

201322044A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

免疫アレルギー研究分野)

重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®)

の適応拡大をめざした医師主導治験および非臨床研究

(H25-難治等(免)-一般-006)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 晶夫

平成 26 (2014)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした 医師主導治験および非臨床研究	—————	1
森 晶夫		
II. 分担研究報告		
1. 重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした 医師主導治験および非臨床研究	—————	12
森 晶夫		
2. 重症喘息を対象としたオレンシア®の適応拡大をめざした医師主導治験	—————	21
小林 信之		
3. 重症喘息を対象としたオレンシア®の適応拡大をめざした医師主導治験	—————	23
谷本 安		
4. 重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした 医師主導治験および非臨床研究	—————	26
松元 幸一郎		
5. 重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした 医師主導治験および非臨床研究	—————	36
神沼 修		
6. 治験実施計画書 (案)、諸手順書 (案)	—————	40

I. 総括研究報告

総括研究報告書

重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした
医師主導治験および非臨床研究

研究代表者 森 晶夫

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター部長

研究分担者

小林 信之（独）国立病院機構東京病院統括診療部長）

谷本 安（独）国立病院機構南岡山医療センター臨床研究部長）

松元 幸一郎（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設講師）

神沼 修（東京都医学総合研究所主任研究員）

研究協力者

神山 智（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センターリサーチレジデント）

山口 美也子（同センター研究員）

飯島 葉（同センター研究員）

大友 隆之（東京薬科大学総合医療薬学助教）

庄司 俊輔（独）国立病院機構東京病院副院長）

大島 信治（同アレルギー科医長）

田下 浩之（同呼吸器内科医長）

宗田 良（独）国立病院機構南岡山医療センター院長）

木村 五郎（同第一診療部長）

河田 典子（同呼吸器・アレルギー内科医長）

平野 淳（同内科医員）

濱田 昇（同呼吸器・アレルギー内科医員）

小野 勝一郎（同呼吸器・アレルギー内科医員）

宮原 信明（岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科講師）

中西 洋一（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設教授）

福山 聡（同助教）

中野 貴子（同助教）

田尻 友香里（同大学院生）

神尾 敬子（同大学院生）

東 みゆき（東京医科歯科大学分子免疫学講座教授）

大野 建州（同助教）

井上 博雅（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学教授）

佐伯 真弓（東京都医学総合研究所研究員）

西村 友枝（東京都医学総合研究所研究員）

研究要旨

わが国の重症喘息の大部分は非アトピー型喘息であり、高用量吸入ステロイドに加えて経口ステロイド、テオフィリン、抗ロイコトリエン薬、長時間作用型β刺激薬等多種類のコントローラーを併用してもなお十分な治療効果が得られていない。重症喘息病態を特徴付ける T 細胞レベルのステロイド抵抗性は、特に重要な課題である。森らが実施してきた厚生労働科学研究で明らかになった CTLA4-Ig のステロイド抵抗性改善効果を臨床レベルで検証する目的に、オレンシア®の重症喘息への適応拡大をめざした医師主導治験を計画した。2 年目以降のフェーズ II 試験入りをめざして、まず初年度には、日本アレルギー学会より推薦を受け申請した結果、日本医師会治験推進センター治験候補薬リストに掲載された。そこで、CRO を選定し、PMDA 戦略相談を受け、GCP 準拠書類の作成を開始した。PMDA 事前面談を経て、プロトコール、治験文書を最終調整中である。加えて、非臨床レベルのエビデンスを確立する目的に、培養細胞系 (*in vitro*) および T 細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を解析した。また、より低価格の治療法開発をめざして、低分子の costimulatory signal 阻害薬、siRNA の介入効果についても検討した。

今年度の本研究班の成果によって、1) 重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験の実施に向け、順調なタイムラインで医師主導治験に向けた環境整備、準備、書類作成が進行中である。2) 非臨床研究においては、クローン化 T 細胞移入によるステロイド抵抗性マウス実験喘息を確立し、CTLA4-Ig の効果を *in vivo* で解析できた。オレンシアを用いてステロイド抵抗性病態に介入する前臨床エビデンスが十分に得られた。3) 抗原感作が成立した後であっても、CD86 発現を抑制することによって喘息様反応が抑制されることから、ヒトの気管支喘息においても CD86-CD28 シグナルの遮断が新たな治療手段として有望であることが明らかになった。

本研究は、既存の治療薬の効果に限界のある重症・難治症例の治療法開発に向けて、大いに役立つものと期待される。

A. 研究目的

軽症ないし中等症喘息の予後、QOL は改善したものの、入手可能なすべての治療薬を併用してもなお重症な喘息患者に対する治療効果は、きわめて不十分な水準に留まっていることが、AIRJ、GOAL study 等で明らかになっている。治療抵抗性の機序を解明し、治療法を確立できれば、年間数千人の喘息死を未然に防止するとともに、患者、家族の QOL を改善し、1 割の重症患者が喘息医療支出の過半を占める医療費の削減にもつながることが期待される。我々は、平成 23 年度までの厚生労働科学研究において、ステロイド依存性喘息 100 症例を調査し、重症喘息の大部分は非アトピー型で、長年リモデリングが蓄積したタイプに加え、約半数は短期間にステロイド依存に陥る、ステロイド抵抗性を特徴とするタイプであることを明らかにした。米国の SARP study、欧州の ENFUMOSA study の 3 倍のステロイド依存性症例を登録した意義は大きい。メカニズム研究では、costimulatory シグナルによるステロイド抵抗性の誘導を見出した。そこで、本研究では、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。2 年目以降の第 II 相入りの準備として、まず初年度には、PMDA との事前相談を受け、プロトコールをファイナライズ、GCP 準拠した文書を作成した。加えて、非臨床研究としては、既に CTLA4-Ig の有効性を示した喘息モデルを活用し、免疫寛容、制御性 T 細胞 (Treg) 誘導の有無、そのタイムコースなどの観点から、効果、用量、作用機序について解析した。また、現行のタンパク製剤に替わる安価な次世代治療薬開発も視野に入れ、CD80、CD86 siRNA 気道投与によるモデル治療について検討した。

B. 方法

1) 森 (研究代表者) らは、日本アレルギー学会より推薦を受け、日本医師会治験促進センター治験候補薬リスト掲載申請手続きを進めた。次いで、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の支援機能を活用

するため、創薬ナビ申し込みを行った。PMDA 事前相談に先立って、戦略相談 (個別面談) を受けた。事前面談での、相談内容整理に向けて、治験プロトコールを研究代表者、分担者で討議し、CRO 委託先を選定し、GCP 準拠書類の作成を開始した。先進医療 B、ICH GCP 準拠の枠組みでの実施も検討し、医政局研究開発振興課に先進医療に係る事前相談を予定している。さらに、事前面談を経て、課題を整理し、プロトコール、治験文書のファイナライズを行った。

2) 森、小林、谷本、松元 (研究代表者、分担者) らは、班会議にて、対象症例、選択基準、投与量、期間、スクリーニング法、主項目、副次項目等につき討議し、プロトコール (案) を策定した。CRO 委託先を選定し、各研究者で役割分担の上 GCP 準拠文書、主な手順書の作成を開始した。

3) 非臨床研究として、森 (研究代表者) らは、既報の如く OVA 特異的 T 細胞受容体の transgenic である D011.10 マウスの脾 T 細胞から、*in vitro* での抗原刺激、limiting dilution を行って、OVA 特異的 Th clone を樹立した。Irradiated spleen cell を antigen-presenting cell とし、subcloning を行い、さらに expansion し、細胞移入実験に使用した。*in vitro* のステロイド感受性は、 4×10^4 個の Th clone を抗原提示細胞、抗原、各濃度のデキサメサゾン (DEX) とともに 96 well culture plate にて培養し、48 時間後に上清を採取、72 時間後に細胞増殖反応を計測した。 ^3H -thymidine を最後の 16 時間パルスした。*in vivo* のステロイド感受性は、Th clone 受身移入による喘息モデルを用いて解析した。 5×10^6 個の Th clone を無処置マウスに尾静脈より注入し (Day 0)、翌日 OVA を経気道的に抗原チャレンジした。48 hr 後、BUXCO にてメサコリン気道反応性を測定、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞数、分画を測定した。1, 3 mg/kg の DEX を Day 1, 2 に皮下投与した。CTLA4-Ig は、尾静脈から i. v. または抗原とともに点鼻投与した。

4) 神沼（東京都医学総合研究所）らは、Th clone 受身移入喘息モデルを活用し（Kaminuma O. et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 16:448, 1997）、Th 細胞のステロイド感受性を *in vitro*、*in vivo* で比較、検討した。5 x 10⁶個の Th clone を無処置マウスに尾静脈より注入し（Day 0）、翌日 OVA を経気道的に抗原チャレンジした。48 hr 後、BUXCO にてメサコリン気道反応性を測定、気管支肺胞洗浄（BAL）を行い、細胞数、分画を測定した。1, 3 mg/kg のデキサメサゾン（DEX）を Day 1, 2 に皮下投与した。*in vitro* のステロイド感受性は、4 x 10⁴個の Th clone を抗原提示細胞、抗原、各濃度の DEX とともに 96 well culture plate にて培養し、48 時間後に上清を採取、72 時間後に細胞増殖反応を計測した。

5) 松元（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設）らは、マウス骨髄から分化誘導した樹状細胞を活性化することによって CD86 の発現を誘導し、siRNA 前投与の効果を検討した。マウスを卵白アルブミンを模擬抗原として感作し、2 週間後に抗原を吸入曝露させて喘息様反応を惹起した。抗原曝露の過程で siRNA を経気道投与し、喘息様反応に対する効果を検討した。

（倫理面への配慮）

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・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）、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って各研究者の施設ごとに倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

C. 結果および D. 考察

1) 日本アレルギー学会より推薦を受け申請した結果、

オレンシア[®]が、日本医師会治験促進センター治験候補薬にリスト掲載された。PMDA 個別面談を実施し、医師主導治験に向けた戦略相談を受けた。その後、CRO を選定し、GCP 準拠書類の作成を開始した。さらに、PMDA 事前面談を受け、フェーズ I をスキップ可とのコメントが得られた。その他のコメントに対応すべく、製造販売元のプリストルマイヤーズスクイブ社にコンタクトをとり、対応方針につき協議したが、協力は得られなかった。治験プロトコル、治験文書のファイナライズ中である。巻末に現時点における治験実施計画書および各手順書を載せた。現段階では、5~6 月 PMDA 事前面談（再）、その後、治験実施施設 IRB 審査、9 月エントリー開始をスケジュールしている。2) 手順書のうち、医師主導治験における治験標準業務手順書、医師主導治験における治験審査委員会標準業務手順書を森が、治験薬概要書作成に関する手順書／治験機器概要書作成に関する手順書、説明文書及び同意文書作成に関する手順書、被験者の健康被害補償に関する手順書、安全性情報の取扱いに関する手順書、記録の保存に関する手順書、治験薬の管理に関する手順書／治験機器の管理に関する手順書を谷本が、効果安全性評価委員会に関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査の実施に関する手順書、総括報告書作成に関する手順書、統計解析に関する手順書、データマネジメントに関する手順書を小林が、治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書、治験調整委員会の業務に関する手順書、治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書を松元が担当した。説明文書、同意文書、その他の文書については、森が担当した。

3) *in vitro* での細胞増殖反応と、*in vivo* での BALF 好酸球浸潤のステロイド感受性が一致することから、T 細胞移入喘息モデルにおける個体レベルのステロイド感受性は、移入される Th clone の *in vitro* におけるステロイド感受性によって規定されることが明らかになった。ステロイド抵抗性クローン移入、抗原チャレンジによる、T 細胞依存性喘息モデルを DEX、CTLA4-Ig で治療することによって、ステロイド感受性が costimulatory signal 介入によって、*in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても制御可能であることが明らかになった。

4) *in vitro* のステロイド感受性解析により、6 種類の Th clone は、DEX により細胞増殖反応が抑制される steroid sensitive (SS) clone BF7, T6-2, T6-10 と抑制されない steroid resistant (SR) clone T5-1, T6-4, T6-7 とに分類された。サイトカイン産生は、SR clone のほうが IC₅₀ 値が高いものの、抑制された。SS clone を移入されたマウスでは、BALF 好酸球浸潤が DEX

投与により有意に抑制された。一方、SR cloneを移入された喘息マウスでは、1個のSR clone T5-1移入モデルにおいてのみ、好酸球浸潤が30%抑制されたものの、残りの2 cloneでは全く抑制されなかった。T細胞移入喘息モデルにおける個体レベルのステロイド感受性は、移入されるTh cloneの*in vitro*におけるステロイド感受性によって規定されることが明らかになった。

5) ステロイド抵抗性T細胞クローンを用いて、抗原刺激を与えた場合、T細胞の増殖反応はDexにより抑制されなかった。が、CTLA4-Ig (3・g/ml)が存在すると、ステロイド感受性を回復させ、Dexが再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制した。*in vitro*で培養中にCTLA4-Igを加えて、CD28シグナルを阻害することで、細胞レベルではステロイド感受性を回復させ、Dexが再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制できるようになることを示した。次いで、前述のステロイド抵抗性喘息モデルを用いて、*in vivo*の治療実験を行った。CTLA4-Ig単独、Dex単独では好酸球性炎症に対する治療効果はみられないが（ステロイド抵抗性喘息）、CTLA4-Igを投与した場合には、同量のDexでBALF好酸球数が有意に減少した。すなわち、投与されたCTLA4-Igの効果として、ステロイド抵抗性喘息がステロイド感受性喘息になったことを意味する。

6) 樹状細胞活性化によるCD86発現誘導はsiRNA処置によって抑制された。siRNA処置された樹状細胞は抗原特異的Th2細胞の活性化誘導能が減弱していることが確認された。抗原曝露の過程で経気道的に投与されたsiRNAは気道粘膜に分布する樹状細胞上のCD86発現を有意に抑制することが蛍光顕微鏡による観察で確認された。さらに、siRNA投与は抗原曝露後に生じる好酸球性気道炎症や気道過敏性亢進、および抗原特異的IgEの上昇を有意に抑制することが確認された。

ステロイド抵抗性の要因としては、米英の研究者は、T細胞を含む免疫担当細胞や平滑筋細胞等に内因性の異常を提唱しているが、ステロイド薬の効果が認められないだけの軽症例を多く解析しており、真に重症喘息のメカニズムとは言えない。我々は、これまでに実施した厚生労働科学研究の成果に基づき、T細胞を取り巻く微小環境側要因によるステロイド抵抗性のコンセプトを独自に提唱し、*in vivo*、*in vitro*両面の研究から、真に重症なアレルギー性炎症の病態・機序解明、治療法開発をめざしてきた。ステロイド抵抗性克服による医学的恩恵は単に喘息分野に留まらず、重症のアトピー性皮膚炎、花粉症など他の難治性炎症疾患分野にも大きなインパクトを与えることが期待される。

喘息診療においては、近年のガイドラインの普及、吸入ステロイドを代表とする薬物療法の進歩により、比較的軽症な症例に対しては十分な予後・QOLの向上がもたらされた一方、重症患者に対する治療効果は満足な水準に達していないことが、国内のAIRJ、海外のGOAL study等によって明らかにされている。特に、経口ステロイド薬を常時使用するステロイド依存性の重症喘息患者は、喘息死の予備軍とも位置づけられ、必ずしも近年の治療成績向上の恩恵には浴していないこと、頻回の救急受診・長期入院・社会不適応を理由とする直接・間接の医療費に占める比重の高いことが指摘されている。医療経済的には約1割の重症喘息に対する支出が喘息全体の過半を占めることが解決すべき課題である。喘息の重症化、難治化の病態・発症機序を解明し、治療・予防法を確立することができれば、年間数千人の喘息死を未然に防止するのみならず、喘息を理由に家庭や社会から疎外されている患者、患者家族のQOLを改善し、なお増大しつつある医療費の削減にもつながることが期待される。

E. 結論

今年度の本研究班の成果によって、1) 重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験の実施に向け、順調なタイムラインで医師主導試験に向けた環境整備、準備、書類作成が進行中である。2) 非臨床研究においては、クローン化 T 細胞移入によるステロイド抵抗性マウス実験喘息を確立し、CTLA4-Ig の効果を *in vivo* で解析できた。オレンシアを用いてステロイド抵抗性病態に介入する前臨床エビデンスが十分に得られた。3) 抗原感作が成立した後であっても、CD86 発現を抑制することによって喘息様反応が抑制されることから、ヒトの気管支喘息においても CD86-CD28 シグナルの遮断が新たな治療手段として有望であることが明らかになった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2013. A contraction assay system using primary cultured mouse bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):93-97.
2. Nishimura, T., Saeki, M., Kaminuma, O., Matsuoka, K., Yonekawa, H., Mori, A., and

- Hiroi, T. 2013. Existence of antigen-specific IgE is not sufficient for allergic nasal eosinophil infiltration in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):125-128.
3. Saeki, M., Nishimura, T., Kaminuma, O., Mori, A., and Hiroi, T. 2013. Oral immunotherapy for allergic diseases using transgenic rice seeds: current state and future prospects. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):164-169.
 4. Shibahara, K., Nakajima-Adachi, H., Kaminuma, O., Hiroi, T., Mori, A., and Hachimura, S. 2014. Food allergen-induced IgE response mouse model created by injection of in vitro differentiated Th2 cell culture and oral antigen intake. *Biosci Microb Food Health* (in press)
 5. Nishimura, T., Saeki, M., Motoi, Y., Kitamura, N., Mori, A., Kaminuma, O., Hiroi, T. 2014. Selective suppression of Th2 cell-mediated lung eosinophilic inflammation by anti-major facilitator super family domain containing 10 monoclonal antibody. *Allergology International.* (in press)
 6. Saeki, M., Nishimura, T., Mori, A., Kaminuma, O., Hiroi, T. 2014. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airways. *Allergology International.* (in press)
 7. 森 晶夫:重症喘息治療についての研究、アレルギー・免疫;20(7):100-109, 2013
 8. 森 晶夫:米国アレルギー・喘息・免疫学会議(AAAAI Annual Meeting 2013)、アレルギー・免疫;20(8):116-122, 2013
 9. 森 晶夫:重症喘息(成人)、アレルギーの臨床;33(12):22-27, 2013
 10. 森 晶夫:アナフィラキシー、今日の治療と看護改訂第3版(永井良三、大田健編)、南江堂、東京 p.53-55, 2013
 11. 森 晶夫:新しい免疫療法、アレルギー診療ゴールデンハンドブック(秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.73-77, 2013
 12. 森 晶夫:細胞性免疫検査、アレルギー診療ゴールデンハンドブック(秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.20-23, 2013
 13. 森 晶夫:抗IgE療法、抗サイトカイン療法など、アレルギー診療ゴールデンハンドブック(秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.86-91, 2013
 14. Iikura M, Yi S, Ichimura Y, Hori A, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K, Mizoue T, Kobayashi N. (2013) Effect of Lifestyle on Asthma Control in Japanese Patients: Importance of Periodical Exercise and Raw Vegetable Diet. *PLoS ONE* 8(7): e68290. doi:10.1371/journal.pone.0068290.
 15. Ikeda G, Miyahara N, Koga H, Fuchimoto Y, Waseda K, Kurimoto E, Taniguchi A, Tanimoto Y, Kataoka M, Tanimoto M, Kanehiro A. Effect of a Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist on Experimental Emphysema and Asthma Combined with Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 50: 18-29, 2014.
 16. Ueno-Iio T, Shibakura M, Iio K, Tanimoto Y, Kanehiro A, Tanimoto M, Kataoka M. Effect of fudosteine, a cysteine derivative, on airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma. *Life Sci* 92: 1015-23, 2013.
 17. Koga H, Miyahara N, Fuchimoto Y, Ikeda G, Waseda K, Ono K, Tanimoto Y, Kataoka M, Gelfand EW, Tanimoto M, Kanehiro A. Inhibition of neutrophil elastase attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of secondary allergen challenge: neutrophil elastase inhibition attenuates allergic airway responses. *Respir Res* 14: 8, 2013 (Jan 24).
 18. Kurimoto E, Miyahara N, Kanehiro A, Waseda K, Taniguchi A, Ikeda G, Koga H, Nishimori H, Tanimoto Y, Kataoka M, Iwakura Y, Gelfand EW, Tanimoto M. IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. *Respir Res* 14: 5, 2013 (Jan 20).
 19. Kudo K, Ichihara E, Hisamoto A, Hotta K, Miyahara N, Tanimoto Y, Akagi S, Kato K, Tanimoto M, Kiura K. A definite case of (L)-carbocysteine-induced pneumonia with CATCH22 syndrome. *Intern Med* 52: 97-100, 2013.
 20. 田村朋季, 谷本 安. 特集 II 鼻炎合併喘息 鼻炎合併成人喘息の治療. *臨床免疫・アレルギー科* 60: 525-9, 2013.
 21. 谷本 安, 宗田 良. 特集 成人気管支喘息の難治化要因とその対策 7. 精神的要因. *アレルギー・免疫* 20: 70-5, 2013. 1.
 22. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K, Nakanishi Y. 2013. Corticosteroids plus long-acting beta2 agonist prevent double-stranded RNA-induced upregulation of

- B7-H1 on airway epithelium. *Int Arch Allergy Immunol.* 160: 27-36.
23. Kan-o K, Matsumoto K, Asai-Tajiri Y, Fukuyama S, Hamano S, Seki N, Nakanishi Y, Inoue H. 2013. PI3K-delta mediates double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 in BEAS-2B airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 435: 195-201.
 24. Saeki M, Nishimura T, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airways. *Allergol Int*, in press.
 25. Nishimura T, Saeki M, Motoi Y, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Selective suppression of Th2 cell-mediated lung eosinophilic inflammation by anti-major facilitator super family domain containing 10 monoclonal antibody. *Allergol Int*, in press.
 26. Shibahara K, Nakajima-Adachi H, Kaminuma O, Hiroi T, Mori A, Hachimura S. Food allergen-induced IgE response mouse model created by injection of in vitro differentiated Th2 cell culture and oral antigen intake. *Biosci Microb Food Health*, 31:41-46, 2014.
 27. Ohtomo T, Nakao C, Sumiya M, Kaminuma O, Abe A, Mori A, Inaba N, Kato T, Yamada J. Identification of Acyl-CoA Thioesterase in Mouse Mesenteric Lymph Nodes. *Biol Pharm Bull*, 36:866-871, 2013.
 28. Kouyama S, Otomo-Abe A, Kitamura N, Kaminuma O, Mori A. A contraction assay system using primary cultured mouse bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S93-97, 2013.
 29. Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Matsuoka K, Yonekawa H, Mori A, Hiroi T. Existence of antigen-specific IgE is not sufficient for allergic nasal eosinophil infiltration in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S125-128, 2013.
 30. Saeki M, Nishimura T, Kaminuma O, Mori A, Hiroi T. Oral immunotherapy for allergic diseases using transgenic rice seeds: current state and future prospects. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S164-169, 2013.
 31. Wakasa Y, Takagi H, Hirose S, Yang L, Saeki M, Nishimura T, Kaminuma O, Hiroi T, Takaiwa F. Oral immunotherapy with transgenic rice seed containing destructed Japanese cedar pollen allergens, Cry j 1 and Cry j 2, against Japanese cedar pollinosis. *Plant Biotech J*, 11:66-76, 2013.
 32. 神沼 修、渡邊 伸昌、後藤 穰、中谷 明弘、廣井 隆親. 特集 スギ・ヒノキ花粉症 X. スギ花粉症免疫療法の治療効果に連動したバイオマーカー. *アレルギー・免疫*. 21: 94-101, 2013.
2. 学会発表
1. Mori, A., Kouyama, S., Abe, A., Yamaguchi, M., Iijima, Y., 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. 2013. T cell-induced late phase asthmatic response in mice. 2013 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2):128 (San Antonio) 2013/2/22-2/26
 2. Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., Hiroi T. 2013. Identification of signaling molecules responsible for IL-2-mediated cytokine expression in human T cells. Immunology 2013 AAI Annual Meeting (Honolulu, Hawaii) 2013/5/6
 3. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Itoh, J., Saito, N., Minami, T., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2013. Adoptive transfer of Th clones confer late-phase asthmatic response in mice. European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Final program p. 58 (Milan) 2013/6/22-26
 4. Hayashi, H., Taniguchi, M., Mitsui, C., Fukutomi, Y., Watai, K., Minami, T., Tanimoto, H., Oshikata, C., Ito, J., Sekiya, K.,

- Tsuburai, T., Tsurikisawa, N., Otomo, M., Maeda, Y., Mori, A., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2013. Aspirin-intolerance and smoking history in Japanese patients with adult asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Final program p.184 (Milan) 2013/6/22-26
5. Minami, T., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Saito, A., Yasueda, H., Nakayama, S., Tanaka, A., Mitsui, C., Hayashi, H., Tsuburai, T., Maeda, Y., Mori, A., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2013. IgE to Der p 1 and 2 as predictors of airway responses to house dust mite. European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Final program p.146 (Milan) 2013/6/22-26
 6. Minami, T., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Saito, A., Yasueda, H., Nakayama, S., Tanaka, A., Mitsui, C., Hayashi, H., Tsuburai, T., Mori, A., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2013. Clinical relevance of sensitization to profiling in Japanese patients with plant food allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Final program p.150 (Milan) 2013/6/22-26
 7. Itoh, J., Tsuburai, T., Atsuta, R., Watarai, K., Minami, T., Hayashi, H., Sekiya, K., Oshikata, C., Tsurukizawa, N., Higashi, N., Mori, A., Hasegawa, M., Taniguchi, M., Takahashi, K., Akiyama, K. 2013. Comparison of exhaled nitric oxide values measured by two offline methods or NO breath. European Respiratory Society Annual Congress 2013. Final program p.222 (Barcelona) 2013/9/7-11
 8. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Itoh, J., Hayashi, H., Minami, T., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., and Kaminuma, O. 2013. Broncho-constriction Mediated by T cells - An Adoptive Transfer Model. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy and Clinical Immunology, Allergy 68 (Suppl 98):15 (Taipei) 2013/11/14-17
 9. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Itoh, J., Hayashi, H., Minami, T., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., and Kaminuma, O. 2014. Establishment and treatment of a steroid resistant asthma model by adoptive transfer of helper T cell clones. 2014 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2):128 (San Diego) 2014/2/28-3/4
 10. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Itoh, J., Hayashi, H., Minami, T., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., and Kaminuma, O. 2014. Broncho-constriction mediated by activated T cells in humans and mice. *Airway Vista* 2014. *Respirology* 19 (Suppl. 1):18 (Seoul) 2014/3/28-29
 11. 谷口正実、福富友馬、粒来崇博、関谷潔史、谷本英則、三井千尋、森 晶夫、長谷川眞紀：重症喘息の背景因子と抗IgE療法、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会イブニングシンポジウム1「重症喘息の病態と治療戦略：抗IgE抗体療法 Update」、アレルギー 62 (3,4) :308、2013. 5. 11 (横浜)
 12. 森 晶夫：アレルギー専門医が習得すべき基礎アレルギー免疫学の知識(専門医試験も考慮して)、第7回相模原臨床アレルギーセミナー、2013. 8. 2 (横浜)
 13. 森 晶夫：喘息と全身性アレルギー疾患—講演1「喘息予防・管理ガイドライン2012について」、第13回愛知成人喘息研究会、2013. 9. 25(名古屋)
 14. 神沼 修、西村友枝、佐伯真弓、松岡邦枝、米川博通、後藤 穰、大久保公裕、森 晶夫、廣井隆親：新しい花粉症モデル：マウスにおけるT細胞依存性鼻粘膜過敏性亢進反応、第63回日本アレルギー学会秋季学術大会イブニングシンポジウム3「東京都花粉症プロジェクト」、アレルギー 62 (9.10) :1251、2013. 11. 28-30 (東京)
 15. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、三井千尋、南崇史、林 浩昭、谷本英則、伊藤 潤、押方智也子、釣木澤尚美、福富友馬、大友 守、前田裕二、粒来崇博、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(年齢階級別の検討)、第53回日本呼吸器学会学術講演会プログラム、

- 日本呼吸器学会雑誌 2 (増刊号) : 253、2013. 4. 19-21 (東京)
16. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、三井千尋、南崇史、林 浩昭、福富友馬、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、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：20歳代発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響、第53回日本呼吸器学会学術講演会プログラム、日本呼吸器学会雑誌 2 (増刊号) : 275、2013. 4. 19-21 (東京)
 17. 林 浩昭、粒来崇博、渡井健太郎、三井千尋、南崇史、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：気管支喘息初診時における自覚症状と強制オシレーション法の相関性について、第53回日本呼吸器学会学術講演会プログラム、日本呼吸器学会雑誌 2 (増刊号) : 283、2013. 4. 19-21 (東京)
 18. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、齋藤明美、安枝浩、中山 哲、田中 昭、渡井健太郎、三井千尋、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、関谷潔史、釣木澤尚美、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人喘息のダニアレルギーにおける Der p 1/2 特異的 IgE 抗体価測定の有用性、第53回日本呼吸器学会学術講演会プログラム、日本呼吸器学会雑誌 2 (増刊号) : 284、2013. 4. 19-21 (東京)
 19. 伊藤 潤、粒来崇博、渡井健太郎、林 浩昭、南崇史、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、熱田 了、高橋和久、秋山一男：呼気一酸化窒素濃度 (FENO) の機種差に関する検討- オフライン法、NO breath の比較-、第53回日本呼吸器学会学術講演会プログラム、日本呼吸器学会雑誌 2 (増刊号) : 285、2013. 4. 19-21 (東京)
 20. 伊藤 潤、粒来崇博、渡井健太郎、林 浩昭、南崇史、三井千尋、谷本英則、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、熱田 了、高橋和久、秋山一男：オフライン法と NO breath を用いた呼気一酸化窒素濃度の機種差検討、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 62 (3, 4) : 389、2013. 5. 11-12 (横浜)
 21. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、三井千尋、南崇史、林 浩昭、伊藤 潤、谷本英則、押方智也子、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：20歳代発症喘息における短期喫煙が治療効果へ及ぼす影響、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 62 (3, 4) : 394、2013. 5. 11-12 (横浜)
 22. 三井千尋、谷口正実、梶原景一、東 憲孝、小野恵美子、渡井健太郎、南 崇史、林 浩昭、福富友馬、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、関谷潔史、釣木澤尚美、粒来崇博、森 晶夫、三田晴久、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息では安定期においても末梢血の血小板が活性化している、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 62 (3, 4) : 406、2013. 5. 11-12 (横浜)
 23. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、渡井健太郎、南 崇史、谷本英則、押方智也子、伊藤潤、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：Aspirin Intolerance Asthma (AIA) と喫煙歴は関連するか、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 62 (3, 4) : 406、2013. 5. 11-12 (横浜)
 24. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、中山 哲、田中昭、渡井健太郎、三井千尋、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、関谷潔史、釣木澤尚美、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：多種果物野菜アレルギーにおける component-resolved diagnostics、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 62 (3, 4) : 423、2013. 5. 11-12 (横浜)
 25. 佐伯真弓、西村友枝、神沼 修、森 晶夫、廣井隆親：アレルギー性鼻炎における鼻粘膜過敏性亢進に対する T 細胞の関与、アレルギー・好酸球研究会 2013、抄録集 p. 22、2013. 6. 15 (東京)
 26. 西村友枝、佐伯真弓、本井祐二、北村紀子、形山和史、三好浩之、市川仁、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親：アレルギー性好酸球性炎症の発症における major facilitator super family domain containing 10 (Mfsd10) の役割、アレルギー・好酸球研究会 2013、抄録集 p. 16、2013. 6. 15 (東京)
 27. 神山 智、大友暁美、大友隆之、山口美也子、飯島 葉、森 晶夫：非アトピー型喘息のマウスモデル作成と解析、日本職業・環境アレルギー学会 2013、抄録集 p. 41、2013. 7. 5-6 (相模原)
 28. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、渡井健太郎、南 崇史、谷本英則、押方智也子、伊藤潤、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息と喫煙は関連するか、日本職業・環境アレルギー学会 2013、抄録集 p. 46、2013. 7. 5-6 (相模原)
 29. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、齋藤明美、安枝

- 浩、関谷潔史、粒来崇博、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：成人喘息のダニアレルギーにおける Der p 1/2 特異的 IgE 抗体価測定の有有用性、日本職業・環境アレルギー学会 2013、抄録集 p. 58、2013. 7. 5-6 (相模原)
30. 三井千尋、谷口正実、福富友馬、谷本英則、関谷潔史、齋藤明美、川上裕司、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：室内環境中の *A. fumigatus* による慢性過敏性肺臓炎 (Chronic hypersensitivity pneumonia; CHP) の一例、日本職業・環境アレルギー学会 2013、抄録集 p. 66、2013. 7. 5-6 (相模原)
 31. 三井千尋、谷口正実、林 浩昭、伊藤 潤、梶原景一、渡井健太郎、福原正憲、南 崇史、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、粒来崇博、三田晴久、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息診断における sCD40L、sCD62P の有用性の検討、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1295、2013. 11. 28-30 (東京)
 32. 湯澤 仁、神沼 修、後藤 穰、大久保公裕、森 晶夫、廣井隆親：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果と血中抗体価の関係、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1304、2013. 11. 28-30 (東京)
 33. 西村友枝、佐伯真弓、松岡邦枝、米川博通、森 晶夫、後藤 穰、大久保公裕、神沼 修、廣井隆親：マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける IgE-マスト細胞系および T 細胞の関与、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1315、2013. 11. 28-30 (東京)
 34. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、中山 哲、齋藤明美、安枝 浩、渡井健太郎、三井千尋、福原正憲、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、関谷潔史、粒来崇博、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：マイクロアレイによる食物由来 PR-10 への IgE 抗体価測定は PFAS 患者の食物アレルギー症状の診断に有用か、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1322、2013. 11. 28-30 (東京)
 35. 佐伯真弓、西村友枝、渡辺伸昌、森 晶夫、後藤 穰、神沼 修、廣井隆親：TGF- β 誘導性 T 細胞サブセットのアレルギー性気道炎症における役割、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1353、2013. 11. 28-30 (東京)
 36. 前田裕二、福原正憲、渡井健太郎、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、伊藤 潤、福富友馬、押方智也子、釣木澤尚美、関谷潔史、粒来崇博、大友 守、森 晶夫、長谷川眞紀、谷口正実、秋山一男：喘息発症と IgE の関係、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1359、2013. 11. 28-30 (東京)
 37. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福原正憲、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男：20 歳代発症喘息における喫煙歴(pack years)と呼吸機能・気道過敏性の量反応関係、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1367、2013. 11. 28-30 (東京)
 38. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、南 崇史、福原正憲、林 浩昭、谷本英則、押方智也子、伊藤 潤、釣木澤尚美、福富友馬、粒来崇博、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：若年成人喘息においてペット飼育が肺機能に与える影響、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1370、2013. 11. 28-30 (東京)
 39. 亀崎華子、伊藤 潤、粒来崇博、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、谷本英則、押方智也子、釣木澤尚美、関谷潔史、福富友馬、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、熱田 了、谷口正実、高橋和久、秋山一男：アナフィラキシーショックの原因がナウゼリン座薬の基剤(マクロゴール)と判明した 1 例、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1371、2013. 11. 28-30 (東京)
 40. 福原正憲、粒来崇博、釣木澤尚美、渡井健太郎、三井千尋、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、伊藤 潤、押方智也子、関谷潔史、福富友馬、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：呼気 NO およびモストグラフを用いた気道過敏性の予測、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1387、2013. 11. 28-30 (東京)
 41. 伊藤 潤、谷口正実、粒来崇博、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、谷本英則、押方智也子、釣木澤尚美、関谷潔史、福富友馬、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、熱田 了、高橋和久、秋山一男：かつて NO が高値で、かつ一応安定している患者の 5-7 年後の肺機能などの予後の検討、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9. 10) : 1388、2013. 11. 28-30 (東京)
 42. 林 浩昭、粒来崇博、渡井健太郎、三井千尋、福原正憲、南 崇史、谷本英則、福富友馬、押方智也子、伊藤 潤、関谷潔史、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：MostGraph と ACT の関連について；閉塞性障害のない症例群における検討、第 63 回日本

- アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62 (9.10) : 1403, 2013. 11. 28-30 (東京)
43. 谷本 安, 早稲田公一, 藤井詩子, 谷口暁彦, 古賀 光, 宮原信明, 木浦勝行, 岡野光博, 岡田千春, 片岡幹男, 宗田 良, 谷本光音. 成人喘息における鼻炎と副鼻腔炎の合併に関する臨床的検討 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会(東京), 2013.
 44. 谷口暁彦, 宮原信明, 金廣有彦, 早稲田公一, 栗本悦子, 藤井詩子, 谷本 安, 片岡幹男, 木浦勝行, 山本靖彦, 山本 博, 谷本光音. 気道過敏性とアレルギー性気道炎症における終末糖化産物受容体 (RAGE) の重要性 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京), 2013.
 45. 谷本 安, 能島大輔, 早稲田公一, 藤井詩子, 谷口暁彦, 栗本悦子, 古賀 光, 宮原信明, 木浦勝行, 岡野光博, 岡田千春, 片岡幹男, 宗田 良, 谷本光音. 成人喘息に合併する副鼻腔炎の臨床的検討 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 (横浜), 2013.
 46. 谷本 安, 能島大輔, 早稲田公一, 藤井詩子, 谷口暁彦, 栗本悦子, 古賀 光, 宮原信明, 木浦勝行, 岡田千春, 片岡幹男, 宗田 良, 谷本光音. 成人喘息に合併する鼻炎の臨床的検討 高齢者と非高齢者との比較 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (東京), 2013.
 47. 栗本悦子, 金廣有彦, 宮原信明, 古賀 光, 池田元洋, 早稲田公一, 谷口暁彦, 谷本 安, 片岡幹男, 谷本光音. マウス喘息モデルにおけるトレハロースの効果 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (東京), 2013.
 48. 早稲田公一, 宮原信明, 金廣有彦, 谷口暁彦, 栗本悦子, 古賀 光, 池田元洋, 能島大輔, 谷本 安, 片岡幹男, 木浦勝行, 山本 博, 谷本光音. 肺気腫進展における終末糖化産物受容体 (RAGE) 発現の重要性 第53回日本呼吸器学会学術講演会 (東京), 2013.
 49. 平出 恵利華, 足立 はるよ, 北村 紀子, 上滝隆太郎, 武山 純, 佐伯 真弓, 西村 友枝, 神沼 修, 廣井 隆親, 八村敏志. TCRトランスジェニックマウスを用いた食物アレルギーモデルにおけるTh2型皮膚炎の解析. 日本農芸化学会2014年度大会 (東京) , 2014. 3. 27-30.
 50. 新しい花粉症モデル: マウスにおけるT細胞依存性鼻粘膜過敏性亢進反応. 神沼 修, 西村 友枝, 佐伯 真弓, 松岡 邦枝, 米川 博通, 後藤 穰, 大久保 公裕, 森 晶夫, 廣井 隆親. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62:1251 (東京) 、イブニングシンポジウム“東京都花粉症プロジェクト”、2013. 11. 28.
 51. Watanabe N, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O. Antigen-specific iTreg cells augment Th17-mediated inflammatory response in a CTLA-4-dependent fashion. 第42回日本免疫学会学術集会、Proceedings of the Japanese Society for Immunology, 42:154 (幕張) 、2013. 12. 12.
 52. 中谷 明弘, 後藤 穰, 大久保 公裕, 神沼 修, 廣井 隆親. 遺伝子のコピー数と発現量の網羅的情報に基づくスギ花粉舌下免疫療法のゲノミックな背景の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62:1252 (東京) 、イブニングシンポジウム“東京都花粉症プロジェクト”、2013. 11. 28.
 53. 湯澤 仁, 神沼 修, 後藤 穰, 大久保 公裕, 森 晶夫, 廣井 隆親. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果と血中抗体価の関係. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62:1304 (東京) 、2013. 11. 30.
 54. 西村 友枝, 佐伯真弓, 松岡 邦枝, 米川 博通, 森 晶夫, 後藤 穰, 大久保 公裕, 神沼 修, 廣井 隆親. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおけるIgE-肥満細胞系およびT細胞の関与. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62:1315 (東京) 、2013. 11. 28.
 55. 佐伯 真弓, 西村 友枝, 渡辺 伸昌, 森 晶夫, 神沼 修, 廣井 隆親. TGF- β 誘導性T細胞サブセットのアレルギー性気道炎症における役割. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 62:1353 (東京) 、2013. 11. 28.
 56. Kaminuma O, Kitamura N, Nemoto S, Tatsumi H, Mori A, Hiroi T. Differential contribution of calcineurin-binding regions among NFAT family members. 第86回日本生化学会大会、Late-breaking Abstracts: 2LBA-036 (横浜) 、2013. 9. 12.
 57. Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Itoh J, Saito N, Minami T, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Maeda Y, Ohtomo M,

Hasegawa M, Akiyama K, Ohtomo T, Kaminuma O.
Adoptive transfer of Th clones confer
late-phase asthmatic response in mice.
European Academy of Allergy and Clinical
Immunology & World Allergy Organization
Congress 2013 (Milan, Italy), 2013. 6. 23.

58. 西村 友枝、佐伯 真弓、本井 祐二、北村 紀子、形山 和史、三好 浩之、市川 仁、森 晶夫、神沼 修、廣井 隆親. アレルギー性好酸球性炎症の発症におけるmajor facilitator super family domain containing 10 (Mfsd10) の役割. アレルギー・好酸球研究会2013, プログラム/抄録 p16 (東京)、2013. 6. 15.
59. 佐伯 真弓、西村 友枝、神沼 修、森 晶夫、廣井 隆親. アレルギー性鼻炎における鼻粘膜過敏性亢進に対するT細胞の関与. アレルギー・好酸球研究会2013, プログラム/抄録 p22(東京)、2013. 6. 15.
60. Kaminuma O, Kitamura N, Mori A, Hiroi T. Identification of signaling molecules responsible for IL-2-mediated cytokine expression in human T cells. Immunology 2013 AAI Annual Meeting (Honolulu, Hawaii), 2013. 5. 6. J Immunol, 190, 184. 33:P6343, 2013.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

重症喘息を対象とした CTLA4-Ig (Abatacept、オレンシア®) の適応拡大をめざした
医師主導治験および非臨床研究

研究代表者 森 晶夫 (独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター先端技術開発研究部長)

研究協力者

神山 智 (国立病院機構相模原病院臨床研究センターリサーチレジデント)

山口美也子 (同センター研究員)

飯島 葉 (同センター研究員)

大友隆之 (東京薬科大学総合医療薬学助教)

神沼 修 (東京都臨床医学総合研究所主任研究員)

研究要旨

わが国の重症喘息の大部分は非アトピー型喘息であり、高用量吸入ステロイドに加えて経口ステロイド、テオフィリン、抗ロイコトリエン薬、長時間作用型β刺激薬等多種類の治療薬を併用してもなお満足な治療効果が得られていない。重症喘息を特徴付けるT細胞レベルのステロイド抵抗性の克服は、特に重要な課題と考えられる。そこで、森らがこれまでに実施してきた厚生労働科学研究で明らかになった costimulatory signal 抑制によるステロイド抵抗性改善効果を検証する目的に、オレンシア®の重症喘息への適応拡大をめざした医師主導治験を計画した。2年目以降のフェーズ II 試験入りをめざして、まず初年度には、日本アレルギー学会より推薦を受け申請した結果、日本医師会治験推進センターの治験候補薬にリスト掲載された。CROを選定し、PMDA 戦略相談を受け、GCP 準拠書類の作成を開始した。PMDA 事前面談のコメントを踏まえ、プロトコール、治験文書の最終調整中である。加えて、非臨床レベルのエビデンスを確立する目的に、培養細胞系 (*in vitro*) およびT細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を解析した。T細胞レベルのステロイド感受性に基づくステロイド抵抗性喘息モデルをはじめ樹立するとともに、本モデルを活用し、*in vitro*のみならず *in vivo*においても、CTLA4-Igによってステロイド感受性が回復できることを証明した。

今年度の本研究班の成果によって、1) 重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験の実施に向け、順調なタイムラインで医師主導治験に向けた環境整備、準備、書類作成が進行中である。2) 非臨床研究においては、クローン化T細胞移入によるステロイド抵抗性マウス実験喘息を確立し、CTLA4-Igの効果を *in vivo*で解析できた。オレンシアを用いてステロイド抵抗性病態に介入する前臨床エビデンスが十分に得られた。本研究は、既存の治療薬の効果に限界のある重症・難治症例の治療法開発に向けて、大いに役立つものと期待される。

A. 研究目的

我々は、わが国の重症喘息の大部分が成人発症の非アトピー型喘息で、発症後短期間に重症化し、ステロイド抵抗性を特徴とすることを見出している。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、costimulatory signal (共刺激) とサイトカインによって誘導される。本研究では、これらの前臨床研究の成果を受けて、抗リウマチ薬として認可されているオレンシア®の重症喘息を対象とした適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。2年目以降のフェーズ II 試験入りをめざして、まず初年度には、GCP 準拠文書を準備する。また、非臨床レベルのエビデンスを確立する目的に、培養細胞系 (*in vitro*) およびT細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を解析する。

胞系 (*in vitro*) およびT細胞移入喘息モデル (*in vivo*) で、ステロイド抵抗性の解析・治療モデルを樹立し、CTLA4-Ig (abatacept、オレンシア®) によるステロイド感受性回復効果を解析する。

B. 方法

1) 森 (研究代表者) らは、日本アレルギー学会より推薦を受け、日本医師会治験促進センター治験候補薬リスト掲載申請手続きを進めた。次いで、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の支援機能を活用するため、創薬ナビ申し込みを行った。PMDA 事前相談に先立って、戦略相談 (個別面談) を受けた。事前

面談での、相談内容整理に向けて、治験プロトコルを研究代表者、分担者で討議し、CRO 委託先を選定し、GCP 準拠書類の作成を開始した。さらに、PMDA 事前面談を受けた。先進医療 B、ICH GCP 準拠の枠組みでの実施も検討し、医政局研究開発振興課に先進医療に係る事前相談を予定している。

2) 非臨床研究としては、既報の如く卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞受容体 transgenic マウス (DO11.10) の脾臓 T 細胞に、*in vitro*での抗原刺激、limiting dilution を行って、OVA 特異的 Th clone を樹立した。Irradiated spleen cell を antigen-presenting cell とし、subcloning を行い、さらに expansion し、細胞移入実験に使用した。*in vitro* のステロイド感受性は、 4×10^4 個の Th clone を抗原提示細胞、抗原、各濃度のデキサメサゾン (DEX) とともに 96 well culture plate にて培養し、48 時間後に上清を採取、72 時間後に細胞増殖反応を計測した。 ^3H -thymidine を最後の 16 時間パルスした。*in vivo* のステロイド感受性は、Th clone 受身移入による喘息モデルを用いて解析した。 5×10^6 個の Th clone を無処置マウスに尾静脈より注入し (Day 0)、翌日 OVA を経気道的に抗原チャレンジした。48 hr 後、BUXCO にてメサコリン気道反応性を測定、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞数、分画を測定した。1, 3 mg/kg の DEX を Day 1, 2 に皮下投与した。CTLA4-Ig は、尾静脈から i. v. 投与または抗原とともに点鼻投与した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査において、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・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)、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) 及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

C. 結果および D. 考察

1) 日本アレルギー学会より推薦を受け申請した結果、オレンシア®が、日本医師会治験促進センター治験候補薬にリスト掲載された。PMDA 個別面談を実施し、医師主導治験に向けた戦略相談を受けた。CRO を選定し、GCP 準拠書類の作成を開始した。PMDA 事前面談においてフェーズ I をスキップ可とのコメントが得られた。その他のコメントに対応すべく、製造販売元のブリistolマイヤーズスクイブ社にコンタクトを取り、対応方針につき協議したが、協力が得られる態勢には到っていない。PMDA コメントに準拠した形で、治験プロトコルおよび治験文書をファイナライズ中である。現段階では、5~6 月 PMDA 事前面談 (再)、その後、治験実施施設 IRB 審査、9 月エントリー開始をスケジュールしている。巻末に現時点における治験実施計画書および各手順書載せた。

2) *in vitro*での細胞増殖反応と、*in vivo*での BALF 好酸球浸潤のステロイド感受性が一致することから、T 細胞移入喘息モデルにおける個体レベルのステロイド感受性は、移入される Th clone の *in vitro*におけるステロイド感受性によって規定されることが明らかになった。ステロイド抵抗性クローン移入、抗原チャレンジによる、T 細胞依存性喘息モデルを DEX、CTLA4-Ig で治療することによって、ステロイド感受性が costimulatory signal 介入によって、*in vitro*、*in vivo*のいずれにおいても制御可能であることが明らかになった。

まず、96 ウェルマイクロプレートに抗原提示細胞、OVA とともに Th クローンを培養し、各濃度の dexamethasone (Dex) を添加した。72 時間培養の最後 18 時間に ^3H -thymidine をパルスし、細胞増殖を評価した (*in vitro* ステロイド感受性、図 1)。48 時間培養の上清を回収し、サンドイッチ ELISA 法によりサイトカイン濃度を測定した。*in vivo*におけるステロイド感受性解析は、T 細胞クローンを無処置 BALB/c マウスに移入し、OVA チャレンジ、Dex の皮下投与を行った後、OVA チャレンジの 48 時間後に BALF を回収し、炎症細胞数を計測した。

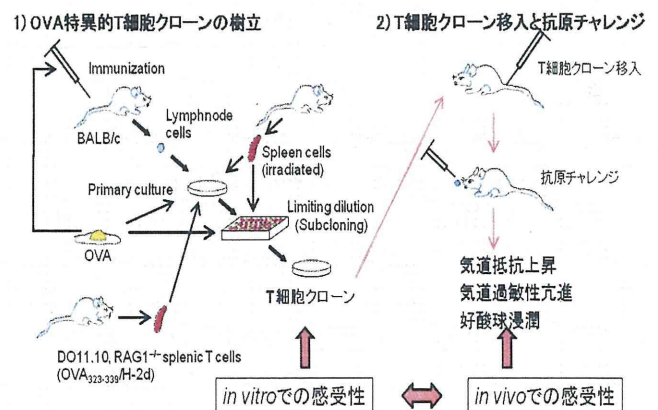


図 1. ステロイド抵抗性喘息モデル—*in vitro* と *in vivo* の T 細胞ステロイド感受性比較

T 細胞クローンの増殖応答 (*in vitro*) に対する Dex の効果については、Th クローン BF7、T6-2、T6-10 の増殖は用量依存的に抑制され(図 2a)、IC₅₀ 値はそれぞれ 27.2、34.3、2.4 nM であった(表 1)。これに対して、Th クローン T6-4、T6-7 の増殖は、用いた濃度の Dex では抑制されず、IC₅₀ 値は 1000 nM 以上となった(図 2b)。I_{max} (Dex 0 nM 時の増殖を 100%とした、増殖最大抑制率)はそれぞれ 48%、31%であった。T5-1 の増殖は Dex によりやや抑制されたものの、IC₅₀ 値は 664.5 nM、I_{max} は 67% であった(表 3)。

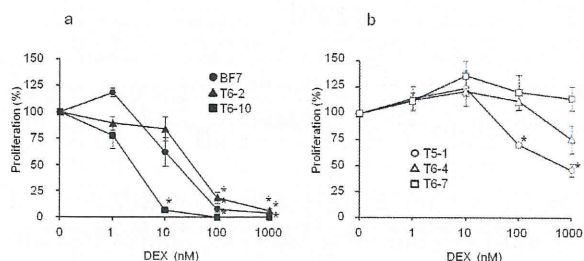


図 2. *in vitro* における T 細胞クローンの増殖 (*:p < 0.05)

表 1. T 細胞クローンの細胞増殖とサイトカイン産生に対する Dex の効果

		BF7	T6-2	T6-10	T5-1	T6-4	T6-7
Proliferative responses	IC ₅₀ (nM) ¹	27.2	32.3	2.4	664.5	>1000	>1000
	I _{max} (%) ²	92	93	100	67	48	31
IL-4 ³	x 10 ³ pg/ml	12.2	ND	ND	ND	ND	ND
	IC ₅₀ (nM)	31.9	-	-	-	-	-
	I _{max} (%)	90	-	-	-	-	-
IL-5 ³	x 10 ³ pg/ml	17.3	ND	23.2	ND	ND	ND
	IC ₅₀ (nM)	28.9	-	5.7	-	-	-
	I _{max} (%)	91	-	96	-	-	-
IL-13 ³	x 10 ³ pg/ml	48.5	3.3	7.2	0.4	0.7	ND
	IC ₅₀ (nM)	6.3	6.3	3.8	27.3	24.5	-
	I _{max} (%)	98	98	89	79	90	-
IFN-γ ³	x 10 ³ pg/ml	ND	86.2	ND	103.2	178.0	137.2
	IC ₅₀ (nM)	-	13.1	-	20.9	114.6	43.3
	I _{max} (%)	-	98	-	92	73	80

¹T 細胞クローンを 96 ウェルマイクロプレートに APC、OVA とともに 72 時間培養し、各濃度の Dex を添加した。培養最後の 18 時間に ³H-thymidine をパルスし、細胞増殖を評価した。IC₅₀ は、Dex 0 nM 時の細胞増殖を 100%とした場合の、細胞増殖が 50%となる Dex 濃度とした。

²I_{max} は、Dex 0 nM の時の細胞増殖を 100%とした細胞増殖最大抑制率とした。

³細胞培養 48 時間の上清中 IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γ濃度をサンドイッチ ELISA 法により測定した。検出限界は、IL-4:15.6 pg/ml、IL-5:31.1 pg/ml、IL-13:39.0 pg/ml、IFN-γ:31.1 pg/ml である。ND;not detectable

以上の結果により、実験に用いた 6 種類の T 細胞クローンのうち、BF7、T6-2、T6-10 の 3 クローンは、Dex により

増殖が抑制されるステロイド感受性クローン、一方、T5-1、T6-4、T6-7 の 3 クローンは、抑制されないステロイド抵抗性クローンとされた。IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γの産生は全ての T 細胞クローンで用量依存的に抑制された(表 1)。IC₅₀ 値はステロイド抵抗性クローンの方が高い傾向が見られた。

次いで、T 細胞クローン移入喘息モデルを用いて、*in vivo*でのステロイド感受性を評価した。無処置BALB/c マウスに各 T 細胞クローンを移入し、OVA チャレンジと Dex 皮下投与 (0、1、3 mg/kg) を行った。気管支肺胞洗浄 (Broncho-alveolar lavage: BAL) は OVA チャレンジの 48 時間後に行い、BAL fluid (BALF) 中のマクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球数を計測した(図 3、4)。*in vitro* 実験においてステロイド感受性クローンに分類された BF7、T6-2、T6-10 を移入した場合、BALF 中好酸球数、リンパ球数は、Dex の用量依存的に低下した。一方、ステロイド抵抗性クローンの T6-4、T6-7 を移入した場合、BALF 中好酸球数、リンパ球数は有意な低下を認めなかった。T5-1 を移入した場合、3 mg/kg の Dex 投与により BALF 中好酸球数が約 30%低下した。

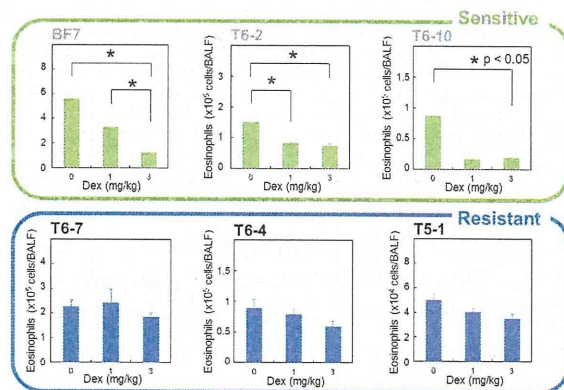


図 3. T 細胞クローン移入喘息モデル BALF 中好酸球数

T 細胞クローンを無処置 BALB/c マウスに移入し、OVA チャレンジした。各投与量の Dex を皮下投与した。チャレンジ 48 時間後に BALF を回収し、炎症細胞数を計測した。

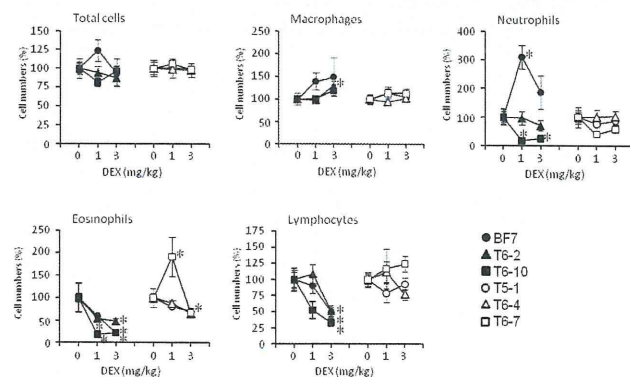


図 4. T 細胞クローン移入喘息モデル BALF 中の炎症細胞数(相対変化)

T 細胞クローンを無処置 BALB/c マウスに移入し、OVA チャレンジした。各投与量の Dex を皮下投与した。チャレ

ンジ 48 時間後に BALF を回収し、炎症細胞数を計測した。用いたマウス数は、BF7 (n=6)、T6-2 (n=7-11)、T6-10 (n=6-9)、T5-1 (n=6)、T6-4 (n=10-12)、T6-7 (n=5-13) であった。*:p < 0.05, Dex 0 mg/kg の時の細胞数と比較

以上の結果から、培養系 (*in vitro*) での Dex 効果によりステロイド感受性とステロイド抵抗性に分類された T 細胞クローンが、喘息モデル (*in vivo*) における Dex 効果においても、同じステロイド感受性とステロイド抵抗性に分類されることが明らかになった。ステロイド感受性クローンを移入したマウスの喘息はステロイド感受性であり、ステロイド抵抗性のクローンを移入したマウス喘息はステロイド抵抗性であった。すなわち、*in vitro* での T 細胞ステロイド感受性と、*in vivo* における喘息モデルのステロイド感受性とは、一対一で対応した。好酸球は、ステロイドに対して高感受性であることは良く知られているが、好酸球は、*in vivo* においてはサイトカインや様々な接着分子シグナル等の影響を受け、ステロイド感受性/抵抗性 T 細胞クローン移入マウスで、ステロイド反応性が異なるものと考えられる。

ステロイド抵抗性喘息の患者から採取された末梢血 T 細胞は、ステロイド感受性が極めて低く、Dex に対する IC₅₀ 値は 1000 nM 以上であり、ステロイド感受性の喘息患者の約 100 倍と報告されている。我々の T 細胞クローンのステロイド感受性解析では、ステロイド感受性の T 細胞クローンとステロイド抵抗性の T 細胞クローンの Dex に対する IC₅₀ 値は、20 倍から 500 倍の差となった。ステロイド感受性が大変低いという点において、本実験で用いたステロイド抵抗性クローンは、ステロイド抵抗性喘息患者の末梢血 T 細胞と類似しており、ステロイド抵抗性喘息の T 細胞の性質を反映していると言える。

次に、*in vitro* で CTLA4-Ig が CD28 シグナルを阻害することで、ステロイド感受性を回復させ、Dex が再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制できるようになることを示した。ステロイド抵抗性 T 細胞クローンを用いて、抗原刺激を与えた場合、T 細胞の増殖反応は Dex により抑制されなかった。が、CTLA4-Ig (3 μg/ml) が存在すると、ステロイド感受性を回復させ、Dex が再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制した (図 5)。

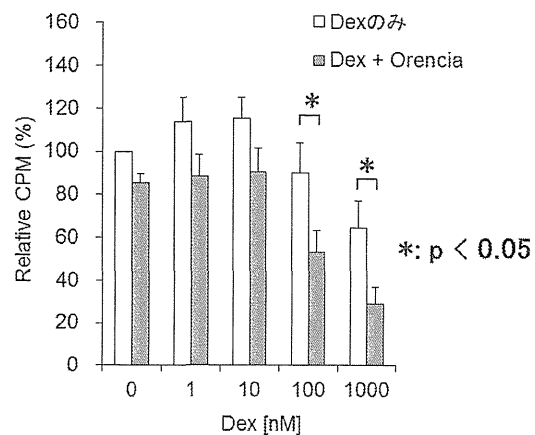
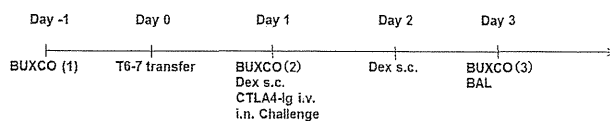


図 5. オレンシア® (アバタセプト、CTLA4-Ig) は CD28 シグナルによるステロイド抵抗性を解除する

さらに、ステロイド抵抗性喘息モデルを用いて、*in vivo* の治療実験を行った。図 6a に、実験スケジュール、図 6b に結果を示す。CTLA4-Ig 単独、Dex 単独では好酸球性炎症に対する治療効果はみられないが (ステロイド抵抗性喘息)、CTLA4-Ig を投与した場合には、同量の Dex で BALF 好酸球数が有意に減少した。すなわち、投与された CTLA4-Ig の効果として、ステロイド抵抗性喘息がステロイド感受性喘息になったことを意味する。

a) 実験スケジュール



b) BALF 好酸球数

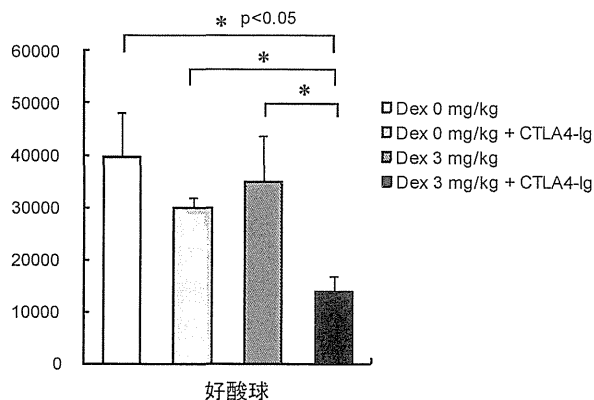


図 6. オレンシア® (アバタセプト、CTLA4-Ig) 投与によるステロイド抵抗性喘息モデル治療 (*: p < 0.05)

E. 結論

オレンシアを用いてステロイド抵抗性病態に介入する前臨床エビデンスが得られた (図 7)。

前臨床エビデンス
CTLA4-Ig(オレンシア®)によるステロイド抵抗性喘息治療効果

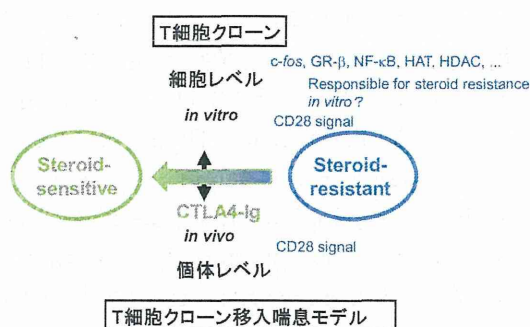


図 7. CTLA4-Ig は、ステロイド抵抗性を *in vitro*、*in vivo*において改善する

重症喘息に対する世界初の costimulatory signal をターゲットとする治療介入試験の実施に向け、順調なタイムラインで医師主導治験に向けた環境整備、準備、書類作成が進行中である。

F. 健康危惧情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. 2013. A contraction assay system using primary cultured mouse bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):93-97.
2. Nishimura, T., Saeki, M., Kaminuma, O., Matsuoka, K., Yonekawa, H., Mori, A., and Hiroi, T. 2013. Existence of antigen-specific IgE is not sufficient for allergic nasal eosinophil infiltration in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):125-128.
3. Saeki, M., Nishimura, T., Kaminuma, O., Mori, A., and Hiroi, T. 2013. Oral immunotherapy for allergic diseases using transgenic rice seeds: current state and future prospects. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):164-169.
4. Shibahara, K., Nakajima-Adachi, H., Kaminuma, O., Hiroi, T., Mori, A., and Hachimura, S. 2013. Food allergen-induced IgE response mouse model created by injection of *in vitro* differentiated Th2 cell culture and oral antigen intake. *Biosci Microb Food Health* (in press)
5. Nishimura, T., Saeki, M., Motoi, Y., Kitamura, N., Mori, A., Kaminuma, O., Hiroi, T. 2014.

Selective suppression of Th2 cell-mediated lung eosinophilic inflammation by anti-major facilitator super family domain containing 10 monoclonal antibody. *Allergy International.* (in press)

6. Saeki, M., Nishimura, T., Mori, A., Kaminuma, O., Hiroi, T. 2014. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airways. *Allergy International.* (in press)
 7. 森 晶夫: 重症喘息治療についての研究、アレルギー・免疫;20(7):100-109, 2013
 8. 森 晶夫: 米国アレルギー・喘息・免疫学会議 (AAAAI Annual Meeting 2013)、アレルギー・免疫;20(8):116-122, 2013
 9. 森 晶夫: 重症喘息 (成人)、アレルギーの臨床;33(12):22-27, 2013
 10. 森 晶夫: アナフィラキシー、今日の治療と看護改訂第3版 (永井良三、大田健編)、南江堂、東京 p.53-55, 2013
 11. 森 晶夫: 新しい免疫療法、アレルギー診療ゴールドデンハンドブック (秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.73-77, 2013
 12. 森 晶夫: 細胞性免疫検査、アレルギー診療ゴールドデンハンドブック (秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.20-23, 2013
 13. 森 晶夫: 抗IgE療法、抗サイトカイン療法など、アレルギー診療ゴールドデンハンドブック (秋山一男監修、前田裕二、谷口正実編)、南江堂、東京 p.86-91, 2013
2. 学会発表
1. Mori, A., Kouyama, S., Abe, A., Yamaguchi, M., Iijima, Y., 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. 2013. T cell-induced late phase asthmatic response in mice. 2013 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2):128 (San Antonio) 2013/2/22-2/26
 2. Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., Hiroi T. 2013. Identification of signaling molecules responsible for IL-2-mediated cytokine expression in human T cells. Immunology 2013 AAI Annual Meeting (Honolulu, Hawaii) 2013/5/6
 3. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima,