

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08486

研究課題名(和文) T細胞依存性遅発型喘息反応メディエータの解明

研究課題名(英文) Analysis of mediators involved in T cell dependent late asthmatic response

研究代表者

森 晶夫 (MORI, AKIO)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・先端技術開発研究部・部長

研究者番号：80251247

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ダニ抗原にตอบสนองして遅発型喘息反応が認められる症例の末梢血単核球から、ダニ特異的T細胞クローンを樹立した。卵白アルブミン(OVA)特異的T細胞受容体トランスジェニックマウスより、T細胞クローンを複数樹立した。培養ヒトあるいはマウス気管支平滑筋細胞を、コラーゲンゲルに封入し、6日間培養後に収縮活性をアッセイした。活性化に伴い気管支平滑筋収縮活性を産生するT細胞クローンを複数見出したので、上清をゲル濾過、イオン交換により生化学的精製、分画した。クローン間で、遺伝子発現、プロテオーム解析を実施し、候補分子を探索した。十数個の候補分子を絞り込み、リコンビナント体作成、中和抗体による阻害実験を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支喘息は、IgE抗体を特徴とするアトピー型とIgE抗体の認められない非アトピー型とに分類される。アトピー型のメカニズムは石坂公成先生が発見したIgE抗体による即時型アレルギー反応により説明されたものの、非アトピー型のメカニズムは未解明のままである。われわれの研究によって、T細胞依存性、IgE抗体非依存性の気管支平滑筋収縮(喘息)反応が個体レベル、細胞レベルで証明された。分子レベルで気管支平滑筋収縮メディエータを同定することによって、成人喘息、難治性喘息の半数を占める非アトピー型喘息のメカニズムが解明されるとともに、新規治療法の開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Mite-specific T cell clones were established from patients who exhibited late asthmatic responses in response to mite allergen challenge. T cell clones were established from ovalbumin (OVA)-specific T cell receptor transgenic mice. Cultured human or mouse bronchial smooth muscle cells were encapsulated in a collagen gel and incubated for 6 days before assaying for contractile activity of T cell supernatants. Several T cell clones produced bronchial smooth muscle contractile activity upon activation. Supernatants were biochemically fractionated by gel filtration and ion exchange. Gene expression and proteomic analysis were performed among clones to search for candidate molecules. Multiple candidate molecules were selected, recombinant proteins were created, and inhibition experiments were conducted using neutralizing antibodies. A candidate molecule showed significant contractile activity, but activities of T cell clone supernatants were not abolished by the neutralizing antibody.

研究分野：アレルギー学

キーワード：気管支喘息 T細胞 遅発型喘息反応 メディエータ

## 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は、IgE抗体を特徴とするアトピー型とIgE抗体の認められない非アトピー型とに分類される。喘息を特徴付ける可逆性の気流閉塞は、IgE-マスト細胞を介する即時型アレルギー反応と認識され、数多くのマスト細胞脱顆粒抑制薬が臨床に供されてきたものの、効果は限定的であった。一方で、アトピー型喘息と非アトピー型喘息とは、IgE抗体の有無以外では、臨床症状、検査データ、病理所見上区別しえないことから、IgE以外に喘息共通の病因が存在するとの仮説も提唱されてきた。1990年以降の吸入ステロイドの普及は喘息治療に大いに貢献したが、喘息患者全体の約1~2割を占める重症喘息群においては、高用量吸入ステロイド投与、抗ロイコトリエン薬、長時間作用型 $\beta$ 2刺激薬などの多剤併用療法を行っても、なおQOLが著しく障害されている。吸入ステロイドで完治しない患者群に対していかにbetterな治療オプションを提供するかは、残された課題である。近年の重症喘息研究から、重症喘息の大部分は非アトピー型喘息であることが明らかになっている(米国SARP研究、欧州ENFUMOSA研究、厚生労働科学研究重症喘息班)。アトピー型喘息では、Th2型免疫応答を司るT細胞が、慢性好酸球性炎症も担うと推測されるが、非アトピー型喘息においても、CD4+ T細胞の活性化が認められるなど、外来抗原の関与を窺わせるエビデンスも報告されている。そこで、われわれは、末梢血中T細胞のIL-5産生を指標とすることにより、アトピー型喘息、非アトピー型喘息の両病型において、T細胞応答抗原としてのダニ、カンジダアレルゲンを同定した(Mori A, et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 125 (suppl 1):48, 2001)。次いで、インフォームドコンセントの得られた症例を対象に、吸入負荷試験を実施し、非アトピー型喘息においても、T細胞応答抗原の吸入に引き続いて、即時型喘息反応のない遅発型喘息反応(気流閉塞)が生じることを突き止めた。そこで、IgE抗体が認められない非アトピー型喘息において認められたIgE非依存性、T細胞依存性の気流閉塞のメカニズムを分子レベルで解明することを目指す。

## 2. 研究の目的

アトピー型喘息においては、アレルゲンの吸入負荷に引き続いて即時型喘息反応と遅発型喘息反応が惹起される。マスト細胞由来のヒスタミン、ロイコトリエン等のケミカルメディエータが即時型喘息反応を引き起こす。遅発型喘息反応の一部は抗ロイコトリエン薬で阻害されるが、残りの責任分子は不明である。ヒスタミン、PGD2の産生が認められないとの知見からマスト細胞の関与は否定的である。一方、遅発型喘息反応が、シクロスポリン、抗CD4抗体の投与で抑制されることから、T細胞依存性であるとの報告もみられる(Khan LN, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162:1377, 2000等)。われわれは、IgE抗体の認められない非アトピー型喘息においても、ダニあるいはカンジダ抗原に対して末梢血リンパ球からのIL-5産生が認められる症例では、抗原吸入負荷に応答して遅発型喘息反応が生じることを見出した。この遅発型喘息反応がT細胞依存性のアレルギー反応であることを確立し、T細胞に由来する気管支平滑筋収縮メディエータを明らかにしたい。非アトピー型喘息のIgE非依存性の遅発型喘息反応においては、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤ともに効果がないことから、T細胞に由来する未知の気流閉塞メディエータの存在が強く示唆される。T細胞が、I型アレルギー反応の感作相(プライミング)にかかわることは確立された理論であるが、遅発型喘息反応というI型アレルギー反応を引き起こすエフェクター細胞でもあるという新たな学説を提唱する。ロイコトリエン、ヒスタミン、アセチルコリン等の既知の平滑筋収縮物質と異なる新規物質が同定できれば、喘息病因論を書き換える画期的な新理論となり、同時に、新たな喘息創薬ターゲットを提供できる。

## 3. 研究の方法

① IgE非依存性、T細胞依存性の遅発型喘息反応のcharacterization、新規気管支平滑筋収縮物質の同定 — 非アトピー型喘息症例末梢血Tリンパ球、T細胞クローンの培養、培養ヒト気管支平滑筋細胞のゲル内収縮実験

国立病院機構相模原病院アレルギー科に通院中の喘息症例を対象とし、インフォームドコンセントを得た後、ヘパリン採血、末梢血単核球を分離し、無血清培地AIM-V mediumに懸濁した。抗原非特異的活性化刺激または抗原特異的刺激(ダニアレルゲン、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア等の真菌抗原)を加え、培養上清中に産生されるサイトカインを特異的サンドイッチELISAで、T細胞の増殖応答をBrdUパルスにより測定した。通常の臨床検査でIgE抗体が陰性の症例でも、ダニ、真菌抗原が、T細胞IL-5、IL-13産生を誘導する場合、十分な説明と同意の後、これらのアレルゲンの皮膚反応、吸入負荷試験を施行した。即時型、遅発型喘息反応を測定し、*in vitro*のT細胞反応性との関連を解析した。ダニ粗抗原、カンジダ粗抗原、精製カンジダ抗原(secreted aspartic proteinase 2, SAP2)に応答してT細胞IL-5産生が誘導され、吸入負荷で遅発型喘息反応が認められる症例の末梢血単核球を、当該抗原で刺激し、限界希釈法により、T細胞クローンを樹立した。末梢血単核球や、CD4、CD8、CD3陽性細胞分画、T細胞クローンを、抗原または固相化抗CD3抗体で活性化した。上清を濃縮、透析した後、冷凍保存した。培養ヒト、マウス気管支平滑筋細胞を、24 well plate内でコラーゲンゲルに封入し、収縮活性のアッセイに用いた(Kitamura N, et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 146:36, 2008,

Kitamura N, et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:83, 2009, Kouyama S, et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161 (Suppl 1):93, 2013)。

② 生化学的精製、ジーンチップ、プロテオーム解析

ヒト、マウス T 細胞クローン培養上清を濃縮し、気管支平滑筋ゲル収縮活性を指標に、ゲル濾過、イオン交換による精製を試みた。ニューロペプチド等既知の平滑筋収縮活性物質との異同につき、分子量、電気的性質から、あるいは中和抗体、antagonist を用いた実験を行った。新規分子の可能性が高いので、平滑筋収縮活性の高いクローンから mRNA を抽出し、平滑筋収縮活性のない類縁クローンをネガティブコントロールとして用いて、遺伝子発現解析を行った。cDNA library を構築し、subtraction あるいは expression cloning を試み、培養上清中の収縮活性の評価と、生化学的精製、iTRAC 法をはじめとするプロテオーム解析を繰り返し、候補分子の絞り込みを進めた。

③ T 細胞依存性マウス気管支閉塞モデルの解析

卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞クローン  $1 \times 10^7$  cells/head を、無処理 BALB/c マウスに経静脈的に移入し、24 時間後に OVA 経鼻あるいは吸入 (噴霧) チャレンジし、無拘束呼吸機能解析装置 (BUXCO) を用いて Penh (enhanced pause) 値を、また麻酔下、レスピレータ装着下に呼吸機能測定装置 (BUXCO 社) を用いて、呼吸抵抗 (RL) 値を測定した (Ohtomo T, et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149 (Suppl 1):2-6, 2009) 。

④ 平滑筋収縮候補分子の発現、アッセイ (中和含む)、モノクローナル抗体作成

絞り込まれた候補分子について、リコンビナント体を作成し、前述の培養ヒト気管支平滑筋細胞封入コラーゲンゲルを用いて、収縮活性をアッセイした。中和抗体を用いて、T 細胞クローン培養上清の収縮活性中和を試みた。

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査および研究において、またヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 4 年 3 月 10 日一部改正)、臨床研究法 (平成 29 年法律第 16 号、令和元年法律第 63 号による改正) を遵守した。研究実施に先立って、各研究者の施設ごとに倫理審査委員会の承認を得た後、その倫理規定に従って実施した。倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書は各被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による試験への参加についての同意を文書で得る等、インフォームドコンセントを徹底した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) 及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論する最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

#### 4. 研究成果

(1) アトピー型、非アトピー型喘息症例の末梢血単核球を、crude mite extract、crude *Candida albicans* extract、secreted aspartic proteinase 2 (SAP2) 等と培養し、<sup>3</sup>H-thymidine uptake、上清サイトカイン濃度を測定した。IgE 抗体が認められない非アトピー型喘息症例においても、T 細胞 IL-5 産生が誘導される症例では、吸入チャレンジ後、即時型喘息反応 (IAR) を欠く遅発型喘息反応 (LAR) が出現した (data not shown)。IL-13 産生は必ずしも LAR と関連しなかった。皮内反応においても、遅発型の発赤、腫脹を認めた。

(2) T 細胞依存性、IgE 非依存性喘息反応を *in vivo* で解析する目的に、マウスモデルを樹立した。OVA 特異的 T 細胞クローン ( $10^7$  cells/head) を無処置 BALB/c マウスに経静脈的に移入し、24 時間後に OVA 経鼻または吸入 (噴霧) チャレンジを行い、経時的に気道抵抗を測定した。長時間測定に適した無拘束呼吸機能解析装置 (BUXCO) を用いた Penh (enhanced pause) 値および、麻酔下レスピレータ装着下に呼吸機能測定装置 (BUXCO 社) を用いて直接測定する呼吸抵抗 ( $R_L$ ) 値で評価した。T6-2、T6-4、T6-7 の 3 個のクローンで、Penh 上昇を認めた。p323-339 の場合は、1 hr 後から、OVA の場合には 2 hr 後から、Penh 値が上昇し、40 hr 後まで持続した (図 1)。 $R_L$  値も約 6 時間後から上昇を認めた (data not shown)。

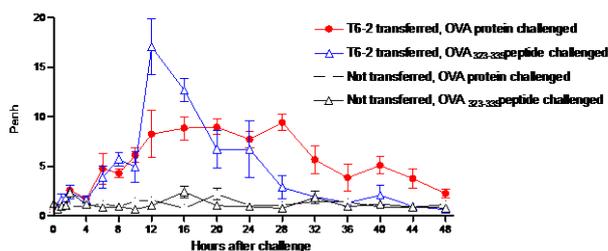


図 1. Th クローン移入、抗原チャレンジ後の Penh の推移

(3) *in vitro*での平滑筋収縮活性のアッセイ系として、ヒト培養気管支平滑筋細胞封入ゲルを用いた平滑筋収縮アッセイ系を樹立し、T細胞培養上清に含まれる平滑筋収縮活性を解析した(図2)。

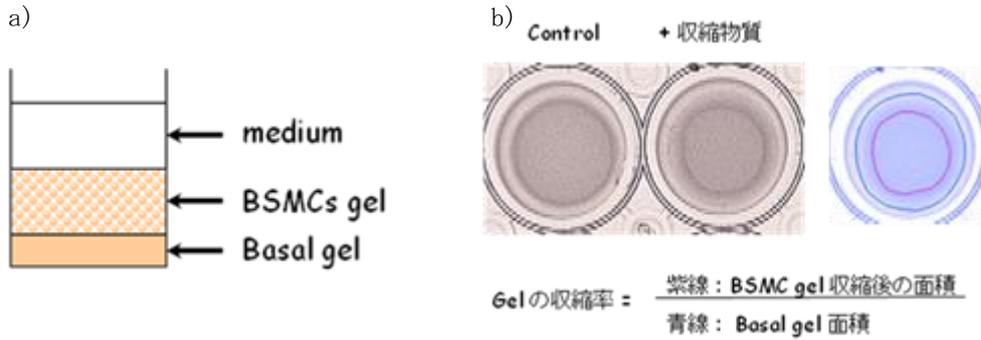


図2. ヒト正常気管支平滑筋細胞を用いた、3次元 collagen gel  
a)ゲルの模式図、b)ゲル収縮の撮影像と収縮率の算出

(4) IgE非依存性喘息反応を惹起するT細胞クローンを*in vitro*において固相化抗CD3抗体で活性化し、24時間後に上清を回収、透析し、収縮アッセイのサンプルとした。サンプルをアプライした後、マウス平滑筋ゲルの収縮を経時的に記録、解析した(図3)。本知見は、T細胞が平滑筋収縮活性を直接産生することを示す。

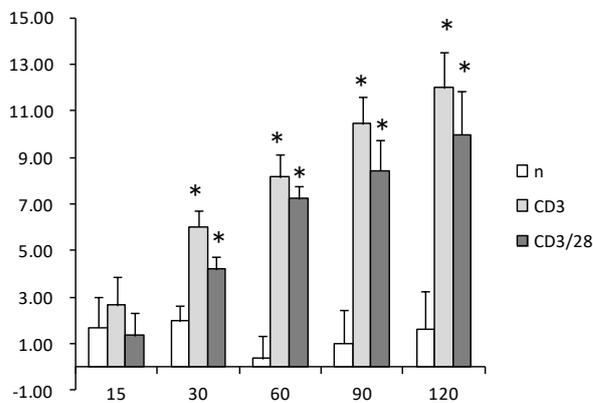
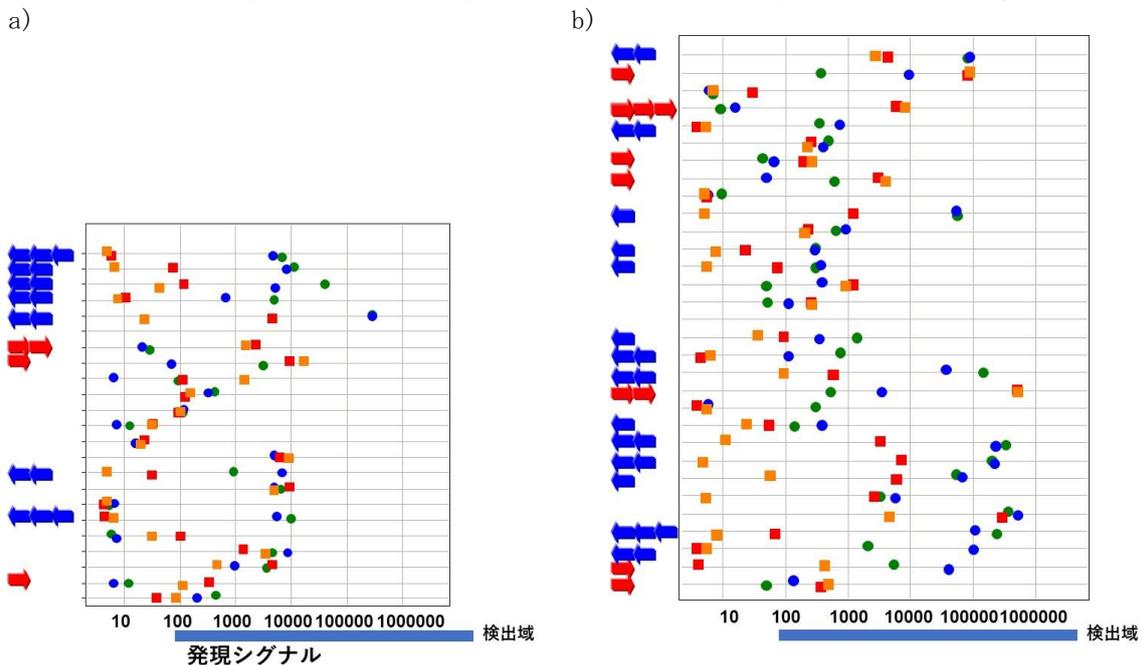


図3. クローン T6-2 由来マウス気管支平滑筋ゲル収縮活性 (\*:p<0.05, compared to n)

(5) ゲル濾過による分子量分画、イオン交換クロマトグラフィーによる精製を行い、最新のプロテオーム、ゲノム解析技術を駆使することで、T細胞由来の気管支平滑筋収縮活性タンパクの同定を目指した。まず、平滑筋収縮活性を有するT細胞クローンと有しないクローンとの間で、種々の分子、遺伝子の発現を比較解析した(図4、分子名 not shown)。



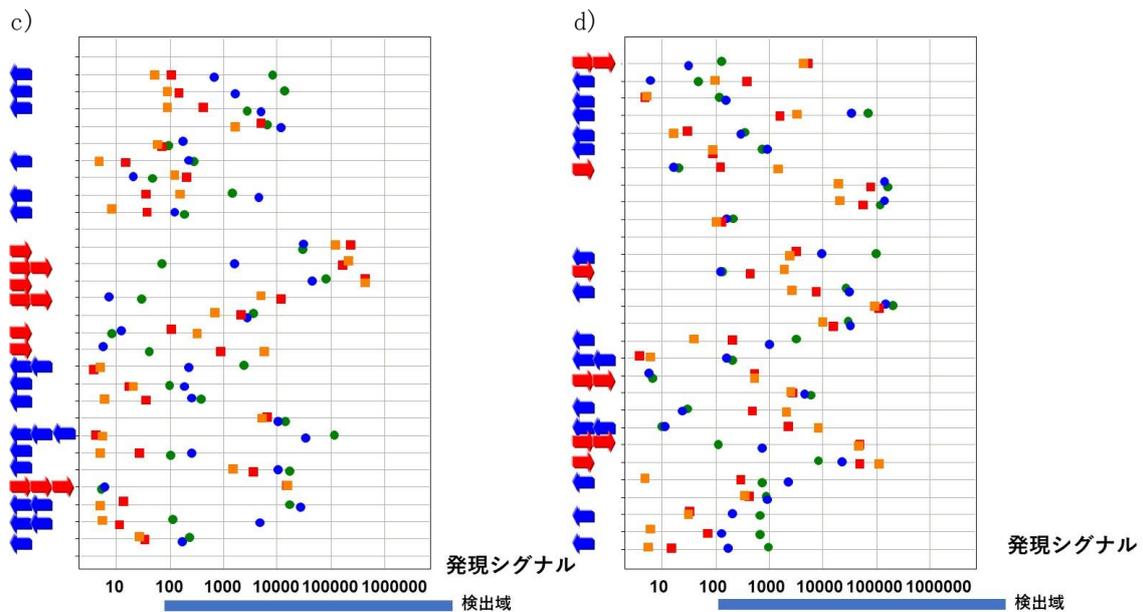


図 4. T 細胞クローン発現分子の解析

a) 細胞内蛋白(酵素), GPCR mRNA 発現解析、b) 核内受容体, 転写因子, サイトカイン mRNA 発現解析、c) ケモカイン, TNFSF, 増殖因子, その他分泌蛋白 mRNA 発現解析、d) サイトカイン受容体, Fc 受容体 mRNA 発現解析

(6) 次に、平滑筋収縮活性を有する T 細胞クローンと有しないクローンとの間でトランスクリプトーム解析を実施した (図 5)。

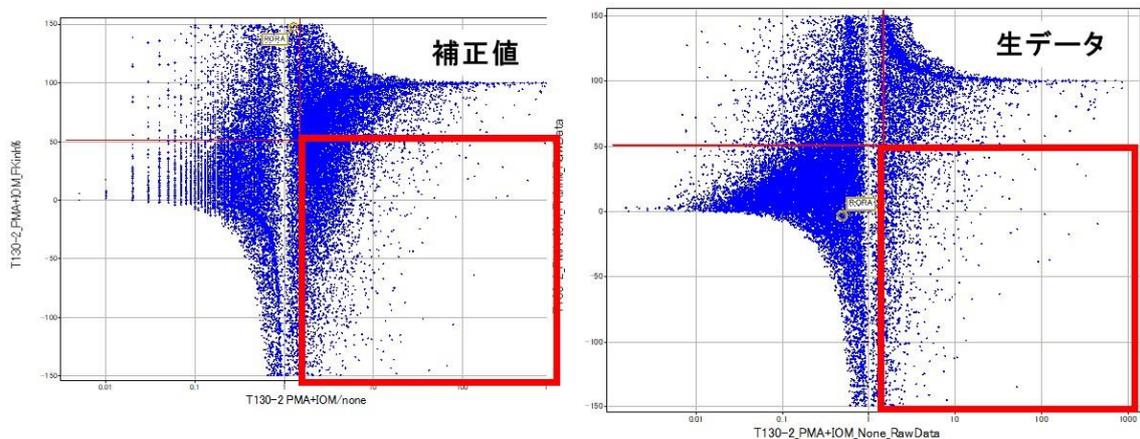


図 5. T 細胞クローン遺伝子発現の解析

十数種類の候補タンパク分子にまで絞り込めたので、リコンビナント体を作成し、平滑筋収縮活性を確認し、中和抗体による活性の阻害実験を実施した (data not shown)。有意な収縮活性を有する分子を見出せたものの、中和抗体でクローン上清の収縮活性を中和できなかったことから、収縮活性を担う責任分子との同定には至らなかった。残る候補分子についても、収縮活性および中和抗体の評価を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Uda Naoto, Ogata Sawako, Yamasaki Norimasa, Miura Shuka, Hosomi Naohisa, Mori Akio, Gotoh Minoru, Miura Kento, Kaminuma Osamu                              | 4. 巻<br>150             |
| 2. 論文標題<br>Re-evaluation of over-the-counter histamine H1-receptor antagonists based on their effects on murine models of allergen-induced nasal hyperresponsiveness | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pharmacological Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>275 ~ 278 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jphs.2022.10.004   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Ueda Shusaku, Miura Kento, Kawasaki Hideki, Ogata Sawako, Yamasaki Norimasa, Miura Shuka, Mori Akio, Kaminuma Osamu  | 4. 巻<br>12              |
| 2. 論文標題<br>Th17-Dependent Nasal Hyperresponsiveness Is Mitigated by Steroid Treatment  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Biomolecules   | 6. 最初と最後の頁<br>674 ~ 674 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/biom12050674   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>森 晶夫、神山 智、大友 暁美、山口 美也子、組谷 智恵美、岩本 圭右、矢野 光一、藤田 教寛、岩田 真紀、永山 貴紗子、劉 楷、中村 祐人、濱田 祐斗、渡井 健太郎、上出 庸介、福富 友馬、関谷 潔史、松本 幸一郎、谷本 安、小林 信之、大友 隆之、神沼 修                         | 4. 巻<br>157             |
| 2. 論文標題<br>重症喘息のステロイド抵抗性とその制御  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>日本薬理学雑誌  | 6. 最初と最後の頁<br>293 ~ 298 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Koyama Teidai, Miura Kento, Yamasaki Norimasa, Ogata Sawako, Ito Daiki, Saeki Mayumi, Hiroi Takachika, Mori Akio, Kaminuma Osamu                           | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Suppressive effect of dexamethasone on murine Th9 cell-mediated nasal eosinophilic inflammation   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pacific Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>e25 ~ e25 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5415/apallergy.2021.11.e25  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ito Daiki, Miura Kento, Saeki Mayumi, Yamasaki Norimasa, Ogata Sawako, Koyama Teidai, Hiroi Takachika, Mori Akio, Endou Hitoshi, Hayashi Keitaro, Kaminuma Osamu | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>L-type amino acid transporter 1 inhibitor suppresses murine Th2 cell-mediated bronchial hyperresponsiveness independently of eosinophil accumulation            | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pacific Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>e33 ~ e33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5415/apallergy.2021.11.e33  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Hasegawa Takehiro, Yoshida Maho, Watanabe Shunsuke, Kondo Takami, Asada Hideo, Nakagawa Atsushi, Tomii Keisuke, Kameda Masami, Otsuka Mitsuo, Kuronuma Koji, Chiba Hirofumi, Katayanagi Shinji, Miyazaki Yasunari, Mori Akio | 4. 巻<br>13         |
| 2. 論文標題<br>Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay  | 5. 発行年<br>2023年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>5342 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-32513-8   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

[学会発表] 計27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 12件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mori, A., Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Iwamoto, K., Yano, K., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. |
| 2. 発表標題<br>T cell-dependent steroid-resistant asthma is mediated by tyrosine kinases of costimulatory signal  |
| 3. 学会等名<br>European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2022 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Ohtomo-Abe, A., Iwamoto, K., Yano, K., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama K., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. |
| 2. 発表標題<br>Control of T cell-dependent steroid-resistant asthma model by several kinase inhibitors   |
| 3. 学会等名<br>European Respiratory Society International Congress 2022 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森 晶夫、神山 智、大友暁美、山口美也子、組谷千恵美、岩本圭右、矢野光一、藤田教寛、岩田真紀、永山貴紗子、劉 楷、中村祐人、濱田祐斗、渡井健太郎、上出庸介、福富友馬、関谷潔史、松元幸一郎、谷口 安、小林信之、大友隆之、神沼 修 |
| 2. 発表標題<br>重症喘息のステロイド抵抗性とその制御  |
| 3. 学会等名<br>第95回日本薬理学会年会 シンポジウム27 難治性ぜんそく治療への新たな挑戦  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>白鳥宏太、中川 舞、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                             |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発続報（第3報 1）：微量検体を用いた動じた項目測定 |
| 3. 学会等名<br>第71回日本アレルギー学会学術大会                                    |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中川 舞、白鳥宏太、川上和美、伊藤正照、森 晶夫  |
| 2. 発表標題<br>微量検体から多項目のアレルギー特異的IgEを測定する3次元マイクロアレイの開発続報（第2報）：干渉試験の評価と指頭血採血による測定 |
| 3. 学会等名<br>第59回日本小児アレルギー学会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中川 舞、白鳥宏太、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                              |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発続報（第3報 2）：ダニアレルギーコンポーネント測定 |
| 3. 学会等名<br>第71回日本アレルギー学会学術大会                                     |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, Y., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Iwamoto, K., Yano, K., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. |
| 2. 発表標題 | Pharmacological characterization of T cell-induced bronchoconstriction in vivo and in vitro  |
| 3. 学会等名 | European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2021 (Madrid-Krakow, on line) (国際学会)   |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Kaminuma, O., Kitamura, N., Gotoh, M., Okubo, K., Mori, A., and Hiroi, T.                                |
| 2. 発表標題 | Sublingual immunotherapy suppresses mast cell degranulation through the upregulation of thrombospondin-1 |
| 3. 学会等名 | European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2021 (Madrid-Krakow, on line) (国際学会) |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |   |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Iwamoto, K., Yano, K., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Ohtomo, T., Kaminuma, O, and Mori, A. |
| 2. 発表標題 | Molecular characterization of bronchoconstriction induced by activated T cells  |
| 3. 学会等名 | European Respiratory Society 2021 International Congress (London, on line) (国際学会)   |
| 4. 発表年  | 2021年   |

|         |   |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Mori, A., Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Ohtomo, T., Kaminuma, O. |
| 2. 発表標題 | Possible mechanisms of T cell-induced bronchoconstriction   |
| 3. 学会等名 | Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology International Conference 2021 (Taipei, on line) (国際学会)            |
| 4. 発表年  | 2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>尾形佐和子、三浦健人、吉川日出夫、森 晶夫、廣井隆親、神沼 修 |
| 2. 発表標題<br>T細胞依存的に発症する新しいアレルギー性皮膚炎モデル      |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）           |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>若山 翔、中川 舞、川上和美、古志洋一郎、伊藤正照、森 晶夫                          |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発1（第2報）：食物アレルギー特異的IgE抗体測定性能評価 |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）                                   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>川上和美、中川 舞、若山 翔、古志洋一郎、伊藤正照、森 晶夫                          |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発2（第2報）：吸入アレルギー特異的IgE抗体測定性能評価 |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）                                   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>三浦健人、佐伯真弓、古山禎大、山崎憲政、尾形佐和子、廣井隆親、森 晶夫、神沼 修 |
| 2. 発表標題<br>Th9細胞依存的なアレルギー性炎症は標的臓器間で異なるステロイド応答性を示す   |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）                    |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>林啓太郎、佐伯真弓、三浦健人、山崎憲政、尾形佐和子、森 晶夫、廣井隆親、遠藤 仁、神沼 修    |
| 2. 発表標題<br>Th17細胞依存的ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬の効果 |
| 3. 学会等名<br>アレルギー・好酸球研究会2021                                 |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>三浦健人、上田周作、山崎憲政、尾形佐和子、川崎英利、森 晶夫、神沼 修      |
| 2. 発表標題<br>Th17細胞依存的マウス鼻粘膜炎症モデルに対するdexamethasoneの効果 |
| 3. 学会等名<br>アレルギー・好酸球研究会2021                         |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古志洋一郎、中川 舞、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                |
| 2. 発表標題<br>微量検体から多項目のアレルゲン特異的IgEを測定する3次元マイクロアレイの評価1 |
| 3. 学会等名<br>第58回日本小児アレルギー学会（横浜/Web開催）                |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>川上和美、中川 舞、古志洋一郎、伊藤正照、森 晶夫                |
| 2. 発表標題<br>微量検体から多項目のアレルゲン特異的IgEを測定する3次元マイクロアレイの評価2 |
| 3. 学会等名<br>第58回日本小児アレルギー学会（横浜/Web開催）                |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Tawasaki, Y., Iwata, M., Nakamura, Y., Hamada, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O., and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Biochemical analysis of T cell dependent bronchoconstriction   |
| 3. 学会等名<br>American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting 2023 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Iwata, M., Nakamura, Y., Hamada, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Biochemical characterization of T cell derived bronchoconstrictor   |
| 3. 学会等名<br>European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2023 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Iwata, M., Nakamura, Y., Hamada, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Biological and biochemical analysis of T cell derived bronchoconstriction   |
| 3. 学会等名<br>European Respiratory Society 2023 International Congress (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Nakamura, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Ohtomo, T., Kaminuma, O. and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Cellular Analysis of T cell-dependent steroid-resistant asthma   |
| 3. 学会等名<br>Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology International Conference 2023 (国際学会)               |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Nakamura, Y., Hamada, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Cellular and molecular analysis of T cell-dependent steroid-resistant asthma model   |
| 3. 学会等名<br>Asia Pacific Society of Respiriology International Congress 2023 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kouyama, S., Ohtomo-Abe, A., Kawasaki, Y., Iwata, M., Nakamura, Y., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Ohtomo, T., Kaminuma, O. and Mori, A. |
| 2. 発表標題<br>Pharmacological characterization of T cell-induced bronchoconstriction  |
| 3. 学会等名<br>World Allergy Congress 2023 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>白鳥宏太、中川 舞、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                           |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発続報(第4報): アレルゲンコンポーネント検査 |
| 3. 学会等名<br>第72回日本アレルギー学会学術大会                                  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>白鳥宏太、中川 舞、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                             |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発続報(第3報): 牛乳アレルギーコンポーネント検査 |
| 3. 学会等名<br>第60回日本小児アレルギー学会学術大会                                  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中川 舞、白鳥宏太、川上和美、伊藤正照、森 晶夫                                    |
| 2. 発表標題<br>アレルギー特異的IgE測定用3次元マイクロアレイの開発続報（第4報）：ピーナッツ・ナッツ類アレルギーコンポーネント検査 |
| 3. 学会等名<br>第60回日本小児アレルギー学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                                    | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 神山 智<br>(Kouyama Satoshi)<br><br>(20626783)  | 独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）・先端技術開発研究部・研究員<br><br>(82710) |    |
| 研究分担者 | 神沼 修<br>(Kaminuma Osamu)<br><br>(80342921)   | 広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授<br><br>(15401)                       |    |
| 研究分担者 | 大友 隆之<br>(Ohtomo Takayuki)<br><br>(90463108) | 東京薬科大学・薬学部・講師<br><br>(32659)                             |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|