

機関番号：32653

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590907

研究課題名（和文） 気道杯細胞過形成の誘導と維持に関わるシグナル伝達分子の探索

研究課題名（英文） Signal transduction molecules associated with the induction and maintenance of airway goblet cell hyperplasia

研究代表者

玉置 淳（TAMAOKI JUN）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60147395

研究成果の概要（和文）：本研究では，ヒト気道上皮細胞を上皮成長因子受容体（EGFR）のリガンドである TGF $\alpha$  で刺激したところ，MUC5AC と Bcl-2 の遺伝子およびタンパクの発現が誘導され，その効果は EGFR 阻害薬や NF $\kappa$ B 阻害薬で抑制された．また，ラット喘息モデルにおける粘液分泌亢進と気道過敏性亢進は，EGFR 阻害薬による抑制を受けた．よって，気道杯細胞増生に関わるシグナル伝達分子として EGFR が重要であることが明らかとなった．

研究成果の概要（英文）：We studied human airway epithelial cells and found that stimulation with TGF $\alpha$ , a ligand of epidermal growth factor receptor (EGFR), increased the expression of genes and proteins of MUC5AC and Bcl-2, and that these effects were inhibited by EGFR and NF $\kappa$ B inhibitors. Furthermore, mucus hypersecretion and airway hyperresponsiveness in the rat model of asthma were attenuated by pretreatment with an EGFR inhibitor. These results suggest that EGFR may play an important role as a signal transduction molecule in airway goblet cell hyperplasia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：気道分泌

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息，杯細胞過形成，細胞増殖，ムチン遺伝子，上皮細胞成長因子，気道過敏性，気道リモデリング

## 1. 研究開始当初の背景

重症難治性気管支喘息患者でみられる気道粘液の分泌亢進は，杯細胞や粘膜下腺の粘液分泌細胞自体の過形成によるものとされ，とくに最重症患者や喘息死症例の末梢気道においては著明な杯細胞過形成が認められる（Curr Opin Pharmacol 4: 241, 2004）．さらに，最近では軽症～中等症の喘息においても杯細胞過形成とともにムチン遺伝子発

現の亢進が報告され（Am J Respir Crit Care Med 163: 517, 2001），このような気道リモデリングは喘息の重症度にかかわらず重要な治療ターゲットと目されている．しかし，アレルギー性気道炎症が杯細胞過形成をきたす経路のシグナル伝達分子や，いったん誘導された過形成を維持するメカニズムは不明であった．さらに，副腎皮質ステロイドや抗ロイコトリエン薬などの抗炎症薬は杯細

胞過形成には無効とされており、有効な治療法がない現状であった (Thorax 56: 19, 2001; Am J Respir Crit Care Med 163: 674, 2001).

ところが 2000 年以降、気道杯細胞過形成の誘導や維持において、ムチン蛋白質である MUC5AC や抗アポトーシス蛋白質である Bcl-2 の関与が示唆されるようになり (Am J Respir Cell Mol Biol 22: 253, 2000; Am J Physiol 279: L1210, 2000), また我々は同時期に、ムチン遺伝子発現やアポトーシスと上皮成長因子受容体 (EGFR) との関連性を見出した (呼吸 19: S121, 2000; Am J Physiol 280: L165, 2001).

## 2. 研究の目的

上記の背景より、本研究では、杯細胞過形成は EGFR を介した持続的な MUC5AC 発現と抗アポトーシス作用に起因するという可能性を検証することを目的とし以下の項目について実験を行った。

(1) ヒト気道上皮培養細胞を、EGFR リガンドである TGF $\alpha$  により刺激し、MUC5AC と Bcl-2 の遺伝子および蛋白質発現を評価する。

(2) 上記の反応に対する EGFR 阻害薬と核内遺伝子転写因子 NF $\kappa$ B 阻害薬の抑制効果の有無を検討する。また、PI3 kinase/Akt やカスパーズの特異的阻害薬の効果、EGFR のリン酸化から Ras の活性化に至る過程で惹起される種々のアダプター分子の会合、Ras-ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) カスケードの活性化などの関与を明らかにする。

(3) In vivo の系では、ラット喘息モデルの気道粘膜における EGFR 陽性細胞と杯細胞過形成を定量的に評価し、ムチン発現亢進に対する EGFR 阻害薬の効果を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 気管支上皮細胞の培養: ヒト気管支上皮の細胞株 (NCI-H292 細胞) を RPMI 1640 培地にて 10%血清の存在下で培養し、コンフルエンスに達した時点でヒト TGF $\alpha$  を添加しさらに 24 時間培養した。各種阻害薬の実験においては、EGFR チロシンリン酸化阻害薬である AG1478, Ras-ERK カスケードにおける MEK 阻害薬である PD98059, PI3 kinase 阻害薬である LY294002, NF $\kappa$ B 阻害薬である CAPE, phospholipase C $\gamma$  阻害薬である U73112, AG1478 のコントロールとして tyrphostin A1 のいずれかを、TGF $\alpha$  刺激の 30 分前にメディウムに添加した。

(2) ERK の活性化の評価: ERK の活性化は、免疫細胞化学と Western blot にて評価した。TGF $\alpha$  とともに培養した NCI-H292 細胞において、ERK (非活性型) とリン酸化 ERK (活性型) のそれぞれのモノクローナル抗体を用いた

免疫染色を施した。また、Northern blot と Western blot を行い、TGF $\alpha$  刺激によるリン酸化 ERK mRNA の発現および同タンパク発現を解析した。さらに、ERK の直接的な評価として、培養上清中の ERK 活性を phenylmethylsulfonylfluoride の存在下で Amersham BioTec アッセイキットを用いて測定した。

(3) アダプター分子の会合: NCI-H292 細胞における EGFR のリン酸化から Ras-ERK カスケードの活性化に至るシグナル伝達に関わる代表的な分子群を解明するため、アダプター分子のリン酸化およびそれらの会合 (アセンブリー) について検討した。すなわち、TGF $\alpha$  刺激を行った後、NCI-H292 細胞の EGFR と Grb2 関連タンパクのイムノプロット解析を行った。すなわち、あらかじめ glutathione-S-transferase (GST)-Grb2 融合蛋白質の存在下で、TGF $\alpha$  で刺激した際のリン酸化 EGFR (p-EGFR) および Shc の発現を観察した。

(4) MUC5AC および Bcl-2 発現とアポトーシスの評価: NCI-H292 細胞を TGF $\alpha$  刺激の後、Alcian blue/PAS 染色を施し粘液糖蛋白分泌の観察を行った。MUC5AC と Bcl-2 の mRNA および蛋白質発現は、従来の方法 (Proc Acad Sci USA 96: 3081, 1999; Am J Respir Crit Care Med 163: 511, 2001) に従って、各々 Northern blot と Western blot を行い評価した。一方、細胞のアポトーシスについては、in situ apoptosis detection kit を用いて TUNEL を行い評価した。

(5) 気道上皮細胞における HB-EGF の processing と shedding: NCI-H292 細胞における HB-EGF の動態を検討するため、HB-EGF の precursor である細胞膜結合型 pro-HB-EGF の processing をフローサイトメトリーにて解析し、また可溶性 HB-EGF のメディウム中への遊離を Western blot により確認した。前者は、細胞表面の硫酸プロテオグリカンによって捕捉された HB-EGF を除去した後、FITC 標識 IgG とインキュベートし FACScan により解析した。また、可溶性 HB-EGF の遊離は、細胞を刺激した後の遠心上清を heparin-Sepharose CL-6B カラムにアプライし、SDS-PAGE の後、HB-EGF の Western blot を行った。

(6) ラット OVA 感作モデルでの検討: SPF-Brown Norway ラットを用い、OVA を水酸化アルミニウムとともに、1 週間隔で 2 回腹腔内投与し感作させた。その後 Day14-Day16 に 1% OVA による吸入チャレンジを連日行った。また、本実験系における EGFR の役割を検討するため、Day17-24 において 48 時間毎に AG1478 の気管内注入を行った。

その後、経時的に屠殺し気管および主気管支を摘出し、Alcian blue/PAS 染色と MUC5AC 免疫染色を行い、各々粘液糖蛋白と MUC5AC

蛋白質を染色しそれらの陽性細胞数をイメージ自動解析装置を用いてカウントした (Am J Crit Care Med 163: 511, 2001).

また、上記の OVA 感作およびチャレンジの効果が実際に EGFR のリン酸化を介しているかを確認する目的で、in situ hybridization 法を用いて気管粘膜上皮層におけるリン酸化 EGFR mRNA の発現を検討した (J Biol Chem 278: 45737, 2003). また、リン酸化 EGFR のモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学を行い、蛋白質レベルでの発現も検討した (J Biol Chem 277: 32258, 2002).

(7) 気道過敏性の評価: 杯細胞過形成と気道過敏性との関連を確認するため、OVA チャレンジ後に経時的にラットを麻酔し、吸入メサコリンに対する気道抵抗の反応性を Penh により測定し、ベースラインの気道抵抗の 300% の増加に必要なメサコリン濃度 (PD<sub>400</sub>) を求め、OVA 非感作コントロール群と比較した。また、AG1478 を前投与した後に OVA を吸入させた群についても同様の解析を行い、気道過敏性の誘導における EGFR の役割を検証した。

#### 4. 研究成果

(1) 気管支上皮細胞である NCI-H292 細胞における ERK の活性化およびアダプター分子の会合: ヒト気管支上皮細胞株 NCI-H292 細胞を TGF $\alpha$  で刺激した結果、免疫細胞化学および Western blot によりリン酸化 ERK の発現が誘導された。また、ERK 発現は EGFR チロシンリン酸化阻害薬である AG1478 や MEK (MAP kinase kinase) 阻害薬である PD98059 などによる抑制を受けた。さらに、ERK 酵素活性を直接アッセイした結果、TGF $\alpha$  刺激による ERK 活性の濃度依存的かつ時間依存的な上昇が確認された。

次に、上記の EGFR のリン酸化から Ras-ERK カスケード活性化に至るシグナル伝達分子を検索した結果、GST-Grb2 融合蛋白質の存在下での TGF $\alpha$  は Shc の発現を誘導した。これらの成績より、上皮細胞の EGFR にリガンドが結合すると、同受容体のリン酸化が起こり、次いで上記 Shc-Grb2 へのアダプター分子の会合を介して Ras-ERK カスケードの活性化に至ることが明らかとなった。

(2) 気道上皮細胞における粘液分泌顆粒の増加および MUC5AC の発現: TGF $\alpha$  によって NCI-H292 細胞を刺激すると、Alcian blue/PAS 陽性細胞の著明な増加が認められた。また、同時に施行した免疫細胞化学では、上記の粘液産生細胞に一致して MUC5AC の強発現が観察された。したがって、EGFR の活性化が何らかのシグナル伝達を介して、粘液糖蛋白分泌、MUC5AC 発現を惹起させることが判明した。

(3) 気道上皮細胞のアポトーシス: 気道上皮細胞を上記の方法で TGF $\alpha$  刺激を行ったと

ころ、Bcl-2 の mRNA および蛋白質発現が有意に増加した。上記の遺伝子発現および蛋白質発現を引き起こす TGF $\alpha$  の濃度は、粘液糖蛋白分泌と MUC5AC の発現を惹起する濃度と同一であった。よって、EPR 刺激に基づく粘液分泌亢進には、Bcl-2 発現の誘導によりアポトーシスが抑制され、これが通常の線毛上皮細胞から粘液分泌細胞 (杯細胞) への形質転換 (Transdifferentiation) に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

(4) 上皮細胞 HB-EGF の processing および shedding: 気道上皮細胞における細胞膜結合型 pro-HB-EGF は、TGF $\alpha$  刺激により経時的に減少した。また、pro-HB-EGF の減少に伴い、メディウム中の可溶性 HB-EGF 濃度の上昇が認められた。以上の成績より、EGFR 刺激は上皮細胞における pro-HB-EGF が細胞膜からの shedding を起こし、細胞膜から遊離した分子は HB-EGF へ processing されることがわかった。

また、これらの反応は phenanthroline の前投与により完全に抑制されたため、上記 processing の過程には metalloproteinase が関与しているものと考えられた。

(5) ラット気道における杯細胞増生: ラットを OVA で腹腔感作し、その後 OVA による吸入チャレンジを行ったところ、気管および主気管支粘膜の Alcian blue/PAS 陽性細胞と MUC5AC 陽性細胞の著明な増加が認められた。また、これらの陽性細胞は同一のものであり、気道粘膜上の杯細胞に一致するものと考えられた。

さらに、in situ hybridization では、OVA 感作およびチャレンジにより、気管粘膜上皮層におけるリン酸化 EGFR mRNA の発現が増加した。またリン酸化 EGFR のモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検討においても、上記チャレンジによりリン酸化 EGFR の発現が蛋白質レベルで誘導されることが明らかとなった。したがって、in vitro の実験系で観察された気道上皮細胞 EGFR 活性化とそれに引き続いて起こる粘液糖蛋白分泌の増加は、おそらく同様のメカニズムを介して in vivo の系においても起こっているものと思われた。

(6) 気道過敏性: ラットの吸入メサコリンに対する気道抵抗の反応性を Penh により測定した結果、OVA 感作およびチャレンジを施した群では、これらの処置を行わなかったコントロール群に比較して、ベースラインの気道抵抗の 300% の増加に必要なメサコリン濃度である PD<sub>400</sub> が有意に低値であった。すなわち、気道収縮反応の閾値が減少し、気道過敏性が獲得されたものと判断した。

次いで、かかる気道過敏性の誘導における EGFR の関与を検討した結果、あらかじめ AG1478 を投与した群では、OVA 感作による

PD<sub>400</sub>の低下が有意に抑制された。したがって、OVA刺激はEGFRの活性化を介して気道過敏性を亢進させるものと考えられた。

これまでの実験成績を総括すると、気道上皮細胞に対するTGF $\alpha$ の刺激は、MUC5ACとBcl-2のmRNAおよび蛋白質発現を濃度依存的かつ時間依存的に引き起こし、それらの効果はいずれもEGFR阻害薬やNF $\kappa$ B阻害薬によって抑制された。また、このような変化と同時にEGFRのリン酸化、EGFRとアダプター分子(ShcおよびGrb2)の会合、ERKのリン酸化などが惹起されることがわかった。さらに、TGF $\alpha$ 刺激の後にEGFR阻害薬やPI3 kinase阻害薬を投与すると上皮細胞のアポトーシスが誘導され、その効果はカスパーゼ阻害によって抑制されるが、Ras-ERKカスケードとは無関係であることも判明した。一方、*in vivo*の系では、ラットのOVA感作およびチャレンジにより気道粘膜のEGFR陽性細胞数が増加し、杯細胞過形成が惹起されることが確認された。また、これらの効果は、EGFR阻害薬の前投与によって抑制されたことより、かかるインターベンションにより上皮細胞の正常化を指向した治療法の可能性が期待された。

#### 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 25 件)

1. 玉置淳. マクロライドの COPD・炎症性呼吸器疾患治療への展開: 喀痰・水分分泌抑制作用. 化学療法の領域 26: 40-46, 2010, 査読無
2. 玉置淳. 気管支喘息 Update: 最新の治療: 現状と将来への期待. 生物学的製剤: 抗体製剤と受容体制剤. 医学のあゆみ 233: 111-115, 2010, 査読無
3. Arai N, Kondo M, Izumo T, Tamaoki J, Nagai A. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. Eur Respir J 35:1164-1171, 2010, 査読有
4. 玉置淳. 東京都における慢性咳嗽および咳喘息の診療実態調査. 医学と薬学 64: 701-708, 2010, 査読無
5. 小池泰志, 瀧沢岳, 染矢慶太, 大寺基靖, 玉置淳. 気道粘膜の器官培養系における線毛運動に影響する因子の検討. アレルギーの臨床 29: 85-88, 2009, 査読無
6. 横堀直子, 玉置淳, 永井厚志. 咳喘息患者に対する抗ロイコトリエン薬と長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬の効果比較. アレルギーの臨床 29: 89-94, 2009, 査読無
7. 玉置淳, 新実彰男, 平松哲夫. 咳喘息における治療の意義とポイント. Prog Med 29: 101-108, 2009, 査読無
8. 玉置淳. COPD 最近の治療と話題: COPD 薬物治療のコツ. 東京都医師会誌 62: 238-242, 2009, 査読無
9. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. Respiration 77: 407-415, 2009, 査読有
10. 玉置淳. マクロライド療法: 特に COPD とインフルエンザをめぐって: COPD における気道過分泌とマクロライド療法. 呼吸器科 16: 361-366, 2009, 査読無
11. 玉置淳. 気管支喘息: 診断と治療の進歩: 喘息の管理と治療の進歩: 新規治療法への期待. 日内科会誌 98: 3076-3082, 2009, 査読無
12. 玉置淳. Overview 展望: 気管支喘息に対する early intervention. Q&A でわかるアレルギー疾患 5: 119-121, 2009, 査読無
13. 武山廉, 磯野一雄, 玉置淳. 気管支喘息に対する early intervention と気道リモデリング. Q&A でわかるアレルギー疾患 5: 186-188, 2009, 査読無
14. 玉置淳. コントロール不良喘息の治療における esomeprazole の有効性. Results in Asthma/COPD 4:12-22, 2009, 査読無
15. Tamaoki J, Isono K, Taira M, Tagaya E, Nakata J, Kawatani K, Nagai A. Role of regular treatment with inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in mild intermittent asthma. Allergy Asthma Proc 29: 189-196, 2008, 査読有
16. Takeyama K, Tamaoki J, Kondo M, Isono K, Nagai A. Role of epidermal growth factor receptor in maintaining airway goblet cell hyperplasia in rats sensitized to allergen. Clin Exp Allergy 38: 857-865, 2008, 査読有
17. 玉置淳. 呼吸機能を考える: 気道と肺の構造と機能. 呼と循 56: 239-244, 2008, 査読無
18. 磯野一雄, 玉置淳. 喘息の治療薬とその分子機構: 喘息治療における分子標的治療薬の展望. 分子呼吸病 12: 31-35, 2008, 査読無
19. 玉置淳. 呼吸機能検査: 呼吸の生理: 肺の構造と機能. 呼吸 27: 158-163, 2008, 査読無
20. 切土沙織, 玉置淳. 気管支喘息の新しい時代: Cherg-Strauss 症候群. 成人病と生活習慣病 38: 341-345, 2008, 査読無
21. 玉置淳. 新しい喘息治療の可能性: 抗 TNF 療法とは? Q&A でわかるアレルギー疾患 4: 179-181, 2008, 査読無

22. 玉置淳, 濱田薫. アレルギー疾患の増悪因子をめぐって:気管支喘息における大気汚染の影響. Prog Med 28: 846-853, 2008, 査読無
23. 玉置淳. 抗インターロイキン-5療法による好酸球との闘い. Results in Asthma/COPD 1: 12-13, 2008, 査読無
24. 井上博雅, 相澤久道, 玉置淳, 一ノ瀬正和, 植木純, 大田健 (他4名, 3番目). 生活習慣病対策における COPD の重要性「特定健康診査・特定保健指導」への提言. 日呼吸会誌 46: 583-591, 2008, 査読有
25. 磯野一雄, 玉置淳. 吸入ステロイド長期投与による副作用:口腔内および食道カンジダ症. Q&A でわかるアレルギー疾患 4: 563-565, 2008, 査読無

[学会発表] (計 23 件)

1. 玉置淳. 冬場に向けた COPD 治療: COPD における気道分泌亢進のインパクト, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11.12, 東京
2. 玉置淳. 気道構成細胞から喘息の発症メカニズムを探る: 気道分泌細胞, 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11.12, 東京
3. Arai N, Tamaoki J, Kondo M, Nagai A. Effect of PDE4 inhibition by ibudilast on neutrophil elastase-induced MUC5AC production in NCI-H292 cells, Annual Meeting of The American Thoracic Society, 2010.5.19, New Orleans
4. Tagaya E, Tamaoki J, Arai N, Kondo M, Nagaoka M, Isono K, Nagai A. Treatment of airway mucus hypersecretion and postnasal drip syndrome by the PDE<sub>4</sub> inhibitor ibudilast in patients with chronic airway inflammation, Annual Meeting of The American Thoracic Society, 2010.5.19, New Orleans
5. Tamaoki J. Recent update on asthma pathogenesis and therapy: Effect of the PDE<sub>4</sub> inhibitor ibudilast on sputum and postnasal drip symptoms and their impact in patients with severe asthma, The 50<sup>th</sup> Annural Meeting of Japanese Respiratory Society, 2010.4.19, Kyoto
6. Tamaoki J. Advances in Pulmonary Diseases: Pathogenesis and treatment of diffuse panbronchiolitis (DPB), The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2009.11.18, Seoul
7. Ochiai K, Nagaoka M, Kondo M, Tagaya E, Tamaoki J, Nagai A. Frequency scale for the system of gastroesophageal reflux disease in outpatients with various chronic respiratory diseases, The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2009.11.18, Seoul
8. Kondo M, Nakata J, Takeyama K, Isono K, Tamaoki J. Niflumic acid inhibits mucus secretion from goblet cells in asthma model of guinea pigs, The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2009.11.18, Seoul
9. 長岡深雪, 近藤光子, 玉置淳, 多賀谷悦子, 永井厚志. 当院呼吸器内科外来における FSSG の検討, 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009.10.14, 秋田
10. 近藤光子, 長柄尚希, 出雲雄大, 中田潤子, 多賀谷悦子, 玉置淳, 永井厚志. モルモット喘息モデルの杯細胞粘液分泌に対する Niflumic acid の抑制効果, 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009.10.14, 秋田
11. 玉置淳, 森晶夫. アレルギー疾患重症化の要因と対策, 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009.10.14, 秋田
12. Tamaoki J. Role of inflammation in the pathogenesis of obstructive pulmonary diseases: Pathogenesis and treatment of diffuse panbronchiolitis, The 6th World Congress on Inflammation, 2009.7.11, Tokyo
13. 多賀谷悦子, 玉置淳, 長岡深雪, 武田奈生子, 永井厚志. 咳喘息に対する ICS/LABA 配合剤の効果: LABA 単独使用との比較. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2009.6.23, 岐阜
14. 玉置淳. 重症難治性喘息における最近の進歩: 臨床検査所見の特異性, 第 49 回日本呼吸器学会総会, 2009.6.3, 東京
15. 玉置淳. 軽症喘息の Early intervention, 第 49 回日本呼吸器学会総会, 2009.6.3, 東京
16. 出雲雄大, 近藤光子, 玉置淳, 永井厚志. 間質性肺炎における気管支肺洗滌液中のロイコトリエン B4 および Th1/Th2 サイトカインと予後との関連, 第 49 回日本呼吸器学会総会, 2009.6.3, 東京
17. 新井尚希, 玉置淳, 近藤光子, 永井厚志. 好中球エラスターゼによる気道粘液産生に対する Ibudilast の効果, 第 49 回日本呼吸器学会総会, 2009.6.3, 東京
18. Tagaya E, Tamaoki J, Isono K, Kondo M, Takeyama K, Kimura N, Kawagoe M, Nagai A. Role of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate in cough variant asthma, Annual Meeting of The American Thoracic Society, 2009.5.14, San Diego
19. Kondo M, Kawatani K, Izumo T, Nagara N, Tagaya E, Tamaoki J, Nagai A. B12

- Trypsin in BALF shows poor prognosis in interstitial pneumonia, Annual Meeting of The American Thoracic Society, 2009.5.14, San Diego
20. Nagaoka M, Tamura G, Aizawa H, Tamaoki J, Nagai A. Prediction equations for pulmonary function tests for Japanese children and adults, Annual Meeting of The American Thoracic Society, 2009.5.14, San Diego
  21. Tamaoki J. Early intervention with leukotriene receptor antagonist in mild intermittent asthma and cough variant asthma, Annual Meeting of The Korean Respiratory Society, 2009.4.22, Jeju
  22. 玉置淳. 気管支喘息のフェノタイプ：気道分泌亢進の病態と治療，第46回日本小児アレルギー学会，2009.1.21, 宇都宮
  23. 玉置淳. 喘息における気道上皮層のリモデリング，第58回日本アレルギー学会秋季学術大会，2008.11.12, 東京

[図書] (計10件)

1. 新井尚希, 玉置淳. 医薬ジャーナル社. 症例から学ぶ：慢性咳嗽を診る 改訂版, 2010, p205-p209
2. 玉置淳. ライフサイエンス出版, 難治性喘息と気道炎症・リモデリング, 2009, p55-p59
3. 玉置淳. 中外医学社, 現場の疑問に答える呼吸リハビリ 徹底攻略 Q & A, 2009, p145-p147
4. 玉置淳. メジカルビュー社, 気管支喘息. Q&A で覚える呼吸器ベーシックポイント：改訂2版. 永井厚志編. 東京. 2009. p134-p141
5. Tamaoki J, Arai N, Tagaya E, Kondo M, Kawagoe M, Kimura N, Nagai A. Japanese Association for Airway Secretion Research, Airway Secretion Research, 2009, p17-p24
6. 玉置淳, じほう出版, 治療薬ハンドブック-薬剤選択と処方のポイント, 2008, p366-p385
7. 玉置淳. 文光堂, 呼吸器 common disease の診療：COPD のすべて, 2008, p64-p68
8. 玉置淳. メジカルビュー社, Q&A で覚える呼吸器ベーシックポイント, 2008, p90-p93
9. 玉置淳, 磯野一雄, 多賀谷悦子, 武山廉, 横堀直子. 3学会合同呼吸療法認定士認定委員会, 第13回3学会合同呼吸療法認定士認定講習会テキスト, 2008, p137-p160
10. Nagara N, Kondo M, Izumo T, Tamaoki J, Nagai A. Japanese Association for Airway Secretion Research, Airway

Secretion Research, 2008, p1-p8

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

玉置 淳 (TAMAOKI JUN)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60147395