

2) その本質的病態は、COX2 発現（活性）低下に伴う内因性 PGE2 低下にある可能性が高い。また合併する好酸球性鼻茸組織でも同様の機序が疑われる。

3) 気道での PGE2 受容体である EP2 受容体機能低下が疑われるが全身では不明である。

4) PGE2 を前もって気管支吸入させるとアスピリン誘発気管支反応は完全に抑制されることから、少なくとも気道の PGE2 低下がアスピリン (COX1 阻害薬) 過敏の本質と考える。しかし全身における内因性 PGE2 低下の補充療法の効果は未検討である。

5) PGE2 産生低下による直接の 5LO 活性亢進などによる CysLTs 過剰産生誘導が推定されているが、動物モデルでその証明はあるものの、ヒトでのその関連は解明されていない。

6) 安定期でも、特に重症例では $9\alpha,11\beta$ -PGF2 (≡マスト細胞活性化指標) の産生亢進を認め、それと臨床症状の重症度とは相関する。またアスピリン誘発時には、それが尿中で著増し、誘発症状や尿中 LTE4 増加と相関する。

7) アスピリン喘息における負荷試験でのアスピリン誘発量は、国内外報告において平均 100 mg以下で一致したことから、本症はわずかな COX1 阻害により誘発されると判明した。またこの量での誘発試験では、 $9\alpha,11\beta$ -PGF2 の産生抑制は生じないことで一致している。

8) 抗炎症性エイコサノイドのである LXs の産生低下も特異的に認めるが、これが PGE2 低下による影響かは不明である。

9) マスト細胞だけでなく、血小板の本症における特異的活性化が見出された (ハーバード Boyce グループ論文と谷口正実報告書参照)。

この現象が PGE2 低下による CysLTs の二次的現象か否かは、今後の課題である。また抗血小板薬 (P2Y12 受容体阻害薬など) の効果も検討されるべき課題である。

10) アスピリン喘息では CysLTs 過剰産生があるだけでなく、免疫組織学的な検討により CysLT1 受容体の気道での発現亢進と、実際のアスピリン喘息患者での特異的 LTE4 感受性亢進が指摘されているが、この機序は (特に後者は) 解明されていない。

D. 考察

過去の報告を十分吟味・考察することで、アスピリン喘息の本質的な病態が浮き彫りになった。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究 (喫煙=自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照) でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。今回の成果を今後の研究内容に生かしてアスピリン喘息の機序や病態解明にブレイクスルーを起こしたい。

E. 結論

アスピリン喘息の本質的な病態が浮き彫りになった。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この機序解明を目指して、今後谷口班の研究を発展させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Moalli F, Cupovic J, Thelen F, Halbherr P, Fukui Y, Narumiya S, Ludewig B, Stein JV: Thromboxane A2 acts as tonic immunoregulator by preferential disruption of low-avidity CD4+ T cell-dendritic cell interactions. *J Exp Med.* 2014 ; 211(13): 2507-17

2) Fukuda M, Aoki T, Manabe T, Maekawa A, Shirakawa T, Kataoka H, Takagi Y, Miyamoto S, Narumiya S: Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes. *J Clin Invest.* 2014 ; 124(11) : 4882-94

3) Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, Majima M: Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes. *J Clin Invest.* 2014 ; 124(11) : 4882-94

4) Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T: 12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J Exp Med.* 2014 ; 211(6) : 1063-78

2. 学会発表

1) 口頭発表 Narumiya S : Prostanoid Receptors ~Fever, Pain, Inflammatory Swelling and Beyond~. *Lipid Mediators in Health and Disease*, Stockholm, Sweden, 2014.8.27-29/ 国際学会

2) 口頭発表 Narumiya S : PGE2-EP2 Signaling in Tumor Microenvironment Promotes Colon Tumorigenesis in Mouse. 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, 2015.2.10/ 国内学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

呼吸器疾患患者尿中エイコサノイドの一斉測定

担当責任者 清水 孝 雄 国立国際医療研究センター研究所 所長・理事・プロジェクト長

研究要旨：

我々の役割はアスピリン喘息を中心に呼吸器疾患患者の尿中エイコサノイドの測定である。既に、150分子種程度のエイコサノイドを一斉に測定できる実験系を立ち上げた。抽出したエイコサノイド群を液体クロマトグラフィー・質量分析計で一斉に測定する。これで、予測範囲外のエイコサノイドも測定できるため、疾患解明や新規バイオマーカー探索から、新規治療方法開発の基礎データになると思われる。

A. 研究目的

アスピリン喘息を中心に原因や治療方法未解決の呼吸器疾患解明、治療に向けてバイオマーカー探索を目的としている。尿中脂質(エイコサノイド)をターゲットとしている。

確立した測定系で、次年度への準備を行えた。実際に検体を測定し、進められる段階にきた。

B. 研究方法

尿検体からエイコサノイドを抽出し、Shimadzu LCMS-8050で測定することを目標に、測定系を確立した。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を扱うため、国立国際医療研究センター倫理委員会に申請予定である。

C. 研究結果

Shimadzu LCMS-8040 (8050の前機種)を用いて150種程度のエイコサノイドを一斉に測定できる系を立ち上げた。

D. 考察

確立した測定系で短時間に150種程度測定できるようになった。コンピューター解析のスピードが課題となる。

E. 結論

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sumida, H., Yanagida, K., Kita, Y., Abe, J., Matsushima, K., Nakamura, M., Ishii, S., Sato, S., and Shimizu, T. (2014) Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis J. Immunol. 192.4361-4369

2) Liu, M., Saeki, K., Matsunobu, T., Okuno, T., Koga, T., Sugimoto, Y., Yokoyama, C., Nakamizo, S., Kabashima, K., Narumiya, S., Shimizu, T., and Yokomizo, T. (2014). 12-Hydroxyhpetadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor. J. Exp. Med. 211.1063-78

- 3) Morimoto, R., Shindou, H., Tarui, M., and Shimizu, T. (2014) Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C α -mediated phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein. *J. Biol. Chem.* 289. 15566-15576
- 4) Harayama, T., Eto, M., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Hishikawa, D., Ishii, S., Sakimura, K., Mishina, M., and Shimizu, T. (2014) Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo. *Cell metab.* 20. 295-305
- 5) Tarui, M., Shindou, H., Kumagai, K., Morimoto, R., Harayama, T., Hashidate, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Nagase, T., and Shimizu, T. (2014) Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2. *J. Lipid Res.* 55. 1386-1396
- 6) Yoshioka, W., Kawaguchi, T., Fujisawa, N., Aida-Yasuoka, K., Shimizu, T., Matsumura, F., and Tohyama, C. (2014) Predominant role of cytosolic phospholipase A2 α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. *Sci. Rep.* 4, 4042
- 7) Hishikawa, D., Hashidate, T., Shimizu, T., and Shindou, H. (2014) Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells. *J. Lipid Res.* 55:799-807
- 8) Koeberle, A., Pergola, C., Shindou, H., Koeberle, SC., Shimizu, T., Laufer, SA., and Werz O. (2015) Role of p38 mitogen-activated protein kinase in linking stearyl-CoA desaturase-1 activity with ER homeostasis. *FASEB J.* in press
- 9) Yasuda, D., Imura, Y., Ishii, S., Shimizu, T., and Nakamura, M. (2015) The atypical N-glycosylation motif, Asn-Cys-Cys, in human GPR109A is required for normal cell surface expression and intracellular signaling. *FASEB J.* in press
- 10) Yamaguchi, M., Matsui, M., Higa, R., Yamazaki, Y., Ikari, A., Miyake, M., Miwa, M., Ishii, S., Sugatani, J. and Shimizu, T. (2015) A platelet-activating factor (PAF) receptor deficiency exacerbates diet-induced obesity but PAF/PAF receptor signaling does not contribute to the development of obesity-induced chronic inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 93, 482-495.

2. 学会発表

1) ポスター

山田真希、北芳博、徳岡涼美、小平貴博、清水孝雄 : A comprehensive monitoring method for lipid mediators using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching. 62nd ASMS Conference. 2014.6.15-19, Baltimore, MD, USA

2) ポスター

山田真希、北芳博、小平貴博、徳岡涼美、清水孝雄: Development and evaluation of a comprehensive monitoring method for eicosanoid species using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching. *Metabolomics* 2014. 2014.6.23-26, 山形県鶴岡市

3) 口頭

Takao Shimizu: Sec14L3, a novel protein recognizing liposome curvature and packing defects. LIPID MAPS Annual Meeting 2014 Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease. May 13, 2014. Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, CA, USA

4) ポスター

Kenji Yoshida, Yoshihiro Kita, Suzumi Tokuoka, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu : Deficiency of monoacylglycerol lipase attenuates diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner. LIPID MAPS Annual Meeting 2014. Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease. May 13-14, 2014. Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, CA, USA

5) ポスター

Yoshihiro Kita, Kenji Yoshida, Suzumi M. Tokuoka, Fumie Hamano, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu : Monoacylglycerol lipase mediates fever via hypothalamic prostaglandin E2 production LIPID MAPS Annual Meeting 2014. Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease. May 13-14, 2014. Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, CA, USA

6) ポスター

Suzumi Tokuoka, Yoshihiro Kita, Masaki Yamada, Takao Shimizu: Development of glycerophospholipid profiling methods using ternary gradient liquid chromatography/high-speed triple quadrupole mass spectrometry. LIPID MAPS Annual Meeting 2014. Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease. May 13-14, 2014. Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, CA, USA

7) ポスター

Hideo Shindou, Ryo Morimoto, Megumi Tarui, Takao Shimizu : Rapid phosphorylation and activation of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 via protein kinase c FASEB Phospholipid Cell Signaling and Metabolism in Inflammation and Cancer. June 1-6, 2014. Niagara Falls, NY, USA

8) 口頭

衛藤 樹、進藤 英雄、清水 孝雄: 多価不飽和脂肪酸含有リン脂質合成に関わる新規リゾホスファチジン酸アシル転移酵素(LPAAT4)の同定. 第 56 回 日本脂質生化学会, 2014.6.6. 近畿大学東大阪キャンパス, 大阪府東大阪市

9) 口頭

吉田 憲司、北 芳博、徳岡 涼美、崎村 建司、狩野 方伸、清水 孝雄: モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂肪食負荷による肥満を抑制する. 第 56 回 日本脂質生化学会, 2014.6.6. 近畿大学東大阪キャンパス, 大阪府東大阪市

10) 口頭

森本 亮、進藤 英雄、垂井 愛、清水 孝雄: PKC α を介した血小板活性化因子合成酵素 LPCAT2 のリン酸化. 第 56 回 日本脂質生化学会. 2014.6.7. 近畿大学東大阪キャンパス, 大阪府東大阪市

11) 口頭

垂井 愛、進藤 英雄、森本 亮、原山 武士、橋立 智美、熊谷 和夫、長野 哲雄、長瀬 隆英、清水 孝雄: High-throughput screening による PAF 生合成酵素 (LPCAT2) 阻害剤の同定. 第 56 回 日本脂質生化学会. 2014.6.7. 近畿大学東大阪キャンパス, 大阪府東大阪市

12) 口頭

山口 賢彦、比嘉 涼子、山崎 泰広、五十里 彰、石井 聡、三輪 匡男、清水 孝雄、菅谷 純子: 脂肪組織の慢性炎症化過程に関わる血小板活性化因子の機能解析. 第 56 回 日本脂質生化学会. 2014.6.7. 近畿大学東大阪キャンパス, 大阪府東大阪市

13) 口頭

菱川 大介: 新規肺胞腔内分泌タンパク質 Sec14-like 3 の生化学的機能解析. 第 13 回 肺サーファクタント分子病態研究会. 2014.6.21, 札幌医科大学 記念ホール, 北海道札幌市

14) 口頭

Takao Shimizu: Regulation of membrane phospholipids in health and disease. 55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease, June 27, 2014, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland

15) ポスター

Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu: Identification of a novel lysophosphatidic

acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with preference for polyunsaturated fatty acyl-CoA. 55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease, June 23-27, 2014.

University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland

16) ポスター

Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, Takao Shimizu: Phosphorylated lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) mediates rapid platelet-activating factor (PAF) production following PAF⁻ or ATP-stimulation in macrophages. 55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease, June 23-27, 2014, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland

17) ポスター

Daisuke Hishikawa, Hideo Shindou, Takeshi Harayama, Rie Ogasawara, Akira Suwabe, and Takao Shimizu: Identification of novel pulmonary surfactant lipid-related protein, Sec14-like 3. FASEB The Lung Epithelium in Health and Disease, July 27-August 1, 2014. Vermont Academy, Saxtons River, Vermont, USA

18) 口頭

Takao Shimizu: Characterization of lysophospholipid and acyltransferase in vitro and vivo Lipid Mediators in Health and Disease in Kalolinska Institute. 27-Aug-14, Sweden Kalolinska Institute/ストックホルム スウェーデン

19) 口頭

進藤 英雄, 森本 亮, 垂井 愛, 衛藤 樹, 原山 武士, 清水 孝雄: 生体膜リン脂質多様性形成

メカニズム. 第 87 回日本生化学会大会. 2014. 10.15, 国立京都国際会館, 京都府京都市

20) 口頭およびポスター

菱川 大介, 進藤 英雄, 原山 武士, 小笠原 理恵, 諏訪部 章, 清水 孝雄: 新規肺胞腔内脂質結合タンパク質 Sec14-like 3 の生化学的機能解析. 第 87 回日本生化学会大会 2014.10.16, 国立京都国際会館, 京都府京都市

21) 口頭およびポスター

吉田 憲司, 北 芳博, 徳岡 涼美, 崎村 建司, 狩野 方伸, 清水 孝雄: モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂肪食負荷誘導性肥満を抑制する. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.18, 国立京都国際会館, 京都府京都市

22) 口頭およびポスター

衛藤 樹, 橋本 唯史, 進藤 英雄, 岩坪 威, 清水 孝雄: ドコサヘキサエノイル-CoA (DHA-CoA) 特異的新規リゾホスファチジン酸アシル転移酵素 LPAAT4 の同定およびアルツハイマー病との関連についての解析. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.17, 国立京都国際会館, 京都府京都市

23) ポスター

北芳博、吉田憲司、徳岡涼美、浜野文三江、山崎真弥、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄: 発熱応答にはモノアシルグリセロールリパーゼ依存的なプロスタグランジン E2 産生が必要である. 第 87 回 日本生化学会大会, 2014.10.15-18, 京都府京都市

24) ポスター

徳岡涼美、北芳博、山田真希、清水孝雄: 3 液グラジエントクロマトグラフィーを用いた高速選択反応モニタリング (SRM) 質量分析法によるリン脂質プロファイリングメソッドの開発. 第 87 回 日本生化学会大会,

2014.10.15-18, 京都府京都市

25) 口頭

Hideo Shindou, Takao Shimizu: Membrane remodeling by lysophospholipid acyltransferases Conferences Jacques Monod November 15-19, 2014 Roscoff (Brittany), France

26) 口頭

Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu: Identification of lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a possible role for incorporating DHA into glycerolphospholipids Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014 December 17, 2014 Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Innestr. 16-20 - 14195 (Berlin)

27) 口頭

Ryo Morimoto: Calcium signaling triggers latelet-activating factor (PAF) biosynthesis Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014. December 18, 2014 Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Innestr. 16-20 - 14195 (Berlin)

28) 口頭

清水 孝雄: LPA (lysophosphatidic acid) acts on non-Edg type receptors. 都医学研究所 10th 都医学研国際シンポジウム, 2015.2.9, 都医学研究所, 東京都世田谷区

29) 口頭

清水 孝雄: Diversity of membrane phospholipids: biosynthetic mechanism and biological significance. 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid

Mediators, 2014.2.10, 京王プラザホテル東京,
東京都新宿

30) ポスター

吉田 憲司、北 芳博、徳岡 涼美、崎村 建司、
狩野 方伸、清水 孝雄: Monoacylglycerol
lipase knockout mice are resistant to high
fat diet-induced obesity in an
endocannabinoid system-independent
manner. 6th international Conference on
Phospholipase A2 and Lipid Mediators
PLM2015, 東京都新宿区

31) 口頭

Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu:
Lysophosphatidic acid acyltransferase 4
(LPAAT4), a novel enzyme with activity
for incorporating DHA into
glycerophospholipids. 6th International
Conference on Phospholipase A2 and Lipid
Mediators, 2015.2.10-12, 東京都新宿区

32) 口頭

北 芳博、吉田 憲司、徳岡 涼美、浜野 文三江、
崎村 建司、狩野 方伸、清水 孝雄: Roles for
monoacylglycerol lipase in inflammation
and metabolic syndrome. 6th International
Conference on Phospholipase A2 and Lipid
Mediators PLM2015, 2015.2.10-12, 東京都
新宿区

33) ポスター

徳岡 涼美、北 芳博、山田 真希、清水 孝雄:
Development of glycerophospholipid
profiling method for biological samples
using ternary gradient liquid
chromatography/selected reaction
monitoring mass. 6th International
Conference on Phospholipase A2 and Lipid
Mediators PLM2015, 2015.2.10-12, 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)

担当責任者 玉利真由美 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
研究協力者 広田朝光 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員

研究要旨:

アスピリン喘息は解熱鎮痛薬により、ときに生命に関わるような強い喘息発作を生じることがあり、その病態解明および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。近年、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study, GWAS)の手法を用い、海外でもアスピリン喘息の疾患関連領域が同定されてきている。本研究ではアスピリン喘息症例、計341例とコントロール計27,912例を用いGWASおよび検証研究(validation study)を行なった。メタ解析の結果、5領域(HLA, 1q42.3, 2q21.2, 2q21.3, 21q21.2)で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めしたが、いずれもゲノムワイド関連水準($P < 5 \times 10^{-8}$)は満たさなかった。最も強い関連はHLA領域で認められた($P = 2.2 \times 10^{-7}$)。韓国人の集団でアスピリン喘息のGWASにおいて、HLA領域が最も強い関連を示したことが報告されており、HLA領域にアジア人共通の関連領域の存在が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息は重症喘息および好酸球性副鼻腔炎をしばしば合併し、難治性の症例も多いことから、その科学的な病態解明が待たれている。本研究はGWASをはじめとする症例対照関連解析の手法を用い、アスピリン喘息の病態に関連する遺伝子群を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)により喘息発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例をアスピリン喘息とした。計153例のアスピリン喘息症例と3,302例のコントロールについてIllumina HumanHap610-Quad ChipによりGWASを行った。433,543個のSNPsについてCochrane-Armitage trend testにより関連解析を行なった。GWASで $P < 1 \times 10^{-4}$ の関連を示した候補領域について75個のTag SNPを選び、ケース188例、コントロール

24,608例を用いvalidation studyを行った。

さらにこれまで重症喘息として報告のある領域、およびこれまでアスピリン喘息との関連が報告されている遺伝子について関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C. 研究結果

GWASの結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した75個のTagSNPs($r^2 < 0.8$)を選出し、ケース188例とコントロール24,608例で検証研究を行った。その結果、ゲノムワイド水準はみたくないものの5領域(HLA領域, 1q42.3領域, MGAT5 [2q21.2], LRP1B [2q21.3], 21q21.2領域)で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めた。最も強い関連はHLA領域で認められた($P = 2.2 \times 10^{-7}$)。一方、

これまで重症喘息の関連領域として報告のある 6 つの領域、RAD50/IL13 (5q31.1), HLA-DR/DQ (6p21.32), LRP1B (2q21.2), SNX10 (7p15.2), CA10 (17q21.33), KCNJ2 (17q24.3) (J Allergy Clin Immunol 2010;125:328-335)については、HLA 領域の他に LRP1B で $P=1.7 \times 10^{-5}$ と強い関連が認められた。

D. 考察

GWAS により選出した 75 個の TagSNPs について、メタ解析において計 5 つの領域の SNPs で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。2013 年に韓国のグループよりアスピリン喘息の GWAS が報告され、ゲノムワイド水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たすような SNP はなかったものの、HLA-DPB1 の rs1042151 で $P=5.11 \times 10^{-7}$ の最も強い関連が報告されている (Human genetics 2013;132:313-321)。本研究でも最も関連の強い領域は HLA 領域であり、アジア人共通の遺伝要因の存在が示唆された。LRP1B (2q21.2) 領域は、既に欧米より報告された重症喘息の関連領域と共通であった。

E. 結論

GWAS と validation study のメタ解析により計 5 領域で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認め、HLA 領域で最も強い関連 ($P=2.2 \times 10^{-7}$) が認められた。これまで韓国人の集団を用いたアスピリン喘息の GWAS で HLA 領域に最も強い関連が報告されている。HLA 領域にアジア人共通のアスピリン喘息の遺伝要因の存在が示唆された。LRP1B 領域 (2q21.2) については、海外で報告された重症喘息の関連領域と一致していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:664-669.
- 2) Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuchi Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. J Dermatol Sci. 2014;73:264-5.
- 3) Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:723-728.
- 4) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung functions of Japanese patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. Allergol Int. 2014;63:27-35.

5) Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T. An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2014;76:156-7.

6) Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, Kuwabara 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, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy*. 2014;69:668-73.

7) Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1327-34.

8) Tanaka S, Tamari M, Nakayama T, Ishii H, Hatsushika K, Hayashi A, Watanabe H, Kanai M, Osano M, Yonaga T, Tomita K, Fujieda S, Sakuma Y, Shiono O, Ishitoya J, Masuyama K, Hirota T. Synergistic suppression of poly(I:C)-induced CCL3 by a corticosteroid and a long acting β_2 agonist in

nasal epithelial cells. *Allergol Int*. 2014 in press

9) Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology*. 2014;41:213-20. 英文総説

10) 玉利真由美、広田朝光 アレルギー疾患の
実地診療 セミナー アレルギー疾患の整理・臨床研究の現状と展望-一般実地医家の理解と日常診療の向上のために 「アレルギー疾患の遺伝子解析-現状と展望」*Medical Practice* 31(2), 221-224, 2014 日本語総説

11) 広田 朝光, 玉利 真由美:エピジェネティクスからみたアレルギー疾患の発症予防と治療の可能性 アレルギー・免疫 21(12),88-95,2014

12) 広田 朝光, 中山 次久, 玉利 真由美:メインテーマ:ヒト免疫学の最新機軸、アレルギー疾患のゲノム解析 医学のあゆみ 252(1),25-31,2015 (医歯薬出版株式会社)

2. 学会発表

1) 玉利真由美: アレルギー疾患におけるゲノムワイド関連解析, 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 シンポジウム アレルギー・喘息とサイトカインシグナル 2014, 札幌, 北海道.

2) 玉利真由美: アレルギー疾患のメカニズム-遺伝子と環境のクロストーク-, 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演 2014, 名古屋, 愛知.

3) Mayumi Tamari: Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases, The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia 2014, 名古屋, 愛知.

4) 玉利真由美: アレルギー疾患関連遺伝子ゲノムワイド関連解析によるアレルギー疾患関連遺伝子の同定, 日本アレルギー学会 第一回総合アレルギー講習会 2014, 横浜, 神奈川.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アスピリン喘息患者における難治性鼻茸メカニズムに関する検討

担当責任者	藤 枝 重 治	福井大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
研究協力者	高 林 哲 司	福井大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	鈴 木 弟	福井大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	意 元 義 政	福井大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	徳 永 貴 広	福井大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員

研究要旨：

アスピリン喘息は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)に対する過敏症状で、これらの摂取により鼻閉、呼吸困難などの上下気道の症状が引き起こされる。易再発性で難治性の鼻茸、重症の喘息症状が特徴であるがその病態の解明はまだ十分ではなく新規の治療法の開発が切望されている。

本疾患における鼻茸は病理組織学的には著明な組織浮腫の遷延によって形成されている。組織の浮腫は炎症や障害によって形成されるが、通常数日で消退する。なぜアスピリン喘息において組織の浮腫が遷延するのかは、良く分かっていない。

我々は、鼻茸組織における浮腫の遷延化が、正常な創傷治癒の過程に何らかの障害が起きた結果生じているという仮説をもとに、鼻茸における創傷治癒に関する分子生物学的検討を行った。その結果、鼻茸組織では、通常の鼻粘膜に比べて著明に線溶系が低下しており、フィブリン網の過剰な形成が起きていることが分かった。フィブリン網の過剰な形成が鼻茸における浮腫の遷延化に強く関与し、局所における炎症が持続すると考えられた。

鼻茸や副鼻腔炎の炎症は、組織における線溶系の異常によって生じており、これらをコントロールすることによって、アスピリン喘息に対する新規治療法の開発につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息は成人喘息の10%を占め、その症状も重症であり、治療も困難であることが多い。アスピリン喘息の症状は通常上気道である鼻症状が先行し、病期の進行とともに下気道に及ぶことが知られている。鼻症状は主に粘膜の著明な浮腫性の変化によって生じた鼻茸によるものであるが、手術でこれらの病変を除去することによって、アスピリン喘息における下気道の症状が改善し、さらに血中や尿中のCysLT濃度が低下することが最近の研究で分かってきた。つまりアスピリン喘息の病態には鼻副鼻腔の病変が深く関与しており、これらの病態メカニズムを解明することは、本疾患の新しい治療法の開発につながる可能性がある。難治性鼻茸の病理組織学的な特徴は、著明な好

酸球浸潤を伴う組織の浮腫の異常な遷延化であるが、組織における浮腫が長期間にわたって持続する原因はほとんど分かっていない。組織の浮腫は創傷治癒過程の初期に、炎症によって末梢血管の透過性が亢進し、血漿蛋白が漏出することによって生じるものである。今回の検討では、難治性の鼻茸において、創傷治癒の初期段階で組織の浮腫に重要な役割を果たしている線溶系について分子生物学的な検討を行った。

B. 研究方法

手術によって採取した鼻粘膜組織を、正常鼻粘膜、通常の慢性副鼻腔炎の鼻粘膜、難治性鼻茸に分類した。組織からRNAを抽出し

(NucleoSpin® RNA)、cDNA を合成した (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits)。蛋白の抽出には BULLET BLENDER BIUE を用いて組織をホモジナイズし溶解液(PBS supplemented with 0.05% Tween 20 (Sigma-Aldrich, St Louis, Mo) and 1% protease inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich))に懸濁後遠心分離によって上清を分離した。

鼻粘膜組織におけるフィブリン網の形成と、フィブリン網の分解に関する線溶系に関する分子の発現および好酸球のマーカーとして ECP の検討をおこなった。

これらの検討には免疫組織化学、リアルタイム PCR、ELISA の手法を用いた。

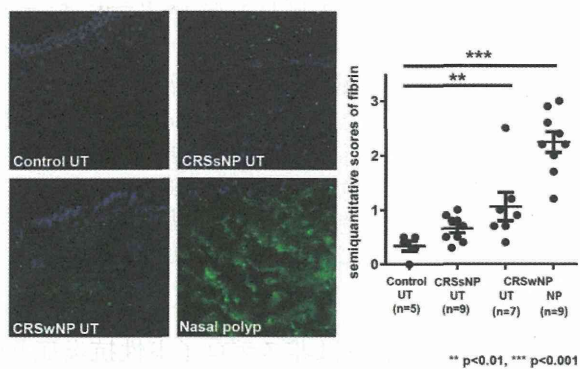
鼻茸上皮の線溶系に及ぼす影響を検討するためにヒト気管支上皮細胞 (NHBE)およびヒト鼻粘膜上皮細胞 (NEC) を用いて、サイトカイン刺激 (IL-4: 0, 10, 100ng/ml, IL-13: 0, 10, 100ng/ml) を行い、urokinase-plasminogen activator, tissue plasminogen activator の発現量をリアルタイム PCR、ELISA の手法を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

患者から同意を得て組織サンプルを採取し、サンプルから個人が同定されないようサンプルは記号化して管理を行っている。

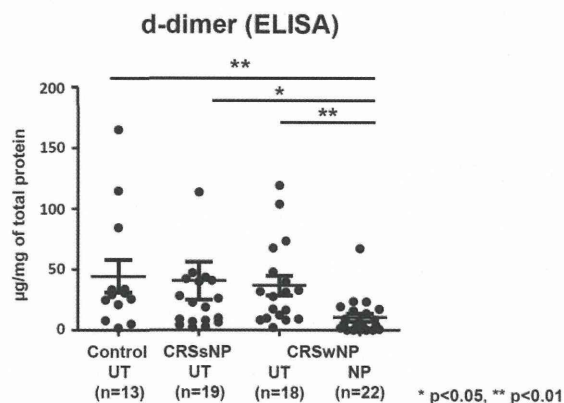
C. 研究結果

図 1



鼻茸 (Nasal polyp) の粘膜下組織には過剰なフィブリン網の形成が認められ (緑蛍光)、半定量化による検討で有意差が認められた。

図 2



鼻茸 (Nasal polyp) においてフィブリン網の分解産物である d-dimer の量が有意に減少している。この結果は鼻茸組織において線溶系が低下していることを示唆している。

図 3

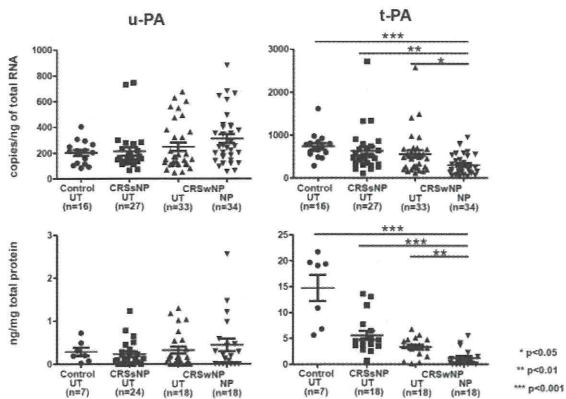
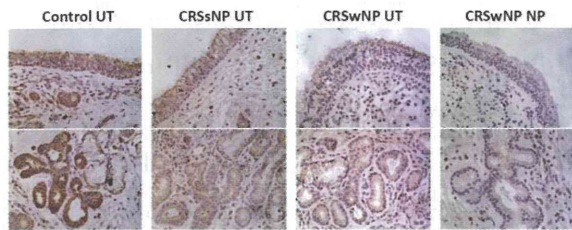


図 3 は線溶系を正に制御する u-PA (urokinase-plasminogen activator) と t-PA (tissue-plasminogen activator) の発現量を測定したもので上段が mRNA, 下段が蛋白のデータである。

鼻茸 (Nasal polyp) 組織においては t-PA の発現量が mRNA, 蛋白の両方で著明に低下していた。

この結果は t-PA の発現量の低下によって鼻茸 (Nasal polyp) における線溶系を抑制させ、これが組織におけるフィブリン網の過剰な形成に関与している可能性が示唆された。

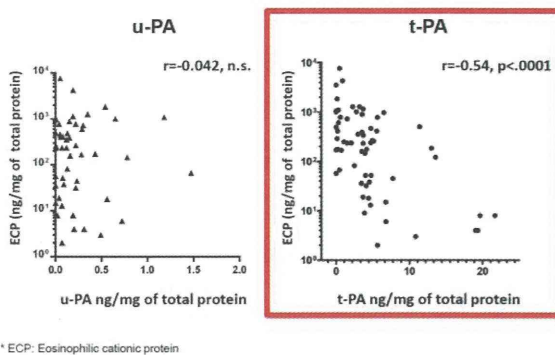
図 4



t-PAは鼻組織の主に上皮と腺組織に存在し鼻茸においてはその発現量が少ない

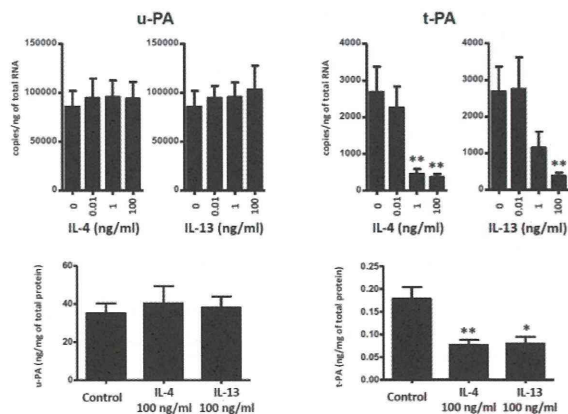
t-PA 免疫組織化学によって t-PA は鼻粘膜の上皮細胞と腺細胞に発現していることが分かった。リアルタイム PCR と ELISA のデータと同様に鼻茸 (Nasal polyp) において t-PA の発現量が少ないことが分かった。

図 5



鼻粘膜における好酸球のマーカーである ECP と t-PA の発現量は逆相関の関係にあることが分かった。好酸球炎症は鼻粘膜における t-PA の発現を負に制御する可能性が示唆された。

図 6



Th2 サイトカインである IL-4 と IL-13 の刺激によってヒト気管支上皮細胞 (NHBE) における t-PA の発現量が mRNA (上段) レベル、および蛋白 (下段) レベルの両方で有意に低下する。u-PA の発現量には影響を及ぼさなかった。ヒト鼻粘膜上皮細胞 (NEC) においても同様の結果が得られた。

D. 考察

今回の我々の検討で難治性鼻茸において線溶系が低下することによって、組織のフィブリン網の過剰な蓄積が誘導され、これが浮腫の遷延化の原因であることを明らかにした。

フィブリン網自身にも炎症細胞を遊走させる働きがあるため、フィブリン網が過剰に形成されることは炎症の遷延化にも直接関与していると考えられる。

線溶系を正に制御する u-PA と t-PA のうち t-PA の発現が鼻茸組織において有意に減少していることが分かった。更に t-PA の発現量は好酸球の浸潤と有意に負の相関関係にあることから Th2 炎症が鼻茸組織における t-PA の発現を抑制し、線溶系を低下させることによってフィブリン網の過剰な蓄積を来しているのではないかと考えられた。

ヒト気管支上皮細胞 (NHBE) やヒト鼻粘膜上皮細胞 (NEC) を用いた検討において Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 が t-PA の発現量を抑制することから、アスピリン喘息における難治性鼻茸の形成には Th2 環境による鼻粘膜上皮からの t-PA 産生の低下が深く関与しているものと思われる。

E. 結論

難治性鼻茸における組織の著明な浮腫の遷延化が、t-PA 量の減少による、線溶系の著明な抑制によるものであることを今回の検討によって明らかにした。アスピリン喘息において鼻茸や副鼻腔の粘膜病変をコントロールすることが本疾患の新しい治療法開発の重要な鍵となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogi K, Takabayashi T, Sakashita M, Susuki D, Yamada T, Manabe Y, Fujieda S. Effect of Asian sand dust on Japanese cedar pollinosis. *Auris Nasus Larynx*. 41(6):518-22, 2014.1.

2) 藤枝重治、坂下雅文、徳永貴広. 好酸球性副鼻腔炎 (JESREC Study) . *アレルギー* 64(1):38-45, 2015.1

3) 藤枝重治:酸球性副鼻腔炎は日本独自の疾患概念なのだろうか? *アレルギー・免疫* 22(1):11-15, 2015.1

4) Kanno M, Yazawa T, Kawabe S, Imamichi Y, Usami Y, Ju Y, Matsumura T, Mizutani T, Fujieda S, Miyamoto K. Sex-determining region Y-box 2 and GA-binding proteins regulate the transcription of liver receptor homolog-1 in early embryonic cells. *Biochim Biophys Acta*. 1839(5):406-14, 2014.3.

5) Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T. An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 76(2):156-7, 2014.11.

6) Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K. Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine

secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells. J Biol Chem. 289(45):31565-75, 2014.11.

7) Hayashi M, Nakayama T, Hirota T, Saeki H, Nobeyama Y, Ito T, Umezawa Y, Fukuchi O, Yanaba K, Kikuchi S, Nakagawa H, Tsunemi Y, Shibata S, Sato S, Tada Y, Miyatake A, Fujieda S, Tamari M. Novel IL36RN gene mutation revealed by analysis of 8 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. J Dermatol Sci. 76(3):267-9, 2014.12.

8) Okamoto M, Iguchi T, Hattori T, Matsuzaki S, Koyama Y, Taniguchi M, Komada M, Xie MJ, Yagi H, Shimizu S, Konishi Y, Omi M, Yoshimi T, Tachibana T, Fujieda S, Katayama T, Ito A, Hirotsune S, Tohyama M, Sato M. DBZ Regulates Cortical Cell Positioning and Neurite Development by Sustaining the Anterograde Transport of Lis1 and DISC1 through Control of Ndel1 Dual- Phosphorylation. J Neurosci. 35(7): 2942-58, 2015.2.

2. 学会発表

1) 高林哲司：好酸球性副鼻腔炎の病態形成における好酸球と肥満細胞の相互作用に関する検討.第 33 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2015.2

2)高林哲司：好酸球性副鼻腔炎の病態形成における分子生物学的検討.第 53 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 好酸球シンポジウム 2014.9

3) T. Takabayashi, R. Schleimer, S. Fujieda: Excessive fibrin deposition in patents with

CRSwNP. European Respiratory Society Symposium: basic research in rhinosinusitis 2014.6

4) 高林哲司、岡本昌之、富田かおり、藤枝重治:好酸球性副鼻腔炎の病態における肥満細胞と気道上皮の相互作用について.第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2014.5

5) 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の基礎と臨床. 第 115 回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 2014.5

6)藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5

7)藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎. 第 1 回 日本総合アレルギー講習会 2014.12

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 α トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連

担当責任者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者 春名威範 岡山大学大学院医歯薬学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨:

黄色ブドウ球菌の非スーパー抗原型毒素として α トキシンに注目し、鼻茸細胞の α トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連について検討した。鼻茸細胞を α トキシンあるいはエンテロトキシン B (SEB) にて刺激した。鼻茸細胞は α トキシン刺激に対して、IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A、IL-10 の有意な産生を示した。 α トキシンと SEB とのサイトカイン産生誘導能は同等であり、両者の間には強い正の相関を認めた。鼻茸細胞をジクロフェナックで処理した場合、IL-5、IL-13 産生は有意に産生が亢進した。 α トキシンに対する IL-10 産生は NSAIDs 患者を含む喘息患者にて有意に抑制された。さらに α トキシンに対する IL-10 産生量は一秒率と有意な正の相関を示した。以上の結果より、非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は NSAIDs 過敏症に随伴することが多い。好酸球性副鼻腔炎の難治化要因として黄色ブドウ球菌や真菌あるいはバイオフィルムなどの微生物コンポーネントの関与が示唆されている。黄色ブドウ球菌については、従来からエンテロトキシンなどのスーパー抗原型外毒素の働きが注目されてきた一方で、非スーパー抗原型毒素については十分な検討がなされていない。今回我々は、黄色ブドウ球菌の非スーパー抗原型毒素として α トキシンに注目し、鼻茸細胞の α トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連について検討した。

B. 研究方法

手術時に得られた鼻茸および鉤状突起を酵素処理し、鼻茸細胞および鉤状突起細胞を単離した。これらの細胞を α トキシンあるいはエンテロトキシン B (SEB) にて刺激した。培養上清中のサイトカインを ELISA にて測定した。

また、細胞を NSAIDs であるジクロフェナックにて処理し、 α トキシンに対する鼻茸細胞の応答性に対する内因性プロスタノイドの修飾作用を検討した。さらに、 α トキシンにて誘導されるサイトカイン産生量と臨床徴候との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

副鼻腔炎患者からの検体(鼻茸粘膜)採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け(課題名:慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372)、承認されている。

C. 研究結果

鼻茸細胞は α トキシン刺激に対して、IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A、IL-10の有意な産生を示した。これらサイトカインの産生量は、鉤状突起細胞に比べ鼻茸細胞で有意に亢進していた。また α トキシンとSEBとのサイトカイン産生誘導能は同等であり、両者の間には強い正の相関を認めた。鼻茸細胞をジクロフェナックで処理した場合、IL-5、IL-13産生は有意に産生が亢進するものの、IL-17A産生については産生が有意に抑制された。また α トキシンに対するIL-10産生はNSAIDs患者を含む喘息患者にて有意に抑制された。さらに α トキシンに対するIL-10産生量は一秒率と有意な正の相関を示した。

D. 考察

α トキシンは高濃度では細胞死を誘導することが知られている。しかしながら今回用いた濃度は0.01~1 ng/mlの範囲であり、またトリパンプルー色素排出試験で細胞死を認めなかったことから、検出されたサイトカインは鼻茸細胞の活性化によるものと思われた。またジクロフェナック処理によりサイトカイン産生に有意な変化、特にTh2型サイトカインの有意な産生増加がみられたことは、内因性プロスタノイドが炎症制御に強く関与することを示唆している。さらにNSAIDs患者を含む喘息患者にてIL-10産生が抑制されていたことは、NSAIDs過敏がIL-10産生の障害を介して気道炎症を増悪させる可能性を示唆している。

E. 結論

非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *The Journal of Laryngology and Otology*:128: 255-262, 2014.

2) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K. Cellular responses to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergology International*: 63: 563-573, 2014.

3) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K. Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy and Rhinology*: 5: 22-27, 2014.

4) Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama T, Haruna T, Ishihara T, Makino T, Onoda T, Nishizaki K. Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function. *Int Forum Allergy Rhinol* : 4 : 828-833, 2014.

5) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Higaki T, Noyama Y, Makihara S, Kanai K, Nishizaki K. Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (in press)

6) 岡野光博：合併症やスペシャルポピュレーションのアレルギー性鼻炎にどう対応する！？②慢性鼻副鼻腔炎. 薬局 65: 43-49, 2014.

7) 岡野光博：セマフォリン3A. アレルギー 63: 809-810, 2014.

8) 岡野光博：耳鼻咽喉科 喘息合併時における鼻アレルギー治療薬の選択. 日本医事新報 4712: 60, 2014..

9) 岡野光博：アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎と喘息. 呼吸 33: 982-989.

10) 岡野光博：コホート研究. アレルギー 63: 1273-1274, 2014.

2. 学会発表

1) 岡野光博：黄色ブドウ球菌コンポーネントによる好酸球性副鼻腔炎の制御. 第53回日本鼻科学会. 大阪. 2014年（シンポジウム）

2) 岡野光博：花粉症とプロバイオティクス. 日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会. 2014年（シンポジウム）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

IL-10産生促進剤（PCT/JP2014/73752）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし