with the NKG2D ligand Rae-1. *J Immunol*

185(1):157-165, 2010.

70) Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, Ogasawara K. Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 18360-18365, 2011.

71) Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H. Importin  $\alpha$ 1 protein-mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells. *J Biol Chem* **286**, 43383-43393, 2011.

72) Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ. IFN- $\gamma$  production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. *J Leukoc Biol* **90**, 777-785, 2011.

73) Matsutani T, Fujii Y, Kitaura K, Suzuki S, Tsuruta Y, Takasaki T, Ogasawara K, Nishimoto N, Kurane I, Suzuki R. Increased positive selection pressure within the complementarily determining regions of the T-cell receptor  $\beta$  gene in New World monkeys. *Am J Primatol* **73**:1082-1092, 2011.

74) Matsumoto K, Nishiya T, Maekawa S, Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. The ECS(SPSB) E3 ubiquitin ligase is the master regulator of the

lifetime of inducible nitric-oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun* **409**:46-51, 2011.

75) Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. Regulation of inducible nitric-oxide synthase by the SPRY domain- and SOCS box-containing proteins. *J Biol Chem* **286**: 9009-9019, 2011.

76) Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K, Tokura Y. Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* **22**(2):268-269, 2012.

77) 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.

78) 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.

- 79) 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.
- 80) Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K, and Tokura Y. Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* **2**:268-269, 2012.
- 81) Katsuta H, Akashi T, Katsuta R, Nagaya M, Kim D, Arinobu Y, Hara M, Bonner-Weir S, Sharma AJ, Akashi K, Weir GC. Single pancreatic beta cells co-express multiple islet hormone genes in mice. *Diabetologia* **53**:128-38, 2010.
- 82) Matsushita H, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S, Arima K, Toda S, Tanaka H, Nagai H, Kimoto M, Inokuchi A, Izuhara K. Endotoxin tolerance attenuates airway allergic inflammation in model mouse by suppression of the T-cell stimulatory effect of dendritic cells. *Int Immunol* **22**:739-747, 2010.
- 83) Suzuki K, Inokuchi A, Miyazaki J, Kuratomi Y, Izuhara K. Relationship between squamous cell antigen and the clinical severity of allergic rhinitis caused by *Dermatophagoides farinae* and Japanese cedar pollen. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **119**:22-26, 2010.
- 84) Shiraishi H, Okamoto H, Hara H, Yoshida H. Alternative cell death of Apaf1-deficient neural progenitor cells induced by withdrawal of EGF or insulin. *Biochim Biophys Acta* **1800**:405-415, 2010.
- 85) Izuhara K, Kanaji S, Nakao I, Arima K, Nakajima A, Matsushita H, Ohta S, Tanaka H, Nagai H. Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (Environmental and genetic factors in allergy and clinical immunology) *Pacini Editore Medicina* 159-162, 2010.
- 85) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niuro H, Arinobu Y, Inoue Y, To K, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Harada M, Akashi K. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology* **50**:944-952, 2011.
- 86) Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Sassa Y, Yoshida A, Yoshikawa H, Narukawa K, Obika S, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Kono T, Ishibashi T. Increased expression of Periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**(8):5670-5678, 2011.

- 87) Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* **37**(5):1119-1127, 2011.
- 88) Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangio-carcinoma. *Oncol Rep* **25**:1211-1216, 2011.
- 89) Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* **25**:1211-1216, 2011.
- 90) Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* **37**:1119-1127, 2011.
- 91) Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Arima M, Sassa Y, Yoshida A, Yoshikawa H, Narukawa K, Obika S, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Kono T, Ishibashi T. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**:5670-5678, 2011.
- 92) Taniguchi K, Yamamoto S, Aoki S, Izuhara K, Hamasaki Y. Epigen is induced during the interleukin-13-stimulated cell proliferation in murine primary airway epithelial cells. *Exp Lung Res* **37**:461-470, 2011.
- 93) 有信 洋二郎、新納 宏昭、堀内 孝彦. Aicardi-Goutieres syndrome(AGS)の遺伝子異常とその phenotype-SLE の病因にせまれるか? -リウマチ科, Vol.45 No.4, 416- 421, 2011.
- 94) 有信 洋二郎、赤司 浩一. 造血幹細胞からの骨髄球系細胞の分化. アレルギー, Vol.60 No.7, 817- 822, 2011.
- 95) 増岡美穂、出原賢治. アトピー性皮膚炎「アトピー性皮膚炎のモデルマウス」. アレルギー・免疫 18, 332-339, 2011.
- 96) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niuro H, Kashiwagai Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am J Medical Sci* **343**:210-214, 2012.
- 97) Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S,

- Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T, Taniyama T, Akashi K. CIN85 is required for Cbi-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells. *Blood* **119**:2263-3372, 2012.
- 98) Nofziger C, Dossena S, Suzuki S, Izuhara K, Paulmichl M. Pendrin function in airway epithelia. *Cell Physiol Biochem* **28**:571-578, 2011.
- 99) 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.
- 100) Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, Okamoto M, Ahlfeld SK, Ohshima K, Kato S, Toda S, Sagara H, Aizawa H, Hoshino T, Conway SJ, 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.
- 101) 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 SJ, 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.
- 102) 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.
- 103) Nishizawa H, Matsubara A, Nakagawa T, Ohta N, Izuhara K, Shinkawa H. The role of periostin in eosinophilic otitis media. *Acata Oto-Laryngologica* **132**(8):838-44, 2012.
- 104) 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 SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin, a downstream molecule of Th2 cytokines, leads to chronicity of allergic inflammation. *J Clin Invest* **122**(7):2590-2600, 2012.
- 105) Shiraishi H, Masuoka M, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Taniguchi K, Aoki S, Toda S, Yoshimoto T, Inagaki N, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes. *Allergology Int* **61**(4):563-572, 2012.
- 106) 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.
- 107) Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H,

- Ayano M, Tanaka A, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niino H, Akashi K, Horiuchi T. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Inflamm Bowel Dis* 1224-1231, 2013.
- 108) 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.
- 109) 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.
- 110) 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.
- 111) Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, Okamoto M, Ahlfeld SK, Ohshima K, Kato S, Toda S, Sagara H, Aizawa H, Hoshino T, Conway SJ, 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.
- 112) Ohtsuka 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 SJ, 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.
- 113) 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.
- 114) 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 SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 122:2590-2600, 2012.
- 115) 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.
- 116) Shiraishi H, Masuoka M, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Taniguchi K, Aoki S, Toda S, Yoshimoto T, Inagaki N, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes. *Allergology Int*

61:563-572, 2012.

117) 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.

118) 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.

119) 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.

120) 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.

121) 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.

122) 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.

123) 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.

124) 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 IL-13. *アレルギー・免疫*. 19:1884-1891, 2012.

125) 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.

126) 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* **110**(5):387-388, 2013.

127) 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* 2013:539642. doi: 10.1155/2013/539642, 2013.

128) 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* **132**(2):305-312, 2013.

129) 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.

130) 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.

131) 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.

132) 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.

133) 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.

#### 書籍

1) 水口博之、福井裕行. 小青竜湯によるアレルギー性鼻炎モデルラットの症状抑制とヒスタミンシグナル遺伝子発現抑制作用. 漢方と最新治療 19(2), 151-157, 2010.

2) 福井裕行. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遺伝子発現機構の病理学的意義. 日本薬理学雑誌 135(4), 153-157, 2010.

3) 秀道広、川内秀之、佐藤伸一、福井裕行. 抗ヒスタミン薬の多様な作用と臨床的意義, 皮膚アレルギーフロンティア 8 (3), 72 (218)-77 (223), 2010.

4) Fukui H, Mizuguchi H. Chapter 12, Histamine H<sub>1</sub> Receptor Gene Expression Mechanism as a Novel Therapeutic Target of Allergy. In, Biomedical aspects of histamine; new perspectives. Eds.,

Shahid M, Khardri N, Khan RA, Tripathi T. Springer, 2010.

5) 中山勝文: Tim ファミリー分子を介したアポトーシス細胞貪食機構 生物と化学 Vol 48, No 12, 806-808, 2010

6) 垣生園子、中山勝文: 免疫学研究者のための工具箱、Janeway's 免疫生物学 第7版 翻訳 2010年4月15日発行

7) 出原賢治、白石裕士、鈴木章一、太田昭一郎. インターロイキン 13. (関節リウマチ第2版) 日本臨床社 68: 141-144, 2010

8) 出原賢治、太田昭一郎、白石裕士、鈴木章一. アレルギー疾患の生化学的検査方法. 臨床と研究. 87: 221-225, 2010

9) 白石裕士、出原賢治. Periostin (ペリオスチン) と肺疾患. 呼吸 29: 479-484, 2010

10) 出原賢治. IL-4 と IL-13 のレセプターとの結合様式. 臨床免疫・アレルギー科 54: 613-618, 2010

11) 水口博之、北村嘉章、近藤勇人、黒田若奈、吉田陽香、宮本裕子、服部将史、武田憲昭、福井裕行. ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遺伝子発現機構のアレルギー疾患における病理学的意義. YAKUGAKU ZASSHI 131 (2), 171-178, 2011.

12) 川野光子、小笠原康悦. 金属アレルギーの免疫学 Up-to-date Visual Dermatology 2011年11月号 学研メディカル秀潤社

13) 有信洋二郎、赤司浩一. 好塩基球と肥満細胞の発達. 炎症と免疫. 18: 3-8, 2010

14) 出原賢治. 喘息基礎研究最前線 Overview (2010年における気管支喘息のすべて) Life Science Publishing. 167-175, 2011



15) 増岡美穂、出原賢治. アトピー性皮膚炎「アトピー性皮膚炎のモデルマウス」. *アレルギー・免疫* 18 : 332-339, 2011

16) Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S. Interleukin 4, interleukin 13, and interleukin 9. (Inflammation and allergy drug design) Wiley-Blackwell: 175-185, 2011.

17) 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.

## 2. 学会発表

1) 福井裕行、水口博之、黒田若奈、北村嘉章、武田憲昭. 疾患感受性遺伝子発現亢進機構研究と新規治療薬開発のためのアレルギー性鼻炎モデルラット. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会 (京都市、2010年5月)

2) 寺尾拓馬、水口博之、池田光広、藤本勝巳、福井裕行. ヒトヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遺伝子発現調節メカニズムの解明. 第117回日本薬理学会近畿部会 (徳島市、2010年7月)

3) 大岸弘敬、水口博之、北村嘉章、近藤勇人、黒田若奈、吉田陽香、宮本裕子、服部将史、武田憲昭、福井裕行. 花粉症患者鼻粘膜におけるヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体シグナルに依存したアレルギー疾患関連遺伝子の同定. 第117回日本薬理学会近畿部会 (徳島市、2010年7月)

4) 金山知代、水口博之、加藤周平、成相祐

希、柏田良樹、川添和義、根本尚夫、高石喜久、福井裕行. 和漢薬苦参からのアレルギー性疾患感受性遺伝子発現抑制成分の単離及び同定. 第117回日本薬理学会近畿部会 (徳島市、2010年7月)

5) Fukui H, Hiroyuki Mizuguchi H, Kitamura Y, Kuroda W, Takeda N. Histamine H<sub>1</sub> receptor gene as an allergic rhinitis sensitive gene. 14th International Congress of Immunology (神戸市、2010年8月)

6) 福井裕行. 抗ヒスタミン薬の鼻過敏症治療における分子薬理学. 第49回日本鼻科学会総会 (札幌市、2010年8月)

7) 金山知代、水口博之、加藤周平、成相祐希、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、福井裕行. 苦参に含まれるアレルギー疾患感受性遺伝子発現抑制物質の単離と同定. 第27回和漢医薬学会 (京都市、2010年8月)

8) 金山知代、水口博之、加藤周平、成相祐希、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、福井裕行. 苦参に含まれるアレルギー疾患感受性遺伝子発現機構を標的とする新規抗アレルギー成分の単離と同定. 第14回日本ヒスタミン学会 (川崎市、2010年10月)

9) 福井裕行、大岸弘敬、近藤勇人、黒田若奈、北村嘉章、水口博之、武田憲昭. ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体シグナルにより調節を受けるアレルギー疾患感受性遺伝子群. 第14回日本ヒスタミン学会 (川崎市、2010年11月)

10) Fukui H. Histamine H<sub>1</sub> receptor gene as an allergic disease-sensitive gene. International Conference on Folk and Herbal Medicine (Udaipur, India, 2010年11月)

- 11) 北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭. ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遺伝子発現の亢進メカニズムと花粉症初期療法の分子機構. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京都、2010 年 11 月)
- 12) 水口博之、金山知代、成相祐希、加藤周平、柏田良樹、根本尚夫、川添和義、高石喜久、福井裕行. 和漢薬苦参に見いだされたアレルギー疾患感受性遺伝子発現抑制作用を有する新規抗アレルギー化合物の同定. BMB2010、第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会、合同大会 (神戸市、2010 年 12 月)
- 13) 水口博之、福井裕行. プロテインキナーゼ C- $\delta$  を標的とする天然物由来アレルギー疾患治療薬. 第 84 回日本薬理学会年会 (横浜市、2011 年 3 月)
- 14) 水口博之、寺尾拓馬、坂本典子、吉村好之、山脇洋輔、藤本勝巳、福井裕行. Ku86 は HeLa 細胞における PMA 刺激に伴うヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体の転写亢進を抑制する. 第 84 回日本薬理学会年会 (横浜市、2011 年 3 月)
- 15) 成相祐希、水口博之、金山知代、加藤周平、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、武田憲昭、福井裕行. 苦参から見出された新規抗アレルギー成分 maackiain の単離・同定およびその性質について. 日本薬学会第 131 年会 (静岡市、2011 年 3 月)
- 16) Saito H. Invited Lecture: Role of environment and immunity in the development of childhood allergic diseases. WPAO (West Pacific Allergy Organization) Jinan Forum 2011: Better Environment for Atopic Dermatitis. Jinan, Korea. Jan. 28-29, 2011.
- 17) Nakayama M, Aderem A, Kawano M, Okumura K, Takai T, Ogasawara K: *Staphylococcus aureus* binds to paired Ig-like receptor-B to suppress the innate immune responses. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan. Aug 22-27, 2010.
- 18) Kawano M, Nakayama M, Ogasawara K: Specific T cells increased by metal allergy. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan. Aug 22-27, 2010.
- 19) 中山勝文、奥村康、小笠原康悦: Tim-3 を介する CD8 $\alpha^+$  DC の死細胞貪食およびクロスプレゼンテーション機構 第 6 回血液学若手研究者勉強会 (麒麟塾) 東京 2010 年 6 月 5 日
- 20) 有信洋二郎. IL-25 (IL-17E) レセプターは、骨髓球系前駆細胞に発現する. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2010、神戸
- 21) Izuhara K. Pharmacogenetics. IFCC C-CMBC Committee Activity "MOLECULAR DIAGNOSTICS FOR BEGINNERS"(Lecture). 2010, Montevideo (Uruguay)
- 22) Izuhara K, Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S. Periostin, an extracellular matrix protein, acts as a master switch for the onset of inflammation in atopic dermatitis. 28<sup>th</sup> Collegium Internationale Allergologicum (Workshop). 2010, Ischia (Italy)
- 23) 有馬和彦、出原賢治、Liu Yong-Jun. TSLP とアレルギー. 第 31 回日本炎症・再生医学会 (シンポジウム). 2010、東京

- 24) 出原賢治. マイクロアレイによる IL-13 誘導遺伝子の同定とその機能解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム). 2010、東京
- 25) Hoshino T, Okamoto M, Kitasato Y, Ohta S, Uchida M, Kato S, Kawayama T, Izuhara K, Aizawa H. Enhanced expression of periostin in lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis. 2010 American Thoracic Society International Conference. 2010, USA
- 26) Nakamura Y, Akiyama M, Nagashima H, Sasaki N, Nitani H, Kanno H, Sawai T, Hirota T, Tamari M, Izuhara K, Yamauchi K, Inoue H. **Effects of intervention with high-dose inhaled corticosteroids on airway remodelling in diagnosed genetic variants of IL13 with asthma.** European Respiratory Society Annual Meeting 2010. 2010, Spain
- 27) Kawaguchi T, Fujimoto K, Nakashima O, Suzuki S, Shiraishi H, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Oshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, is a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. The 61<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of Liver diseases. The Liver Meeting. 2010, Boston (USA)
- 28) Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Sutoh H, Inagaki N, Furue M, Izuhara K. Periostin, an extracellular matrix protein, is a critical mediator for amplification and chronicity of inflammation in atopic dermatitis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. 2010, Kobe
- 29) 水口博之、福井裕行. PKC $\alpha$  as a target molecule of natural resources-derived anti-allergic compounds that suppress up-regulation of allergic diseases sensitive gene expression. シンポジウム「難治性疾患におけるプロテインキナーゼ C サブタイプの治療薬標的分子としての意義」、第 84 回日本薬理学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市), 2011.
- 30) 水口博之、寺尾拓馬、坂本典子、吉村好之、山脇洋輔、藤本勝巳、福井裕行. Ku86 represses PMA-induced up-regulation of histamine H<sub>1</sub> receptor gene expression in HeLa cells. 第 84 回日本薬理学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市), 2011.
- 31) 福井裕行. 抗ヒスタミン薬のアレルギー疾患感受性遺伝子発現抑制作用. ランチョンセミナー. 日本薬学会第 131 年会 (静岡県立大学、静岡県コンベンションアーツセンター「グランシップ」、ツインメッセ静岡、静岡市), 2011.
- 32) 成相祐希、水口博之、金山知代、加藤周平、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、武田憲昭、福井裕行. 苦参から見出された新規抗アレルギー成分 maackiain の単離・同定およびその性質について (Isolation and characterization of new anti-allergenic compound, maackiain from Kujin). 日本薬学会第 131 年会 (静岡県立大学、静岡県コンベンションアーツセンター「グランシップ」、ツインメッセ静岡、静岡市), 2011.
- 33) 成相祐希、水口博之、金山知代、加藤周平、永井浩章、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、武田憲昭、福井裕行. 苦参から見

- 出された新規抗アレルギー成分 **maackiain** の単離・同定およびその性質について. 第 15 回活性アミンに関するワークショップ (徳島文理大学、徳島市), 2011.
- 34) 福井裕行、金山知代、加藤周平、成相祐希、馬場祐子、水口博之、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久. 苦参由来 IL-4 遺伝子発現抑制物質. 第 28 回和漢医薬学会学術大会 (富山県民会館、富山市), 2011.
- 35) 福井裕行. 疾患感受性遺伝子と細胞内創薬ターゲット. 明治薬科大学ハイテクリサーチセンター特別講演会: 次世代のゲノム創薬を目指して (明治薬科大学清瀬キャンパス、清瀬市), 2011.
- 36) 福井裕行. 疾患感受性遺伝子の発現抑制によるアレルギー疾患治療戦略. 特別講演、第 15 回日本ヒスタミン学会 (盛岡グランドホテル、盛岡市), 2011.
- 37) 寺尾拓馬、水口博之、池田光広、北村嘉章、武田憲昭、福井裕行. トヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遺伝子発現メカニズムの解明. 第 15 回日本ヒスタミン学会 (盛岡グランドホテル、盛岡市), 2011.
- 38) 福井裕行、北村嘉章、水口博之、黒田若奈、武田憲昭. 花粉症におけるアレルギー疾患感受性遺伝子群. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール、東京都), 2011.
- 39) 水口博之、Shrabanti Dev、Asish K Das、馬場嘉信、福井裕行. 和漢薬苦参は FAT10 遺伝子発現の抑制を介してアレルギー症状を緩和する. 第 120 回日本薬理学会近畿部会 (ホテルグランピア京都、京都市), 2011.
- 40) 成相祐希、水口博之、永井浩章、金山知代、加藤周平、柏田良樹、根本尚夫、高石喜久、武田憲昭、福井裕行. 苦参由来新規抗アレルギー成分 **maackiain** の単離、合成および作用機序に関する研究. 第 50 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 (サンポートホール高松・かがわ国際会議場、高松市), 2011.
- 41) 福井裕行、水口博之. Allergic disease sensitive gene group in pollinosis. 第 40 回日本免疫学会学術集会 (幕張メッセ、千葉市), 2011.
- 42) 福井裕行. アレルギー疾患症状発現の病理機構と創薬ターゲット. 第 126 回日本薬学会中国四国支部例会 (徳島大学青藍会館、徳島市), 2012.
- 43) Hiroyuki Fukui. Suppression of allergic disease sensitive gene expression by Maackiain, a novel lead for the therapeutics of allergy. Plenary Lecture, 12th International Congress of Ethnopharmacology (Science City, Kolkata, India), 2012.
- 44) Masashi Hattori, Hiroyuki Mizuguchi, Chiyo Matsushita, Hitoshi Niino, Yuko Sagesaka, Keisuke Masuyama, Hiroyuki Fukui. Identification of anti-allergic compound from green tea that suppresses the expression of histamine H<sub>1</sub> receptor gene. 12th International Congress of Ethnopharmacology (Science City, Kolkata, India), 2012.
- 45) Sayaka Yamamoto, Hiroyuki Mizuguchi, Islam Mohammed Nurul, Masum Shahriar, Pichairajan Venkatesh, Kazutaka Maeyama, Pulok K. Mukherjee,