

厚生労働科学研究委託費

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)

NSAIDs 不耐症におけるブレイクスルーを目指した病因・機序の解明
および
NSAIDs 誤使用ゼロを目指す具体的対策の実行に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 谷口 正実

平成27(2015)年3月

目 次

・ 委託業務成果報告（総括） NSAIDs 不耐症におけるブレイクスルーを目指した病因・機序の解明、 および、NSAIDs 誤使用ゼロを目指す具体的対策の実行に関する研究	谷口正実	1
・ 委託業務成果報告（業務項目） ➤ 各種研究発案、検体集積、各種解析ならびに実験のアドバイス、および NSAIDs 誤使用対策の発案と実行		
1. AERD の難治化機序(発症機序)解明のための研究	谷口正実	17
2. AERD では特異的に血小板が活性化している	谷口正実	21
3. AERD の病態における好塩基球の関与	谷口正実	25
4. シクロオキシゲナーゼ(COX)2 活性化刺激である喫煙は AERD の発症を抑制する	谷口正実	29
5. AERD における Omalizumab の効果と効果発現機序の解明	谷口正実	33
6. NSAIDs 過敏症における NSAIDs 誤使用の実態と NSAIDs 誤使用ゼロに向けての対策	谷口正実	37
➤ プロスタグランジン関連研究へのアドバイス		
7. アスピリン喘息とプロスタグランジン代謝 文献的考察と今後の展望	成宮 周	39
➤ Lipidomics 解析とその研究指導、脂質メディエーター、ロイコトリエン関連研究へのアドバイス		
8. 呼吸器疾患患者尿中エイコサノイドの一斉測定	清水孝雄	43

<ul style="list-style-type: none"> ➤ NSAIDs 不耐症患者の遺伝的背景解明 <ul style="list-style-type: none"> 9. アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索) <div style="text-align: right;">玉利真由美 49</div>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 好酸球性鼻茸におけるプロテオーム解析と特異的蛋白の機能研究 <ul style="list-style-type: none"> 10. 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 <div style="text-align: right;">藤枝重治 53</div>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ NSAIDs 不耐症鼻茸培養細胞のエイコサノイド産生異常と持続ウイルス感染実験 <ul style="list-style-type: none"> 11. 鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連 <div style="text-align: right;">岡野光博 59</div>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 正しい負荷試験のさらなる研究、臨床像研究、患者遺伝子検体提供、NSAIDs 誤使用対策研究 <ul style="list-style-type: none"> 12. アスピリン喘息患者におけるアスピリン負荷試験の血清中のメディエーターの検討 <div style="text-align: right;">磯谷澄都 63</div>
<ul style="list-style-type: none"> . 学会等発表実績 <div style="text-align: right;">..... 67</div>
<ul style="list-style-type: none"> . 研究成果の刊行物・別刷一覧表 (別冊)

**NSAIDs 不耐症におけるブレイクスルーを目指した病因・機序の解明、および、
NSAIDs 誤使用ゼロを目指す具体的対策の実行に関する研究**

業務主任者 谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長

研究要旨：

A. 研究目的

- 1) 多角的かつ国際的な評価に耐えうる高いレベルのアプローチで病因病態解明を行い、機序解明のブレイクスルーを目指す。
- 2) NSAIDs 誤使用ゼロを目指した具体的な対策を策定し、全国展開する。

B. 研究方法

- 1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序)解明
AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察(成宮)
AERD の難治化病態・機序解明(谷口)
AERD における血小板、好塩基球の活性化(谷口)
AERD フェノタイプ解析(谷口)(今回は投稿中のため未掲載)
lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析(清水)
AERD における特異的バイオマーカー検索(磯谷、谷口)
- 2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る
鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症(岡野)
AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討
- 3) AERD 患者の遺伝子解析(玉利)
- 4) 創薬に向けて
COX2 刺激による AERD 発症抑制(谷口)
Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序(谷口)
創薬、既存治療法による AERD 改善効果(谷口、特許の関係で掲載せず)
- 5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開(谷口、全体)
- 6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行(Springer 社)
(世界 AERD 研究グループ、谷口)
- 7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦
NSAIDs 誤使用の実態調査

C. 研究成果：別紙 図 1 参照

結果、考察、結論：

1) AERD の病態・機序（発症と難治化機序）解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察（成宮）：多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。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。

AERD の難治化病態・機序解明（谷口）：AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。またこの結果は、AERD 難治化（発症）機序を探る非常に重要なデータとなりうるとともに、創薬の指標となるであろう。

AERD における血小板、好塩基球の活性化（谷口）：AERD における末梢血血小板上活性化マーカー 4 種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。血小板と好酸球などの顆粒球との付着も、有意に増加していることが確認でき、さらに、液性因子での血小板活性化も証明できた。また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかし、アスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

AERD フェノタイプ解析（谷口）（今回は投稿中のため未掲載）

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析（清水）：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。

AERD における特異的バイオマーカー検索（磯谷、谷口）：CysLTs 過剰産生と血小板活性化因子が特に特異的なバイオマーカーとして検出され、これらが発症にかかわっている可能性が十分考えうる。

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症（岡野）：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。

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討（藤枝）：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。

3) AERD 患者の遺伝子解析 (玉利)

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 $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたと、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。

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制 (谷口): 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序 (谷口): AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD₂M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

創薬、既存治療法による AERD 改善効果 (谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開 (谷口、全体)

H26 年度改定し、HP 上に公開した。

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 [Springer 社] (世界 AERD 研究グループ、谷口)

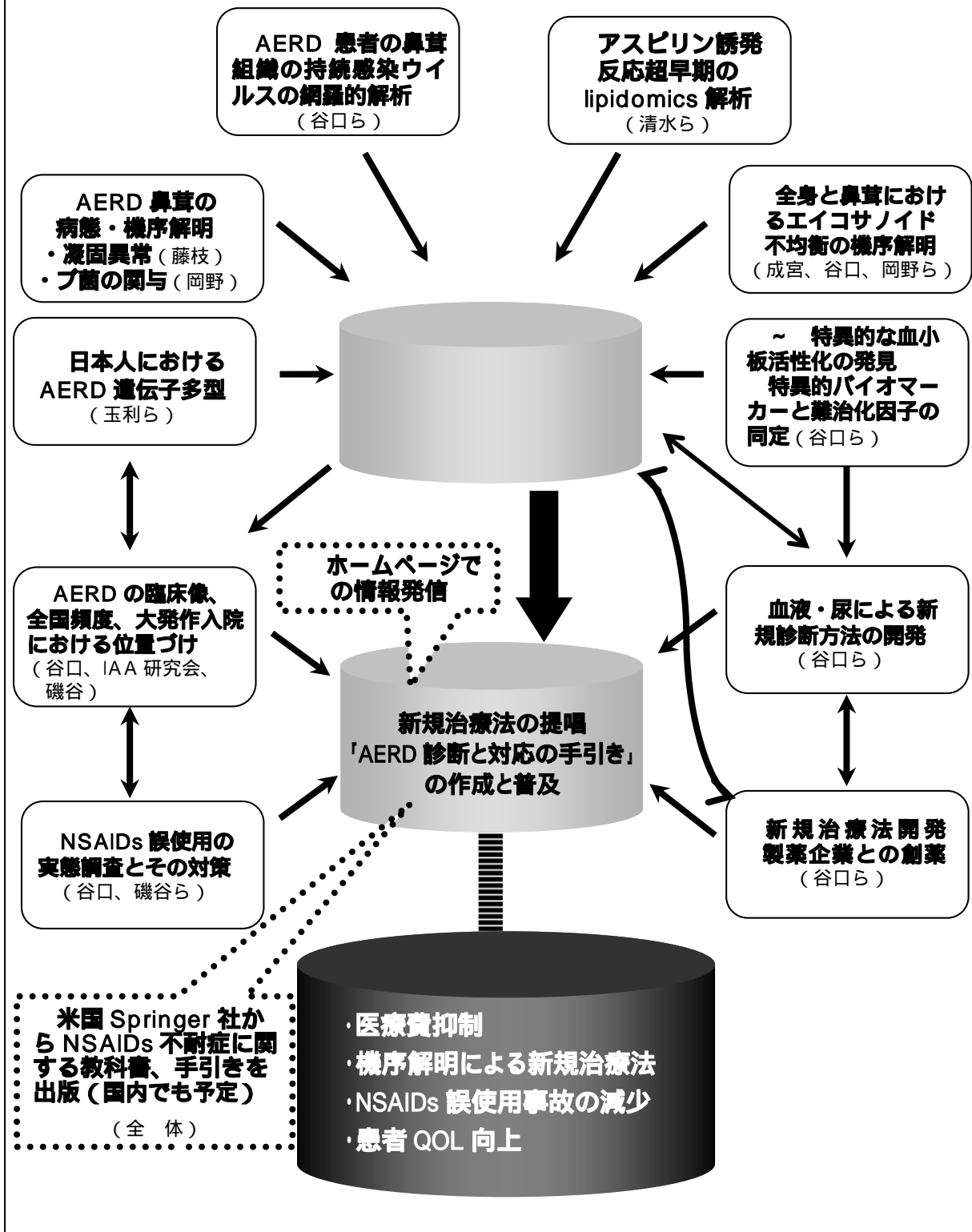
現在編集作業中。

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦

NSAIDs 誤使用の実態調査 (谷口、磯谷): 今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

以上、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ、その情報を発信した。今後、本格的な NSAIDs 誤使用ゼロもめざし、病態解明・機序解明・正しい有益な情報発信 + 医療事故防止に邁進したい。

図1：研究成果（ は遂行し公表まで完成、 は完成、 進行中）



研究分担者（委託業務担当責任者）

成宮 周

京都大学名誉教授

京都大学医学研究科 メディカル・

イノベーション・センター

センター長

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

東京大学名誉教授

玉利 真由美

独立行政法人理化学研究所

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

藤枝 重治

福井大学 医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

教授

岡野 光博

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

准教授

磯谷 澄都

藤田保健衛生大学 医学部

呼吸器内科学 I

講師

A．研究目的

1) 多角的かつ国際的な評価に耐えうる高いレベルのアプローチで病因病態解明を行い、機序解明のブレイクスルーを目指す。

2) NSAIDs 誤使用ゼロを目指した具体的な対策を策定し、全国展開する。

B．研究方法

別紙 図1 方法の流れ図を参照

1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序)解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察（成宮）

AERD の難治化病態・機序解明（谷口）

AERD における血小板、好塩基球の活性化（谷口）

AERD フェノタイプ解析（谷口）

(今回は投稿中のため未掲載)

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析（清水）

AERD における特異的バイオマーカー検索（磯谷、谷口）

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症

（岡野）

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討

3) AERD 患者の遺伝子解析（玉利）

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制

（谷口）

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序（谷口）

創薬、既存治療法による AERD 改善効果
(谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP
上の公開(谷口、全体)

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行
(Springer 社)
(世界 AERD 研究グループ、谷口)

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦
NSAIDs 誤使用の実態調査

(倫理面への配慮)

「委託業務成果報告(業務項目)」参照

C. 研究結果 D. 考察

1) AERD の病態・機序(発症と難治化機序) 解明

AERD とプロスタグランジン代謝異常における過去文献からの考察(成宮): 多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。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。

AERD の難治化病態・機序解明(谷口): AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化(発症)機序を探る非常に重要なデータ

となりうる。また創薬の指標となるであろう。

AERD における血小板、好塩基球の活性化(谷口): AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

AERD フェノタイプ解析(谷口)(今回は投稿中のため未掲載)

lipidomics 解析を用いた AERD におけるエイコサノイド不均衡研究、特にアスピリン誘発時の超早期反応の解析(清水): 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。

AERD における特異的バイオマーカー検索(磯谷、谷口): CysLTs 過剰産生と血小板活性化因子が特に特異的なバイオマーカーとして検出され、これらが発症にかかわっている可能性が十分考えうる。

2) AERD に特徴的な好酸球性副鼻腔炎から AERD の病態を探る

鼻茸細胞の黄色プロウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症(岡野):

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。

AERD における難治性鼻茸形成メカニズムに関する検討 (藤枝): 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。

3) AERD 患者の遺伝子解析 (玉利): 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 $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたと、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。

4) 創薬に向けて

COX2 刺激による AERD 発症抑制 (谷口): 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

Omalizumab が AERD に特異的に有効である機序 (谷口): AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制

が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD₂M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

創薬、既存治療法による AERD 改善効果 (谷口、特許の関係で掲載せず)

5) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの HP 上の公開 (谷口、全体): H26 年度改定し、HP 上に公開した。

6) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 [Springer 社]
(世界 AERD 研究グループ、谷口)
現在編集作業中

7) NSAIDs 誤使用ゼロ作戦

NSAIDs 誤使用の実態調査 (谷口、磯谷): 今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

E . 結論

国際的なレベルでの多能面での成果が得られた。また AERD における強い特異的血小板活性化を初めて証明した。好酸球などとの付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。鼻茸での凝固異常を初めて同定した。COX2 の自然誘導因子である喫煙が AERD 発症を抑制している可能性を初めて見出した。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。
HP上において新規情報を公開し、患者向け、
医師向けにわかりやすく手引きを記載した。
国際刊行物（世界AERDグループとの共著で
班員も加入し、初めての国際的なAERD手引
き）2015年以降刊行。など、多くの国際的な
高いレベルの新知見が得られ情報を発信した。
また、NSAIDs誤使用の実態調査を行い、今
後、NSAIDs誤使用の具体的な対策（患者カ
ードの普及、患者自身への教育システムの確
立と普及、医療、薬剤師レベルでの防止）を
行う予定である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

業務主任者のみ（研究担当責任者においては
「委託業務成果報告（業務項目）」参照

1．論文発表

1) 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 2014: 63: 563-573, 2014. / 原
著（欧文）

2) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H,
Akiyama K : Epidemiological link between
wheat allergy and exposure to hydrolyzed
wheat protein in facial soap. Allergy
69(10): 1405-1411. 2014. / 原著（欧文）

3) Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y,
Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H,

Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N,
Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K :
Oral Mite Anaphylaxis Caused by
Mite-Contaminated Okonomiyaki /
Pancake-Mix in Japan. Allergology
International : 63(1) : 51-56, 2014. / 原著
（欧文）

4) Minami T, Fukutomi Y, Lidholm BJ,
Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T,
Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa
M, Akiyama K : IgE Abs to Der p 1 and Der
p 2 as diagnostic markers of house dust
mite allergy as defined by a
bronchoprovocation test. Allergology
International. 2015: 64: 90-95, in press / 原
著（欧文）

5) Kawakami Y, Hashimoto K, Fukutomi Y,
Taniguchi M, Saito A, Akiyama K : A
survey on the distribution of booklice,
other allergenic arthropods, and fungi in
houses in Tokyo. Urban Pest Management.
2014: 4(2): 65-77, 2014.11.5 / 原著（欧文）

6) 伊藤潤, 粒来崇博, 熱田了, 渡井健太郎,
福原正憲, 林浩昭, 南崇史, 谷本英則, 押方
智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 福富友馬,
原田紀宏, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀,
谷口正実, 高橋和久, 秋山一男 : 本邦におけ
る呼気一酸化窒素濃度の機種差検討 . オフラ
イン法, NO breath®の比較. アレルギー2014:
63(9) : 1241-1249, 2014.11.1/原著（邦文）

7) 谷口正実: 特集 気道過敏性機序を解明す
ることの重要性, アレルギーの臨床
No.455,2014.34 巻, 2014年3月号: 16, 2014/
総説（邦文）

- 8) 谷口正実: EGPA の診断と治療 update, アレルギー Japanese Journal of Allergology 第 63 巻, 第 3・4 号: 398, 2014/ 総説 (邦文)
- 9) 谷口正実, 三井千尋, 三田晴久: 特集 子どもの気管支喘息: 気管支喘息に関連する脂質メディエーター, 小児科学レクチャー 第 4 巻 第 2 号: 458-466, 2014/ 総説 (邦文)
- 10) 谷口正実: 特集 = 高齢者のアレルギー疾患 アレルギーとアレルギー疾患の原因となるアレルゲン, Aging & Health, No.69, 第 23 巻 第 1 号: 12-15, 2014/ 総説 (邦文)
- 11) 谷口正実, 秋山一男: イチから知りたいアレルギー診療 領域を超えた総合対策 I. アレルギー総論, 1. 概念, 病態, メカニズム, 株式会社全日本病院出版会: 2-5, 2014/ 総説 (邦文)
- 12) 谷口正実: 早めの診断が大切! コワイ カビのアレルゲン A.fumigatus(アスペルギルスの一菌種) - 喘息とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症, ALLAZiN, Summer, 2014/ 総説 (邦文)
- 13) 谷口正実: グロブリン大量療法, 呼吸, 第 33 巻第 6 号, 2014 年: 581-590, 2014/ 総説 (邦文)
- 14) 谷口正実, 福富友馬: 吸入性アレルゲンの同定と対策, 序章 吸入性アレルゲンの同定, 第 1 章 吸入性アレルゲン・真菌, 第 2 章 アレルゲン Q&A, 谷口正実(監修): pp1-5, 22-33, 59-64, 株式会社メディカルレビュー社(東京), 2014/ 著書 (邦文)
- 15) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 林浩昭, 福富友馬, 南崇史, 伊藤潤, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 森晶夫, 石井優太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 好酸球性鼻鼻腔炎とアスピリン喘息, RESPIRATORY TRENDS Vol.4, No.1: 12-15, 2014 年 6 月 30 日, 2014/ 総説(邦文)
- 16) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息), Progress in Medicine Vol.34, No.6: 53-57, 2014 年 6 月, 2014/ 総説 (邦文)
- 17) 谷口正実: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 内科 Vol.113, No.6: 1359-1360, 2014 年 6 月 1 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 18) 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 秋山一男: 気道アレルギー(花粉症, 鼻アレルギー, 喘息)に対するアレルゲン特異的免疫療法, 臨床免疫・アレルギー, Vol.62, No.1: 53-61, 2014 年 7 月 25 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 19) 谷口正実, 関谷潔史: 気管支喘息, 調剤と情報 Vol.20, No.11: 82-87, 2014 年 9 月 13 日, 2014/ 総説 (邦文)
- 20) 谷口正実: 職業性喘息, 呼吸器疾患診療最新ガイドライン: 251-255, 株式会社総合医学社(東京), 2014 年 9 月 21 日, 2014/ 著書 (邦文)
- 21) 関谷潔史, 谷口正実: 治療最前線 喘息発作の治療, Mebio 31(1): 43-51, 2014/ 総説 (邦文)
- 22) 関谷潔史, 谷口正実: 国立病院機構相模原病院の吸入指導の実際と提言, 吸入療法 6(1): 60-69, 2014./ 総説 (邦文)
- 23) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭: アレルギー疾患の現地診療「治療」 外来を訪れるアレルギー疾患の臨床と最前線と一般的日常

診療の実際 アスピリン喘(NSAIDs 過敏喘息) - 非専門医への指針と対応法 -, Medical Practice 31(2): 255-260, 2014./ 総説(邦文)

24) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭, 伊藤潤, 南崇史, 渡井健太郎, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男: III.アレルギー・免疫的機序 31.アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 『呼吸』エッセンシャルズ 呼吸器疾患のピットフォール: pp.143-148, 一般社団法人 呼吸研究, 東京都, 2015年1月, 2015/ 著書総説(邦文)

25) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 林浩昭, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 石井豊太, 森晶夫, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 難治性喘息 Up-Date 病態から治療まで 喘息の難治化因子～アスピリン喘息～. Respiratory Medical Research. 2015: 3(1): pp.36-41, 2015年1月, 2015/ 著書総説(邦文)

26) 谷口正実: 【企画】臨床医のためのクリニカルスタディ「花粉症(アレルギー性鼻炎)」. スズケン メディカル. 2014: 17(6): 1-12, 2014.12.1, / 著書総説(邦文)

2. 学会発表

1) 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, Kaminuma O: Study on T cell-induced bronchoconstriction in vivo and in vitro. Vii World Asthma, Allergy & COPD Forum, New York, USA, 2014./国際学会(一般演題)

2) 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, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma: Airflow limitation caused by activated T cells. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

3) Mitsui C, Ono R, Kajiwara K, Watai K, Hayashi H, Ito J, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Higashi N, Mori A, Mita H, Akiyama K, Taniguchi M: Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

4) Fukutomi Y, Kishikawa R1), Sugiyama A1), Minami T, Taniguchi M, Akiyama K: Risk factors for the development of wheat allergy among individuals who have used a facial soap containing hydrolyzed wheat protein: case-control study. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, Denmark, 2014./ 国際学会(一般演題)

5) 谷口正実: シンポジウム アスピリン喘息における病態解明の進歩. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(シンポジウム)

6) 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝浩, 秋山一男: P4-3 日本における吸入アレルギー

ン感作率の地域差. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

7) 福富友馬, 谷口正実, 入江真理, 下田照文, 岡田千春, 中村陽一, 秋山一男 : P5-1 中年期成人における肥満指標と喘息の関係 : 2011年特定健康診査からの知見. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

8) Ito J, Fukutomi Y, Minami T, Mitsui C, Kamezaki H, Nakamura R, Saito A, Watai K, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Tsuburai T, Harada N, Atsuta R, Takahashi K, Taniguchi M, Akiyama K : Three cases of anaphylaxis caused by macrogol. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

9) Ito J, Tsuburai T, Taniguchi M, Watai K, Mitsui C, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Fukutomi Y, Harada N1), Atsuta R1), Takahashi K1), Akiyama K : Change in nasal nitric oxide and fractional exhaled nitric oxide during oral aspirin challenge. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

10) 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, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男 : P5-5 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. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

11) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 渡井健太郎, 齊藤奈津美, 木下ありさ, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 秋山一男 : P6-1 アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

12) 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 : P6-2 Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients? . The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

13) 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, 釣木澤尚実, 福富友馬, 森晶夫, 熱田了, 高橋和久, 本間栄, 秋山一男 : P8-1 治療下において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. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会(一般演題)

14) Sekiya K, Taniguchi M, Watai K, Saito N, Mitsui C, Hayashi H, Ito J, Oshikata C, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mori A, Akiyama K : The Border line Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients With Prolonged / Chronic Cough. The 24th congress of interasma Japan / North asia, Nagoya, Japan, 2014./ 国際学会 (一般演題)

15) Hayashi H, Tsuburai T, Saito N, Watai K, Kinoshita A, Mitsui C, Oshikata C, Ito J, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Sekiya K,

Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Akiyama K : Can forced oscillation technique parameters predict airway hyper-responsiveness to histamine? European Respiratory Society International congress 2014, Munich, Germany, 2014./ 国際学会 (一般演題)

16) 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, Kaminuma O : T cell induced bronchoconstriction in vitro and in vivo. 30th Symposium of The Collegium Internationale Allergologicum, Petersberg, Germany, 2014./ 国際学会 (一般演題)

17) 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, 釣木澤尚実, 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 : PP165 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, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

18) 福原正憲, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 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, 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 : PP168 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, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

19) 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, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男 : PP349 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, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

20) 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, 釣木澤尚実, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男 : PP361 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, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

21) 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, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男 : MS85 20 歳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, 大阪府大阪市, 2014./ 国内学会 (ミニシンポジウム)

22) 谷口正実 : S18-6 EGPA の診断と治療 update, 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 18)

23) 伊藤潤, 粒来崇博, 谷口正実, 渡井健太郎, 福原正則, 林浩昭, 南崇文, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 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, 京都府京都市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

24) 三井千尋, 梶原景一, 小野恵美子, 東憲孝, 渡井健太郎, 木下ありさ, 林浩昭, 伊藤潤, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 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漿中の血小板活性化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, 京都府京都市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

25) 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: S2-1 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, 京都府, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 2)

26) 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, 釣木澤尚実福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: MS3-3 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, 京都府, 2014./ 国内学会 (ミニシンポジウム 3)

27) 谷口正実: EGPA の診断と治療 update, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 11)

28) 谷口正実: EVS7-2 成人喘息におけるアレルギー特異的免疫療法の意義, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./国内学会(イブニングシンポジウム 7)

29) 福富友馬, 谷本英則, 齋藤明美, 谷口正実: S13-1 ABPA の診断, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (シンポジウム 13)

30) 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, 釣木澤尚実, 前田裕二, 森晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: P093 気管支喘息症状と強制オシレーション法 (FOT) 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, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

31) 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, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P023 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, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

32) 粒来崇博, 谷口正実, 福富友馬, 東憲孝, 渡井健太郎, 佐藤祐, 福原正憲, 南崇史, 林浩昭, 伊藤潤, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 前田裕二, 長谷川眞紀, 秋山一男: P134 国立病院機構相模原病院における思春期発症喘息の特徴, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

33) 清水薫子, 今野哲, 谷口菜津子, 西村正治, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤晃: P139 北海道土幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討 2006 年, 2011 年の比較, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

34) 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: P197 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化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, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

35) 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, 釣木澤尚実, 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: P198 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の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, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

36) 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, 釣木澤尚実, 福富友馬, 粒来崇博, 森晶夫, 秋山一男: P313 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, 東京都, 2014./ 国内学会 (一般演題)

37) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 齋藤奈津美, 木下ありさ, 林浩昭, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 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 45 回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会, 福岡県福岡市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

38) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 成人喘息の有病率の動向に関する ecological study. 第 45 回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会, 福岡県福岡市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

39) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 梶原景一, 伊藤律子, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P5-7 アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか, 第 35 回日

本炎症・再生医学会, 沖縄県名護市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

40) 三井千尋, 谷口正実, 梶原景一, 秋山一男: P5-8 アスピリン喘息では特異的に抹消血血小板が活性化している, 第 35 回日本炎症・再生医学会, 沖縄県名護市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

41) 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, Kaminuma O: Analysis of T cell-dependent bronchoconstriction. 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiratory, Bali, Indonesia, 2014./ 国際学会 (一般演題)

42) Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo A, Ohtomo T, Itoh J, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Fukuhara M, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Taniguchi M, Akiyama K, Kaminuma O: Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper T cell clones. WAO Internal Scientific Conference 2014, Rio de Janeiro, Brazil, 2014./ 国際学会 (一般演題)

43) Taniguchi M, : The Efficacy of Anti-IgE as a Therapy for AERD. 2015 American Academy of Allergy Asthma and Immunology Meeting, Houston, USA, 2015./ 国際学会

44) 三井千尋, 谷口正実, 梶原景一, 齋藤奈津美, 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, 前田裕二, 森晶夫, 出原賢治, 秋山一男: AIA において血清ペリオスチンは有用なマーカーである, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

45) 福富友馬, 岸川禮子, 杉山晃子, 原田芳徳, 片田圭宣, 南崇史, 谷口正実, 秋山一男: 加水分解コムギ含有石鹼使用者における小麦アレルギー発症危険因子: 症例対照研究, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

46) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 伊藤伊津子, 梶原景一, 渡井健太郎, 齋藤奈津美, 木下ありさ, 押方智也子, 伊藤潤, 釣木澤尚実, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 森晶夫, 秋山一男: Aspirin intolerant asthma(AIA)と喫煙歴は関連するか, 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜市, 2014./ 国内学会 (一般演題)

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

研究協力者

秋山 一 男 国立病院機構相模原病院

福富 友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室 室長

三井 千尋 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部 研究員

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー呼吸器科 医長

粒来 崇博 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長

林 浩昭 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医師

三田 晴久 国立病院機構相模原病院床研究センター 特別研究員

東 憲孝 国立病院機構相模原病院床研究センター 特別研究員

梶原 景一 国立病院機構相模原病院床研究センター 病態総合研究部 研究員

伊藤伊津子 国立病院機構相模原病院床研究センター 病態総合研究部 研究員

小野恵美子 ハーバード大学 Levy 教授研究室 研究員

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

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

春名 威範 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

今泉 和良 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 主任教授

林 正道 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 講師

丹羽 義和 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 助手

堀口 智也 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 助手

後藤 祐介 藤田保健衛生大学 医学部 呼吸器内科学Ⅰ 助手

記載順不同

厚生労働科学研究委託費
 (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))
 委託業務成果報告(業務項目)

AERD の難治化機序(発症機序) 解明のための研究

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	診断・治療薬開発研究室 室長
	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院	

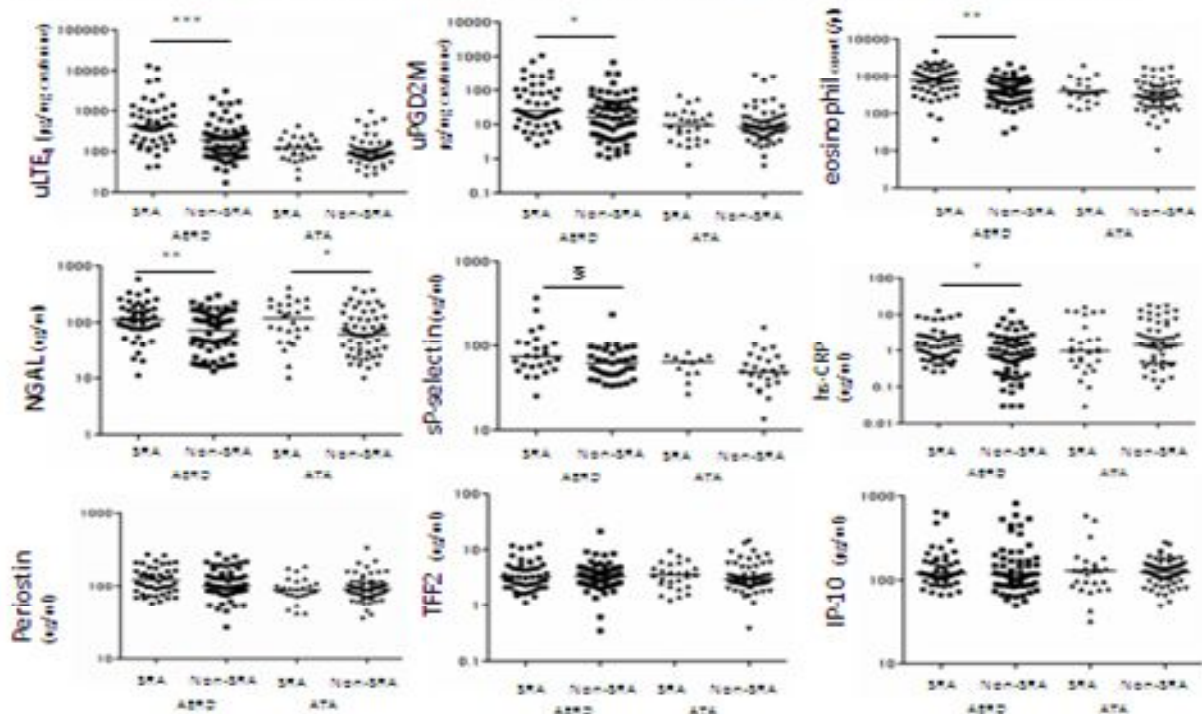
研究要旨:

背景・目的: アスピリン喘息(以下 AERD)の難治化機序解明は、本症の機序解明にも大きく寄与するとも考える。AERD 特有の難治化因子を最新の各種バイオマーカーから明らかにし、難治化機序(発症機序)を解明する。

方法: 対象: アスピリン負荷試験で確定診断した AERD106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、各種炎症性マーカーや背景因子などの比較を行った。負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

結果・結論: AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化(発症)機序を探る非常に重要なデータとなりうるとともに、創薬の指標となるであろう。

図1: 難治性AERDと非難治性AERDの比較(左) 難治性ATAと非難治性ATAの比較(右)。



A . 研究目的

アスピリン喘息(以下 AERD)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012)。しかし、AERD では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、どの因子や背景が難治化に關与しているのかは全く不明であった。別研究で、難治化機序は成人喘息において、発症機序であることも判明している。AERD の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序(発症機序)を解明する。

B . 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AERD 106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (図 1 左上から、尿中 LTE4、PGD2M[マスト細胞指標]、末梢血好酸球数、中段に、NGAL[好中球炎症指標]、P セレクチン (血小板活性化指標)、高感度 CRP、下段にペリオスチン (IL-4 / 1 3 指標)、TFF2: trefoil factor 2、CXCL10: C-X-C motif chemokine 10、その他、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。年齢、性別をほぼマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

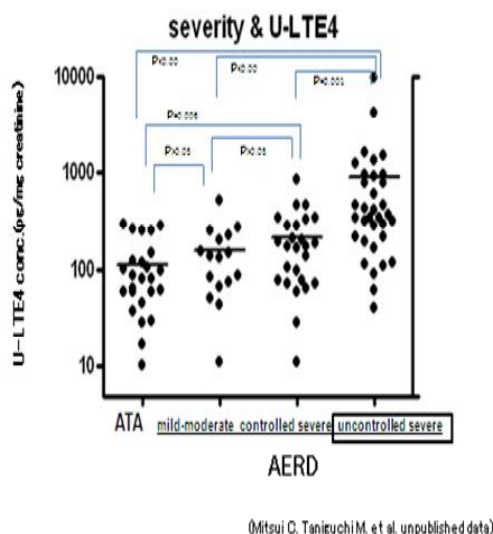
臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認済みである。

C . 研究結果

好酸球性炎症 (末梢血好酸球数、呼気 NO)、U - LTE4 安定期、マスト細胞炎症 (9 , 11 - PGF2)、好中球性炎症、血小板活性化指標、高感度 CRP の 6 つの因子が、難治性 AERD で亢進 (活性化) していた。一方、ATA では好中球性炎症のみが、難治化に關与していた (図 1)。その中でも、AERD において、尿中 LTE4 が最も重症度に応じて、増加が確認された (図 2)。好塩基球の關与はなかった (図は示さず)

図 2

図 2 : By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AERD.



D . 考察

AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の關与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に關与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く關与していることが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化 (発症) 機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

E . 結論

AERD の難治化には、好酸球、マスト細胞だけでなく好中球、血小板性の炎症が関与していた。特に CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。この CysLTs 過剰産生を標的にした治療や病態解明を今後進める必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照

2 . 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照

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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

AERD では特異的に血小板が活性化している

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	診断・治療薬開発研究室 室長
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	伊藤伊津子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員

研究要旨：

背景： AERD ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。

AERD ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AERD の安定期とアスピリン負荷時における血小板活性化の証明を行う。

結果・考察：AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4 種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された(図4)。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

結論：AERD の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AERD の基本病態、特に CysLTs 過剰産生に関与している可能性が高い。

で

A. 研究目的

背景： AERD ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。 AERD ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみ

ある。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的： 仮説の証明、すなわち AERD の安定期における血小板活性化の証明を行う。

B. 研究方法

対象： 負荷試験にて確定診断のついている AERD28 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた ATA 21 例や慢性好酸球肺炎(CEP)10

例、健常人 (HC) 14 例を対象とした。抗血小板薬内服、糖尿病、血栓症、自己免疫疾患、6 週間以内の感染既往は除外した。また一部は負荷試験において下記の項目を経時的に測定した。

方法：末梢血フリー血小板上の血小板活性化マーカーを FACS で解析、さらに液性因子である末梢血中の血小板活性化指標である sCD40L, sCD62P を測定した。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は、(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

AERD における末梢血血小板上活性化マーカー 4 種すべてにおいて、ATA、と比較して有意に高値であり (図 1)、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した (図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた (図 3)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた (図 2)。

図 1

図 1 AERD、ATA、CEP、HC における末梢血血小板における表面マーカー

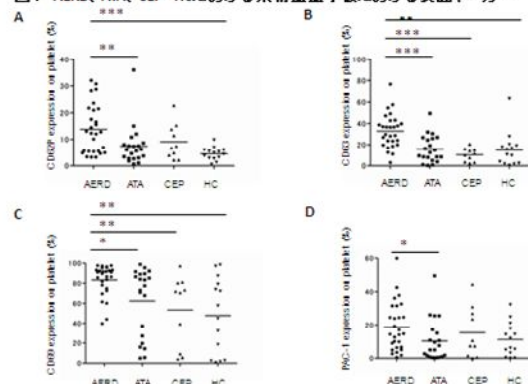


図 2

図 2: AERD、ATA、CEP、HC における末梢血の可溶性血小板活性化指標

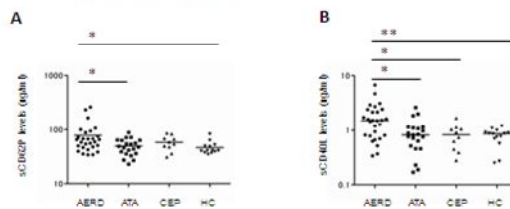


図 3

図 3 AERD、ATA、CEP、HC における末梢血血小板と顆粒球の付着率

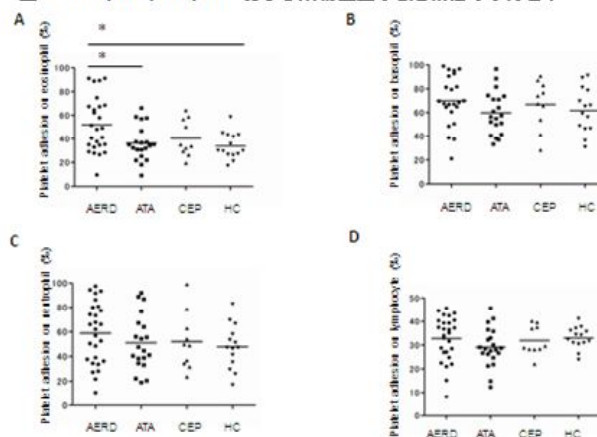
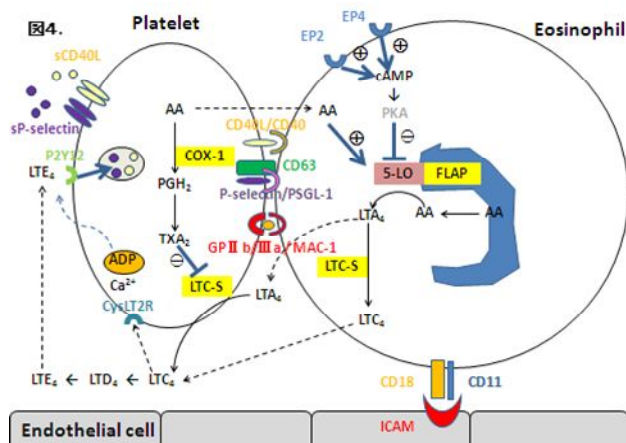


図 4



D．考察

AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、ATAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた(図3)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(図2)ことから、またATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERDでは安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、血小板がP2Y12受容体などを介して、活性化し、さらなるCysLTなどの産生亢進、病態形成に参与していると推定された(図4)。血小板活性化がAERDの原因にかかわるのか、炎症の経過で生じるのかは不明である。またアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったこと(図省略)から、アスピリン誘発への直接の関与は大きくないと推定された。

E．結論

AERDの安定期では特異的に強く血小板が活性化しており、AERDの基本病態、特にCysLTs過剰産生に参与している可能性が高い。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

「委託業務成果報告(総括)」

G．研究発表 1．論文発表 参照

2．学会発表

「委託業務成果報告(総括)」

G．研究発表 2．学会発表 参照

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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

AERD の病態における好塩基球の関与

担当責任者 谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長
研究協力者 三 井 千 尋 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部 研究員
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
梶 原 景 一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部 研究員
小 野 恵 美 子 ハーバード大学 Levy 教授研究室 研究員

研究要旨:

背景:すでに AERD でのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012 など)。また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA 2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、CysLTs 産生の重要な炎症細胞であり、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERD での関与は不明である。

目的:AERD での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

結果・考察:我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが(JACI 2010、図示なし) AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図 1) さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された(図 2)。これらの結果は少なくとも AERD では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

結論:AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4 種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また ATA と健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

結論:AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

A. 研究目的

背景:すでに AERD でのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012 など)また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA

2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERD での関与は不明である。

目的：AERD での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

B．研究方法

1) 対象：AERD14 を検討した

(安定期と負荷時)

2) 方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, Derp1, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は、(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C．研究結果

AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図1) さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少し、その活性化はなかった(図2)。

図1

Figure 1. CD203c expression on basophils in stable condition

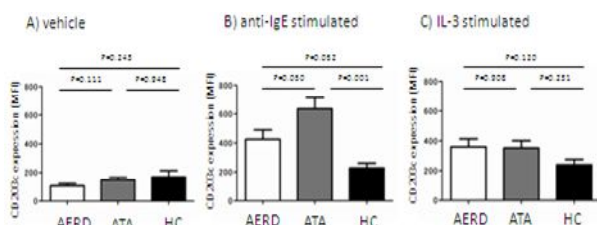
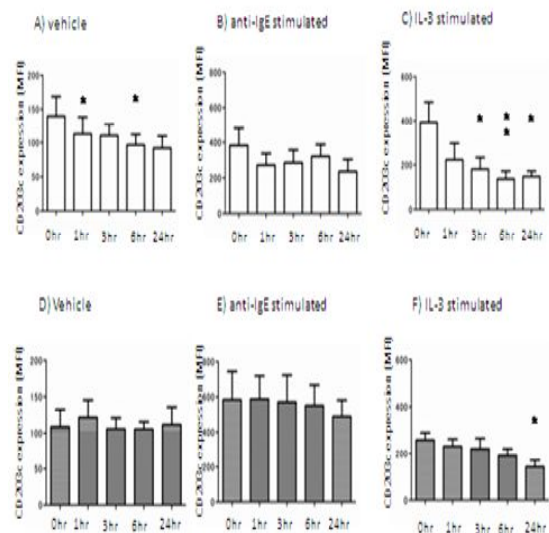


図2

Figure 2. CD203c expression on basophils during aspirin provocation test



D．考察

我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが(JACI 2010、図示なし) AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図1) さらにアスピリン誘発時には末梢血での活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された(図2)。これらの結果は、少なくとも AERD では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆しているが、気道局所へ好塩基球が動員されている可能性は否定できない。

E．結論

AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。しかし気道局所での好塩基球の動態は不明である。

F．健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「委託業務成果報告(総括)」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照

2 . 学会発表

「委託業務成果報告(総括)」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照

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

シクロオキシゲナーゼ(COX)2活性化刺激である喫煙はAERDの発症を抑制する

担当責任者 谷口正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長
 研究協力者 林浩昭 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医師
 福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室 室長
 三井千尋 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 病態総合研究部 研究員
 関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー呼吸器科 医長
 秋山一男 国立病院機構相模原病院

研究要旨:

背景: 背景: AERD の特徴的基本病態として気道での PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ(COX)2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

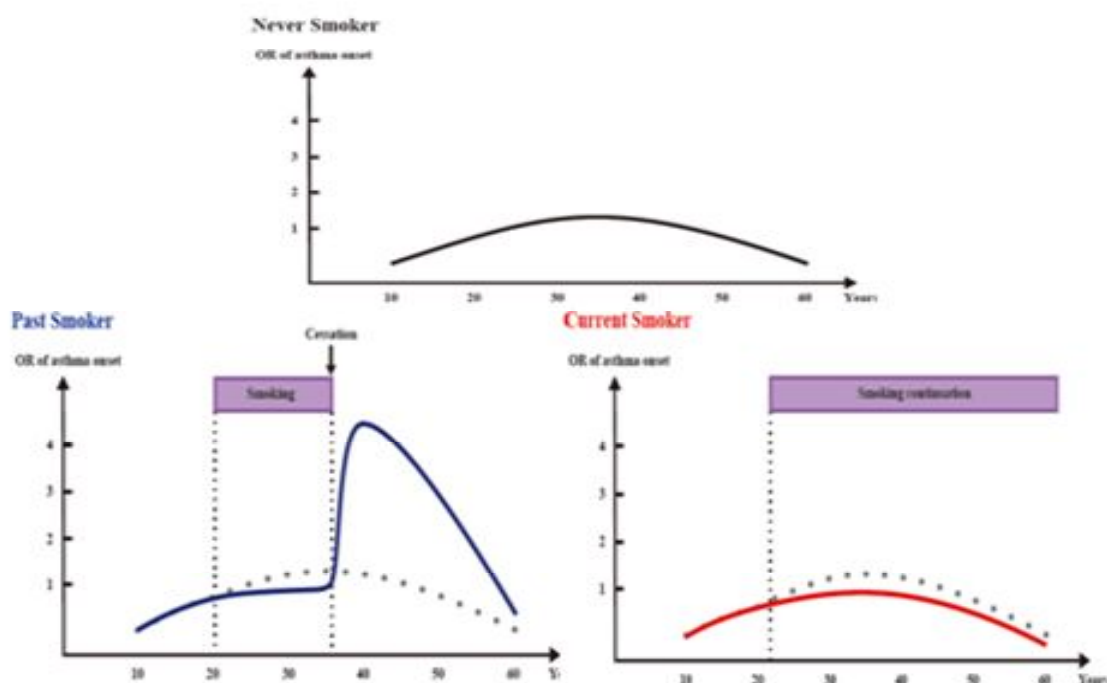
仮説: AERD では、喫煙が AERD 発症を抑制する仮説が成立する。

目的: AERD での喫煙の抑制の可能性を考え、疫学的な症例対照研究で AERD における喫煙抑制の可能性を証明する。AERD 確定例 127 例と ATA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における ATA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する(症例対照研究)。

結果・考察: 今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COX2 誘導因子であることが知られており、今回は、我々の仮説が支持された。

結論: 喫煙継続 (= COX2 刺激) はアスピリン喘息発症を抑制する。

図3: AERDにおける禁煙と喘息発症



A．研究目的

背景：AERD の特徴的基本病態として気道の PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

仮説：AERD 患者では喫煙者が少ない、もしくは喫煙が AERD 発症を抑制する仮説が成立する。

B．研究方法

AERD 確定例 127 例と ATA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における ATA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する (症例対照研究)。

(倫理面への配慮)

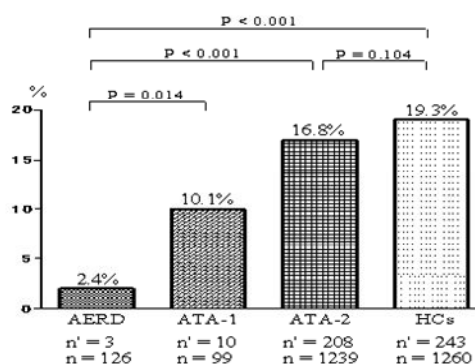
検査結果や臨床背景は、(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C．研究結果

図 1: AERD では有意に現喫煙者が少なかった。また AERD では過去喫煙があるも、喘息発症前、特に 5 年以内に禁煙した後に喘息が発症している頻度が有意に多かった (図 2)。この 5 年は 3 年間で統計解析しても同じ結果であった (図省略)

図 1

図 1: AERD、ATA、HCにおける現喫煙者の割合



D．考察

今回初めて、AERD に喫煙者が有意に少ない、もしくは過去喫煙から禁煙後 5 年以内に喘息が発症した割合が多いことを見出した。喫煙はすでに自然界の強い COC2 誘導因子であることが知られており、AERD においては、自然の COX2 刺激 (喫煙) が、潜在的に AERD 発症を抑制している可能性が推察された。またその喫煙が中断 (= 禁煙) されると AERD は有意に発症リスクが高まると推定された (図 3)。ただし今回の結果は、あくまで AERD 発症機序解明の研究であり、喫煙の多くの悪影響を考慮すると、それを推奨するものではない。

E．結論

喫煙継続 (= COX2 刺激) はアスピリン喘息発症を抑制する可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

「委託業務成果報告 (総括)」

G．研究発表 1．論文発表 参照

2．学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G．研究発表 2．学会発表 参照

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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

AERD における Omalizumab の効果と効果発現機序の解明

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	林浩昭	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医師
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	診断・治療薬開発研究室 室長
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー呼吸器科 医長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医長

研究要旨：

背景・目的：すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られるのか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

方法：Omalizumab に保険適応のある難治性喘息患者 21 例に通常の医療行為同様の Omalizumab 投与を行い、上下気道の症状を VAS、発作受診、ステロイド使用量、ならびに肺機能、尿中 LTE4、尿中 PGD2Mなどを測定した。

結果・考察：今回初めて、AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

結論：Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

A．研究目的

背景・目的：すでに Omalizumab (抗 IgE 抗体薬) は、上市されて 4 年が経過し (海外では 8 年経過)、難治性のアレルギー性喘息患者での奏効率が国内外で 60%程度と報告されている。我々は、AERD に Omalizumab が著効する経験を多くし、また全国の専門医からの意見でも AERD で著効例があるとの報告を受けた。しかし AERD の多くは非アトピー性もしくは弱アトピー性喘息であり、なぜ効果が得られる

のか不明であった。今回の研究では、AERD における Omalizumab の有効性、効果発現経過、およびその機序を明らかにする。さらに AERD に効果発現する特有の機序が存在する可能性をも併せて検討する。

B．研究方法

・ An observational study between 2009 and 2013

- Twenty-one severe AERD patients, who were previously diagnosed by a systemic aspirin provocation test, were enrolled

- All patients had one or more positive results in either a skin test or a serum-specific IgE test for common environmental allergens

- The conventional dose and interval of omalizumab treatment were used

After excluding three patients who discontinued omalizumab treatment within one year, data from 18 patients who continued with the omalizumab treatment for more than one year were analyzed

The primary reason for discontinuation of omalizumab treatment in the three patients was the high out-of-the-pocket therapy expense.

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は、(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C . 研究結果

Eighteen patients comprised 2 males and 16 females with the median age of 57.5 years, and the median asthma onset age was 37.0 years. The median serum IgE level was 84.7 (interquartile range, 54.0–300.3) IU/ml. Sixteen out of 18 patients (88.9%) had received systemic corticosteroid therapy. Thirteen out of 18 patients (72.2%) had three or more exacerbations, and 5 out of 18 patients (27.8%) required at least one admission to hospital because of exacerbation during one year before the

beginning of omalizumab treatment.

Table 1 shows the efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma. The number of asthma exacerbation episodes per year, the number of hospitalizations per year, and daily systemic corticosteroid doses significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Table 2 shows the efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms. The scores of all items of VAS for asthma and nasal symptoms significantly and markedly decreased after one-year treatment with omalizumab. Surprisingly, 11 out of the 18 patients (61.1%) reported a rapid improvement in symptoms within a few days to one week of initiating omalizumab treatment. These rapid responders reported the rapid improvement of chest tightness and/or dyspnea on exertion. All eighteen AERD patients reported an improvement in symptoms within three months of treatment initiation and wanted to continue the omalizumab treatment (Fig.1). Recently, Professor Maurer in Germany and his colleagues have reported that some patients with chronic idiopathic urticaria showed very rapid improvement after omalizumab treatment. We consider that this phenomenon of rapid improvement with omalizumab treatment in AERD patients may be due to the same mechanisms such as mast cell stabilization, as in patients with chronic idiopathic urticaria.

However, one-year omalizumab treatment did not improve pulmonary function in 18 AERD patients. Many previous studies also showed minimal improvement of pulmonary function after omalizumab treatment in

adult asthma despite accompanying clinical improvements.

図 2

表 1

Table 1. The efficacy of one-year omalizumab treatment for asthma

	Before	After	P value
Exacerbations (no. per one year)	5.0 (2.0-8.0)	0 (0-2.3)	0.001
Hospitalizations (no. per one year)	0 (0-1.0)	0 (0-0)	0.039
Systemic corticosteroids (mg/day) (Prednisolone equivalents)	5.0 (5.0-8.1)	1.3 (0-4.0)	0.001
Inhaled corticosteroid dose (µg/day) (Fluticasone equivalents)	560.0 (320.0-800.0)	360.0 (240.0-600.0)	0.092

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

表 2

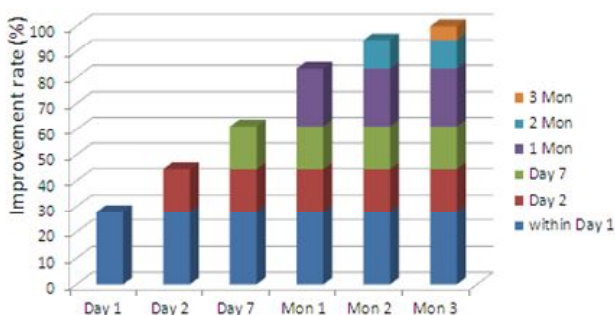
Table 2. The efficacy of omalizumab for improving visual analogue scale (VAS) scores for asthma and nasal symptoms in 18 AERD patients

	Before	After	P value
VAS for asthma symptoms (cm)			
Dyspnea	6.3 (3.4-8.6)	1.3 (0.4-2.9)	< 0.001
Wheezing	7.1 (3.6-8.7)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001
Cough	6.7 (2.7-8.6)	1.3 (0-2.3)	< 0.001
VAS for nasal symptoms (cm)			
Nasal congestion	7.0 (3.0-8.4)	1.1 (0-3.6)	< 0.001
Anterior rhinorrhea	5.8 (3.0-9.1)	1.0 (0-2.7)	< 0.001
Loss of sense of smell	9.1 (7.3-10.0)	3.9 (1.1-8.0)	< 0.001

(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

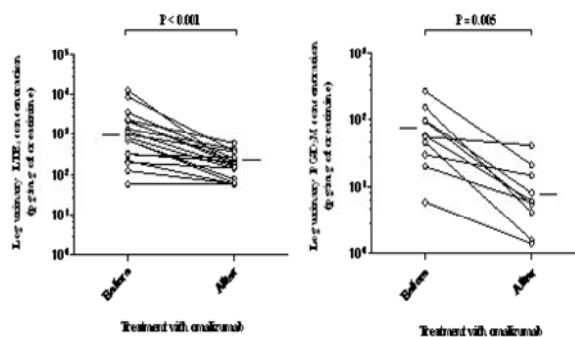
図 1

Fig1. Rapid improvement in subjective symptoms within one week of initiating omalizumab treatment



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

Fig2. Urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD



(Hayashi H. Taniguchi M. et al. in submission)

Fig2. show the concentrations of urinary LTE4 and PGD2M before and after omalizumab treatment for one year in AERD patients. The X axes of both figures indicate the log scale of urinary concentrations. Almost all AERD patients showed marked decreases in urinary LTE4 and PGD2M concentrations after one year treatment with omalizumab. However, unfortunately, we did not study the time course of change in the concentration of these biomarkers; thus, I cannot discuss the time course of the concentration of these biomarkers after starting omalizumab treatment. To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating that omalizumab treatment significantly inhibits either cysLT overproduction or mast cell activation in AERD patients.

D . 考察

今回初めて、AERD に Omalizumab が著効し、かつ初回投与後 1 週間で 60%の症例で奏効することが判明した。この効果発現機序は、慢性難治性じんましんにおける効果経過と類似しており、マスト細胞活性化抑制が推定される。

またその傍証として、尿中 LTE4 とマスト細胞活性化指標である PGD2M が約 90%も減少することが初めて確認された。尿中 LTE4 高値とマスト細胞活性化は、AERD の本質的な基本病態であり、その両者に著効したことは、AERD 体質そのものを Omalizumab は改善している可能性がある。

E . 結論

Omalizumab は、尿中 LTE4 減少やマスト細胞活性化抑制を介して、AERD 患者に即効的に高い有効率を示す。今後は、この効果発現機序から、AERD の病態解明につなげたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照

2 . 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照

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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

NSAIDs 過敏症における NSAIDs 誤使用の実態と NSAIDs 誤使用ゼロに向けての対策

担当責任者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
研究協力者	林浩昭	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医師
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	診断・治療薬開発研究室 室長
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	病態総合研究部 研究員
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー呼吸器科 医長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院	アレルギー科 医長

研究要旨：

背景：NSAIDs 過敏喘息(以下 AERD)の頻度は、前向き全国調査で成人発症喘息の 9.1%であり(投稿中)、AERD は日本人成人喘息における最も強い難治化因子である(Fukutomi CEA 2012)。また大発作入院に占める AERD の割合は 29%と高率であり、全国大発作全例調査 200 例で NSAIDs 誤使用が原因であった例が 9%であった(全国 17 施設前向き 1 年間調査研究)(表 1)(投稿中)。

このように NSAIDs 不耐症は、医療経済的、医療事故防止に極めて重要な研究課題であるが、未だ医療現場(病院、薬局、患者自宅など含め)での NSAIDs 誤使用、誤投与が減少せず、有効な対策も取られていないのが現状である。

目的：NSAIDs 誤使用、誤投与の実態を調査し、問題点を明らかにする。

方法：すでに国立病院機構相模原病院に通院中の AERD 患者において、過去の NSAIDs 誤使用[自己判断]と誤投与(医療施設から)の既往を聴取し、その頻度と内容を明らかにする。

結果：患者側の原因で多いのは、アスピリンやピリンアレルギーとの誤解や誤説明が 24%ずつで最多であり、ぜん息が安定していたため、試みてしまった例も 16%あった。また喘息状態が長期に安定化していたことにより、NSAIDs 過敏体質消失と誤解した例も 16%あった。一方、医療側の原因も 20 例確認され、整形外科 6 例、耳鼻科 5 例、歯科 3 例、内科 2 例、薬剤師による誤判断 4 例であった。これらの医療側の問題は、半数がミス(確認ミス)であり、その他、初歩的な NSAIDs 過敏症への誤解が含まれていた。

考察・結論：今回初めて、NSAIDs 誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs 誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

A . 研究目的

背景：NSAIDs 過敏喘息(以下 AERD)の頻度は、前向き全国調査で成人発症喘息の 9.1%であり(投稿中)、AERD は日本人成人喘息における最も強い難治化因子である(Fukutomi CEA 2012)。また大発作入院に占める AERD の割合は 29%と高率であり、全国大発作全例調査 200 例で NSAIDs 誤使用が原因であった例が 9%であった(全国 17 施設前向き 1 年間

調査研究)(表 1)(投稿中)。

このように NSAIDs 不耐症は、医療経済的、医療事故防止に極めて重要な研究課題であるが、未だ医療現場(病院、薬局、患者自宅など含め)での NSAIDs 誤使用、誤投与が減少せず、有効な対策も取られていないのが現状である。

目的：NSAIDs 誤使用、誤投与の実態を調査し、問題点を明らかにする。

B．研究方法

すでに国立病院機構相模原病院に通院中のAERD患者において、過去のNSAIDs誤使用[自己判断]と誤投与(医療施設から)の既往を聴取し、その頻度と内容を明らかにする。

(倫理面への配慮)

調査は、問診やカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は国立病院機構相模原病院倫理委員会での承認済みである。

C．研究結果

表1

表1:成人喘息の大発作入院におけるNSAIDs過敏の割合とNSAIDsにより生じた頻度-相模原病院8年間調査と全国17施設における前向き研究-

	NSAIDs過敏患者の割合	NSAIDs誤使用が直接の原因で入院
相模原病院8年間における発作入院例の研究(n=204) (Sekiya et al. AI 2013)	29.0%	2.0%
全国17施設における前向き(1年間)研究(n=196) (投稿準備中)	23.5%	9.0%

表2

表2. NSAIDs誤使用 誤投与の実態調査結果 -AERD既診断を受けているがNSAIDs誤使用した理由-

	患者側 25例	医療側 20例 医師 21例 (整形外科、耳鼻科、 歯科、内科の順) 薬剤師 4例 (推定数も含め)
ヒリンアレルギーと誤解	6 (24%)	2 (10%)
アスピリンアレルギーなどと誤解	6 (24%)	3 (15%)
内服以外は安全と誤解	4 (16%)	3 (15%)
喘息が安定していた (過敏性が消えていると誤解)	5 (20%)	0
NSAIDs含有と知らずに内服	4 (16%)	0
うっかりミス	0	5 (20%)
確認不足(問診やカルテ記載確認不足)		7 (35%)

D．考察

今回初めて、NSAIDs誤使用の実態が、患者側、医療側で異なる要因であることが判明した。これらを有効に防ぐ対策を今後検討し、NSAIDs誤使用ゼロ作戦に向けた方策を取る必要がある。

E．結論

NSAIDs誤使用の実態が明らかとなった。NSAIDs誤使用ゼロ作戦に向けた対策は、これらの要因をすべて解決する方法を取る必要がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

「委託業務成果報告(総括)」

G．研究発表 1．論文発表 参照

2．学会発表

「委託業務成果報告(総括)」

G．研究発表 2．学会発表 参照

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

アスピリン喘息とプロスタグランジン代謝 文献的考察と今後の展望

アドバイザー 成宮 周 京都大学医学研究科メディカル・イノベーション・センター センター長
報告担当(文責) 谷口 正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長

研究要旨：

【目的】過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。

【方法】国際誌では、過去 20 年間に発表された IF が 3 点以上の海外誌と、主要国際学会を調査し、さらに欧州アスピリン喘息会議などにおけるアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

【結果・考察】多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。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ークスルーを起こしたい。

A．研究目的

過去のアスピリン喘息に関する研究論文から、アスピリン喘息におけるプロスタグランジン代謝異常を考察し、今後のアスピリン喘息研究におけるブレークスルーへつなげる

ー免疫学会(EAACI)、米国胸部学会(ATSS)、欧州呼吸器学会(ERS)とした。また欧州アスピリン喘息会議やAAAAIなどにおける個人的なアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

(倫理面への配慮)

過去の研究報告の調査研究であるため、倫理的な問題は生じない。

B．研究方法

過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。調査対象としたのは、アスピリン喘息には動物や細胞モデルが確立されていないことから、純粹の動物や細胞モデルでの研究は除き、主にアスピリン喘息患者を対象とした研究とした。また国際誌では主に過去 2 0 年間に発表されたインパクトファクターが 3 点以上の海外誌とし、国際学会の調査対象は、米国アレルギー免疫学会(AAAAI)、欧州アレルギー

C．研究結果

300 以上の論文と研究報告を調査し、アスピリン喘息における本質的な病態として一定の結論が得られた。

1) アスピリン喘息の基本的な特徴病態は 4 つである。すなわち、重症喘息 + 好酸球性鼻茸 + システィニルロイコトリエン(CysLTs)過剰産生 + シクロオキシゲナーゼ(COX)1 阻害薬過敏 (= 定義) である。

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)過敏の本質と考えうる。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 5 LO 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 ,11 -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 ,11 -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 CysLT 1 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。

F．健康危険情報
なし

(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。

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

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。

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

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

- 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 stearoyl-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 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, Sweeden 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 Ihnestr. 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 Ihnestr. 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

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

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

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

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

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 $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたとはいえ、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, Ishiujii 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. GLCC11 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:エビ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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

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 BLUE 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。

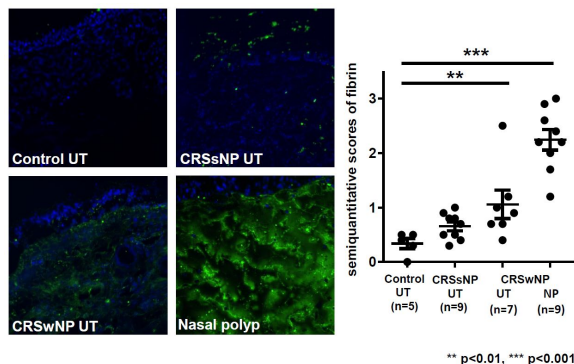
鼻茸上皮の線溶系に及ぼす影響を検討するためにヒト気管支上皮細胞 (NHBE)およびヒト鼻粘膜上皮細胞 (NEC) を用いて、サイトカイン刺激 (IL-4: 0, 10, 100ng/ml, IL-13: 0, 10, 100ng/ml) を行い、urokinase-plasminogen activator, tissue plasminogen activator の発現量をリアルタイム PCR、ELISA の手法を用いて測定した。

(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。

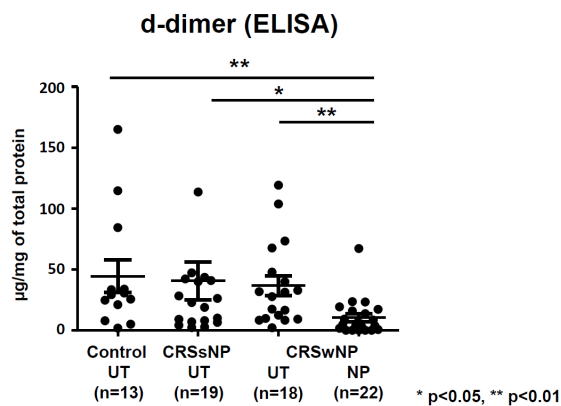
C . 研究結果

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

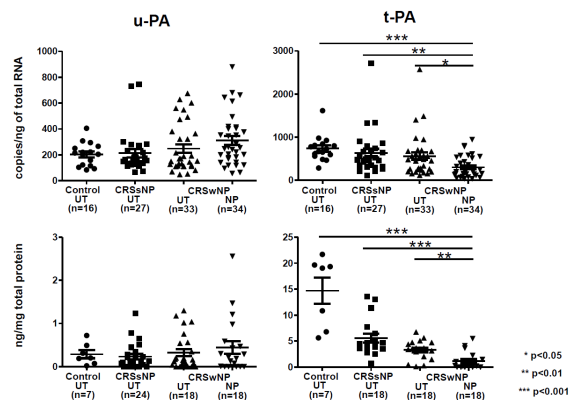
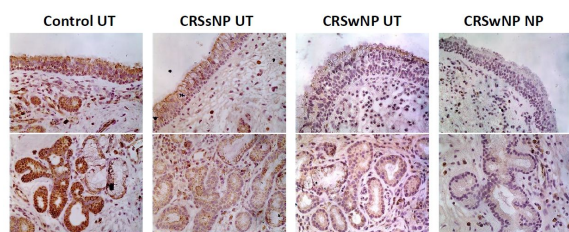


図 3 は線溶系を正に制御する u-PA (urokinase-plasminogen activator) と t-PA (tissue-plasminogen activator) の発現量を測定したもので上段が mRNA, 下段が蛋白のデータである。

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。

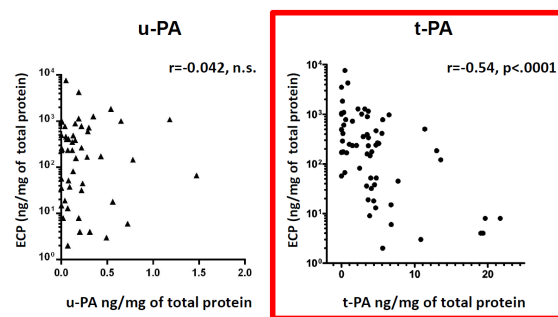
この結果は t-PA の発現量の低下によって鼻茸 (Nasal polyp) における線溶系を抑制させ、これが組織におけるフィブリン網の過剰な殷着に関連している可能性が示唆された。

図 4



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。

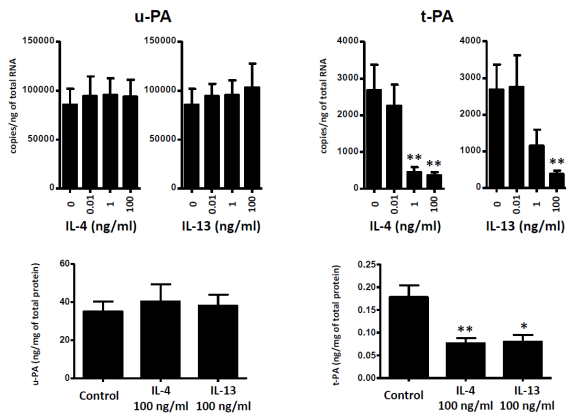
図 5



* ECP: Eosinophilic cationic protein

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

厚生労働科学研究委託費
(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))
委託業務成果報告(業務項目)

鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 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 トキシンに注目し、鼻茸細胞の 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 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 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。 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。 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 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 トキシンに注目し、鼻茸細胞の 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 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、 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、 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 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 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 トキシンに対する IL-10 産生は NSAID s 患者を含む喘息患者にて有意に抑制された。さらに 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

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、またトリパンブ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 NSAID s 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、NSAID s 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、NSAID s 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. Allergy 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！？ 慢性鼻副鼻腔炎. 薬局 65: 43-49, 2014.

7) 岡野光博 : セマフォリン 3 A. 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

厚生労働科学研究委託費
 (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))
 委託業務成果報告(業務項目)

アスピリン喘息患者におけるアスピリン負荷試験の血清中のメディエーターの検討

担当責任者	磯谷澄都	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
研究協力者	今泉和良	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	主任教授
	林正道	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
	丹羽義和	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手
	堀口智也	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手
	後藤祐介	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手

研究要旨：

アスピリン喘息(AERD)は重症で副鼻腔炎や鼻茸などを高頻度に合併しているといわれているが、病態は不明な部分も多い。AERD は NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) の内服あるいは注射などによる COX (cyclooxygenase) 阻害作用により PG (prostaglandin) の産生低下、LT (leukotriene) の上昇を認める。また近年ではリポキシンがアスピリン喘息では低下すると報告されている。このようなメディエーターの報告は多くが尿中、鼻汁の測定で血清での測定を行った報告は少ない。そこで、我々は当科でアスピリン(ASA)内服負荷試験を施行した症例で負荷試験の前後で血清中のメディエーター(PGD₂, PGE₂, tryptase, ECP, lipoxin) を ELISA kit を用い測定し検討した。

尿中、鼻汁での過去の報告ではASA 負荷により PGD₂, LT, tryptase, ECP などは上昇し、lipoxin は低下し、PGE₂ は変化しないとされているが、我々の行った血清での検討では PGD₂, tryptase, ECP, lipoxin では変化は認めなかった。ただ、PGE₂ では統計学的な有意差はないものの(p=0.066)ASA 負荷により低下傾向を認めた。これは AERD では防御的に働いている PGE₂ が ASA 負荷により低下することで喘息症状が誘発される可能性を示唆するものと推測できる。

尿中、鼻汁、組織、血清、血漿など測定する検体で結果が異なることに対する解釈は難しい。我々の血清での測定はそれぞれのメディエーターの代謝速度を考慮する必要があり、判断に苦慮するところであるが、PGD₂, tryptase, ECP, lipoxin が変化を認めなかったのに対し、ASA 負荷により PGE₂ は低下傾向を認めた事は非常に興味深い結果と思われ、AERD の発症機序の解明につながる可能性がある。

A . 研究目的

アスピリン喘息は病態は解明されつつもあるも不明な部分も多い。NSAIDs(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) の内服あるいは注射などにより COX (cyclooxygenase) 阻害作用によりプロスタグランジンの産生低下、ロイコトリエンの上昇を認める。また近年ではリポキシンがアスピリン喘息では低下すると報告されている。このようなメディエーターの報告

は多くが尿中、鼻汁での測定が多く血清では少ない。(Fig.1)そこで、我々は当科でアスピリン(ASA)内服負荷試験を施行した症例で負荷試験の前後で血清中のメディエーター(PGD₂, PGE₂, tryptase, ECP, Lipoxin) を ELISA kit を用い測定し検討する。

B . 研究方法

対象：当科にて H24.4 月から H26 年 1 月までの期間で AERD 患者 9 名にアスピリン(ASA)内服負荷試験を施行し、内服前と負荷陽性判定時に採血を施行した。その後速やかに血清を凍結保存し後日 ELISAkit にて測定した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮;被験者には研究意義を説明し、同意を得た上で対象とした。内服試験においては文書で同意を得た。また本研究は当院での倫理委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

対象患者の背景は table.1 に示す。

アスピリン内服負荷試験前後のメディエーターの結果では

1) 15-epi-LipoxinA4 (ng/ml):

前 0.458 ± 0.083(SD)

後 0.531 ± 0.188(SD) Fig.2

2) ECP(Eosinophil Cationic Protein) (ng/ml):

前 2.843 ± 2.312(SD)

後 3.316 ± 2.095(SD) Fig.3

3) PGD₂ (pg/ml):

前 26.243 ± 28.550(SD)

後 13.121 ± 11.631(SD) Fig.4

4) Tryptase(ng/ml):

前 3.177 ± 2.360(SD)

後 3.156 ± 1.956(SD) Fig.5

5) PGE₂ (pg/ml):

前 523.603 ± 273.642(SD)

後 378.852 ± 230.358(SD) Fig.6

であった。

Wilcoxon signed-rank test にて検討すると 15-epi-LipoxinA4, ECP, PGD₂, Tryptase は明らかな変化を認めなかったが、PGE₂ は $p=0.066$ で ASA 内服後、低下傾向を認める結果であった。

D . 考察

1) Lipoxin: lipoxin は近年抗炎症性メディエーターとして着目されてきており、AERD では非 AERD と比し低値であるといわれている。血清での変化は認めなかったが、Lys-ASA の鼻腔投与では AERD では投与後低値にする報告もあり、ASA 負荷により AERD では抗炎症性メディエーターとして低下するのかもしれない。

2) ECP;ECP の ASA 全身負荷による報告では尿中では変化なく、鼻腔投与では AERD では非 AERD に比し上昇している報告がある。我々の結果では変化は認めず、好酸球の関与の判断は難しいところである。

3) PGD₂, Tryptase;マスト細胞系の PGD₂ 代謝物、tryptase は複数の報告があり、尿中、血清、鼻汁ともに AERD では ASA 負荷によりともに上昇するといわれているが、我々のデータでは有意な変化は得られなかった。AERD ではマスト細胞が中心的な役割をはたしているといわれており、我々もマスト細胞系の PGD₂、tryptase は ASA 負荷により上昇すると予測していたが、変化を認めない結果であった。考えられることとしては血清では ASA 負荷によるメディエーターが半減期も考えるとうまくとらえる事ができない可能性と検討症例数が 9 症例と症例数が少ないことも考えられる。

4) PGE₂; PGE₂ は AERD における防御因子的作用を有するといわれている。安定期では尿中・組織中とも AERD では低く、この事も AERD が重症である理由の一つであると思われる。今回の検討では明らかな有意差は認めなかったが、 $p=0.066$ で ASA 負荷により PGE₂ は低下傾向を認め、AERD ではやはり PGE₂ の低下が何らかの理由で病態形成に影響を及ぼしていると思われた。ただ、PGD₂ が半減期の問題で今回、正確に血清中濃度がとらえる事ができなかったと仮定すると、PGE₂ の結果をそのまま解釈してよいかという矛盾が生じる

点も今後検討される課題の一つである。

E . 結論

AERD ではアラキドン酸代謝物において PGE₂ は恒常的に低値で、ASA を負荷すると LT は著明に上昇するといわれている。過去の ASA 負荷試験の報告では尿中、鼻汁中メディエーターに関するものが多いが、それらではマスト細胞系の PGD₂ 代謝物や tryptase、またアラキドン酸系の LT は負荷後上昇し PGE₂ は変化しない、また Lipoxin は低下し、好酸球系のメディエーターでは一定の傾向はないとされている。今回我々の結果では明らかな変化を認めたものはなかったが、PGE₂ は負荷後低下傾向を認め、AERD の病態ではやはり PGE₂ の低下が何らかの関与をしていると思われる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1) 2015 年 5 月第 55 回呼吸器学会学術講演会
アスピリン喘息患者におけるアスピリン負荷試験の血清中のメディエーターの検討.
東京都 (発表予定)

2) 2015 年 7 月 Scientific Exchange Meeting
気管支喘息・COPD に対する当科の取り組み.
名古屋 (発表予定)

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

図表一覧

table1 対象患者の背景

Patient	Sex	Age	Atopy	PC20-Mch (μ g/ml)	鼻炎	副鼻腔炎	鼻茸	FEV1(ml)
1	F	33	-	1273.3	+	+	+	2730
2	M	67	-	3789.2	-	+	+	2320
3	F	73	-	495.3	+	+	+	1250
4	F	24	-	2852.9	-	-	-	2400
5	F	52	-	111.5	-	-	-	1840
6	F	58	-	340.9	+	+	+	1290
7	F	33	-	1574.9	+	+	-	3010
8	M	43	-	4665.2	+	-	-	3620
9	F	73	-	3846.0	+	+	+	1620

		pre	post	literatures
尿中	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	↑	↑↑	#1
	PGE2	→	→	#1
	LTE4	→~↑	↑↑↑	#1, #2
鼻汁	cysLT	→	↑↑	#3
	tryptase	→	↑	#3
	LXA4	→	↓	#4
	ECP	→	↑	#3
vitro	LXA4	→	↑↑	#5
	PGE2	→	↓↓	#5
喀痰	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	→	→	#6
	PGE2	→	↓	#6
	LTB4,C4,D4,E4	→	↑	#6
血清	PGD2(9 α , 11 β PGF2)	→	↑	#2
	tryptase	→	↑	#2

- #1 J Allergy Clin Immunol. 2010 ;125(5):1084-1091
- #2 J Allergy Clin Immunol 2003;111:743-9
- #3 J Allergy Clin Immunol. 1994;94:1046-56
- #4 Allergy. 2009 ;64(12):1746-52
- #5 J Allergy Clin Immunol. 2003;112:505-12
- #6 Allergy. 2014 ;69(11):1550-9

Fig.1 過去のメディエーターの報告

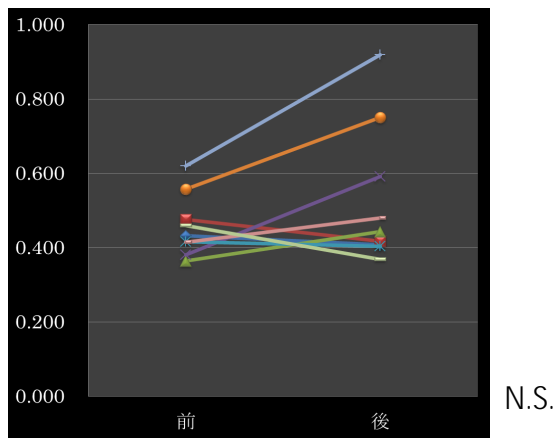


Fig.2 ASA 負荷による
15-epi-LipoxinA の前後の変化

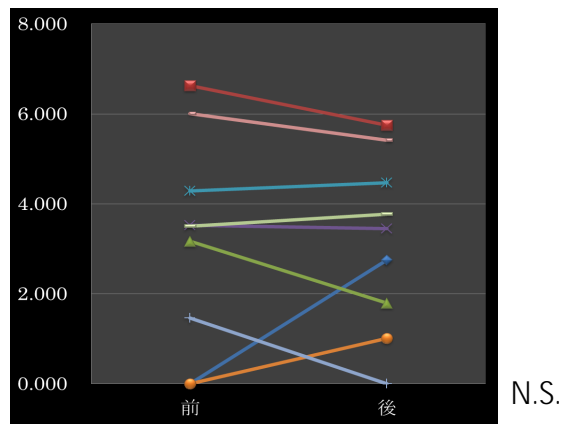


Fig.5 ASA 負荷による Tryptase の前後の変化

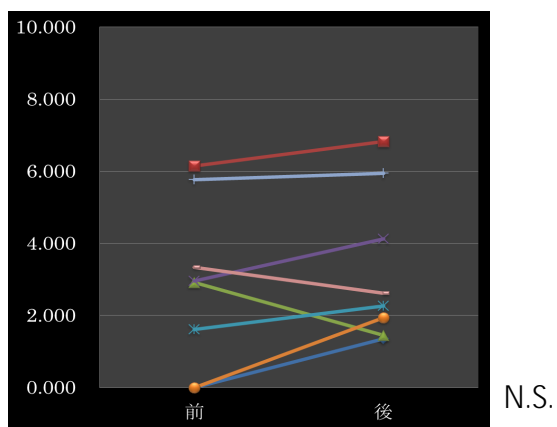


Fig.3 ASA 負荷による ECP の前後の変化

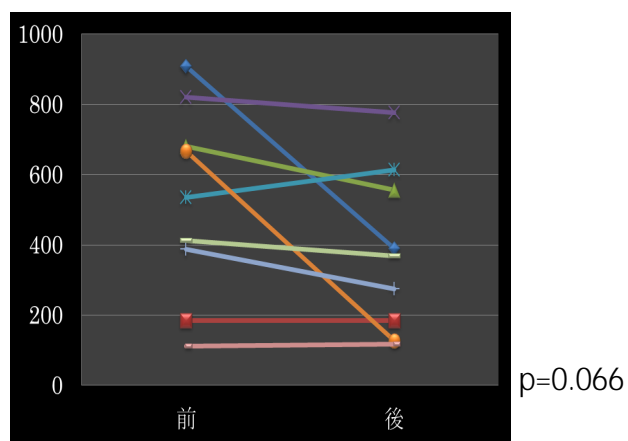


Fig.6 ASA 負荷による PGE₂ の前後の変化

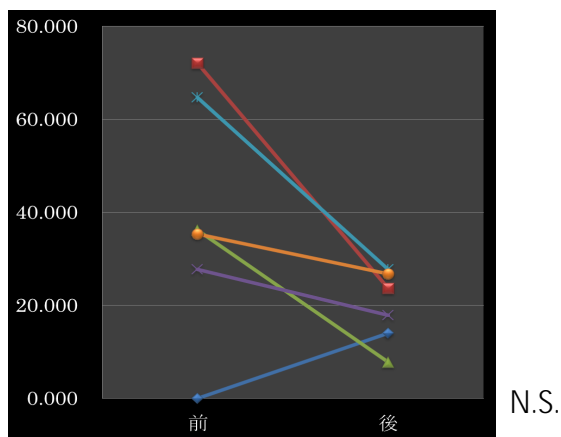


Fig.4 ASA 負荷による PGD₂ の前後の変化

学 会 等 発 表 実 績

1 . 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
口頭）Study on Tcell-induced bronchoconstriction in vivo and in vitro. Vii World Asthma	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, Kaminuma	Allergy & COPD Forum	2014	国外
ポスター）Airflow limitation caused by activated T cells	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, Ohtomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Akiyama K, Kaminuma	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014	2014	国外
ポスター）Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?	Mitsui C, Ono R, Kajiwara K, Watai K, Hayashi H, Ito J, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Higashi N, Mori A, Mita H, Akiyama K, Taniguchi M	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014	2014	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
口頭）Risk factors for the development of wheat allergy among individuals who have used a facial soap containing hydrolyzed wheat protein: case-control study	Fukutomi Y, Kishikawa R1), Sugiyama A1), Minami T, Taniguchi M, Akiyama K	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014	2014	国外
口頭）シンポジウム アスピリン喘息における病態解明の進歩	谷口正実	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）日本における吸入アレルギー感作率の地域差	福富友馬、谷口正実、齋藤明美、安枝 浩、秋山一男	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）中年期成人における肥満指標と喘息の関係：2011 年特定健康診査からの知見	福富友馬、谷口正実、入江真理、下田照文、岡田千春、中村陽一、秋山一男	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）Three cases of anaphylaxis caused by macrogol	Ito J, Fukutomi Y, Minami T, Mitsui C, Kamezaki H, Nakamura R, Saito A, Watai K, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Tsuburai T, Harada N, Atsuta R, Takahashi K, Taniguchi M, Akiyama K	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）Change in nasal nitric oxide and fractional exhaled nitric oxide during oral aspirin challenge	Ito J, Tsuburai T, Taniguchi M, Watai K, Mitsui C, Sekiya K, Oshikata C, Tsurikizawa N, Fukutomi Y, Harada N1), Atsuta R1), Takahashi K1), Akiyama K	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター）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	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか	林 浩昭、 谷口正実、 三井千尋、 福富友馬、 渡井健太郎、 齊藤奈津美、 木下ありさ、 押方智也子、 伊藤 潤、 釣木澤尚実、 関谷潔史、 粒来崇博、 前田裕二、 森 晶夫、 秋山一男	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター） Is there any basophil activation in peripheral blood in AERD patients?	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	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）治療下で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	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 森 晶夫、 熱田 了、 高橋和久、 本間 栄、 秋山一男	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター）The Border line Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients With Prolonged / Chronic Cough	Sekiya K, Taniguchi M, Watai K, Saito N, Mistui C, Hayashi H, Ito J, Oshikata C, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Tsuburai T, Mori A, Akiyama K	The 24th Congress of Interasma Japan/North asia	2014	国外
ポスター）Can forced oscillation technique parameters predict airway hyperresponsiveness to histamine ?	Hayashi H, Tsuburai T, Saito N, Watai K, Kinoshita A, Mitsui C, Oshikata C, Ito J, Tsurikisawa N, Fukutomi Y, Sekiya K, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Akiyama K	European Respiratory Society International congress 2014	2014	国外
ポスター）T cell induced-bronchoconstriction in vitro and in vivo	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, Kaminuma O	30th Symposium of The Collegium Internationale Allergologicum, Petersberg	2014	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター）Analysis of T cell-dependent bronchoconstriction	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, Kaminuma O	19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology	2014	国外
ポスター）Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper T cell clones	Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo A, Ohtomo T, Itoh J, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Fukuhara M, Tanimoto H, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Taniguchi M, Akiyama K, Kaminuma O	WAO Internal Scientific Conference 2014	2014	国外
口頭）The Efficacy of Anti-IgE as a Therapy for AERD	Taniguchi M	2015 American Academy of Allergy Asthma and Immunology Meeting	2015	国外
ポスター）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	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、 釣木澤尚実、 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	第54回日本呼吸器学会 学術講演会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター)呼気NOおよびモストグラフを用いた気道過敏性の予測	福原正憲、 粒来崇博、 釣木澤尚実、 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、 関谷潔史、 福富友馬、 前田裕二、 森 晶夫、 谷口正実、 長谷川真紀、 秋山一男	第 54 回日本呼吸器学会 学術講演会	2014	国内
ポスター)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	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	第 54 回日本呼吸器学会 学術講演会	2014	国内
ポスター)アスピリン喘息と喫煙は関連するか	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、 釣木澤尚実、 前田裕二、 森 晶夫、 長谷川真紀、 秋山一男	第 54 回日本呼吸器学会 学術講演会	2014	国内
口頭)20歳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	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	第 54 回日本呼吸器学会 学術講演会	2014	国内

発表した成果（発表題目、 口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所 （学会等名）	発表した時期	国内・外 の別
口頭) EGPA の診断と治療 update	谷口正実	第 58 回日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014	国内
ポスター)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	伊藤 潤、 粒来崇博、 谷口正実、 渡井健太郎、 福原正則、 林 浩昭、 南 崇文、 三井千尋、 谷本英則、 押方智也子、 関谷潔史、 釣木澤尚実、 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	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター)アスピリン喘息におけ るアスピリン誘発反応では血漿 中の血小板活性化マーカーは 上昇しない	三井千尋、 梶原景一、 小野恵美子、 東 憲孝、 渡井健太郎、 木下ありさ、 林 浩昭、 伊藤 潤、 福富友馬、 関谷潔史、 粒来崇博、 三田晴久、 森 晶夫、 秋山一男、 谷口正実	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭)サイトカインからみた喘息 の重症化要因	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、 長谷川真紀、 秋山一男、 神沼 修	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
口頭)遷延性及び慢性咳嗽患者における境界域 FeNO 症例の検討	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭) EGPA の診断と治療 update	谷口正実	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭)成人喘息におけるアレルギー特異的免疫療法の意義	谷口正実	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭) ABPA の診断	福富友馬、 谷本英則、 齋藤明美、 谷口正実	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター) 気管支喘息症状と強制オシレーション法 (FOT) 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	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、 釣木澤尚実、 前田裕二、 森 晶夫、 谷口正実、 長谷川真紀、 秋山一男	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター) 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	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、 釣木澤尚実、 関谷潔史、 粒来崇博、 前田裕二、 森 晶夫、 長谷川真紀、 秋山一男	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター）国立病院機構相模原病院における思春期発症喘息の特徴	粒来崇博、 谷口正実、 福富友馬、 東 憲孝、 渡井健太郎、 佐藤 祐、 福原正憲、 南 崇史、 林 浩昭、 伊藤 潤、 谷本英則、 押方智也子、 釣木澤尚実、 関谷潔史、 前田裕二、 長谷川真紀、 秋山一男	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター）北海道上士幌町における成人喘息，アレルギー性鼻炎有病率の検討－2006年，2011年の比較－	清水薫子、 今野 哲、 谷口菜津子、 西村正治、 檜澤伸之、 谷口正実、 赤澤 晃	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター）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化マーカーは上昇しない	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	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
ポスター）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の測定の有効性の検討	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、 釣木澤尚実、 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	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター)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	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、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭)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	関谷潔史、 谷口正実、 渡井健太郎、 齋藤奈津美、 木下ありさ、 林 浩昭、 押方智也子、 伊藤 潤、 釣木澤尚実、 福富友馬、 粒来崇博、 森 晶夫、 秋山一男	第 45 回 日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会	2014	国内
口頭)成人喘息の有病率の動向に関する ecological study	福富友馬、 谷口正実、 秋山一男	第 45 回 日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会	2014	国内
ポスター)アスピリン喘息と喫煙歴は関連するか	林 浩昭、 谷口正実、 三井千尋、 福富友馬、 梶原景一、 伊藤律子、 谷本英則、 押方智也子、 釣木澤尚実、 関谷潔史、 粒来崇博、 前田裕二、 森 晶夫、 長谷川真紀、 秋山一男	第 35 回日本炎症・再生医学会	2014	国内
ポスター)アスピリン喘息では特異的に抹消血血小板が活性化している	三井千尋、 谷口正実、 梶原景一、 秋山一男	第 35 回日本炎症・再生医学会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター)AIAにおいて血清ペリオスチンは有用なマーカーである、	三井千尋、 谷口正実、 梶原景一、 齋藤奈津美、 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、 前田裕二、 森 晶夫、 出原賢治、 秋山一男	第 68 回国立病院総合医学会	2014	国内
ポスター)加水分解コムギ含有石鹼使用者における小麦アレルギー発症危険因子：症例対照研究	福富友馬、 岸川禮子、 杉山晃子、 原田芳徳、 片田圭宣、 南 崇史、 谷口正実、 秋山一男	第 68 回国立病院総合医学会	2014	国内
ポスター) Aspirin intolerant asthma(AIA)と喫煙歴は関連するか	林 浩昭、 谷口正実、 三井千尋、 福富友馬、 伊藤伊津子、 梶原景一、 渡井健太郎、 齋藤奈津美、 木下ありさ、 押方智也子、 伊藤 潤、 釣木澤尚実、 関谷潔史、 粒来崇博、 前田裕二、 森 晶夫、 秋山一男	第 68 回国立病院総合医学会	2014	国内
口頭) Prostanoid Receptors ~Fever, Pain, Inflammatory Swelling and Beyond~	成宮 周	Lipid Mediators in Health and Disease Sweden	2014	国外
口頭) PGE2-EP2 Signaling in Tumor Microenvironment Promotes Colon Tumorigenesis in Mouse	成宮 周	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2014	国内
ポスター) A comprehensive monitoring method for lipid mediators using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching	山田真希、 北 芳博、 徳岡涼美、 小平貴博、 清水孝雄	62nd ASMS Conference 場 所 Baltimore, MD ,USA	2014	国外

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター) Development and evaluation of a comprehensive monitoring method for eicosanoid species using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching	山田真希、北 芳博、小平貴博、徳岡涼美、清水孝雄	Metabolomics 2014	2014	国内
口頭) Sec14L3, a novel protein recognizing liposome curvature and packing defects	Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014 Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease , USA	2014	国外
ポスター) Deficiency of monoacylglycerol lipase attenuates diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner	Kenji Yoshida, Yoshihiro Kita, Suzumi Tokuoka, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014 Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease , USA	2014	国外
ポスター) Monoacylglycerol lipase mediates fever via hypothalamic prostaglandin E2 production	Yoshihiro Kita, Kenji Yoshida, Suzumi M. Tokuoka, Fumie Hamano, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014 Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease , USA	2014	国外
ポスター) Development of glycerophospholipid profiling methods using ternary gradient liquid chromatography/ high-speed triple quadrupole mass spectrometry	Suzumi Tokuoka, Yoshihiro Kita, Masaki Yamada, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014 Lipidomics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease , USA	2015	国外
ポスター) Rapid phosphorylation and activation of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 via protein kinase c	Hideo Shindou, Ryo Morimoto, Megumi Tarui, Takao Shimizu	FASEB Phospholipid Cell Signaling and Metabolism in Inflammation and Cancer, USA	2014	国外
口頭) 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	衛藤 樹、進藤英雄、清水孝雄	第 56 回 日本脂質生化学会	2014	国内
口頭) 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	吉田憲司、北 芳博、徳岡涼美、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄	第 56 回 日本脂質生化学会	2014	国内
口頭) PKCαを介した血小板活性化因子合成酵素 LPCAT2 のリン酸化	森本 亮、進藤英雄、垂井 愛、清水孝雄	第 56 回 日本脂質生化学会	2014	国内

発表した成果（発表題目、 口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所 （学会等名）	発表した時期	国内・外 の別
口頭）High-throughput screening による PAF 生合成酵素（LPCAT2）阻害剤の同定	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	第 56 回 日本脂質生化学会	2014	国内
口頭）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	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	第 56 回 日本脂質生化学会	2014	国内
口頭）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	菱川大介	第 13 回 肺サーファクタント分子病態研究会	2014	国内
口頭）Regulation of membrane phospholipids in health and disease	Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease Scotland	2014	国外
ポスター）Identification of a novel lysophosphatidic acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with preference for polyunsaturated fatty acyl-CoA	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease Scotland	2014	国外
ポスター）Phosphorylated lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) mediates rapid platelet-activating factor (PAF) production following PAF ⁺ or ATP-stimulation in macrophages	Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease Scotland	2014	国外
ポスター）Identification of novel pulmonary surfactant lipid-related protein, Sec14-like 3	Daisuke Hishikawa, Hideo Shindou, Takeshi Harayama, Rie Ogasawara, Akira Suwabe, Takao Shimizu	FASEB The Lung Epithelium in Health and Disease , USA	2014	国外
口頭）Characterization of lysophospholipid and acyltransferase in vitro and vivo	Takao Shimizu	Lipid Mediators in Health and Disease in Kalolinska Institute , Sweden	2014	国外
口頭）生体膜リン脂質多様性形成メカニズム	進藤英雄、 森本 亮、 垂井 愛、 衛藤 樹、 原山武士、 清水孝雄	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
口頭およびポスター）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	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	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内
口頭およびポスター）モノアシलग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	吉田憲司、 北 芳博、 徳岡涼美、 崎村建司、 狩野方伸、 清水孝雄	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内
口頭およびポスター）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	衛藤 樹、 橋本唯史、 進藤英雄、 岩坪 威、 清水孝雄	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内
ポスター）発熱応答にはモノアシलग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	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	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内
ポスター）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	徳岡涼美、 北 芳博、 山田真希、 清水孝雄	第 87 回日本生化学会大会	2014	国内
口頭）Membrane remodeling by lysophospholipid acyltransferases	Hideo Shindou, Takao Shimizu	Conferences Jacques Monod Roscoff (Brittany), France	2014	国外
口頭）Identification of lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a possible role for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014, Germany	2014	国外
口頭）Calcium signaling triggers platelet-activating factor (PAF) biosynthesis	Ryo Morimoto	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014, Germany	2014	国外
口頭）LPA (lysophosphatidic acid) acts on non-Edg type receptors	清水孝雄	10th 都医学研国際シンポジウム	2015	国内
口頭）Diversity of membrane phospholipids: biosynthetic mechanism and biological significance	清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2015	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター） 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators PLM2015	吉田憲司、 北 芳博、 徳岡涼美、 崎村建司、 狩野方伸、 清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2015	国内
口頭） Lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a novel enzyme with activity for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2015	国内
口頭） Roles for monoacylglycerol lipase in inflammation and metabolic syndrome	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	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2015	国内
口頭） Development of glycerophospholipid profiling method for biological samples using ternary gradient liquid chromatography/selected reaction monitoring mass	徳岡涼美、 北 芳博、 山田真希、 清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	2015	国内
口頭） 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	高林哲司	第 33 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会	2015	国内
口頭） 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	高林哲司	第 53 回日本鼻科学会 総会・学術講演会	2014	国内
口頭） Excessive fibrin deposition in patents with CRSwNP.	T Takabayashi, R Schleimer, S Fujieda	European Respiratory Society Symposium	2014	国外
口頭） 講演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	高林哲司、 岡本昌之、 富田かおり、 藤枝重治	第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 総会・学術講演会	2014	国内
口頭） 好酸球性副鼻腔炎の基礎と臨床.	藤枝重治	第 115 回日本耳鼻咽喉科 総会・学術講演会	2014	国内
口頭） 好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）.	藤枝重治	第 26 回日本アレルギー学会 春季臨床大会	2014	国内
口頭） 好酸球性副鼻腔炎.	藤枝重治	第 1 回日本総合アレルギー 講習会	2014	国内
口頭）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	岡野光博	第 53 回日本鼻科学会	2014	国内
口頭）花粉症とプロバイオティクス	岡野光博	日本アレルギー学会 第 1 回総合アレルギー講習会	2014	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ポスター)基幹病院初診時における気管支喘息患者の気道過敏性の経年的変化（AERD: と non-AERD の比較）	磯谷澄都、堀口智也、後藤祐介、丹羽義和、森川紗也子、峯澤智之、武山知子、山口哲平、岡村拓哉、魚津桜子、三重野ゆうき、後藤康洋、林正道、中西亨、今泉和良	第 64 回日本アレルギー学会 学術大会	2015 年 5 月発表 予定	国内
口頭)気管支喘息・COPD に対する当科の取り組み	磯谷澄都	Scientific Exchange Meeting	2015 年 7 月発表 予定	国内

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Cellular Responses to Staphylococcus aureus Alpha-Toxin in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K	Allergology International 2014	2014	国外
Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap	Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K	Allergy 69(10) pp:1405-1411	2014	国外
Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake-Mix in Japan	Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K	Allergology International 63(1) pp: 51-56	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test	Minami T, Fukutomi Y, Lidholm BJ, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa M, Akiyama K	Allergology International. 2015: 64 pp:90-95	2015	国外
A survey on the distribution of booklice, other allergenic arthropods, and fungi in houses in Tokyo	Kawakami Y, Hashimoto K, Fukutomi Y, Taniguchi M, Saito A, Akiyama K	Urban Pest Management. 2014: 4(2) pp:65-77	2014	国外
本邦における呼気一酸化窒素濃度の機種差検討。オフライン法、NO breath®の比較	伊藤 潤、 粒来崇博、 熱田 了、 渡井健太郎、 福原正憲、 林 浩昭、 南 崇史、 谷本英則、 押方智也子、 関谷潔史、 釣木澤尚実、 福富友馬、 原田紀宏、 前田裕二、 森 晶夫、 長谷川真紀、 谷口正実、 高橋和久、 秋山一男	アレルギー。 2014: 63(9) pp:1241-1249	2014	国内
特集 気道過敏性機序を解明することの重要性	谷口正実	アレルギーの臨床 No.455,2014.34 巻, 2014年3月号 p:16	2014	国内
EGPA の診断と治療 update	谷口正実	アレルギー Japanese Journal of Allergology 第 63 巻, 第 3・4 号 p:398	2014	国内
特集 子どもの気管支喘息：気管支喘息に関連する脂質メディエーター	谷口正実、 三井千尋、 三田晴久	小児科学レクチャー 第 4 巻 第 2 号 pp:458-466	2014	国内
特集 = 高齢者のアレルギー疾患 アレルギーとアレルギー疾患の原因となるアレルゲン	谷口正実	Aging & Health, No.69, 第 23 巻 第 1 号 pp:12-15	2014	国内
イチから知りたいアレルギー診療—領域を超えた総合対策—I.アレルギー総論, 1. 概念, 病態, メカニズム	谷口正実、 秋山一男	株式会社全日本病院出版会: pp:2-5	2014	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
早めの診断が大切!コワイ カビ のアレルゲン A.fumigatus(アス ベルギルスの一菌種) - 喘息とア レルギー性気管支肺アスペルギ ルス症-	谷口正実	ALLAZiN, Summer	2014	国内
γ グロブリン大量療法	谷口正実	呼吸, 第 33 巻 第 6 号, 2014 年 pp:581-590	2014	国内
吸入性アレルゲンの同定と対策, 序章 吸入性アレルゲンの同定, 第 1 章 吸入性アレルゲン・真 菌, 第 2 章アレルゲン Q&A, 谷 口正実(監修)	谷口正実、 福富友馬	株式会社 メディカルレビュー社 pp:1-5, 22-33, 59-64	2014	国内
好酸球性鼻鼻腔炎とアスピリン 喘息	谷口正実、 三井千尋、 東 憲孝、 小野恵美子、 林 浩昭、 福富友馬、 南 崇史、 伊藤 潤、 谷本英則、 関谷潔史、 粒来崇博、 森 晶夫、 石井優太、 梶原景一、 三田晴久、 秋山一男	RESPIRATORY TRENDS Vol.4, No.1 pp:12-15	2014	国内
NSAIDs 不耐症の病態、診断 治 療	谷口正実、 東 憲孝、 小野恵美子、 三井千尋、 福富友馬、 谷本英則、 関谷潔史、 山口裕礼、 三田晴久、 秋山一男	呼吸, 第 31 巻, 3 号		国内
アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘 息)	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭	Progress in Medicine Vol.34, No.6 pp:53-57	2014	国内
好酸球性多発血管炎性肉芽種症	谷口正実	内科 Vol.113, No.6 pp:1359-1360	2014	国内
気道アレルギー(花粉症, 鼻アレ ルギー, 喘息)に対するアレルゲ ン特異的免疫療法	谷口正実、 石井豊太、 福富友馬、 秋山一男	臨床免疫・アレルギー, Vol.62, No.1 pp:53-61	2014	国内
気管支喘息	谷口正実、 関谷潔史	調剤と情報 Vol.20, No.11: pp:82-87	2014	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
職業性喘息	谷口正実	呼吸器疾患診療 最新ガイドライン pp:251-255	2014	国内
治療最前線 喘息発作の治療	関谷潔史、 谷口正実	Mebio 31(1) pp:43-51	2014	国内
国立病院機構相模原病院の吸入 指導の実際と提言	関谷潔史、 谷口正実	吸入療法 6(1) pp:60-69	2014	国内
アレルギー疾患の実際診療「治 療」 外来を訪れるアレルギー疾 患の臨床と最前線と一般的日常 診療の実際 アスピリン喘 (NSAIDs 過敏喘息) - 非専門医へ の指針と対応法 -	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭	Medical Practice 31(2) pp:255-260	2014	国内
III.アレルギー・免疫的機序 31. アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘 息)	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭、 伊藤 潤、 南 崇史、 渡井健太郎、 東 憲孝、 小野恵美子、 福富友馬、 谷本英則、 関谷潔史、 粒来崇博、 秋山一男	『呼吸』エッセンシャルズ 呼 吸器疾患のビットフォール pp:143-148,	2015	国内
特集 難治性喘息 Up-Date—病態 から治療まで— 喘息の難治化因 子～アスピリン喘息～	谷口正実、 三井千尋、 東 憲孝、 小野恵美子、 林 浩昭、 福富友馬、 関谷潔史、 粒来崇博、 石井豊太、 森 晶夫、 梶原景一、 三田晴久、 秋山一男	Respiratory Medical Research. 2015: 3(1) pp:36-41	2015	国内
【企画】臨床医のためのクリニカ ルスタディ「花粉症(アレルギー 性鼻炎)」	谷口正実	スズケン メディカル. 2014: 17(6) pp:1-12	2014	国内
Thromboxane A2 acts as tonic immunoregulator by preferen tial disruption of low-avidity CD4+ T cell-dendritic cell interactions.	Moalli F, Cupovic J, Thelen F, Halbherr P, Fukui Y, Narumiya S, Ludewig B, Stein JV.	J Exp Med. 211(13) pp:2507-17.	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
Exacerbation of intracranial aneurysm and aortic dissection in hypertensive rat treated with the prostaglandin F-receptor antagonist AS604872.	Fukuda M, Aoki T, Manabe T, Maekawa A, Shirakawa T, Kataoka H, Takagi Y, Miyamoto S, Narumiya S.	J Pharmacol Sci. 2014;126(3) pp:230-42.	2014	国内
Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes.	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.	J Clin Invest. 124(11) pp:4882-94	2014	国外
Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis	Sumida H, Yanagida K, Kita Y, Abe J, Matsushima K, Nakamura M, Ishii S, Sato S, Shimizu T.	J. Immunol.192. pp:4361-4369	2014	国外
12-Hydroxyhpetadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor.	Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T.	J. Exp. Med. 211 pp:1063-78	2014	国外
Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C α -mediated Phosphorylation of 0Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein.	Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T.	J. Biol. Chem.289. pp:15566-15576	2014	国外
Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo.	Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M, Shimizu T.	Cell metab. 20. pp:295-305	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2.	Tarui M, Shindou H, Kumagai K, Morimoto R, Harayama T, Hashidate T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Nagase T, Shimizu T.	J. Lipid Res.55. pp:1386-1396	2014	国外
Predominant role of cytosolic phospholipase A2alpha in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice.	Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C.	Sci. Rep.4, p:4042	2014	国外
Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells.	Hishikawa D, Hashidate T, Shimizu T, Shindou H.	J. Lipid Res. 55: pp799-807	2014	国外
Role of p38 mitogen-activated protein kinase in linking stearyl-CoA desaturase-1 activity with ER homeostasis.	Koeberle A, Pergola C, Shindou H, Koeberle SC, Shimizu T, Laufer SA, Werz O.	FASEB J. in press	2015	国外
The atypical N-glycosylation motif, Asn-Cys-Cys, in human GPR109A is required for normal cell surface expression and intracellular signaling.	Yasuda D, Imura Y, Ishii S, Shimizu T, Nakamura M.	FASEB J. in press	2015	国外
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.	Yamaguchi M, Matsui M, Higa R, Yamazaki Y, Ikari A, Miyake M, Miwa M, Ishii S, Sugatani J, Shimizu T.	Biochem. Pharmacol. 93, pp:482-495.	2015	国外
Effect of Asian sand dust on Japanese cedar pollinosis.	Ogi K, Takabayashi T, Sakashita M, Susuki D, Yamada T,	Auris Nasus Larynx.	2014	国内
好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）.	藤枝重治、 坂下雅文、 徳永貴広	アレルギー	2015	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
好酸球性副鼻腔炎は日本独自の疾患概念なのだろうか？	藤枝重治	アレルギー・免疫	2015	国内
Sex-determining region Y-box 2 and GA-binding proteins regulate the transcription of liver receptor homolog-1 in early embryonic cells.	Kanno M, Yazawa T, Kawabe S, Imamichi Y, Usami Y, Ju Y, Matsumura T, Mizutani T, Fujieda S, Miyamoto K.	Biochim Biophys Acta.	2014	国外
An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population.	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.	J Dermatol Sci.	2014	国外
Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells.	Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K.	J Biol Chem.	2014	国外
Novel IL36RN gene mutation revealed by analysis of 8 Japanese patients with generalized pustular psoriasis.	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.	J Dermatol Sci.	2014	国外

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
DBZ Regulates Cortical Cell Positioning and Neurite Development by Sustaining the Anterograde Transport of Lis1 and DISC1 through Control of Ndel1 Dual- Phosphorylation.	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, Hirosune S, Tohyama M, Sato M.	J Neurosci.	2015	国外
Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis.	Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K.	The Journal of Laryngology and Otology	2014	国外
Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis.	Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K.	Allergy and Rhinology	2014	国外
Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K.	Allergology International	2014	国内

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K.	Allergology International	2014	国内
Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function.	Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama T, Haruna T, Ishihara T, Makino T, Onoda T, Nishizaki K.	Int Forum Allergy Rhinol	2014	国外
Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps.	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Higaki T, Noyama Y, Makihara S, Kanai K, Nishizaki K.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	in press	国外

研究成果の刊行に関する一覧表

学会誌・雑誌等における論文掲載

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
1	Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K.	Allergology International 63(4) pp:563-573	2014	国内
2	Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okono miyaki/Pancake-Mix in Japan	Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K	Allergology International 63(1) pp: 51-56	2014	国外
3	IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test	Minami T, Fukutomi Y, Lidholm BJ, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa M, Akiyama K	Allergology International. 2015: 64 pp:90-95	2015	国外
4	A survey on the distribution of booklice, other allergenic arthropods, and fungi in houses in Tokyo	Kawakami Y, Hashimoto K, Fukutomi Y, Taniguchi M, Saito A, Akiyama K	Urban Pest Management. 2014: 4(2) pp:65-77	2014	国外

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
5	本邦における呼気一酸化窒素濃度の機種差検討．オフライン法，NO breath®の比較	伊藤 潤、 粒来崇博、 熱田 了、 渡井健太郎、 福原正憲、 林 浩昭、 南 崇史、 谷本英則、 押方智也子、 関谷潔史、 釣木澤尚実、 福富友馬、 原田紀宏、 前田裕二、 森 晶夫、 長谷川真紀、 谷口正実、 高橋和久、 秋山一男	アレルギー、 2014: 63(9) pp:1241-1249	2014	国内
6	特集 気道過敏性機序を解明することの重要性	谷口正実	アレルギーの臨床 No.455,2014.34 巻, 2014年3月号 p:16	2014	国内
7	EGPA の診断と治療 update	谷口正実	アレルギー Japanese Journal of Allergology 第 63 巻, 第 3・4 号 p:398	2014	国内
8	特集 子どもの気管支喘息：気管支喘息に関連する脂質メディエーター	谷口正実、 三井千尋、 三田晴久	小児科学レクチャー 第 4 巻 第 2 号 pp:458-466	2014	国内
9	特集 = 高齢者のアレルギー疾患 アレルギーとアレルギー疾患の原因となるアレルゲン	谷口正実	Aging & Health, No.69, 第 23 巻 第 1 号 pp:12-15	2014	国内
10	イチから知りたいアレルギー診療—領域を超えた総合対策—I.アレルギー—総論, 1. 概念, 病態, 処方	谷口正実、 秋山一男	株式会社全日本病院出版 会: pp:2-5	2014	国内
11	早めの診断が大切!コワイ カビのアレルゲン A.fumigatus(アスペルギルスの一菌種) - 喘息とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症—	谷口正実	ALLAZiN, Summer	2014	国内
12	γ グロブリン大量療法	谷口正実	呼吸, 第 33 巻 第 6 号, 2014 年 pp:581-590	2014	国内

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
13	吸入性アレルギーの同定と対策, 序章 吸入性アレルギーの同定, 第1章 吸入性アレルギー・真菌, 第2章アレルギー Q&A, 谷口正実(監修)	谷口正実、 福富友馬	株式会社 メディカルレビュー社 pp:1-5, 22-33, 59-64	2014	国内
14	好酸球性鼻鼻腔炎とアスピリン喘息	谷口正実、 三井千尋、 東 憲孝、 小野恵美子、 林 浩昭、 福富友馬、 南 崇史、 伊藤 潤、 谷本英則、 関谷潔史、 粒来崇博、 森 晶夫、 石井優太、 梶原景一、 三田晴久、 秋山一男	RESPIRATORY TRENDS Vol.4, No.1 pp:12-15	2014	国内
15	アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息)	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭	Progress in Medicine Vol.34, No.6 pp:53-57	2014	国内
16	気道アレルギー(花粉症, 鼻アレルギー, 喘息)に対するアレルギー特異的免疫療法	谷口正実、 石井豊太、 福富友馬、 秋山一男	臨床免疫・アレルギー、 Vol.62, No.1 pp:53-61	2014	国内
17	気管支喘息	谷口正実、 関谷潔史	調剤と情報 Vol.20, No.11: pp:82-87	2014	国内
18	職業性喘息	谷口正実	呼吸器疾患診療 最新ガイドライン pp:251-255	2014	国内
19	治療最前線 喘息発作の治療	関谷潔史、 谷口正実	Mebio 31(1) pp:43-51	2014	国内
20	国立病院機構相模原病院の吸入指導の実際と提言	関谷潔史、 谷口正実	吸入療法 6(1) pp:60-69	2014	国内
21	アレルギー疾患の実地診療「治療」外来を訪れるアレルギー疾患の臨床と最前線と一般的日常診療の実際アスピリン喘(NSAIDs 過敏喘息) - 非専門医への指針と対応法 -	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭	Medical Practice 31(2) pp:255-260	2014	国内

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
22	III.アレルギー・免疫的機序 31.アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息)	谷口正実、 三井千尋、 林 浩昭、 伊藤 潤、 南 崇史、 渡井健太郎、 東 憲孝、 小野恵美子、 福富友馬、 谷本英則、 関谷潔史、 粒来崇博、 秋山一男	『呼吸』エッセンシャルズ 呼吸器疾患のピットフォール pp:143-148,	2015	国内
23	特集 難治性喘息 Up-Date—病態から治療まで— 喘息の難治化因子～アスピリン喘息～	谷口正実、 三井千尋、 東 憲孝、 小野恵美子、 林 浩昭、 福富友馬、 関谷潔史、 粒来崇博、 石井豊太、 森 晶夫、 梶原景一、 三田晴久、 秋山一男	Respiratory Medical Research. 2015: 3(1) pp:36-41	2015	国内
24	【企画】臨床医のためのクリニカルスタディ「花粉症（アレルギー性鼻炎）」	谷口正実	スズケン メディカル. 2014: 17(6) pp:1-3	2014	国内
25	Thromboxane A2 acts as tonic immunoregulator by preferential disruption of low-avidity CD4+ T cell-dendritic cell interactions.	Moalli F, Cupovic J, Thelen F, Halbherr P, Fukui Y, Narumiya S, Ludewig B, Stein JV.	J Exp Med. 211(13) pp:2507-17.	2014	国外
26	Exacerbation of intracranial aneurysm and aortic dissection in hypertensive rat treated with the prostaglandin F-receptor antagonist AS604872.	Fukuda M, Aoki T, Manabe T, Maekawa A, Shirakawa T, Kataoka H, Takagi Y, Miyamoto S, Narumiya S.	J Pharmacol Sci. 2014;126(3) pp:230-42.	2014	国内

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
27	Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes.	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.	J Clin Invest. 124(11) pp:4882-94	2014	国外
28	Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis	Sumida H, Yanagida K, Kita Y, Abe J, Matsushima K, Nakamura M, Ishii S, Sato S, Shimizu T.	J. Immunol.192. pp:4361-4369	2014	国外
29	12-Hydroxyhpetadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor.	Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T.	J. Exp. Med. 211 pp:1063-78	2014	国外
30	Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C α -mediated Phosphorylation of 0Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein.	Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T.	J. Biol. Chem.289. pp:15566-15576	2014	国外
31	Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo.	Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M. Shimizu T.	Cell metab. 20. pp:295-305	2014	国外

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
32	Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2.	Tarui M, Shindou H, Kumagai K, Morimoto R, Harayama T, Hashidate T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Nagase T, Shimizu T.	J. Lipid Res.55. pp:1386-1396	2014	国外
33	Predominant role of cytosolic phospholipase A2alpha in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice.	Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C.	Sci. Rep.4, p:4042	2014	国外
34	Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells.	Hishikawa D, Hashidate T, Shimizu T, Shindou H.	J. Lipid Res. 55: pp799-807	2014	国外
35	Role of p38 mitogen-activated protein kinase in linking stearoyl-CoA desaturase-1 activity with ER homeostasis.	Koeberle A, Pergola C, Shindou H, Koeberle SC, Shimizu T, Laufer SA, Werz O.	FASEB J. in press	2015	国外
36	The atypical N-glycosylation motif, Asn-Cys-Cys, in human GPR109A is required for normal cell surface expression and intracellular signaling.	Yasuda D, Imura Y, Ishii S, Shimizu T, Nakamura M.	FASEB J. in press	2015	国外
37	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.	Yamaguchi M, Matsui M, Higa R, Yamazaki Y, Ikari A, Miyake M, Miwa M, Ishii S, Sugatani J, Shimizu T.	Biochem. Pharmacol. 93, pp:482-495.	2015	国外

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
38	好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）	藤枝重治、 坂下雅文、 徳永貴広 岡野光博、 春名威範、 吉川 衛、 鴻 信義、 浅香大也、 春名眞一、 中山次久、 石戸谷淳一、 佐久間康德、 平川勝洋、 竹野幸夫、 氷見徹夫、 関 伸彦、 飯野ゆき子、 吉田尚弘、 小林正佳、 坂井田寛、 近藤健二、 山岨達也、 三輪高喜、 山田奏子、 河田 了、 寺田哲也、 川内秀之、 森倉一朗、 池田勝久、 村田潤子、 池田浩己、 野口恵美子、 玉利真由美、 広田朝光、 意元義政、 高林哲司、 富田かおり、 二之宮貴裕、 森川太洋、 浦島充佳	アレルギー64(1) pp:38-45	2015	国内
39	Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells.	Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K.	J Biol Chem. 289 (45) pp:31565-31575	2014	国外

	掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表 時期	発表 場所
40	Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis.	Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K.	The Journal of Laryngology and Otology pp:255-262	2014	国外
41	Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis.	Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K.	Allergy and Rhinology 5 (1) pp:e22-27	2014	国外
42	Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function.	Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama T, Haruna T, Ishihara T, Makino T, Onoda T, Nishizaki K.	Int Forum Allergy Rhinol 4(10) pp:828-33	2014	国外
43	Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps.	Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Higaki T, Noyama Y, Makihara S, Kanai K, Nishizaki K.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	in press	国外