

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390434

研究課題名 (和文) アレルギー性鼻炎の制御に向けた新たな治療戦略の確立
—免疫分子生物学的研究—研究課題名 (英文) Downregulation of nasal symptoms in patients with allergic rhinitis
—Immunological study in mice and human materials—

研究代表者

川内 秀之 (KAWAUCHI HIDEYUKI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：50161279

研究成果の概要 (和文)：

アレルギー性鼻炎の病態の解明と治療方法の開発を目的として、アレルギー反応の誘導相と反応相に区別して、病態やその制御に関わる種々の因子について検討した。

その結果、下記の研究成果が得られ、今後の更なる研究の推進が望まれた。

○アレルギー性鼻炎の反応相において LPS が肥満細胞の TLR4 を介し Th2 型のサイトカイン産生を誘導することによりアレルギー性炎症の増悪因子として作用することが示唆された。

○IL-15 は鼻粘膜局所の実効相における Th2 反応を抑制することにより、アレルギー反応を制御しているものと考えられた。さらに、IL-15 は肥満細胞の脱顆粒を抑制することにより、鼻アレルギー症状を制御している可能性も示唆された。

○アレルギー治療薬である H1 受容体拮抗薬が、マウス骨髄細胞由来の肥満細胞からの Th2 型のサイトカイン産生を臨床用量で濃度依存的に抑制することを明らかにした。

○ヒト気道粘膜上皮細胞の細胞株 (CCL30, A549) や樹立した鼻粘膜上皮の細胞株では、LPS 刺激で構成的に TLR2, TLR3, TLR6 を発現してくるが、TLR4, TLR9 については発現を認めなかった。

○マウスアレルギー性鼻炎モデルにおいて、舌下免疫療法が有効な治療手段となりうることを確認し、さらにその機序について、炎症局所における制御性 T 細胞が重要であることを証明した。

○Cryj1 抗原の T-cell epitope を遺伝子導入したスギ花粉遺伝子導入米を用いた経口免疫により、スギ花粉暴露による症状が抑制されることはすでに報告している。Cryj1 抗原の T-cell epitope とコレラトキシンベータサブユニット (CTB) を同時に遺伝子導入した場合には、遺伝子導入米におけるより少ない Cryj1 の抗原の発現量で、血中アレルギー特異的 IgE 抗体価や鼻症状の抑制が認められた。

研究成果の概要 (英文)：

To develop treatment methods of patients with allergic rhinitis, we have performed a various immunological experiments, by way of distinguishing induction phase and eliciting phase of type-I allergic reaction in nasal cavity. As results, the following data and conclusions came out from our experiments.

1. LPS aggravates nasal symptom, upregulating Th2 cytokine production of mast cells via TLR4.
2. IL-15 negatively regulate the allergic symptoms in the effector phase by inhibition of degranulation of mast cells. IL-15 also negatively regulate the allergic symptoms in the effector phase by activation of CD8+ T cells. So IL-15 might be useful for a therapeutic approach to control allergic rhinitis with intranasal introduction of it.
3. Antihistamines with a clinical dosage was able to downregulate the *in vitro* production of Th2 type cytokines and degranulation from mast cells.
4. TLR distribution in nasal epithelial cells were analysed by northern blot analysis and RT-PCR. Respiratory epithelial cells constitutively expressed mRNA for TLR2, 3, 6, but not for TLR4 and TLR9.
5. Sublingual immunotherapy has been considered to be a painless and efficacious therapeutic treatment of allergic rhinitis which is known as type-I allergy of nasal mucosa. IL-10 expressing CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs in CLN are involved in the suppression of allergic responses and that CCL19/CCL21 may contribute to it in mice received SLIT.
6. Cholera toxin B (CTB) subunit is an efficient mucosal carrier molecule for induction of oral tolerance to antigens and allergens. Feeding mice with rice seed containing CTB-fused T-cell epitopes suppressed allergen-specific IgE responses and pollen-induced clinical symptoms at 50-fold lower doses of T-cell epitopes than required when using control seed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：アレルギー性鼻炎，免疫療法，舌下免疫療法，調節性 T 細胞，Foxp3，

CD4 陽性 CD25 要請制御性 T 細胞

1. 研究開始当初の背景

我々は鼻粘膜局所における粘膜免疫応答機構を解明するため、SPF 環境下で飼育管理した wild type のマウスや卵白アルブミン(OVA)に反応する特異的な T 細胞受容体 (TCR) を遺伝子導入した TCR-トランスジェニックマウスを用いて、鼻粘膜局所免疫応答誘導機構を解明してきた。その結果、鼻粘膜 (NALT:nasopharyngeal lymphoreticular tissue や NP:nasal passage)に存在あるいは動員された活性化 T 細胞が抗原特異的抗体産生の誘導さらには調節に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた(Yamada et al, Rhinology 43:190-198,2005, Takamura et al, Abstracts for 45th Annual Meeting of Japan Rhinologic Society, 2006)。さらにヒト鼻副鼻腔の免疫アレルギー疾患の病態形成に関与している T リンパ球の動態を評価するため、末梢血リンパ球ではなく、炎症局所に存在する鼻粘膜リンパ球を採取して、直接的に T 細胞機能を評価する独自の方法 (Quantitative RT-PCR 法)を開発し、改良を重ねてきた。その結果、鼻アレルギー疾患を有する患者の鼻粘膜 T リンパ球ではアレルギー特異的サイトカインプロファイルが Th2 タイプ (IL-4,IL-5) 優位であり、感染性鼻副鼻腔炎患者の鼻粘膜 T リンパ球が Th1 タイプ (IL-2,IFN- γ)優位であるのと異なることを明らかにした。さらに中耳腔や鼻副鼻腔での好酸球性炎症が、鼻粘膜局所に動員された活性化 T リンパ球や肥満細胞から産生される Th2 タイプのサイトカイン (IL-4,IL-5 など)により維持されていることを明らかにしてきた。さらに自然免疫において重要な Toll-like receptor の発現について、鼻粘膜上皮や鼻粘膜浸潤細胞で検討し、その存在と機能評価を行うと同時に、TLR を介した細胞内でのシグナル伝達とその抑制について、TLR2 ノックアウトマウスや TLR4 の発現が低下している natural mutant マウスである C3H/HeJ マウスを用いた実験を行い、新知見を報告してきた。これらの成果は、鼻副鼻腔のみならず上気道の難治性炎症性疾患の治療戦略を確立する上で大きな糸口となると確信する。近年のアレルギー疾患増加の根拠として、環境衛生仮説が Strachan により提唱

されて以来、Th1-Th2 バランスで説明されてきたが、今日、調節性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺ T 細胞)の存在とアレルギー疾患や自己免疫疾患発症におけるその役割が衆目の知るところとなり、経口・経鼻免疫寛容の理論を背景としたアレルギー疾患発症抑制の試みや経口減感作療法の臨床的解析が行われるようになった (Takagi et al,PNAS,102(48):17525-30, 2005, Cosmi et al, Clin Exp Allergy, 36: 261-272,2006)。

我々は、アレルギー性鼻炎の病態を誘導相と炎症局所での反応相に分けて理解し、発症予防という観点からのアプローチと感作成立後の症状の緩和に向けたアプローチから、アレルギー特異的または非特異的検討を動物実験を中心に行ってきた。

2. 研究の目的

今日、調節性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺ T 細胞)の存在とアレルギー疾患や自己免疫疾患発症におけるその役割が衆目の知るところとなり、経口・経鼻免疫寛容の理論を背景としたアレルギー疾患発症抑制の試みや経口減感作療法の臨床的解析が行われるようになった。我々は、アレルギー性鼻炎の病態を誘導相と炎症局所での反応相に分けて理解し、発症予防という観点からのアプローチと感作成立後の症状の緩和に向けたアプローチから、アレルギー特異的または非特異的検討を動物実験を中心に行ってきたが、これらの研究の背景を基盤に、アレルギー性鼻炎の発症、病態の維持に関わる重要な因子につき、免疫分子生物学的研究を行い、アレルギー性鼻炎の制御に向けた新たな治療戦略の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1)ヒトの鼻リンパ球を用いた実験系では、種々のヒト鼻副鼻腔疾患の各年齢層の患者から採取した鼻粘膜リンパ球と末梢血リンパ球を用いて、*in vitro* で一定の時間培養し、Th1 および Th2 タイプのサイトカイン (IFN-gamma, IL-4, IL-5,IL-13)、さらには調節性 T 細胞の指標としての IL-10 のプロファイルを、各サイトカインごとに cytokine flowcytometry により細胞内サイトカイン産生を検討すると同時に、定量的 RT-PCR によ

る mRNA レベルでのサイトカイン特異的遺伝子発現について検討する。この実験系により、生後より持続的にアレルゲンに暴露されアレルゲン特異的 T リンパ球が感作されていく過程を捉えることができ、さらには成人期に至って outgrow に至る過程を T リンパ球レベルでの機能評価により検討することが可能になると考える。また、現在行われている減感作療法（経皮的、舌下・嚥下など）の有効性の機序を探るため、減感作治療前後での末梢血 T リンパ球を採取し、*in vitro* で一定の時間アレルゲンとともに培養した後、アレルゲン特異的なサイトカインプロファイルを cytokine flowcytometry ならびに RT-PCR により検討する。同時に、非アトピー患者との比較において、末梢血中の調節性 T 細胞の分画の存在を、flowcytometry により検討する。マウスで検討した NALT に相当すると考えられるヒト口蓋扁桃（扁桃肥大や反復性扁桃炎による口蓋扁桃摘出手術を行った症例において）における調節性 T 細胞の存在や機能的解析を行う。

(2) アレルギー性鼻炎の重症例を中心として日常的に行われている特異的減感作療法や非特異的減感作療法のメカニズムを、I 型アレルギーの誘導に中心的に働く T 細胞の観点から詳細に検討するため、TCR トランスジェニックマウス (OVA23-3, OT-I など) や IL-15 トランスジェニックマウスを用いて、OVA を抗原とした上気道（鼻咽腔、気管支）アレルギーモデルを作製し、気道アレルギー感作の成立と維持における Th2 type の CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Th2) や CD8 陽性の抑制性 T 細胞 (Tc1) の役割、さらにはこれらの細胞が産生する種々のサイトカインの細胞間相互作用について解析する。またヒト鼻粘膜上皮細胞における IL-15 の産生機構について、自然免疫に関わる Toll-like receptor との関連において検討する。

(3) 新たな抗原特異的免疫療法の確立を目的として、スギ花粉症マウスモデルを用いて、現在臨床現場で有望な臨床効果が報告されつつあるアレルゲンをを用いた舌下・嚥下免疫療法のメカニズムを検証すると共に、すでに共同研究に着手しているスギ花粉抗原 (Cryj1 の T cell epitope) を発現する遺伝子導入米を用いた経口免疫療法の有効性 (Takagi et al. PNAS, 102(48):17525-30, 2005) の機序をマウスモデルでさらに詳細に解析し、ヒトでの臨床応用の理論的背景を確立する。

(4) マウススギ花粉症モデルにおけるスギ花粉症緩和米の摂取による経口免疫療法の有効性を基盤に、スギ花粉症患者においてスギ花粉症緩和米による症状抑制効果の検討を行うためのプロトコルを作製し、臨床試験を開始する。

(5) 小児喘息やアレルギー性鼻炎での outgrow のメカニズムを T 細胞レベルで解析するために、先述の TCR トランスジェニックマウスを用いた気道アレルギーモデルを作製し、OVA 蛋白あるいは合成アナログペプチドを用いた新生仔マウスへの経粘膜（経鼻・経口）免疫による免疫寛容のメカニズムについて、T 細胞の apoptosis を含めて、免疫学的あるいは分子生物学的手法により検

討する。

(6) 鼻粘膜の I 型アレルギーであるアレルギー性鼻炎の病態形成において、即時相の中心的役割を占めている肥満細胞からの Th2 タイプのサイトカイン産生やケミカルメディエーターの遊離を抑制する薬剤やサイトカインについて、細胞内シグナル伝達の機序を含め検討する。さらにアレルゲンと IgE 抗体の cross-linking により活性化された肥満細胞からの Th2 サイトカイン産生が、細菌の菌体成分である LPS や lipid A により細胞膜上に存在する Toll-like receptor を介して増強されるメカニズムを解明し、細菌感染とアレルギー性炎症との関係について検討する。

4. 研究成果

(1) IL-15 の気道アレルギー病態やその制御における役割

上気道粘膜上皮細胞から産生される IL-15 に着目し、気道アレルギー性炎症の病態やその制御における役割について、マウスアレルギー性鼻炎モデルで検討した。IL-15 は粘膜免疫に関与する細胞群の増殖維持因子として重要な役割を果たしている。IL-15 あるいは IL-15R α の遺伝子欠損マウスでは、腸管上皮間 γ δ 型 T 細胞、NK、NKT 細胞及びメモリー CD8 細胞が減少しており、さらに IL-15 遺伝子導入マウスでは、メモリー CD8 T 細胞の増加、Tc1 反応を介しての気道アレルギー性炎症の抑制が報告されている。さらに、IL-15 は肥満細胞の増殖活性化因子として知られており、本研究では、粘膜面でのアレルギー反応における IL-15 の役割を調べた。IL-15 ノックアウト (KO) マウスと野生型マウスのマウスアレルギー性鼻炎について比較検討した。さらにレコンビナント IL-15 の点鼻の反応相への影響について検討した。OVA 感作後の IL-15KO マウスにおける OVA 特異的 IgE 量及び脾臓における Th1/Th2 応答は、野生型マウスと比較して有意差はなかった。感作マウスにおける OVA 点鼻後の症状は、IL-15KO マウスで増悪しており、鼻粘膜への好酸球浸潤も亢進していた。野生型マウス骨髄由来肥満細胞 (BMMC) と IL-15KO マウス由来 BMMC では、Fc ϵ R 及び CD117 の発現に差は認められなかったが、IL-15KO マウス由来 BMMC で脱顆粒率が高く、レコンビナント IL-15 を添加することで野生型マウスおよび IL-15KO 由来いずれの BMMC でも脱顆粒が抑制された。更に OVA で感作した野生型マウスに OVA と共にレコンビナント IL-15 を点鼻投与したところ、症状および鼻粘膜への好酸球浸潤が抑制された。以上の結果より、IL-15 は鼻粘膜局所の実効相における Th2 反応を抑制することにより、アレルギー反応を制御しているものと考えられた。さらに、IL-15 は肥満細胞の脱顆粒を抑制することにより、鼻アレルギー症状を制御している可能性も示唆された。

(2) アレルギー性鼻炎の反応相における LPS の影響

マウスアレルギー性鼻炎モデルを作製し、反応相における LPS の影響について検討した。Day0 と Day7 に OVA、Alum を Balb/c マウスに腹腔内投与して感作を成立させ、Day14 に血清を採取して ELISA 法にて OVA 特異的抗体価を測定した。Day21 から 28 まで、OVA および

LPSの点鼻を行い、マウスアレルギー性鼻炎モデルを作製した。最終点鼻直後より5分間くしゃみの回数を測定し、鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行なった。鼻粘膜におけるTh2型のサイトカインの発現について、免疫沈降-western blot法にて検討した。その結果、くしゃみの回数は、OVA単独点鼻群と比較して、OVAとLPS点鼻群において有意な増加を認めた。鼻粘膜組織では、OVA単独点鼻群において好酸球浸潤を認めたが、OVAとLPS点鼻群では好酸球浸潤がより顕著となった。鼻粘膜のTh2型サイトカイン発現の検討では、IL-5,IL-10,IL-13いずれもOVA単独点鼻群で発現を認めたが、OVAとLPS点鼻群ではOVA単独点鼻群と比較してIL-5の発現の増強を認めた。続いて、TLR4の遺伝子変異マウスであるC3H/HeJマウスと、野生型のC3H/HeNマウスを用いて、LPSの影響について検討しました。その結果、TLR4の遺伝子変異マウスであるC3H/HeJマウスでは、反応相におけるLPSの同時点鼻投与の影響（くしゃみの回数、好酸球浸潤、Th2型サイトカイン産生）を認めなかった。上記の結果から、実効相においてLPSが肥満細胞のTLR4を介しIL-5発現を誘導することによりアレルギー性炎症の増悪因子として作用することが示唆された。

肥満細胞欠損マウスを用いて検討したところ、野生型マウスではOVA/LPSの点鼻による好酸球浸潤の増加およびIL-5発現の増強が確認されたが、肥満細胞欠損マウスではOVA単独群とOVAとLPS点鼻群との間で有意な差を認めなかった。

肥満細胞欠損マウスの鼻粘膜のTh2型サイトカイン発現の検討ではIL-5,IL-10,IL-13いずれもOVA単独点鼻群で発現が確認されたが、OVAとLPS点鼻群ではOVA単独点鼻群と比較してIL-5の発現の増強は認められなかった。

実効相の増悪傾向が肥満細胞欠損マウスにおいて抑制されたことより、Balb/cマウスにおいて認めたLPSによる実効相の増悪が肥満細胞を標的としていることが示唆された。

(3)鼻粘膜上皮におけるTLRの発現

アレルギー性炎症における気道上皮細胞によるサイトカイン・ケモカイン産生機構を解明するため、健康者より採取した鼻粘膜細胞および気道粘膜上皮細胞のcell lineを用いて、細胞表面のToll-like receptorの発現をRT-PCR、ノーザンブロット、さらにフローサイトメトリーにて確認した。ノーザンブロット法にてヒトの単球の細胞株(U937)ではTLR2,TLR4,TLR6,TLR9いずれも発現していたが、気道粘膜上皮細胞の細胞株(CCL30,A549)では、LPS刺激で構成的にTLR2,TLR3,TLR6を発現してくるが、TLR4,TLR9については発現を認めなかった(PCR法では、気道粘膜上皮細胞株においてTLR2,TLR3,TLR4,TLR5,TLR6に特異的なmRNAの発現を認めた)。

(4)鼻粘膜上皮細胞や肥満細胞からのサイトカイン産生を抑制する薬剤の検討

ヒト気道上皮細胞株(CCL30,A549)からのリポ蛋白刺激でのTLR2を介したIL-8やIL-15の産生の検討や、マウス骨髄由来の肥満細胞を用いてIgEの架橋による肥満細胞からの種々のサイトカイン産生について詳細な検討を行なった。その結果、細胞内シグナ

ル伝達経路の各経路の阻害剤のみならず、アレルギー治療薬であるH1受容体拮抗薬が、マウス骨髄細胞由来の肥満細胞からのTh2型のサイトカイン産生を臨床用量で濃度依存的に抑制することを明らかにした。この系では、MAP kinase経路のうち、p-38とErkの経路を抑制していることが示唆された。またリポ蛋白刺激での気道上皮細胞からのIL-8の産生をオキサトミドが臨床用量で抑制し、マウスの急性鼻炎モデルでもIL-8の産生抑制を介して、炎症局所への好中球を中心とした細胞浸潤を制御していることが証明された。この系ではI κ Bの磷酸化が抑えられNF- κ Bの活性化が抑制されていることをDNA binding assayにより明らかにした。

(5)舌下免疫療法の機序の解明

アレルギー性鼻炎の治療法の一つとして抗原特異的免疫療法、特に舌下免疫療法が近年注目されている。舌下免疫療法は、従来の注射型による減感作療法と同等の治療効果が得られることが報告されているが、抗原の投与量が多く、安全性の面などで課題が残る。また、そのメカニズムに關しても未だ一定の見解は得られていない。そこで我々はマウスを用いてアレルギー性鼻炎の舌下免疫療法モデルを確立し、その効果および作用メカニズムに關して検討した。卵白アルブミン(OVA)を水酸化アルミニウムゲルとともにマウスの腹腔内に投与して全身感作を行った後、OVAを反復点鼻投与してOVAに対するアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製した。また、舌下免疫療法モデルの作製には、鎮静下でマウスの舌下粘膜へOVA溶液を滴下する方法を用いた。より詳細なメカニズム解明のため、舌下粘膜への抗原の投与時期をアレルギーの誘導相の前(感作前)、誘導相と反応相の間(感作後)、反応相の後(発症後)とに分けて検討した。最終点鼻後に血清を採取し、各種リンパ組織や鼻腔組織より細胞を単離して解析を行った。OVAの舌下免疫療法モデルにおいて、舌下免疫をアレルギーの誘導相の前(感作前)もしくは誘導相と反応相の間(感作後)に行った系では、PBSのみを舌下投与したコントロール群と比較してそれぞれ血清中の抗原特異的IgE値の有意な減少が認められたが、舌下免疫を反応相の後(発症後)に行った系では、OVA投与群とコントロール群との間にIgE値に有意な差は認められなかった。感作前OVA舌下投与群において、脾臓および頸部リンパ節由来のリンパ球からのTh2サイトカイン産生がコントロール群と比較して有意に抑制された。感作前OVA舌下投与群の頸部リンパ節において、CD4陽性CD25陽性制御性T細胞の数や頻度にはコントロール群と比較して有意な差を認めなかったが、Foxp3やIL-10のmRNAの有意な発現上昇が認められた。これらの結果から、アレルギー性鼻炎の舌下免疫療法において、頸部リンパ節における制御性T細胞や抑制性サイトカインがアレルギー反応の抑制に關与している可能性が示唆された。

(6)スギ花粉遺伝子導入米の経口投与による制御

すでに共同研究により、スギ花粉症マウスモデルを作製して、Cryj1抗原のT-cell epitopeを遺伝子導入したスギ花粉遺伝子導入米を用いた経口免疫により、スギ花粉

暴露による症状(くしゃみ)が抑制されることを確認している。今回さらに Cryj1 抗原の T-cell epitope とコレラトキシン (CTB) を同時に遺伝子導入した場合には、遺伝子導入米におけるより少ない Cryj1 の抗原の発現量で、血中アレルギー特異的 IgE 抗体価や鼻症状の抑制が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

- 1) Takanari Tominaga, Kiichiro Kawaguchi, Manabu Kanekane, Hideyuki Kawauchi, Emilio Jirillo, and Yoshio Kumazawa: Suppression of type-I allergic responses by oral administration of grape marc fermented with *Lactobacillus plantarum*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, Feb 8, 2010, 査読有
- 2) 川内秀之, 青井典明, 村田明道, 合田 薫, 森倉一朗, 山田高也: 鼻アレルギー制御を目的とした粘膜免疫の臨床応用. *アレルギー* 58(2): 103-111, 2009, 査読有
- 3) 川内秀之: 特集 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂に臨んで 6. 抗ヒスタミン薬のアレルギー性鼻炎治療における位置づけ. *PROGRESS IN MEDICINE* 29(2): 303-308, 2009, 査読無
- 4) 合田 薫, 清野 宏, 川内秀之: アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズムの解明へむけて. *口腔・咽頭科* 22(1): 31-33, 2009, 査読有
- 5) 川内秀之: 特集一知っておきたい身体疾患への対応 花粉症への対応一薬物療法を中心に. *精神科治療学* 24(6): 667-672, 2009, 査読無
- 6) 川内秀之: 特集 アレルギー疾患の QOL 障害 II. 各論 6) スギ花粉症の QOL 障害と治療による改善～経口薬 (H₂ 受容体拮抗薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬)～. *アレルギー・免疫* 16(12): 72-83, 2009, 査読無
- 7) 青井典明, 吉開泰信, 川内秀之: サイトカインによるアレルギー治療. *耳鼻咽喉科展望* 51 (Suppl. 1): 43-47, 2008, 査読有
- 8) 川内秀之: 花粉症の予防と治療戦略. *日本医師会雑誌* 136(10): 1975-1979, 2008, 査読無
- 9) 川内秀之: 特集/増加するアレルギー疾患の治療 免疫療法. *臨床と研究* 85(2): 58-65, 2008, 査読無
- 10) 川内秀之, 青井典明, 片岡真吾, 村田明道, 山田高也: アレルギー性鼻炎・花粉症の病態解明と治療戦略の確立 - 環境衛生仮説から遺伝子治療まで. *耳鼻咽喉科展望* 51(1): 8-25, 2008, 査読有
- 11) 清水保彦, 片岡真吾, 青井典明, 村田明道, 木村光宏, 佐野千晶, 佐野啓介, 川内秀之: スギ花粉症におけるロイコトリエン受容体拮抗薬 (プラシルカスト) の有用性の検討. *耳鼻咽喉科免疫アレルギー* 26(1): 23-29, 2008, 査読有
- 12) 川内秀之: 特集/花粉症 スギ花粉症の感作と発症. *アレルギーの臨床* 28(1): 22-28, 2008, 査読無

- 13) 高岩文雄, 川内秀之: 特集『健康食品とアレルギー』—スギ花粉症緩和米の開発. *耳鼻咽喉科免疫アレルギー* 26(3): 233-237, 2008, 査読有
- 14) Hidenori Takagi, Takachika Hiroi, Lijun Yang, Yoshikazu Yuki, Kaoru Takamura, Ryoutaro Ishimitsu, Hideyuki Kawauchi, Hiroshi Kiyono, Fumio Takaiwa: Efficient induction of oral tolerance by fusing cholera toxin B subunit with allergen-specific T-cell epitopes accumulated in rice seed. *Vaccine* (26): 6027-6030, 2008, 査読有
- 15) 川内秀之: スギ花粉症の病態と治療 - 病態に基づいた治療戦略の構築 - . *耳鼻咽喉科臨床* 101(11): 815-825, 2008, 査読有
- 16) 藤枝重治, 山田武千代, 他 38 名, 34 番目, 35 番目: スギ花粉症における第 2 世代抗ヒスタミン薬の臨床効果. *日本鼻科学会会誌* 46(1): 18-28, 2007, 査読有
- 17) 川内秀之: アレルギー性鼻炎の制御に向けた治療戦略の確立. *臨床免疫・アレルギー科* 47(4): 444-451, 2007, 査読有
- 18) 川内秀之, 片岡真吾, 佐野千晶, 木村光宏, 青井典明, 清水保彦, 梅原 毅, 森倉一朗, 合田 薫, 淵脇貴史, 加藤洋平: 通年性アレルギー鼻炎患者を対象としたロラタジンの服用時期の違いによる有用性の検討. *Progress in Medicine*. 27(11): 2615-2623, 2007, 査読無
- 19) Kaoru Takamura, Satoshi Fukuyama, Takahiro Nagatake, Dong-Young kim, Aya Kawamura, Hideyuki Kawauchi, and Hiroshi Kiyono: Regulatory Role of CCL19 and CCL21 in the control of Allergic Rhinitis. *The Journal of Immunology*, August: 5897-5906, 2007, 査読有

[学会発表] (計 44 件)

- 1) 川内秀之: マウスアレルギー性鼻炎モデルの反応相における LPS の影響. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009 年 10 月 29 日
- 2) Kaoru Goda: Sublingual immunotherapy induces regulatory function of CD4⁺CD25⁺ T cells of CLN in murine allergic rhinitis model. 第 48 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 松江市, 2009 年 10 月 3 日
- 3) 青井典明: 鼻粘膜のアレルギー性炎症における Toll 様受容体の役割 - アレルギー性鼻炎マウスモデルでの実験的検討 -. 第 48 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 松江市, 2009 年 10 月 1 日
- 4) Hideyuki Kawauchi: Updated informations on the treatment of patients with Japanese cedar pollenosis - from the bench to clinic. *Otitis Media* 2009, Seoul, Korea, May 9, 2009
- 5) Kaoru Goda: A murine model of allergic rhinitis with sublingual immunotherapy. *Rhinology World* 2009, Philadelphia, Pennsylvania, USA, April 15-19, 2009
- 6) 青井典明: アレルギー性炎症の制御を目的とした粘膜免疫の臨床応用. 第 17 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 千葉市, 2009 年 2 月 13 日
- 7) 頓宮美樹: マウスを用いたアレルギー

- 性鼻炎に対する舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズムについての検討. 第17回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 千葉市, 2009年2月13日
- 8) 富永隆生: 発酵ブドウ搾りかす (FGM) のマウス I 型アレルギー応答の抑制作用/Inhibitory effects of fermented grape marc (FGM) on type I allergic responses in mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 京都市, 2008年12月1日
- 9) 合田 薫: アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける舌下免疫療法の治療効果および作用メカニズム. 第21回日本口腔・咽頭科学会, 鹿児島市, 2008年9月11日
- 10) Hideyuki Kawauchi : Updated information on the treatment of patients with Japanese cedar pollenosis – from the bench to the clinic –. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, 奈良市, 2008年4月5日
- 11) Kaoru Goda : Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, 奈良市, 2008年4月5日
- 12) 高岩文雄: スギ花粉症緩和剤の開発. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪市, 2008年2月23日
- 13) 頓宮美樹: 鼻粘膜における局所免疫応答機構の解析 – サイトカイン産生と T 細胞のメモリーに関する検討 –. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪市, 2008年2月22日
- 14) Gouda Kaoru: Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, 5-8th December, 2007
- 15) Kawauchi Hideyuki : Efficacy of pre-seasonal administration of a leukotriene antagonist (pranlukast hydrate) on nasal symptoms and quality of life (QOL) in patients with Japanese cedar pollinosis. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, 5-8th December, 2007
- 16) Miki Tongu : Mucosal Immunity of nasopharynx: study of long term T cell memory. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, 5-8th December, 2007
- 17) Takaya Yamada : Mucosal Immunity of nasopharynx: cytokine profile of nasopharyngeal T cells in AG-specific mucosal immune response. 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, 5-8th December, 2007
- 18) H. Kawauchi : Allergic Rhinitis: Pathogenesis, diagnosis, treatment. What's the current thinking? 12th Congress of the International Rhinologic Society, Venezia, Italy, 7th December, 2007
- 19) 川内秀之: 鼻アレルギー制御のための粘膜免疫の臨床応用. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜市, 2007年11月1日
- 20) 青井典明: サイトカインによるアレルギー

制御. 第31回日本医用エアロゾル研究会, 旭川市, 2007年9月22日

- 21) 川内秀之: スギ花粉症の病態と治療戦略 – アレルギー性炎症の制御に向けた最新の話 –. 第9回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会, 宮崎市, 2007年9月13日
- 22) 川内秀之: アレルギー性鼻炎・花粉症. 第32回日本アレルギー学会専門医教育セミナー, 東京都, 2007年8月26日
- 23) 村田明道: 溶連菌製剤 OK-432 のマウスアレルギーモデルに及ぼす影響. 第18回日本生体防御学会学術集会, 福岡市, 2007年7月27日
- 24) 川内秀之: 鼻アレルギー・花粉症の病態と治療. 第108回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢市, 2007年5月17日

〔図書〕 (計3件)

- 1) 川内秀之: 6章 – 小児鼻科 – 2. アレルギー性鼻炎. 小児耳鼻咽喉科診療指針 日本小児耳鼻咽喉科学会編: 183-186, 金原出版, 2009
- 2) 川内秀之: 4. 耳鼻咽喉 – アレルギー性鼻炎 (花粉症を含む)・副鼻腔炎. 炎症・再生医学事典 松島綱治, 西脇 徹編, 240-242, 朝倉書店, 2009
- 3) 川内秀之: III. 臨床編 5 アレルギー性鼻炎に対するプロバイオティクスの基礎的検討と臨床トリアル. 医科プロバイオティクス学 古賀泰裕 編集, 248-259, 株式会社シナジー, 2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川内 秀之 (KAWAUCHI HIDEYUKI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号: 50161279

(2) 研究分担者

片岡 真吾 (KATAOKA SHINGO)

島根大学・医学部・講師

研究者番号: 60152667

佐野 千晶 (SANNO CHIHIKI)

島根大学・医学部・講師

研究者番号: 70325059

山田 高也 (YAMADA TAKAYA)

島根大学・総合科学研究支援センター

・准教授

研究者番号: 50191317

青井 典明 (AOI NORIAKI)

島根大学・医学部・助教

研究者番号: 80452556

(3) 連携研究者

()

研究者番号: