

201414016A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業

免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))

**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 26 年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 森 晶夫

平成 27 (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<br>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<br>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                                    | ————— | 19 |
| 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                                    | ————— | 22 |
| 谷本 安   |       |    |
| 4. 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                                    | ————— | 25 |
| 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<br>医師主導治験および非臨床研究 | ————— | 28 |
| 神沼 修   |       |    |
| III. 治験実施計画書   | ————— | 32 |
| 治験薬概要書   |       |    |
| 諸手順書等  |       |    |

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業  
（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））

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）  
内田 英二（昭和大学教授、研究推進室室長） 逸見 治（昭和大学研究推進室講師）  
川村 芳江（エイツーヘルスケア株式会社臨床開発本部臨床研究アドバイザー）  
北川 雅一（同薬事安全性管理部長、メディカルライティンググループ長）  
津村 健一郎（同メディカルライティングアドバイザー） 石井 佳澄（同臨床開発第一本部モニター）  
鶴岡 優希（同臨床開発第一本部モニター） 小泉るりこ（同臨床開発第一本部モニター）  
児玉 朋子（同臨床開発第一本部モニター）  
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（同アレルギー科医長）  
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（同消化器内科医長）  
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） 榎津 愛実（同医員）  
関 七重（同大学院生） 藤内 研（同大学院生）  
田村 健太郎（同大学院生）  
佐伯 真弓（東京都医学総合研究所研究員） 西村 友枝（同研究所研究員）  
北村 紀子（同研究所研究員） 廣井 隆親（同研究所副参事研究員）

研究要旨

ガイドラインの普及と治療薬の進歩により、喘息全般の治療水準は向上したが、重症の喘息症例では、

入手可能な治療薬をすべて使用してもなお不十分な治療効果、極めて不十分な QOL に悩まされている。治療抵抗性を特徴とする重症喘息機序の解明と新規治療法の開発は喘息研究分野に残された最大の課題である。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。まず初年度には、日本アレルギー学会より推薦を受け、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。CROを選定し、GCP準拠書類の作成を開始し、PMDA戦略相談の手続きを開始した。引き続き26年度には、PMDA事前面談を4月に実施、その後、数回の書面審査、照会を経て、8月に対面助言を終了し、治験プロトコール、治験関連文書を固定した。同月、全体ミーティングを開催し、治験実施に際した実際的な課題を討議した上で、治験実施4施設で治験実施申請を行い、IRB審査を受けた。10月に、(独) 国立病院機構南岡山医療センターから、11月に、(独) 国立病院機構相模原病院、東京病院から、27年1月に九州大学から承認が得られた。12月には、厚生労働大臣への治験計画届けを提出した。27年2月に治験実施施設全体のキックオフミーティングを開催し、以降、各施設毎の治験分担医師、治験協力者(CRC、薬剤師)対象の治験説明会を実施し、エントリー開始した。運用面では、治験薬管理担当薬剤師との協議の上で、非盲検薬剤師を設置し、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。CRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム(SYNCLIP)、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム(EDC)を立ち上げ、運用を開始した。2月中に南岡山医療センターにおいて、1症例目のエントリーに到った。今後の治験スケジュールとしては、エントリー期間は6月まで、12月の観察期間終了、平成28年1~3月データ解析、結果報告を予定している。

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®)の局所投与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が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。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の局所投与による効果を*in vivo*で解析した。CTLA4-Igを用いてステロイド抵抗性病態に介入する非臨床エビデンスがさらに補強された。3)低分子量化合物によって、CTLA4-IgによるCD86-CD28シグナル遮断と同等の効果が確認され、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。4)実験レベルでは、Thサブセットによってステロイド感受性が異なり、Th1、Th17がステロイド抵抗性であることが明らかになった。

本研究の成果は、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考えられる。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。

## 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、新たな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。さらに、T細胞依存性のステロイド抵抗性喘息モデルをはじめて確立し、CTLA4-Ig

(abatacept、オレンシア®) がステロイド感受性を改善する効果を見出した。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。まず初年度には、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、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の創薬ナビ申し込みを行った。また、CRO 委託先を選定し、GCP 準拠文書作成を開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 戦略相談 (個別面談) を受けた。今年度は、前年度中に申請までこぎ着けた PMDA 対面助言のプロセスを継続し、その後、各施設での IRB 審査、承認を得た上で、厚生労働大臣への治験申請を経て、症例エントリーへと進む。二次募集採択課題のため初年度のスタートが 6 ヶ月遅いものの、最終年度には、十分なデータ解析期間を確保したい。

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、効果の再現性、用量、分子細胞レベルでの作用機序について解析を進めている。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、キナーゼ阻害剤、CD80、CD86 siRNA 気道投与によるモデル治療についても解析している。

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、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、治療法開発をめざす。

## B. 方法

1) 森 (研究代表者) らは、初年度中に資料作成し、申請を行った PMDA 事前相談を受けた。書面審査での相談内容、指摘事項について、その都度、研究代表者、分担者、協力者間で協議した。治験プロトコルの細部につき整理したうえで、戦略相談 (対面助言) に臨

んだ。CRO 委託先は、アクロネット (合併により 11 月以降エイターヘルスケアに改称) 社を選定し、PMDA 事前相談、戦略相談 (対面助言) に際して助言を受けるとともに、治験プロトコル、概要書、SOP、その他 GCP 準拠書類の作成を継続した。また、IRB 審査申請をはじめ施設内の治験手続きを進めた。

2) 森、小林、谷本、松元 (研究代表者、分担者) らは、PMDA からの指摘事項に関して、主として対象症例、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、書面での応答を行った。対面助言終了を受けて、全体班会議にて治験実施計画書、概要書、手順書を確定した。また、CRO 委託先のエイターヘルスケア社スタッフのサポートを得て、各施設の治験申請手続き、GCP 準拠文書、手順書の作成を進めた。

3) 非臨床研究として、森 (研究代表者) らは、OVA 特異的 T 細胞受容体の transgenic である DO11.10 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、 $4 \times 10^4$  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。 $^3\text{H}$ -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。 $5 \times 10^6$  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、DO11.10/RAG2<sup>-/-</sup> マウスの所属リンパ節よりリンパ球を回収、*in vitro* で抗原刺激を行った。その際、各 Th サブセットの分化に必要なサイトカインおよび抗サイトカイン抗体を添加することにより、OVA 特異的 Th1, Th2, Th9, Th17 細胞を樹立した (Kaminuma O. et al. Clin Exp Allergy 42:315, 2012)。各 Th サブセットの分化状況は、*in vitro*において PMA+Ionomycin で再刺激し、

産生されるサイトカインパターンを細胞内染色およびELISA法で解析することにより確認した。*In vitro*のステロイド感受性は、 $10^5$ 個の各Th細胞を抗原提示細胞、抗原、デキサメサゾン（DEX）とともに96well culture plateにて培養し、72時間後にNon-radioactive cell proliferation assay kitを用いて細胞増殖反応を計測することにより評価した。各サブセットに依存した実験喘息モデルを作製するため、 $2 \times 10^7$ 個の各Th細胞を無処置Balb/cマウスに尾静脈より注入し（Day 0）、翌日OVAを経気道的にチャレンジした。72時間後、Flexivent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。

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。本年度publishされた。

#### （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す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) 初年度中に申請をしておいたPMDA戦略相談につき4月にセッティングされていたので、これを実施した。対面審査での相談内容、指摘事項について、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験実施計画書の改訂を行った。これに続く書面審査での指摘事項についても同様に毎度協議のうえ、改訂作業を進めた。主として、主要・副次エンドポイントの設定の詳細、症例数の設定等につき整理したうえで、戦略相談（対面助言）に臨み、8月に対面助言を終了した。この段階においても、製造販売元のブリistolマイヤーズスクイブ社からの実薬提供等の協力は得られなかったが、将来の承認申請に使用可能なデータを得ることが本研究課題の目的であるために、PMDAコメントには完全に準拠し満足する形で、治験プロトコルおよび関連の治験文書を改訂し、ファイナライズした（治験実施計画書および概要書、各手順書を参照）。

2) 対面助言終了を受けて、治験実施施設全体のミーティング（班会議を兼ねる）を開催し、実施上の実際的な課題について討議した。各施設における治験申請の準備を進め、IRB審査を受けた。平成26年10月に、独）国立病院機構南岡山医療センターから、11月に、独）国立病院機構相模原病院、東京病院から、27年1月に九州大学からIRB承認が得られた。12月中に厚生労働大臣への治験届け提出を実施した。平成27年2月治験実施4施設全体のキックオフミーティングを実施した。引き続き、2月中に当院での治験分担医師、治験協力者（CRC、薬剤師）対象の治験説明会を実施し、エントリー開始した。

3) 8月以降、各施設の治験薬管理担当薬剤師と協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。同時に、各施設のCRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。

4) 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を

confirm した。低分子化合物のステロイド感受性改善効果を見出した。

5) サイトカイン産生パターンを検討した結果、各サブセットに明確に分化した抗原特異的 T 細胞が得られることが確認できた。それらを用いて *in vitro* のステロイド感受性を解析した結果、Th2 および Th9 細胞は DEX により細胞増殖反応が抑制されたのに対し、Th17 細胞に対する DEX の抑制作用は比較的弱かった。また Th1 細胞は、他のサブセットに比べて弱い増殖反応を示したが、それは DEX で抑制されないことが明らかとなった。樹立したいずれの Th サブセットを移入したマウスにおいても、抗原チャレンジによって気道過敏性の亢進がみられた。また Th2 細胞移入マウスでは強い気道内好酸球浸潤が認められたのに対し、Th1 および Th17 細胞では好中球の浸潤が優位であり、Th9 細胞移入マウスでは好酸球および好中球両者の浸潤が認められた。このことから、T 細胞移入マウスにおける気道過敏性亢進の発症に対し、好酸球または好中球が単独で機能している可能性は低いことが示唆された。各 Th 細胞移入マウスにおける炎症細胞浸潤および気道過敏性亢進に対する、ステロイドの作用検討を開始した。

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。本年度 publish された (論文発表)。

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。

## 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が、本研究班の 4 名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。12 月中に厚生労働大臣への治験計画書届出、2 月に全体説明会、各実施施設毎に値件分単位誌、CRC 対象の治験説明会を開催し、エントリー開始した。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 局所投与の効果を *in vivo* で解析した。3) 実験レベルでは、Th サブセットによってステロイド感受性が異なり、Th1、Th17 がステロイド抵抗性であることが明らかになった。4) 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とのエビデンスがさらに補強された。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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* 33 (1):41-46.
2. 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*. 63 (Suppl 1):29-35.

3. 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*. 63 (Suppl 1):59-61.
4. 森 晶夫:連載「アレルギー疾患の治療薬」 ステロイド薬 2) 吸入薬、アレルギー・免疫;21(9): 82-91, 2014
5. 森 晶夫:「アレルギーの常識・非常識」喘息とサイトカイン研究の進歩 新たな治療戦略について、infoAllergy;No.69:5, 2014
6. 森 晶夫:共刺激調節薬とアレルギー、アレルギーの臨床;34(12):1263-1266, 2014
7. 森 晶夫:特集:難治性喘息 Up-Date 一病態から治療まで一喘息の難治化をきたす基本病態、Respiratory Medical Research;3(1):9-15, 2015
8. 森 晶夫, 梶山 雄一郎:アレルギー疾患の検査法と治療総論、第46回日本アレルギー学会専門医教育セミナー、日本アレルギー学会、東京 p.1-6, 2014
9. Hang NT, Matsushita I, Shimbo T, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H, Keicho N. Association between tuberculosis recurrence and interferon- $\gamma$  response during treatment. *J Infect*. 69(6):616-26, 2014.
10. Hojo M, Mizutani T, Iikura M, Hirano S, Kobayashi N, Sugiyama H. Asthma control can be maintained after fixed-dose, budesonide/formoterol combination inhaler therapy is stepped down from medium to low dose. *Allergol Int*. 62(1):91-8, 2013.
11. Iikura M, Yi S, Ichimura Y, Hori A, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K, Mizoue T, Kobayashi N. Effect of lifestyle on asthma control in Japanese patients: importance of periodical exercise and raw vegetable diet. *PLoS One* 8(7): e68290, 2013.
12. Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong S, Kobayashi N, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Oka S, Okada M, Khusmith S, Keicho N. Potential function of granulysin, other related effector molecules and lymphocyte subsets in patients with TB and HIV/TB coinfection. *Int J Med Sci*. 10(8):1003-14, 2013.
13. Kato-Miyazawa M, Miyoshi-Akiyama T, Kanno Y, Takasaki J, Kirikae T, Kobayashi N. Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates from foreign-born and Japan-born residents in Tokyo. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct 13. pii: S1198-743X(14)00049-4. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.013. [Epub ahead of print]
14. Kowada A, Takasaki J, Kobayashi N. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. *J Hosp Infect*. 89(2):99-108, 2015.
15. Watanabe S, Hirano S, Mine S, Yoshida A, Motoi T, Ishii S, Naka G, Takeda Y, Igari T, Sugiyama H, Kobayashi N. A Case of Endobronchial NUT Midline Carcinoma with Intraluminal Growth. *Anticancer Res*. 35(3):1607-12, 2015.
16. Asano T, Fujii N, Niiya D, Nishimori H, Fujii K, Matsuoka K, Ichimura K, Hamada T, Kondo E, Maeda Y, Tanimoto Y, Shinagawa K, Tanimoto M. Complete resolution of steroid-resistant organizing pneumonia associated with myelodysplastic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *SpringerPlus* 3: 3, 2014.
17. 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.
18. Morichika D, Miyahara N, Hotta K, Okamoto Y, Minami D, Irie M, Tanimoto Y, Kanehiro A, Tanimoto M, Kiura K. Invasive mucinous adenocarcinoma mimicking organizing pneumonia associated with Mycobacterium fortuitum infection. *Intern Med* 53: 2795-9, 2014.
19. 谷本 安, 宗田 良. 吸入療法の意義を理解しよう. *Apo Talk* 38: 12-3, 2014.
20. 谷本 安. 慢性呼吸器疾患 (COPD, 気管支拡張症,

- 陳旧性肺結核等) の気道感染症治療ガイドライン.  
岡山医誌 126: 151-3, 2014
21. 谷本 安. 解説 肺胞出血症候群の診断と治療.  
呼吸器内科 25: 367-71, 2014.
  22. Matsumoto K, Seki N, Fukuyama S, Moriwaki A,  
Kan-o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto  
H, Takata S, Nakanishi Y, Kiyohara Y, Inoue H.  
Prevalence of asthma with airflow limitation,  
COPD, and COPD with variable airflow  
limitation in older subjects in a general  
Japanese population. The Hisayama Study.  
*Respir Investig*. 53:22-29, 2015
  23. Asai-Tajiri Y, Matsumoto K, Fukuyama S, Kan-o,  
K, Nakano T, Tonai K, Ohno T, Azuma M, Inoue  
H, Nakanishi Y. Small interfering RNA against  
CD86 during allergen challenge blocks  
experimental allergic asthma. *Respir Res* 15:  
132, 2014.
  24. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E,  
Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage  
M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Association  
of PD-L1 overexpression with activating EGFR  
mutations in surgically resected non-small cell  
lung cancer. *Ann Oncol* 25: 1935-1940, 2014
  25. Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in  
asthma and COPD (Review). *Respir Investig* 52:  
92-100, 2014
  26. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai  
Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K,  
Nakanishi Y. 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, 2013.
  27. Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, Asai Y,  
Kitajima H, Seki N, Matsunaga Y, Kan-O K,  
Moriwaki A, Morimoto K, Inoue H, Nakanishi Y.  
Cigarette smoke impairs phagocytosis of  
apoptotic neutrophils by alveolar macrophages  
via inhibition of the histone  
deacetylase/Rac/CD9 pathways. *Int Immunol*.  
25: 643-650, 2013.
  28. Kan-o K, Matsumoto K, Tajiri-Asai Y, Fukuyama  
S, Hamano S, Seki N, Nakanishi Y, Inoue H.  
PI3K-delta mediates double-stranded  
RNA-induced upregulation of B7-H1 in BEAS-2B  
airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res  
Commun*. 435: 195-201, 2013.
  29. Matsunaga Y, Fukuyama S, Okuno T, Sasaki F,  
Matsunobu T, Asai Y, Matsumoto K, Saeki K, Oike  
M, Sadamura Y, Machida K, Nakanishi Y, Kubo M,  
Yokomizo T, Inoue H. Leukotrine B4 receptor  
BLT2 negatively regulates allergic airway  
eosinophilia. *FASEB J*. 27: 3306-3314, 2013.
  30. Matsumoto K, Aizawa H, Fukuyama S, Yoshida M,  
Komori M, Takata S, Koto H, Inoue H. Low-dose  
salbutamol suppresses airway responsiveness  
to histamine but not to methacholine in  
subjects with asthma. *Respir Invest*. 51:  
158-165, 2013.
  31. Kan-o K, Matsunaga Y, Fukuyama S, Moriwaki A,  
Hirai-Kitajime H, Yokomizo T, Aritake K, Urade  
Y, Nakanishi Y, Inoue H, Matsumoto K. Mast  
cells contribute to double-stranded  
RNA-induced augmentation of airway  
eosinophilia in a murine model of asthma.  
*Respir Res*. 14: 18, 2013.
  32. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T,  
Eguchi M, Moriwaki A, Takata S, Machida K,  
Kanaya A, Matsumoto K, Nakanishi Y, Inoue H.  
Effects of tiotropium on lung function in  
severe asthmatics with or without  
emphysematous changes. *Pulm Pharm Ther*. 26:  
159-166, 2013.
  33. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai  
Y, Watanabe W, Kurokawa M, Araya J, Kuwano K,  
Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting  
beta2 agoists prevent double-stranded  
RNA-induced upregulation of B7-H1 on airway  
epithelium. *Int Arch Allergy Immunol*. 160:  
27-36, 2013.
  34. Nishimura T, Saeki M, Ohtsu H, Mori A, Kaminuma  
O, Hiroi T. Role of Histamine and Histamine  
Receptors in T cell function. *Allergol Int*, in  
press.
  35. Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Takaiwa F,  
Hiroi T. Transgenic plants for  
allergen-specific immunotherapy. *World J  
Immunol*, 4:141-148, 2014.
  36. Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi  
T, Ozaki H, Hori M. IL-17A induced  
hypo-contraction of intestinal smooth muscle  
via induction of iNOS in muscularis

- macrophages. *J Pharmacol Sci*, 125:394-405, 2014.
37. 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, 2014.
2. 学会発表
1. 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
  2. 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
  3. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Study on T cell-induced bronchoconstriction *in vivo* and *in vitro*. VII World Asthma Allergy & COPD Forum. *International Journal on Immunorehabilitation* 16 (1):37-38 (New York) 2014/4/26-29
  4. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe-Ohtomo, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Airflow limitation caused by activated T cells. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Final program p. 130 (Copenhagen) 2014/6/7-11
  5. Hayashi, H., Tsuburai, T., Watarai, K., Mitsui, C., Fukuhara, M., Minami, T., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Oshikata, C., Itoh, J., Sekiya, K., Tsurikizawa, N., Maeda, Y., Mori, A., Taniguchi, M., Hasegawa, M., Akiyama, K. 2014. Can forced oscillation technique parameters predict airway hyperresponsiveness to histamine? European Respiratory Society International Congress 2014. Congress Guide p.258 (Munich) 2014/9/6-10
  6. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. T cell induced-bronchoconstriction *in vitro* and *in vivo*. Collegium Internationale Allergologicum 2014 Meeting Final program p.81 (Petersberg) 2014/9/13-18
  7. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Analysis of T cell-dependent bronchoconstriction. Asian Pacific Society of Respirology 2014 Congress Final program p. (Bali) 2014/11/13-16
  8. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima,

- Y., Ohtomo, A., Ohtomo, T., Itoh, J., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Taniguchi, M., Akiyama, K., and Kaminuma, O. 2014. Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper T cell clones. WAO Internal Scientific Conference 2014 Final program p.48 (Rio de Janeiro) 2014/12/6-9
9. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2015. Costimulatory signal as a target for treating steroid resistant asthma. 7th Immunotherapeutics & Immunomonitoring Conference Final program p.48 (San Diego) 2015/1/29-30
  10. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. Pharmacological characterization of T cell-induced bronchoconstriction in the mice. 2015 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (2):AB333 (Houston) 2015/2/20-24
  11. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. T-cell dependent, steroid-resistant asthma model and its treatment by blocking costimulatory signal. World Immunoe Regulation meeting IX (Davos) 2015/3/18-21
  12. 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 代発症喘息における喫煙歴と呼吸機能・気道過敏性の関係、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 141、2014. 4. 25-27 (大阪)
  13. 伊藤 潤、谷口正実、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、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、秋山一男：喘息患者における 7-8 年後の呼気一酸化窒素と呼吸機能の変化、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 177、2014. 4. 25-27 (大阪)
  14. 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 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol. 3 (増刊号) : 178、2014. 4. 25-27 (大阪)
  15. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、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：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 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 213、2014. 4. 25-27 (大阪)
  16. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、谷本英則、押方智也子、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、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会誌 vol.3 (増刊号) : 215、2014. 4. 25-27 (大阪)
  17. 森 晶夫、神山 智、大友暁美、大友隆之、山口美也子、飯島 葉、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、伊藤 潤、押方智也子、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、粒来崇博、大友守、前田裕二、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男、神沼 修：サイトカインからみた喘息の重症化要因、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 2 「喘息の重症難治化要因」、アレルギー学会誌 vol.3 (増刊号) : 141、2014. 4. 25-27 (大阪)

- ギー 63 (3, 4) : 370、2014. 5. 9-11 (京都)
18. 関谷潔史、谷口正実、渡井健太郎、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：遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO 症例の検討、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 505、2014. 5. 9-11 (京都)
  19. 西村友枝、佐伯真弓、森 晶夫、後藤 稯、大久保公裕、神沼 修、廣井隆親：マウスにおける抗原誘発鼻粘膜過敏性亢進反応に対する抗アレルギー薬の作用、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 545、2014. 5. 9-11 (京都)
  20. 南 崇史、福富友馬、谷口正実、齋藤明美、安枝浩、石井豊太、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：成人発症大豆アレルギー患者における臨床症状の季節性変動、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 548、2014. 5. 9-11 (京都)
  21. 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、前田裕二、森 晶夫、谷口正実、長谷川眞紀、秋山一男：気管支喘息症状と強制オシレーション法 (FOT) 一気管支喘息症状を有するが閉塞性障害を認めない症例の検討一、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 566、2014. 5. 9-11 (京都)
  22. 三井千尋、小野恵美子、梶原景一、渡井健太郎、林 浩昭、福富友馬、伊藤 潤、関谷潔史、粒来崇博、東 憲孝、三田晴久、森 晶夫、秋山一男、谷口正実：アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応では血小板活性マーカーは上昇しない、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 592、2014. 5. 9-11 (京都)
  23. 伊藤 潤、粒来崇博、谷口正実、渡井健太郎、福原正憲、林 浩昭、南 崇史、三井千尋、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、原田紀宏、前田裕二、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、秋山一男：アスピリン負荷試験における呼気一酸化窒素濃度・鼻腔内一酸化窒素濃度測定の有用性の検討、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 592、2014. 5. 9-11 (京都)
  24. 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：若年発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響、第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 63 (3, 4) : 621、2014. 5. 9-11 (京都)
  25. 渡井健太郎、関谷潔史、谷口正実、木下ありさ、三井千尋、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：若年成人発症喘息における短期喫煙が呼吸機能へ及ぼす影響、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 81、2014. 7. 18-19 (名古屋)
  26. 林 浩昭、谷口正実、三井千尋、福富友馬、渡井健太郎、斎藤奈津美、木下ありさ、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、秋山一男：アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 82、2014. 7. 18-19 (名古屋)
  27. 三井千尋、小野恵美子、梶原景一、渡井健太郎、木下ありさ、林 浩昭、福富友馬、関谷潔史、粒来崇博、森 晶夫、秋山一男、谷口正実：Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 82、2014. 7. 18-19 (名古屋)
  28. 木下ありさ、伊藤 潤、粒来崇博、谷口正実、渡井健太郎、林 浩昭、押方智也子、関谷潔史、釣木澤尚美、福富友馬、森 晶夫、熱田 了、高橋和久、本間 栄、秋山一男：治療下にありながら呼気一酸化窒素高値が持続する喘息患者における予後の検討、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p. 86、2014. 7. 18-19 (名古屋)

- 古屋)
29. 関谷潔史、谷口正実、粒来崇博、斎藤奈津美、渡井健太郎、木下ありさ、三井千尋、林 浩昭、押方智也子、釣木澤尚美、福富友馬、森 晶夫、秋山一男:遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO に関する検討、国際喘息学会日本・北アジア部会 The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia プログラム・抄録集 p.87、2014. 7. 18-19 (名古屋)
  30. 森 晶夫:重症喘息 Phenotype と Endotype、第34回六甲カンファレンス「気管支喘息とその周辺—最近の話題—」、2010. 7. 31 (京都)
  31. 森 晶夫:気道炎症と喘息の新規治療薬について、第8回相模原臨床アレルギーセミナー、2014. 8. 1 (横浜)
  32. 佐伯真弓、西村友枝、渡辺信昌、森 晶夫、神沼修、廣井隆親: Th9 細胞による気道過敏性亢進における好酸球の役割、アレルギー・好酸球研究会 2014、アレルギー・好酸球研究会 2014 プログラム/抄録 p. 32、2014. 10. 4 (東京)
  33. 西村友枝、佐伯真弓、北村紀子、大津 浩、森 晶夫、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ヒスタミンの関与、アレルギー・好酸球研究会 2014、アレルギー・好酸球研究会 2014 プログラム/抄録 p. 37、2014. 10. 4 (東京)
  34. Kobayashi N, Kato M, Miyoshi-Akiyama T, Takasaki J, Okada M, Kirikae T. Tuberculosis among foreign-born persons in Japan: whole genome sequencing analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from residents in Tokyo. 45<sup>th</sup> Union World Congress on Lung Health, Barcelona, Spain, Nov 1, 2014.
  35. 谷本 安, 高橋秀治, 石賀充典, 難波史代, 田中寿明, 小野勝一郎, 濱田 昇, 河田典子, 木村五郎, 木浦勝行, 片岡幹男, 谷本光音, 宗田 良. 成人喘息における鼻炎・副鼻腔炎の合併に関する臨床的検討 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 (大阪), 2014
  36. 田中玲子, 石尾みどり, 吉田恭子, 田邊康之, 山根隆志, 谷本 安. 国際共同治験の多様化にともなう業務の見直し～事務助手, CRC に参戦!～第14回CRCと臨床試験のあり方を考える会議(浜松), 2014
  37. 谷本 安, 石賀充典, 難波史代, 田中寿明, 高橋秀治, 小野勝一郎, 濱田 昇, 河田典子, 木村五郎, 木浦勝行, 菅谷揚子, 河合元子, 宗田 良. 成人気管支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 68 回国立病院総合医学会 (横浜), 2014
  38. 山内康広, 片岡靖雄, 曾根弘喜, 出羽裕太郎, 丸山康德, 小山麻希子, 石賀充典, 谷本 安, 河田典子. 動作改善の必要性を感じていない慢性呼吸不全患者への呼吸リハビリテーション—個人的背景に着目した1症例—第68回国立病院総合医学会 (横浜), 2014
  39. 神沼 修. 免疫療法の治療効果を予測するバイオマーカーセット. 第88回日本薬理学会年会 (名古屋)、ワークショップ6 “疾患バイオマーカー研究の新展開”、2015. 3. 20.
  40. Kaminuma O, Kitamura N, Hiroi T. Diversity of nuclear factor of activated T cells in vertebrate organisms. 第87回日本生化学会大会 (京都)、2014. 10. 17.
  41. Kaminuma O, Kitamura N, Mori A, Hiroi T. Selective down-regulation of IL-2-mediated cytokine expression in human T cells by protein phosphatase 1 inhibitors. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2014 (San Diego), 2014. 4. 30.
  42. 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.
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））

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）  
内田 英二（昭和大学教授、研究推進室室長） 逸見 治（昭和大学研究推進室講師）  
川村 芳江（エイツーヘルスケア株式会社臨床開発本部臨床研究アドバイザー）  
北川 雅一（同薬事安全性管理部長、メディカルライティンググループ長）  
津村 健一郎（同メディカルライティングアドバイザー） 石井 佳澄（同臨床開発第一本部モニター）

研究要旨

ガイドラインの普及と治療薬の進歩により、喘息全般の治療水準は向上したが、重症の喘息症例では、入手可能な治療薬をすべて使用してもなお不十分な治療効果、極めて不満足なQOLに悩まされている。治療抵抗性を特徴とする重症喘息機序の解明と新規治療法の開発は喘息研究分野に残された最大の課題である。医療経済面では、約1～2割の重症者に対する支出が喘息全体の過半を占める。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た。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。そこで、ステロイド抵抗性制御による重症喘息治療薬開発をめざして、まず培養細胞系（*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証明した。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。平成25年度2次募集課題として採択された。まず日本アレルギー学会からの推薦を要請し、日本医師会治験促進センター治験候補薬リストに掲載された。その上でPMDA戦略相談（事前面談）に臨んだ。CRO委託先を選定の上、班会議で治験プロトコルを策定、GCP準拠書類の作成を進め、平成26年3月にはPMDA戦略相談（対面助言）の申し込みを行った。平成26年度には、PMDA戦略相談（対面助言）を継続し、数回の書面審査、照会を経て、8月に対面助言終了に到った。これを受けて、治験実施計画書、治験薬概要書、その他の治験関連文書を固定し、治験実施4施設で治験実施申請を行い、IRB審査を受けた。10月に南岡山医療センターから、11月に相模原病院、東京病院から、27年1月に九州大学から承認が得られた。12月には厚生労働大臣への治験届出を行い、平成27年2月治験実施4施設の全体キックオフミーティングを開催した。当院では、2月末に治験分担医師、治験協力者全員を対象とする治験説明会を開催し、エントリー開始に到った。この間、各施設の治験薬管理担当の薬剤師との協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。また、CRCとの協議の上、CROに委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。2月中には、南岡山医療センターにて1症例目がエントリーされた。今後の治験スケジュールとして、エントリー期間は6月まで、12月の観察期間終了、平成28年1～3月データ解析、結果報告を予定している。

加えて、非臨床研究としては、本研究で樹立したステロイド抵抗性喘息モデルを活用し、CTLA4-Igの投

与ルート、効果、用量、作用機序について解析を進めた。CTLA4-Igに代わる次世代治療薬として、低分子化合物によるステロイド抵抗性克服モデル治療の検討を継続している。本研究の成果は、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考えられる。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。

## 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。まず初年度には、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、独立行政法人医薬基盤研究所創薬支援戦略室の創薬ナビ申し込みを行った。また、GCP 準拠文書作成を開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 戦略相談 (個別面談) を受けた。今年度は、PMDA 対面助言を継続し、その後、各施設での IRB 審査、承認を得た上で、厚生労働大臣への治験申請を経て、症例エントリーへと進む。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・治療モデル研究を実施し、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、初年度中に GCP 準拠書類を作成し、申請を行っていた PMDA 事前相談を受けた。書面・対面審査での相談内容、指摘事項について、その都度、研究代表者、分担者、協力者間で協議した。治験プロトコルの細部につき整理したうえで、戦略相談 (対面助言) に臨んだ。CRO 委託先は、アクロネット (合併により 11 月以降エイツヘルスケア) 社を選定し、PMDA 事前相談、戦略相談 (対面助言) に際して助言を受けるとともに、治験プロトコル、概要書、SOP、その他 GCP 準拠書類の作成を継続した。また、IRB 審査申請をはじめ施設内の治験手続きを進めた。

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、 $4 \times 10^4$  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。 $^3\text{H}$ -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。 $5 \times 10^6$  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 および薬剤は、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) 初年度中に申請をしておいた PMDA 戦略相談につき4月にセッティングされていたので、これを実施した。対面審査での相談内容、指摘事項について、研究代表者、分担者、協力者間で協議し、治験実施計画書の改訂を行った。これに続く書面審査での指摘事項についても同様に毎度協議のうえ、改訂作業を進めた。主として、主要・副次エンドポイントの設定の詳細、症例数の設定等につき整理したうえで、戦略相談（対面助言）に臨み、8月に対面助言を終了した。この段階においても、製造販売元のブリistolマイヤーズスクイブ社からの実薬提供等の協力は得られなかったが、将来の承認申請に使用可能なデータを得ることが本研究課題の目的であるために、PMDA コメントには完全に準拠し満足する形で、治験プロトコルおよび関連の治験文書を改訂し、ファイナライズした（治験実施計画書および治験薬概要書、各手順書を参照）。

2) 対面助言終了を受けて、治験実施施設全体のミーティング（班会議を兼ねる）を開催、各施設において治験を実施する上での実際的な課題について討議した。施設毎の治験申請の準備を進め、IRB 審査を受けた。平成26年10月に、(独)国立病院機構南岡山医療センターから、11月に、(独)国立病院機構相模原病院、東京病院から、27年1月に九州大学から承認が得られた。12月中に厚生労働大臣への治験届け提出を実施した。平成27年2月治験実施4施設全体のキックオフミーティングを実施し、当院からは治験責任医師、治験薬管理担当者、CRCの3名が参加し、本治験の実際的な諸問題について討議した。引き続き、2月中に当院での治験分担医師、治験協力者（CRC、薬剤師）全員を対象とした治験説明会を実施し、エントリー開始した。

3) 8月以降に治験薬管理担当薬剤師と協議を進め、非盲検薬剤師による、実薬およびプラセボの調剤業務システムを立ち上げた。同時にCRCとの協議の上、CRO

に委託する情報共有システム（SYNCLIP）、昭和大学研究推進室に委託する症例登録システム、データ入力システム（EDC）を立ち上げ、運用開始した。

4) 前年度の研究結果にて、*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。加えて、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（図1）。

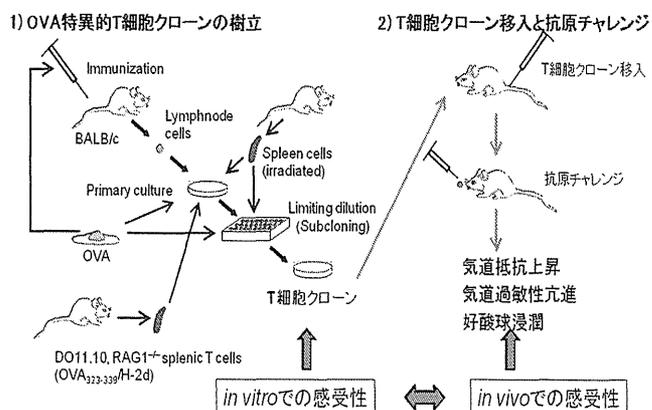
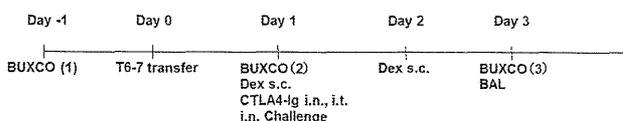


図1. ステロイド抵抗性喘息モデル—*in vitro* と *in vivo* の T 細胞ステロイド感受性比較

そこで、今年度には、副作用回避の観点から、CTLA4-Igの局所投与（気道投与）効果について解析した。図2aに、実験スケジュール、図2b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

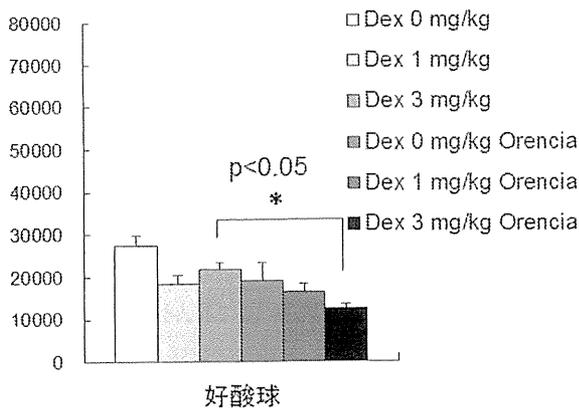


図2. オレンシア® (アバタセプト、CTLA4-Ig) 気道投与によるステロイド抵抗性喘息モデル治療 (\*:  $p < 0.05$ )

E. 結論

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が、本研究班の4名の研究代表者、研究分担者を自ら治験を実施する者とする医師主導治験として実施に到った。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 33 (1):41-46.
- 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*. 63 (Suppl 1):29-35.
- 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*. 63 (Suppl 1):59-61.

- 森 晶夫: 連載「アレルギー疾患の治療薬」ステロイド薬 2) 吸入薬、アレルギー・免疫;21(9): 82-91, 2014
- 森 晶夫:「アレルギーの常識・非常識」喘息とサイトカイン研究の進歩 新たな治療戦略について、*infoAllergy*;No. 69:5, 2014
- 森 晶夫: 共刺激調節薬とアレルギー、アレルギーの臨床;34(12):1263-1266, 2014
- 森 晶夫: 特集: 難治性喘息 Up-Date 一病態から治療まで一 喘息の難治化をきたす基本病態、*Respiratory Medical Research*;3(1):9-15, 2015
- 森 晶夫, 梶山 雄一郎: アレルギー疾患の検査法と治療総論、第46回日本アレルギー学会専門医教育セミナー、日本アレルギー学会、東京 p.1-6, 2014

2. 学会発表

- 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
- 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
- Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Study on T cell-induced bronchoconstriction *in vivo* and *in vitro*. VII World Asthma Allergy & COPD Forum. *International Journal on Immunorehabilitation* 16 (1):37-38 (New York) 2014/4/26-29
4. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe-Ohtomo, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Airflow limitation caused by activated T cells. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Final program p. 130 (Copenhagen) 2014/6/7-11
  5. Hayashi, H., Tsuburai, T., Watarai, K., Mitsui, C., Fukuhara, M., Minami, T., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Oshikata, C., Itoh, J., Sekiya, K., Tsurikizawa, N., Maeda, Y., Mori, A., Taniguchi, M., Hasegawa, M., Akiyama, K. 2014. Can forced oscillation technique parameters predict airway hyperresponsiveness to histamine? European Respiratory Society International Congress 2014. Congress Guide p.258 (Munich) 2014/9/6-10
  6. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. T cell induced-bronchoconstriction *in vitro* and *in vivo*. Collegium Internationale Allergologicum 2014 Meeting Final program p.81 (Petersberg) 2014/9/13-18
  7. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Abe, A., Ohtomo, T., Fukuhara, M., 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. Analysis of T cell-dependent bronchoconstriction. Asian Pacific Society of Respirology 2014 Congress Final program p. (Bali) 2014/11/13-16
  8. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo, A., Ohtomo, T., Itoh, J., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Taniguchi, M., Akiyama, K., and Kaminuma, O. 2014. Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper T cell clones. WAO Internal Scientific Conference 2014 Final program p.48 (Rio de Janeiro) 2014/12/6-9
  9. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2015. Costimulatory signal as a target for treating steroid resistant asthma. 7th Immunotherapeutics & Immunomonitoring Conference Final program p.48 (San Diego) 2015/1/29-30
  10. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. Pharmacological characterization of T cell-induced bronchoconstriction in the mice. 2015 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Annual meeting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (2):AB333 (Houston) 2015/2/20-24
  11. Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Iijima, Y., Ohtomo-Abe, A., Saito, N, Kinoshita, A., Hayashi, H., Watarai, K., Mitsui, C., Oshikata, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Maeda, Y., Ohtomo, M., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. T-cell dependent, steroid-resistant asthma