

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32425

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11500

研究課題名(和文) 結膜線維芽細胞における慢性炎症型の表現型獲得に必要なエピジェネティクス機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of epigenetic mechanism required for chronic inflammatory phenotype in conjunctival fibroblasts derived from severe allergic conjunctivitis

研究代表者

岡田 直子 (OKADA, NAOKO)

日本薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：50636165

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：重症アレルギー性角結膜炎は結膜の強い炎症や線維化を主体とする難治性の疾患であるが、その機序は不明である。申請者はこれまでに患者由来の結膜線維芽細胞に着目し、遺伝子発現パターンを比較解析したところ、患者由来結膜線維芽細胞ではペリオスチン遺伝子が無刺激状態において有意に高発現し、継代培養後も発現が維持されることを見出している。本研究成果では、重症アレルギー性眼疾患由来の結膜線維芽細胞におけるペリオスチン高発現には、ヒストンのメチル化状態にかかわる酵素によるエピジェネティクス誘導が重要な役割をもつこと、これを制御することでペリオスチン高発現を抑制できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線維芽細胞はがんや関節リウマチなど様々な慢性炎症疾患において、炎症局所の微小環境中での様々なストレスに応答し、細胞のエピジェネティック変化が誘導されることで、慢性炎症を引き起こすことが数多く報告されている。一方、アレルギー疾患においては、炎症組織中の細胞を採取・評価できる疾患が少なく、検討が進んでいない。本研究では結膜線維芽細胞を用いて、慢性炎症型の表現型獲得とその維持のために重要なエピジェネティクスのメカニズムとその制御法を初めて解明した。またエピジェネティクス制御化合物は、眼アレルギーに限らず、炎症メカニズムが類似した疾患における治療困難な線維化に対し、新たな治療法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Atopic keratoconjunctivitis (AKC) represents severe forms of ocular allergies. It is characterized by chronically relapsing ocular inflammatory diseases that cause intense inflammation and fibrosis in conjunctiva. However, the precise mechanisms by which the diseases are resistant to treatment remains unknown. We previously focused on conjunctival fibroblasts derived from severe ocular allergic conjunctivitis patients and compared the gene expression patterns. It was found that the expression of periostin was significantly enhanced in the conjunctival fibroblasts derived from patients in the unstimulated state, and this expression was maintained even after the subculture. In this study, we found that epigenetic induction by enzymes involved in histone methylation status play an important role in periostin high expression in conjunctival fibroblasts. Furthermore, it was revealed that high expression of periostin in conjunctival fibroblasts can be suppressed by controlling the enzymes.

研究分野：眼アレルギー

キーワード：エピジェネティクス ペリオスチン 重症アレルギー性結膜炎 線維芽細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症アレルギー性角結膜炎は結膜の強い炎症や線維化を主体とし、合併症により重大な視機能障害を引き起こす慢性炎症疾患であるが、難治化に至る機序は不明である。

アレルギー性炎症局所では、局所の微小環境中に存在する様々な因子や応答して線維芽細胞が活性化されることで、炎症の増悪が引き起こされることが知られている。申請者らは、角結膜の線維芽細胞がIL-4などの刺激で、CCL11などの好酸球遊走に関わるケモカインを高発現し、アレルギー炎症に関与することを明らかにした (Allergol Int. 2009)。また、重症アレルギー性

眼疾患患者由来の結膜線維芽細胞に着目し、同一条件で培養した健常ドナー由来の細胞との表現型の違いを比較した。その結果、重症アレルギー性眼疾患患者の線維芽細胞においてIL-4刺激後のCCL11の遺伝子発現が有意に増強し、継代培養後にも持続した。この時、CCL11のプロモーター領域におけるヒストン修飾状態をクロマチン免疫沈降法で比較したところ、重症アレルギー性眼疾患患者の線維芽細胞では、転写活性の高い遺伝子座に存在するヒストン修飾 (H3K4me3) が増加し、逆に転写不活性領域に存在するヒストン修飾 (H3K9me3) が減少していた。以上より、重症アレルギー性眼疾患患者の線維芽細胞では好酸球浸潤を増強するためのエピジェネティック変化 (図1) が起こり、疾患増悪へ関与することを初めて発見した (平成 22-23 年度学術振興会特別研究員研究助成、平成 25-26 年度科研費若手 B)。

慢性的なアレルギー炎症は、過剰な組織リモデリングを引き起こし、不可逆的かつ難治性の病態を形成する。細胞外マトリックス蛋白のひとつであるペリオスチンは、IL-4 や IL-13 によって線維芽細胞から誘導されることがわかっていたが、近年では様々なアレルギー炎症疾患や線維化を伴う炎症性疾患の血中あるいは組織中で高発現していることが相次いで明らかになっている (JACI 2006, Allergy 2019)。

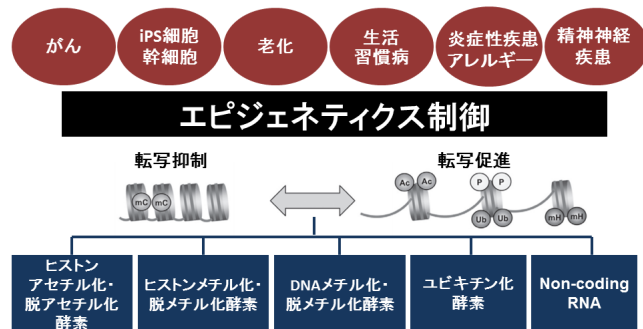
そこで申請者は、眼アレルギー患者において涙液を対象とした検討を実施し、重症アレルギー性結膜炎患者においてはペリオスチンが涙液中および結膜組織中に高発現していることを発見し、アレルギー性結膜炎の有無や重症度を精度よく判別できる、バイオマーカーとしての有用性を明らかにした。これらの成果を基に、アレルギー性結膜炎の非侵襲的かつ高精度な新規診断薬としての実用化を検討中である (図 2、2013 特許取得、2016 JACI)。

また、ペリオスチンはアレルギー炎症時に上皮間葉間の vicious circle を形成し、上皮細胞からアレルギー炎症誘導に重要な TSLP を発現することも報告されており、アレルギー性炎症時の組織リモデリングにおいて重要な機能分子であることも明らかにされている (2012 JCI, 2014 JCD)。

そこで、申請者は重症アレルギー性眼疾患でのペリオスチンの役割を調べるために、疾患由来の結膜線維芽細胞におけるペリオスチンの発現を比較検討した。その結果、疾患由来結膜線維芽細胞においてペリオスチン遺伝子が無刺激状態においても有意に発現増強されていた (図 3、平成 25-26 年度科研費若手 B)。

さらに、健常結膜線維芽細胞へ、重症眼アレルギー炎症環境に存在する様々なサイトカイン刺激による遺伝子発現への影響を観察し、TGF-β および IL-1 を長時間刺激することで持続性のペリオスチン発現を誘導できることを明らかにしている。よって、これらの下流シグナルは結膜線維芽細胞が慢性炎症型へエピジェネティック変換される際に関与する可能性が示唆された (平成 27-28 年度科研費若手 B)。

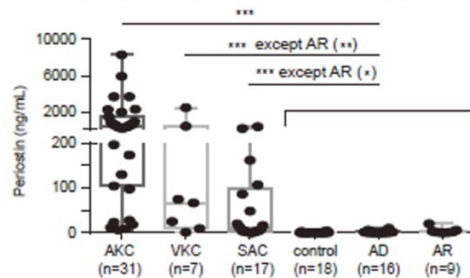
図1:様々な生命現象とエピジェネティクス:「細胞記憶」



エピジェネティクス:DNAの配列変化を伴わない遺伝子発現の制御システム

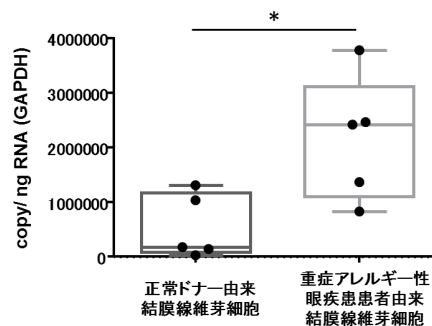
- 特徴:
- ①細胞分裂を経てその性質が長期にわたり記憶・維持される
  - ②影響を受ける遺伝子座のDNAやヒストン上の化学修飾が変化する
  - ③酵素により反応が媒介される

図2:アレルギー性結膜炎患者における涙液中ペリオスチンの高発現



アレルギー性結膜炎の疾患別比較 (2016 J Allergy Clin Immunol)  
AD; アトピー性皮膚炎患者で結膜炎症状のないドナー  
AR; アレルギー性鼻炎患者で結膜炎症状のないドナー

図3:疾患由来結膜線維芽細胞におけるペリオスチン発現の比較



## 2. 研究の目的

重症アレルギー性眼疾患由来の結膜線維芽細胞において、ペリオスチンをはじめとする多くの遺伝子が無刺激状態においても持続性に発現増強されている現象は、結膜局所における線維芽細胞が慢性炎症型という新たな表現型を獲得したことを示し、炎症の増悪や治療抵抗性に大きく寄与していることが考えられる。そこで先行研究結果を踏まえ、重症アレルギー性眼疾患由来の結膜線維芽細胞におけるペリオスチンの高発現について、慢性炎症型の表現型獲得とその維持のために必要なエピジェネティクス機構を解明したい。特に、研究期間内ではエピジェネティックな表現型変換を制御可能な候補分子の探索に焦点を絞り、TGF- $\beta$  や IL-1 との関わりについても検討を行う。これらの遂行により、治療困難な慢性炎症や組織リモデリングにおける新たな創薬標的の発見に貢献することを最終的な目標とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 慢性炎症型結膜線維芽細胞へのエピジェネティクス変換に重要な候補因子の探索

重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で高発現する遺伝子群の網羅的解析

重症アレルギー性眼疾患患者由来結膜線維芽細胞およびコントロールとして健常ドナー由来結膜線維芽細胞を各々無刺激の状態にて培養を行った後、total RNA を抽出し、DNA マイクロアレイ (Agilent 社) および subio platform による網羅的な解析を行い、重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において発現変動する遺伝子群のデータをすでに保有している。このデータを活用し、バイオインフォマティクス技術を駆使した統計学的な検討 (クラスター解析、相関解析) を実施し、慢性型の炎症表現型のマーカーとして同定したペリオスチンの発現と、より発現パターンの類似性が高い遺伝子を選抜する。さらに Ingenuity Pathway Analysis (IPA) ソフトウェアを用い、重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において高発現する遺伝子群におけるパスウェイ解析を行うことで、上流シグナル因子を予測する。

### IL-1, TGF- $\beta$ 長時間刺激後に誘導される下流因子の抽出

先行研究において、健常ドナー由来結膜線維芽細胞へ TGF- $\beta$  および IL-1 で刺激することにより、エピジェネティック変換を伴うペリオスチン発現を誘導することを確認している。この際、持続的な発現誘導には最低 72 時間の作用時間が必要であることがわかっている (平成 27-28 年度科研費若手 B)。従って、エピジェネティック効果発現、維持に必要な遺伝子発現は 72 時間前後において変動すると予測している。このため、TGF- $\beta$  および IL-1 刺激における 3 時間から 96 時間程度までの経時的な発現変動解析を実施し、48-72 時間の間に一過性に発現が変動する遺伝子群、あるいは 72 時間以降に持続して発現が変動する遺伝子群を選抜する。

### 重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞および IL-1, TGF- $\beta$ 長時間刺激線維芽細胞のステロイド感受性の検討

これまでの検討より、重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞におけるペリオスチン高発現は、DEX 投与により一過性に発現が低下するが、wash out 後には元に戻ることがすでにこれまでの検討で明らかになっている。そこで、項目 で同定された重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において発現変動する遺伝子について、ステロイドに対する感受性を検討する。重症アレルギー性眼疾患患者線維芽細胞へデキサメタゾン (dexamethasone, DEX) を適当な濃度、時間で処置後、遺伝子発現への影響を qPCR で確認する。さらに、項目 で用いたエピジェネティクス誘導シグナル系においても、ステロイド感受性を検討する。健常ドナー由来結膜線維芽細胞へ TGF- $\beta$  および IL-1 で刺激を行った後、同様に DEX を適当な濃度および時間で処置後、遺伝子発現への影響を、qPCR で確認する。DEX を 72 時間投与後に wash out を行い、DEX により発現が有意に変動しない遺伝子を選抜する。

### 慢性炎症型線維芽細胞のエピジェネティック誘導に必要な候補因子の絞り込み

上記 3 つの解析によって選抜された遺伝子のうち、共通する遺伝子を絞り込み、エピジェネティック誘導候補因子とする。候補因子は、ヒストンや DNA の化学修飾に関与する酵素群などを優先的に、qPCR、ELISA、Western blot 法等を用いて、線維芽細胞での mRNA、タンパク質発現の再現性を確認する。また、この候補遺伝子について、既存の薬剤、阻害剤で抑制が可能かどうかを可能な限りデータベース等で確認する。これらの情報を統合しながら、最終的な治療標的の探索を行う。

### (2) エピジェネティクス変換候補因子の siRNA 導入系もしくは強制発現系構築によるペリオスチン発現誘導への影響の確認

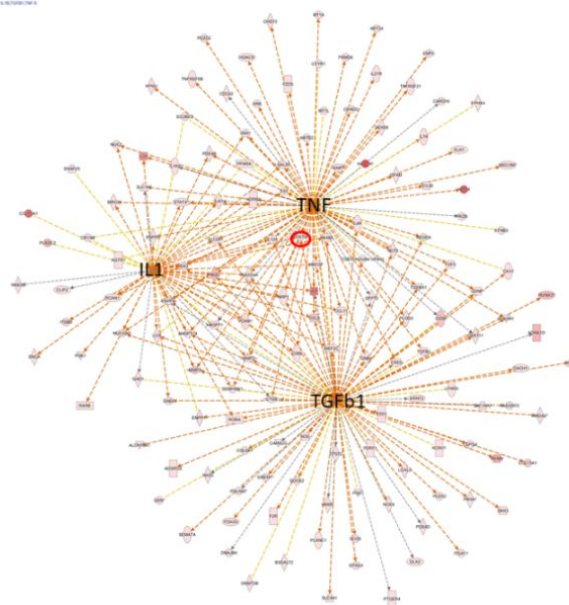
(1) において選抜されたエピジェネティック誘導候補因子について、Lipofection 法またはレンチウィルスベクターを用いた siRNA 遺伝子抑制系もしくは遺伝子強制発現系を構築する。実際にエピジェネティック変換を伴うペリオスチンの発現変動を起こすかどうか、結膜線維芽細胞へ導入後に qPCR、ELISA で確認する。さらにペリオスチンのプロモーター領域におけるエピゲノム解析 (ヒストン修飾状態および DNA メチル化状態) を、ChIP assay および MSP (Methylation Specific PCR; メチル化特異的 PCR) assay により確認を行う。なお候補因子がリコンビナントタンパク質などとして購入可能であった場合には、細胞への投与実験を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 慢性炎症型結膜線維芽細胞へのエピジェネティクス変換に重要な候補因子の探索

重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で高発現する遺伝子群の網羅的解析

重症アレルギー性眼疾患患者由来結膜線維芽細胞をマイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析を行い、様々なバイオインフォマティクスツールを用いて詳細に分析した。その結果、重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において正常由来線維芽細胞よりも統計学的に有意に発現変動することが明らかになった遺伝子は 1078 個あった。さらにペリオスチン遺伝子発現と関連性の高い遺伝子群を探索するため、相関解析を実施したところ、686 個の遺伝子が抽出された。抽出された遺伝子からは、いくつかのサイトカインおよびその受容体、転写因子、ヒストン脱メチル化酵素などが新たに発見され、エピジェネティクス制御に関わる新たな候補因子である可能性が示唆された。また、重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において発現上昇する遺伝子群が、どのようなシグナル経路によって発現誘導されているかを、Ingenuity Pathway Analysis (IPA)を用いて調べた。その結果、TGF- $\beta$ 、IL-1、TNF がもっとも関連性の高い遺伝子として予測された(図4)。



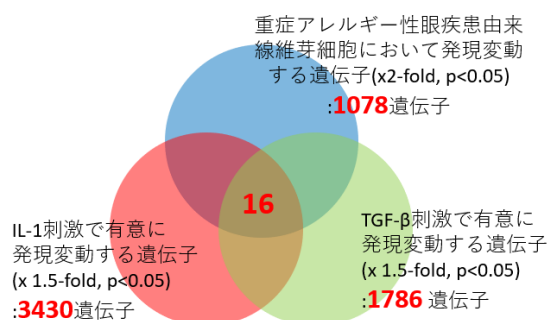
(図4) Ingenuity Pathway Analysis (IPA)による上流因子予測解析

アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において正常由来線維芽細胞よりも有意に発現変動した1078個の遺伝子を対象としたupstream regulator解析の結果、TGF- $\beta$ 、IL-1、TNFがもっとも関連性の高い因子として予測された。ペリオスチンはいずれの因子によっても制御される。

##### 健常ドナー結膜線維芽細胞へ IL-1, TGF- $\beta$ 長時間刺激後の下流シグナルの経時的な解析

重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞におけるペリオスチン遺伝子の高発現と関連性の高い遺伝子として抽出、予測された 686 個の候補因子について、においてエピジェネティクス変換のために重要な上流因子として同定された TGF- $\beta$  や IL-1 の下流分子として動いているものを抽出した。さらにエピジェネティクス変化を直接制御可能な因子であるかどうかを検証した。下流分子の抽出のためには公共のマイクロアレイデータ (GEO ; Gene Expression Omnibus) を活用し、TGF- $\beta$  や IL-1 の下流分子として動く可能性のある遺伝子と、これまでの候補因子との共通性を確認し、遺伝子を絞り込んだ。その結果、重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で高発現し、かつ TGF- $\beta$  と IL-1 いずれにおいても誘導される 16 個の遺伝子を抽出した(図5)。この中には、数種の興味深いサイトカインや受容体などが含まれていた。

次にこれら 16 個の遺伝子について、TGF- $\beta$  および IL-1 刺激における 3 時間から 96 時間程度までの経時的な発現変動パターン解析を qPCR により行った。その結果、これらの 16 個の遺伝子は全て IL-1 および TGF- $\beta$  のごく短時間の刺激 (-6 時間) によって誘導され、持続的に発現が維持されることがわかった。



(図5) 重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞において有意に発現変動する遺伝子とIL-1, TGF- $\beta$ の下流分子との共通因子抽出

Venn Diagramにより3つの条件に共通する候補因子を抽出した。TGF- $\beta$ 、IL-1の下流分子の抽出のためには公共のマイクロアレイデータ (GEO ; Gene Expression Omnibus) を活用した。その結果、重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で高発現し、かつTGF- $\beta$ とIL-1いずれにおいても誘導される16個の遺伝子が抽出された。

##### 重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞および IL-1, TGF- $\beta$ 長時間刺激線維芽細胞のステロイド感受性の検討

で選抜された 16 個の遺伝子について、ステロイド感受性の検討を行った。重症アレルギー性眼疾患患者線維芽細胞へ DEX を 72 時間処置後、遺伝子発現への影響を qPCR で確認したところ、全ての遺伝子発現が抑制された。次に DEX を 72 時間投与後に wash out を行い、さらに 72 時間経過後の遺伝子発現を調べたところ、全ての遺伝子で引き続き発現抑制が観察された。重症アレルギー性眼疾患由来線維芽細胞におけるペリオスチン高発現は、DEX 投与により一過性に発現低下するが、DEX の wash out 後には再び発現が回復する。よって、16 個の遺伝子の中にはペリオスチンと挙動が一致する、エピジェネティクス誘導因子は存在しないと結論した。

### 慢性炎症型線維芽細胞のエピジェネティック誘導に必要な候補因子の絞り込み

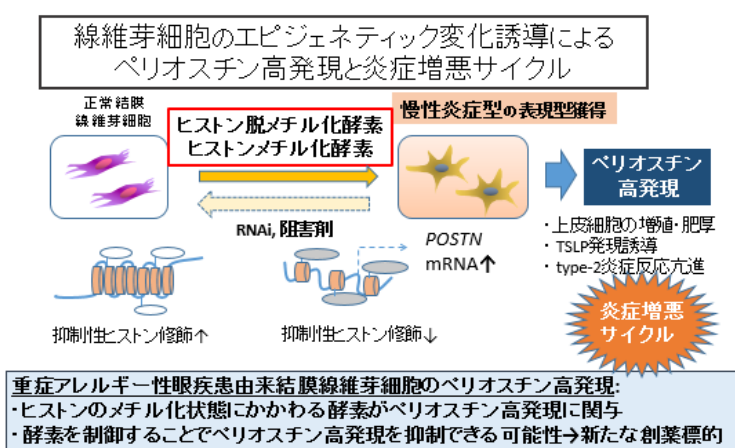
そこで、再度 に戻り、網羅的な遺伝子発現解析データをバイオインフォマティクスを駆使して新たな探索を行った。その結果、重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で高発現し、かつペリオスチン遺伝子発現と高相関する遺伝子中より、エピジェネティクスを直接的に制御可能な3つの遺伝子が新たに発見された。さらに重症アレルギー性眼疾患患者由来の線維芽細胞で低発現となる遺伝子より、同様に2つの遺伝子が発見された。

さらにこれら5つの候補遺伝子の中から、疾患由来結膜線維芽細胞で発現増強していたヒストン脱メチル化因子Aと、疾患由来結膜線維芽細胞で発現減弱が確認されたヒストンメチル化因子Bに着目することにした。これらは、共通する転写抑制性のヒストンH3リジンをメチル化・脱メチル化できる酵素であることがすでに明らかになっていること、組織構成細胞においてIL-1やTGF-により発現変動することが報告されていることから、有望であると考えられた。よって、ヒストン脱メチル化因子Aとヒストンメチル化因子Bを新たな候補因子とし、機能解析を行うことにした。

### (2) エピジェネティクス変換候補因子の siRNA 導入系もしくは強制発現系構築によるペリオスチン発現誘導への影響の確認

まず、ヒストン脱メチル化因子Aに対する特異的 siRNA を3種類設計し、Lipofection 法により疾患由来結膜線維芽細胞へ導入を行った。導入後72時間後のヒストン脱メチル化遺伝子Aの遺伝子発現をqPCRで比較したところ、無刺激状態の疾患由来結膜線維芽細胞において70%程度減弱させることができた。興味深いことに、siRNA 導入時のペリオスチン遺伝子発現を同様に確認したところ、発現が低下する傾向がみられた。さらに、ペリオスチンプロモーター領域におけるヒストン修飾の状態をクロマチン免疫沈降法(ChIP)により検討した。その結果、転写抑制性のヒストンH3リジンにおけるメチル化が増加していた。よってヒストン脱メチル化因子A

の抑制により、ヒストンメチル化修飾の変化を介してペリオスチン発現を抑制できる可能性があることがわかった。ヒストンメチル化因子Bについても、同様に検討を行っている。



の抑制により、ヒストンメチル化修飾の変化を介してペリオスチン発現を抑制できる可能性があることがわかった。ヒストンメチル化因子Bについても、同様に検討を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yazu Hiroyuki, Fukagawa Kazumi, Okada Naoko, Fujishima Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of Docosahexaenoic Acid on Chemokine Expression in Human Conjunctival Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Eye Research	6. 最初と最後の頁 81～86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02713683.2019.1648832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Eisuke, Yazu Hiroyuki, Satake Yoshiyuki, Fukagawa Kazumi, Aketa Naohiko, Murat Dogru, Okada Naoko, Fujishima Hiroshi	4. 巻 28
2. 論文標題 The Effect of Cytokine-Stimulation and Pharmacologic Intervention on PGE2 Production in Primary Human Conjunctival and Corneal Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 384～390
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09273948.2019.1595669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Hideaki, Kubo Terufumi, Ruckert Beate, Ravindran Avinash, Soyka Michael B., Rinaldi Arturo Ottavio, Sugita Kazunari, Wawrzyniak Marcin, Wawrzyniak Paulina, Motomura Kenichiro, Tamari Masato, Orimo Keisuke, Okada Naoko et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 2190～2201.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2018.12.1018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yazu Hiroyuki, Shimizu Eisuke, Aketa Naohiko, Dogru Murat, Okada Naoko, Fukagawa Kazumi, Fujishima Hiroshi	4. 巻 122
2. 論文標題 The efficacy of 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension in the treatment of severe atopic keratoconjunctivitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Allergy, Asthma & Immunology	6. 最初と最後の頁 387～392.e1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anai.2019.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Tsuguhisa, Sugimoto Naoki, Okada Naoko, Tsurumoto Tadao, Mitsuyoshi Ryoto, Takaishi Shinya, Asaka Daiya, Kojima Hiromi, Yoshikawa Mamoru, Tanaka Yasuhiro, Haruna Shin-ichi	4. 巻 46
2. 論文標題 JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 374 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arae Ken, Morita Hideaki, Unno Hiroto, Motomura Kenichiro, Toyama Sumika, Okada Naoko, Ohno Tatsukuni, Tamari Masato, Orimo Keisuke, Mishima Yuko, Suto Hajime, Okumura Ko, Sudo Katsuko, Miyazawa Hiroshi, Taguchi Haruhiko, Saito Hirohisa, Matsumoto Kenji, Nakae Susumu	4. 巻 8
2. 論文標題 Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 production by DCs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30259-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Tsuguhisa, Okada Naoko, Yoshikawa Mamoru, Asaka Daiya, Kuboki Akihito, Kojima Hiromi, Tanaka Yasuhiro, Haruna Shin-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Assessment of suitable reference genes for RT-qPCR studies in chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19834-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Naoko, Nakayama Tsuguhisa, Asaka Daiya, Inoue Natsuki, Tsurumoto Tadao, Takaishi Shinya, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi, Matsuda Akio, Oboki Keisuke, Saito Hirohisa, Matsumoto Kenji, Yoshikawa Mamoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Distinct gene expression profiles and regulation networks of nasal polyps in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Forum of Allergy & Rhinology	6. 最初と最後の頁 592 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/alr.22083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motomura Kenichiro, Okada Naoko, Morita Hideaki, Hara Mariko, Tamari Masato, Orimo Keisuke, Matsuda Go, Imadome Ken-Ichi, Matsuda Akio, Nagamatsu Takeshi, Fujieda Mikiya, Sago Haruhiko, Saito Hirohisa, Matsumoto Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177994	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Naoyuki, Futamura Kyoko, Arakawa Mamoru, Okada Naoko, Emrich Fabian, Okamura Homare, Sato Tetsuya, Shudo Yasuhiro, Koyano Tiffany K., Yamaguchi Atsushi, Adachi Hideo, Matsuda Akio, Kawahito Koji, Matsumoto Kenji, Fischbein Michael P.	4. 巻 52
2. 論文標題 Gene expression profiling of acute type A aortic dissection combined with in vitro assessment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 810 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezx095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Shigeru, Kimura Yuki, Mori Daisuke, Imada Toshihiro, Izuta Yusuke, Shibuya Michiko, Sakaguchi Hisayo, Oonishi Erina, Okada Naoko, Matsumoto Kenji, Tsubota Kazuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Restoration of Tear Secretion in a Murine Dry Eye Model by Oral Administration of Palmitoleic Acid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 364 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu9040364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shoda Tetsuo, Matsuda Akio, Nomura Ichiro, Okada Naoko, Orihara Kanami, Mikami Hironobu, Ishimura Norihisa, Ishihara Shunji, Matsumoto Kenji, Kinoshita Yoshikazu	4. 巻 139
2. 論文標題 Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 2010 ~ 2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2016.11.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Toyama S, Okada N, Matsuda A, Morita H, Saito H, Fujisawa T, Nakae S, Karasuyama H, Matsumoto K	4. 巻 66
2. 論文標題 Human eosinophils constitutively express a unique serine protease, PRSS33	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 463 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Okada N., Fujishima H., Fukagawa K., Ono J., Matsuda A., Saito H., Matsumoto K., Izuhara K.
2. 発表標題 Up-regulation of periostin production in tears of allergic ocular disease patients
3. 学会等名 KAAACI-KAPARD-WPAS-INTERASMA Joint Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田直子
2. 発表標題 アレルギー性結膜炎の診断における涙液ペリオスチン測定の有用性
3. 学会等名 第1回日本眼科アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田直子、中山次久、浅香大也、井上なつき、松本健治、吉川 衛
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎における遺伝子発現プロファイル解析
3. 学会等名 第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田直子
2. 発表標題 涙液中ペリオスチンについて
3. 学会等名 第4回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田直子
2. 発表標題 涙液中のペリオスチンについて
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考