

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590908  
 研究課題名 (和文) 炎症抑制シグナル蛋白 A20 及び Pryn による気道炎症制御の試み  
 研究課題名 (英文) Trial to control airway inflammation by inflammation-inhibitory signal proteins, A20 and Pryn  
 研究代表者  
 山内 広平 (YAMAUCHI KOHEI)  
 岩手医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：20200579

## 研究成果の概要：

ピリントタンパク質は4つの主要なタンパク質ドメインから構成され、同様にピリンドメインを持つファミリータンパク質と相互作用し、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  の産生を抑制し、さらに NF $\kappa$ B の活性化を抑制し、炎症を終息させる働きを持つ。このピリン蛋白の中でヘリックス構造をなすピリンドメインは蛋白-蛋白の相互作用に関わる重要な部分である。我々はピリンドメインの相互作用するプラットフォーム形成を阻害することによって炎症の抑制を行うため、細胞内導入ペプチドシーケンス (KKKKKKKKK) をアミノ末端に付加し、さらにカルボキシ末端には HA タグシーケンスを付加したピリン蛋白由来のピリンドメインを大腸菌で作成した。この蛋白を Ni カラム、ゲル濾過、陰イオン交換カラム、そしてエンドトキシンを除去するためにポリミキシンカラムで精製し、マウス気管支喘息モデルを作成後、経鼻的に導入しその効果を検討した。結果：血清、BALF 中の炎症性サイトカインを検討し、IL-5 がピリンドメイン導入した群で有意に低下し、好酸球の減少も確認された。また組織の検討ではピリントタンパク質は気道上皮細胞、気道上皮下の単核球にもその導入が確認された。これらの結果は経気道的投与により、吸入ステロイド薬に替わり選択的に NF $\kappa$ B を抑制しアレルギー性気道炎症を抑える治療薬の可能性を示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

## 研究分野：医学

科研費の分科・細目：呼吸器病学

キーワード：ピリン、気管支喘息、気道炎症、炎症抑制シグナル蛋白、IL-5、好酸球、マウス喘息モデル

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 気管支喘息を代表とする慢性気道炎

症性疾患の治療薬として吸入ステロ

イド薬が広く用いられているが、ステロイド薬は炎症を抑制する効果以外にも重大な副作用も誘導する。したがって、副作用がなく選択的に炎症を抑制する治療法の検討が必要と考えられる。

(2) 気道炎症に関与する炎症性サイトカインやケモカイン、接着因子の遺伝子発現に広くかかわっている転写因子としてNF- $\kappa$ Bが知られている。このNF- $\kappa$ Bの活性化経路に抑制的に働くシグナルタンパクとしてPyrinが挙げられる。PyrinはNF- $\kappa$ Bの調節因子であるIKK-a/b/gと相互作用しNF- $\kappa$ BとI $\kappa$ Bの結合を解離させないようにし、NF- $\kappa$ Bが核内に移行しないようにしてNF- $\kappa$ Bの活性化を抑える。ヒトにおいては発熱を繰り返す遺伝性の炎症性疾患である家族性地中海熱の原因遺伝子として知られている。これらの炎症抑制性シグナル蛋白を気道に導入して気道の炎症を選択的に制御することは副作用のない抗炎症治療の開発につながると考えられる。

(3) これまで目的の遺伝子を組み込んだ発現ベクターの気道への遺伝子導入は、導入効率の低さや発がん性及び異常免疫反応の発現などのため臨床応用は難しいと考えられてきた。

近年、塩基性のアミノ酸をペプチドとして付加することによりタンパク質を細胞内に導入する技術が開発された。HIV-1ウイルスの中のTATたんぱく質から細胞内蛋白導入に関わる塩基性アミノ酸からなるペプチドシーケンス(RKKRRQRRR;アミノ酸一文字表記で示す)が発見され、このシーケンスを付与することにより細胞内に容易に導入できることが報告されている。

## 2. 研究の目的

Pyrin組換え体蛋白の気道への投与により、マウスを用いたアレルギー性気道炎症モデルにおける気道炎症を抑制制御することが可能かどうかを検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 組み換え体のタンパク質及びベクターの作成

大腸菌で組み換え体タンパク質を作り、ポリHistidine (His) タグのシーケンスが組み込まれているのでNi+カラムで精製する。これだけではタンパク質の精製度が不十分でさらにイオン交換カラム、gel filtrationにて精製度を高め、さらに大腸菌で蛋白を作らせるので菌体由来のエンドトキシンが混入する可能性があるのでポリミキシンBカラムで除く。

(2) アレルギー性気道炎症マウスモデルに対する組み換え蛋白の投与

6～8週齢のマウス (strain: BALB/c) を用いる。これまでマウスのアレルギー気道炎症モデルは確立している。OVAを水酸化アルムと混合して2回腹腔感作後、連日OVAを超音波ネブライザーを用いて連日吸入暴露を行う。同時に組み換え蛋白を一匹あたり10, 50, 200  $\mu$ gを連日微量注入用注射器を用いて直接に気管内に注入する。

3, 7, 14日目にマウスを脱血後生食1mlにて2回気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行し、肺組織をOCT compound中に包埋し凍結保存する。

(3) アレルギー気道炎症に対するPyrin組み換え蛋白の効果の解析

(2) で示した組み換え蛋白を投与したマウスの気道組織中NF- $\kappa$ Bの発現レベル及び活性化の程度をWestern Blot法にて解析し、OVA陽性コントロールと比較する。

(2) で得られた血液及びBAL液中の細胞分画を調べる。血清中及びBAL液上清中のサイトカイン (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, Interferon- $\gamma$ ) をフローサイトメトリーを用いたファージン社製cytokine Bead Array inflammatory kitsで測定する。組織学的には、気道粘膜下への細胞浸潤の程度、7日及び14日目の組織では上皮の杯細胞化の程度、粘膜下のコラーゲン沈着の程度をElastica Masson染色を施行して調べ、OVA暴露の陽性コントロールと比較する。

#### 4. 研究成果

##### (1) ピリンドメイン蛋白の作成

下記の protein construct を用いた。

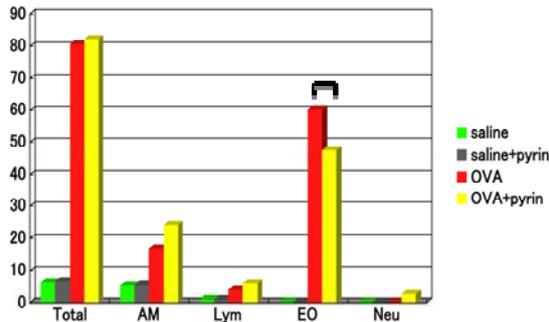


PTD: protein transduction domain (N. ter KKKKKKKKKK-C ter)

HA: HA tag

##### (2) ピリンの気道炎症に対する効果

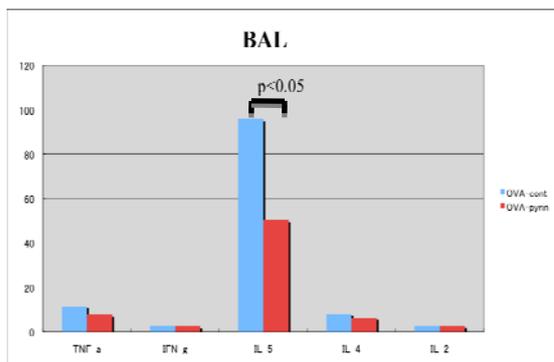
OVA 感作喘息モデルマウスに対してピリンドメイン蛋白を経鼻投与してその効果を調べた。



Total: 総細胞 (x10<sup>4</sup>)、AM: 肺泡マクロファージ、Lym: リンパ球、EO: 好酸球、Neu: 好中球

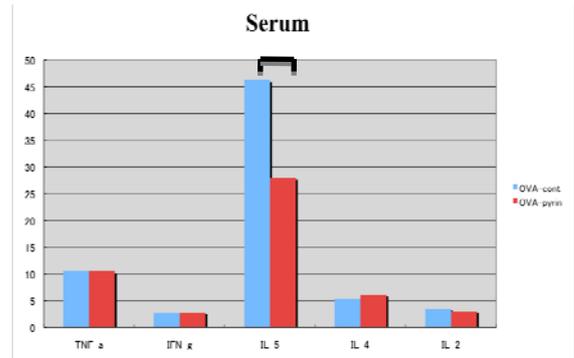
ピリンは OVA 吸入により誘導された肺胞洗浄液中好酸球数を有意に減少させ (p<0.05)、アレルギー炎症に対する効果を有することが確認された。

##### (3) 肺胞洗浄 (BAL) 液中サイトカインに対するピリンの効果



OVA 感作マウスに3日間 OVA 吸入した場合 (青) と OVA と同時にピリンを経鼻的に投与した場合 (赤) の BAL 液中のサイトカイン濃度を比較した。ピリンは OVA 吸入により誘導された BAL 液中 IL-5 濃度 (pg/ml) を有意に低下させ、アレルギー炎症に対する効果を有することが確認された。

##### (4) 血清中サイトカインに対するピリンの効果



(3) と同様の条件で、OVA のみ (青) と OVA+ピリン (赤) の場合を比べた。

ピリンは OVA 吸入により誘導された血清中 IL-5 濃度を有意に低下させ、アレルギー炎症に対する効果を有することが確認された。

##### (5) ピリンの組織学的変化に対する効果

OVA 感作マウスに対して7日間 OVA を吸入暴露して肺組織を採取し、HE 染色を行い、炎症細胞浸潤及び気道組織変化を観察すると、気道上皮細胞の杯細胞化及び気道粘膜下への好酸球を中心とする炎症細胞浸潤が著明であった。一方、ピリンを投与した場合には、好酸球を中心とした炎症細胞浸潤は著明に抑制された。

##### (6) 気道組織におけるピリン蛋白の局在

ピリン蛋白に結合している HIStag に対する抗体を用いて、ピリンを経鼻投与したマウスの組織を用いて免疫染色を行った。結果は、気道上皮細胞及び気道粘膜下单核球細胞に局在することが確認された。

##### (7) 結論

本研究で作製したピリン蛋白の経鼻投与により、ピリンは気道組織細胞内に到達して、喘息マウスモデルにおけるアレルギー性気道炎症を抑制した。この結果はステロイドに替わるより選択的な抗炎症剤による治療の可能性を示した。

## 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 43 件)

- (1) Inoue H, Yamauchi K, Kobayashi H, Shikanai T, Nakamura Y, Satoh J, Kohno N, Mishima M, Sasaki H, Hildebrandt J. A New Breathholding Test May Noninvasively Reveal Early Lung Abnormalities Caused by Smoking and/or Obesity. *Chest*. 2009. [Epub ahead of print]
- (2) Yamauchi K, Piao HM, Nakadate T, Shikanai T, Nakamura Y, Ito H, Mouri T, Kobayashi H, Maesawa C, Sawai T, Ohtsu H, Inoue H. Enhanced Goblet Cell Hyperplasia in HDC Knockout Mice with Allergic Airway Inflammation. *Allergol Int*. 2009;58:125-34.
- (3) Yamauchi K, Tamura G, Akasaka T, et al. Analysis of the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis by questionnaire in 10,009 patients. *Allergol Int*. 2009;58:55-61.
- (4) Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M. Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage. *Hum Pathol*. 2009; 40:542-51.
- (5) Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, et al. Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice. *Exp Lung Res* 2009 (in press).
- (6) Yamashita M, Yamauchi K, Chiba R et al. The definition of fibrogenic processes in fibroblastic foci of idiopathic pulmonary fibrosis based on morphometric quantification of extracellular matrices. *Hum Pathol*. 2009 in press
- (7) Yamashita M, Yamauchi K, Chiba R et al. Macrophages participate in lymphangiogenesis in idiopathic diffuse alveolar damage through CCL19-CCR7 signal. *Hum Pathol*. 2009 in press
- (8) 鹿内俊樹, 山内広平. 【喘息コントロール・既存治療の現状と今後の展望】ICS(合剤を含む)による早期治療介入の意義. *Progress in Medicine*, 29: 25-29, (2009)
- (9) 似内郊雄, 無江良晴, 友安信, 山内広平. 気管支粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma of bronchus)について. *呼吸*, 28: 156-160, (2009)
- (11) 山内広平. 難治性喘息の原因と治療. *Medical Practice*, 26: 427-433, (2009)
- (12) 小川純一, 長島広相, 須原誠, 山内広平. 心膜部分欠損に伴う左心耳の横隔神経圧迫により生じたと考えられた横隔神経麻痺の1例. *日本呼吸器学会雑誌*, 47: 200-204, (2009)
- (13) Yamauchi K, Piao H-M, Nakadate T, Shikanai T, Nakamura N, Niisato M, Ito H, Mouri T, Kobayashi H, Maesawa C, Sawai T, Ohtsu H, Inoue H. The role of histamine in goblet cell hyperplasia in allergic airway inflammation -A study using the HDC knockout mouse - *J Pharmacol Sci*. 2008;106: 354-60.
- (13) Hoshino K, Suzuki J, Yamauchi K, Inoue H. Psychological stress evaluation of patients with bronchial asthma based on the chromogranin a level in saliva. *J Asthma*. 2008;45:596-9.
- (14) 鹿内俊樹, 山内広平. 感染と気道過敏性. *THE LUNG-perspectives* 16:37-41, (2008)
- (15) 山内広平. 呼吸機能とQOLからみた吸入ステロイド薬の末梢気道炎症治療効果. *臨床免疫・アレルギー科*, 49:76-81, (2008)
- (16) 山内広平. 【新薬展望2008】気管支喘息治療薬 新しい吸入ステロイド薬. *医薬ジャーナル*, 44:457-466, (2008)
- (17) 毛利孝, 山内広平, 井上洋西, 小西一樹. 肉芽腫性肺疾患と病原微生物 農夫肺と放線菌. *結核*, 83: 123-126, (2008)
- (18) 古和田浩子, 山内広平. 高齢者の間質性肺炎. *MEDICO*, 39:140-144, (2008)
- (19) 大河原雄一, 山内広平. 気道リモデリング. *成人病と生活習慣病*, 38:254-260, (2008)
- (20) 中舘俊英, 山内広平. 呼気ガス. *呼吸器科*, 13: 362-365, (2008)
- (21) 鹿内俊樹, 山内広平. 【慢性閉塞性肺疾患 (COPD)】吸入ステロイド薬と経口ステロイド薬. *日本内科学会雑誌*,

- 97: 1235-1240, (2008)
- (22) 毛利孝, 山内広平. 【過敏性肺炎とその周辺疾患】農夫肺. 呼吸器科, 13: 420-423, (2008)
- (23) 中村隆二, 及川博文, 江原茂, 田口雅海, 小原東也, 及川浩, 毛利孝, 山内広平, 似内郊雄, 井上洋西. 気管支腔内照射を併用した放射線治療後に片肺が虚脱した進行肺癌の2例. 岩手医学雑誌, 60: 43-47, (2008)
- (24) 鹿内俊樹, 山内広平. 気道リモデリングは治療、予防が可能か? 呼吸器科, 13: 552-556, (2008)
- (25) 佐々木信人, 馬場俊右, 高橋進, 伊藤晴方, 古和田浩子, 鹿内俊樹, 中村豊, 山内広平, 井上洋西, 澤井高志. 人工流産および薬疹後に全身性エリテマトーデスが発症した1例. アレルギー, 57: 872-877, (2008)
- (26) 齋藤小豊, 星野健, 鈴木順, 山内広平, 他4名. 心身医学的治療によって緩解となった難治性潰瘍性大腸炎の1例. 消化器心身医学, 15: 50-55, (2008)
- (27) 中館俊英, 山内広平. 主要症候から診断へのアプローチ 意識障害. 日本医師会雑誌, 137: S97-S98, (2008)
- (28) 大河原雄一, 山内広平. 成人喘息と喫煙. アレルギーの臨床, 28: 1022-1027, (2008)
- (29) 齋藤小豊, 星野健, 鈴木順, 山内広平, 井上洋西, 千葉俊美, 折居正之, 鈴木一幸. 潰瘍性大腸炎患者の精神的ストレスと唾液中クロモグラニンAの検討. 心身医学, 48: 1025-1032, (2008)
- (30) 杉山公美弥, 相良博典, 足立満, 美濃口健治, 田中明彦, 井上洋西, 山内広平, 他8名. 気管支喘息の早期診断基準の提言. アレルギー, 57: 1275-1283, (2008)
- (31) Yamauchi K, Inoue H. Airway Remodeling in Asthma and Irreversible Airflow Limitation - ECM deposition in Airway and Possible therapy for Remodeling. Allergol Int 2007, 4: 321-329.
- (32) 佐々木信人, 高橋進, 鹿内俊樹, 中村豊, 二宮由香里, 小林仁, 山内広平, 井上洋西: 妊娠を機会に発症した混合性結合組織病の一例. アレルギー. 56: 360 (2007)
- (33) 大河原雄一, 齋藤小豊, 山内広平: 喘息吸入ステロイドの比較一性状、肺到達率、推奨用量. Topics In Atopy. 6: 41-46 (2007)
- (34) 菅野祐幸, 三浦康宏, 徳永勢二, 柴田祐二, 澤井高志, 佐々木信人, 山内広平, ほか3名. Proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody陽性で多発性単神経炎症状が前面に出た悪性関節リウマチの一部検例. 臨床リウマチ, 19: 45-51 (2007)
- (35) 小笠原正人, 鹿内俊樹, 山内広平. 有機陽イオントランスポーター(OCTs)による生体反応の調節作用. 呼吸, 26: 619-625 (2007)
- (36) 山内広平: 【気道構成細胞と喘息】線維芽細胞の気道リモデリングにおける役割. 喘息. 20: 43-48 (2007)
- (37) 山内広平: 【好酸球性病変の診断と治療】気管支喘息における気道リモデリング. JOHNS. 23: 829-834 (2007)
- (38) 大河原雄一, 山内広平. COPDと気管支喘息. 成人病と生活習慣病, 37: 989-994, (2007)
- (39) 山内広平, 井上洋西, 谷田達男: 気管支喘息に対する外科手術時の周術期管理. 呼吸. 26: 177-181 (2007)
- (40) 山内広平: 気管支喘息における気道リモデリング. JOHNS. 6: 829-834 (2007)
- (41) 山内広平: 線維芽細胞の気道リモデリングにおける役割. 喘息. 3: 43-48 (2007)
- (42) 鹿内俊樹, 山内広平, 井上洋西: 【気管支喘息診療のup to date】妊娠と喘息管理. Mebio. 24: 97 (2007)
- (43) 鹿内俊樹, 山内広平: 1. 気道炎症と気道過敏性. 日本胸部臨床. 66: 37-44 (2007).
- [学会発表] (計 26 件)
- (1) Yamauchi K, Ogasawara M, Niisato M, Nagashima H, Sasaki N, Utsumi Y, Suzuki N, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Inoue H. Transnasal Administration of Pyrin-Domain Molecules suppressed Allergic Airway Inflammation in the Murine Asthma Model. ATS International Conference. May. Toronto, (2008).
- (2) Yamauchi K, Ogasawara M, Niisato M, Nagashima H, Sasaki N, Utsumi Y, Suzuki N, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Inoue H, Sawai T. Montelukast Suppressed Allergic

- Granulomatous Angitis in the Experimental Model with Mice. ATS International Conference. May. Toronto, (2008)
- (3) 山内広平, 関村研之, 小林仁, 宮本孝行, 中村豊, 鹿内俊樹, 井上洋西. シンポジウム「末梢気道と炎症」 気管支喘息における末梢気道閉塞の病態と治療. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、11月、2008.
- (4) 山内広平, 田村弦, 井上洋西. 東北地方の医師を対象としたサルメテロール/フルチカゾン配合剤の満足度調査. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、11月、2008.
- (5) 佐々木信人, 山内広平, 長島広相, 鹿内俊樹, 中村豊, 小林仁, 内海裕, 鈴木奈緒美, 河野仁江, 鎌滝章夫, 井上洋西, 澤井高志. 動物モデル モンテルカストによるマウス実験モデルにおけるアレルギー性肉芽腫性血管炎の抑制. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、11月27-29日、2008.
- (6) 山内広平, 小林仁, 井上洋西. 気管支喘息における実践的吸入ステロイド療法末梢気道炎症を考慮した吸入療法. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、6月、2008
- (7) 佐々木信人, 中村豊, 鹿内俊樹, 小林仁, 佐藤温子, 似内郊雄, 古和田浩子, 山内広平, 井上洋西. 人工流産および薬疹後に発症した全身性エリテマトーデスの1例. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、6月、2008.
- (8) 山内広平, 小林仁, 井上洋西. 教育セミナー：梢気道病変を考慮した高齢者喘息治療. 第48回日本呼吸器学会. 6月. 神戸. 2008.
- (9) 毛利孝, 星進悦, 宮本伸也, 宮本孝行, 井上千恵子, 鹿内俊樹, 小林仁, 山内広平, 井上洋西. 岩手県で発生した夏型過敏性肺炎の検討. 第48回日本呼吸器学会. 6月. 神戸. 2008.
- (10) 山下雅大, 三木宏, 山内広平, 海老名雅仁, 佐藤忍. びまん性肺胞傷害における新生リンパ管の病理学的特徴第48回日本呼吸器学会. 6月. 神戸. 2008.
- (11) 鹿内俊樹, 山内広平, 小笠原正人, 小林仁, 佐藤温子, 大河原雄一, 佐々木信人, 古和田浩子, 似内郊雄, 井上洋西. OCT3 遺伝子多型と気管支喘息重症度の関連について. 第48回日本呼吸器学会. 6月. 神戸. 2008.
- (12) 山内広平, 小笠原正人, 長嶋広相, 佐々木信人, 吉田浩子, 似内郊雄, 鹿内俊樹, 中村豊, 大河原雄一, 小林仁, 井上洋西. ピリンドメイン分子の経鼻投与によるマウス喘息モデルにおけるアレルギー性気道炎症の抑制. 第48回日本呼吸器学会. 6月. 神戸. 2008.
- (13) 山内広平, 田村弦, 井上洋西. 気管支喘息とアレルギー性鼻炎の合併に関する10,009名の実態調査報告. 第105回日本内科学会総会, 4月、東京、2008.
- (14) Sekimura, K., Yamauchi, K., Kobayashi, H., Oikawa, H., Ehara, S., Inoue, H: Analysis of small airway wall-thickness in the patients with bronchial asthma and COPD by multislice helical CT. ATS International Conference. May. San Francisco, (2007).
- (15) Yamauchi, K., Shikanai, T., Nakadate, H., Kobayashi, H., Murai, K., Ishida, Y., Sawai, Y., Inoue, H. : Bone marrow derived mesenchymal cells play a role in airway remodeling in murine asthma model with allergic inflammation. ATS International Conference. May. San Francisco, (2007).
- (16) Kobayashi, H., Yamauchi, K., Saitoh, M., Sato, A., Shikanai, T., Ohkawara, Y., Shibana, M., Nakamura, M., Inoue, H. : Effects of transdermal tulobuterol on exercise capacity in patients with bronchial asthma. ATS International Conference. May. San Francisco, (2007).
- (17) K Yamauchi, T Shikanai, H Nakadate, Y Nakamura, H Kobayashi, H Ito, K Murai, Y Ishida, T Sawai, H Inoue. *In vivo* characterization

- of bone marrow derived progenitor cells in airway remodeling in murine asthma model. In: Annual Congress of the European Respiratory Society: Sep 15-19: Stockholm, Sweden (2007).
- (18) Mouri, T. Ito, H., Shikanai, T., Kobayashi, H., Yamauchi, K., Inoue, H.: Abnormal chest CT findings in long-term observation of cases with acute farmer's lung. ABSTRACTS 17th ERS Annual Congress. Sep. Stockholm, (2007).
- (19) 山内広平 教育セミナー「喘息治療の最前線」第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、横浜、11月、2007.
- (20) 山内広平 教育セミナー「高齢者喘息の治療」第17回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、東京、11月16-17日 2007.
- (21) 小林仁, 山内広平, 田村弦, 高梨信吾, 萱場広之, 佐々木昌博, 斉藤純平, 柴田陽光, 佐野公仁夫, 井上洋西: 気管支喘息-病態生理 気管支喘息患者におけるアレルギー性鼻炎合併の実態調査. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、横浜、11月、2007.
- (22) 鹿内俊樹, 山内広平, 小笠原正人, 小林仁, 佐藤温子, 大河原雄一, 中村豊, 井上洋西: 気管支喘息におけるOCT-3遺伝子多型の関与について. 第47回日本呼吸器学会. 東京. 5月. 2007.
- (23) 関村研之, 山内広平, 小林仁, 伊藤晴方, 及川博文, 江原茂, 井上洋西:  $\beta$ 2刺激薬吸入に対する喘息患者末梢気道壁厚の変化について. 第47回日本呼吸器学会. 5月. 東京 2007.
- (24) 小林仁, 佐藤温子, 鹿内俊樹, 大河原雄一, 山内広平, 井上洋西: 気管支喘息患者の運動耐用能に対するツロブテロール貼付剤の効果. 第47回日本呼吸器学会. 東京. 5月. 2007.
- (25) 佐々木信人, 山内広平, 古和田浩子, 小林仁, 二宮由香里, 澤井高志, 井上洋西: アレルギー性肉芽腫性血管炎マウスモデルの解析. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 4月. 横浜.
- (26) 毛利孝, 山内広平, 井上洋西, 小西一樹: 肉芽腫性肺疾患と病原微生物 農夫肺と放線菌. 第82回日本結核病学会総会.

4月. 大阪 (2007)

〔図書〕(計 4件)

- (1) 伊藤晴方, 山内広平. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症. 工藤翔二 監修; 大田健、一ノ瀬正和 編集 気管支喘息のすべて、東京 文光堂. 354-357 (2007)
- (2) 古和田浩子, 山内広平. 肺動静脈瘻. 工藤翔二、中田紘一郎、貫和敏博 編集 呼吸器疾患 最新の治療 2007-2009, 東京 南江堂. 2007. pp434-436.
- (3) 山内広平. 「HFA-シクレソニド」21世紀の吸入療法 監修高橋敬治 2008, pp232-238, 笹氣出版
- (4) 立川栄一, 山内広平. 「抗炎症薬」カラーイラストで学ぶ一集中講義-薬理学編集 渡邊康裕、2009. pp66-69, メジカルレビュー社

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

山内 広平 (YAMAUCHI KOHEI)  
岩手医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20200579

##### (2) 研究分担者

小笠原正人 (OGASAWARA MASAHITO)  
愛媛大学・医学部・准教授  
研究者番号: 00325367

##### (3) 連携研究者