

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08422

研究課題名(和文)ステロイド抵抗性気道炎症の分子基盤解明と新規治療

研究課題名(英文) Investigation on steroid resistant airway inflammation

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：重症喘息の特徴づけるステロイド抵抗性喘息モデルを活用し、種々のシグナル伝達阻害剤を用いて、T細胞レベルのステロイド抵抗性を担うシグナル伝達経路を明らかにする目的に、1)卵白アルブミン(OVA)特異的ヘルパーT細胞(Th)クローンのin vitroステロイド感受性の解析、2)Thクローン移入喘息モデルでのin vivoステロイド感受性の解析、3)オミックス解析(in vitro)を実施した。ステロイド抵抗性候補分子と考えられるキナーゼの阻害剤を入手し、in vitro、in vivoでの、ステロイド抵抗性の減弱効果あるいはステロイドとの相加、相乗作用を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国の重症喘息の特徴は、1)成人発症、2)非アトピー型、3)T細胞レベルのステロイド抵抗性である。本研究においては、T細胞レベルのステロイド抵抗性喘息モデルを活用し、オミックス解析、種々のシグナル伝達阻害剤を応用して、共シグナルの下流に位置するステロイド抵抗性を担うシグナル伝達分子、経路を解析した。低分子のステロイド抵抗性制御薬が実現すれば、アレルギー分野にとどまらず、重症炎症性疾患に共通の画期的な成果となる。本研究を進展することで、現時点では未だ解明されていないステロイド薬の抗炎症作用機序が同定できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Severe asthma is characterized by steroid resistance. In order to analyze the cellular and molecular mechanisms of steroid resistance expressed in Th cells, steroid sensitive (SS)/resistant (SR) Th clones were established from DO11.10 transgenic for OVA-specific T cell receptor. When SS/SR Th clones were transferred to naive mice, SS/SR eosinophilic inflammation of the lung was induced upon OVA challenge. Several cytokines and molecules were differentially expressed and controlled by dexamethasone between SS and SR Th clones. Among some kinases, agent A, a T cell-selective kinase inhibitor, inhibited proliferation of SR Th clones in vitro, and SR eosinophilic inflammation in vivo. SS eosinophilic inflammation was also synergistically inhibited by the same agent in the presence of dexamethasone. Thorough discovery molecules responsible for steroid resistance will help our understanding and overcoming severe inflammatory disorders.

研究分野：アレルギー、気管支喘息

キーワード：ステロイド抵抗性 気管支喘息 T細胞 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

吸入ステロイドの普及により軽～中等症喘息の予後、QOL は大きく改善したものの、現行の治療薬では重症喘息患者に対する改善効果は、きわめて不十分な水準に留まっていることが、AIRJ、GOAL study 等の大規模患者調査で明らかになっている。喘息患者の約1割を占める重症群は、喘息関連支出全体の6割以上を占める。根本的治療法を欠き、低いQOLのまま、近年の喘息治療水準向上の恩恵から取り残されている。われわれは、厚生労働科学研究重症喘息班で、わが国の重症喘息調査を実施し、1) 成人発症、2) 非アトピー型、3) T細胞レベルのステロイド抵抗性、の3特徴を見出した。T細胞レベルのステロイド抵抗性は、*in vivo* ではなく、CD28-CD80、CD86等の共シグナルによって誘導されるとの知見も得られた。*in vitro* と *in vivo* の両面からステロイド抵抗性メカニズムを研究する目的に、これまでに、卵白アルブミン(OVA) 特異的マウスT細胞クローンを複数樹立し、*in vitro* での抗原特異的増殖反応に対するデキサメサゾンの抑制効果を指標に、ステロイド感受性あるいは抵抗性のクローンを複数確立した。次いで、これらのT細胞クローンを、無処置マウスに受身移入し、OVAを吸入チャレンジする喘息モデルを作成し、ステロイド治療効果を解析することで、ステロイド抵抗性(あるいは感受性)クローンの移入によって、ステロイド抵抗性(あるいは感受性)の気道好酸球浸潤が惹起されている。T細胞レベルのステロイド抵抗性(あるいは感受性)に基づくステロイド抵抗性(あるいは感受性)喘息モデル(*in vivo*) は世界で初めて樹立されたものである。このモデルで、CTLA4-Igは、*in vitro* において、ステロイド抵抗性クローンの抗原特異的細胞増殖反応をステロイド感受性に変え、*in vivo* において、ステロイド抵抗性喘息(好酸球形気道炎症)を、ステロイド感受性に変えた。この知見を前臨床エビデンスとしてPMDAの戦略相談に臨み、CTLA4-Ig(オレンシア®)の重症喘息への適応拡大をめざすフェーズIIa 医師主導治験(UMIN 登録 No.000016283)を実施した。臨床的エンドポイントの呼吸機能数値、喘息コントロール指標、QOLスコア上の有意な改善に加えて、末梢血好酸球数の有意な低下も認め、動物モデルにおける前臨床エビデンスと一致する結果が得られた。

医薬品としての開発は、メーカーによるフェーズIIb、III、あるいは先進医療Bへとステップアップするが、基礎研究面に残された課題として「いかなるシグナル伝達経路あるいは分子が、ステロイド抵抗性を担うか？」を本研究においては問い、医療現場では長年の課題であるステロイド抵抗性の責任分子、細胞学的メカニズムの解明を試みる。その結果、現時点では未だ解明されていないステロイド薬の抗炎症作用機序をピンポイントに同定できることも期待される。本研究によりステロイド抵抗性が分子レベルで解明され、新規薬物による制御法が開発されれば、重症喘息の解決に結びつくのみならず、他の重症アレルギー(アトピー性皮膚炎) 膠原病、移植拒絶反応などステロイド抵抗性を共有する難治性炎症性疾患全般に対する福音となる。

## 2. 研究の目的

ステロイド抵抗性は、種々の炎症性疾患の難治化要因とされている。欧米の著名研究者がメカニズムの解明に取り組んできたものの、一貫性のある理論が未だ得られていない。われわれは、CTLA4-Ig(オレンシア®)の適応拡大をめざす医師主導治験の前臨床エビデンスの準備段階で、細胞レベル(*in vitro*)で、ステロイド抵抗性あるいはステロイド感受性を示す複数のT細胞クローンを樹立した。同じT細胞受容体トランスジェニックマウス(D011.10)に由来するT細胞だが、ステロイドに対する反応性だけが異なる。次いで、これらのクローンを無処置マウスに移入する喘息モデルにおいて、個体レベル(*in vivo*)で、ステロイド抵抗性あるいは感受性の好酸球浸潤が、惹起されることを見出している。そこで、本研究課題においては、まず、細胞レベル(*in vitro*)で、ステロイド抵抗性クローンと、ステロイド感受性クローンの間に、いかなる違いがあるかを解析する。次いで、個体レベル(*in vivo*)で、ステロイド抵抗性好酸球浸潤と、ステロイド感受性好酸球浸潤とに、標的組織における、いかなるサイトカイン、ケモカイン、接着分子の発現に、差があるのかを解析する。プロテオーム、トランスクリプトームの発現解析から、候補として挙げられた分子については、さらに中和抗体、siRNA等を用いた詳細な解析を加えて、T細胞にステロイド抵抗性を誘導するシグナル、分子の同定を目指す。

国際的にステロイド抵抗性モデルと称しているのは、抗原に加えて、ウィルス、LPS等のTLRリガンドやIL-13等のサイトカインを負荷する複雑なモデルで、それらプラスアルファの因子が自然状態ではどう供給されるのかとの問いに答えられていない。そもそもIL-13の産生は、ステロイド感受性である。われわれの研究は、T細胞のステロイド抵抗性に拠って、標的臓器での炎症反応がステロイド抵抗性になるという、独自の、ユニークなモデルを活用するもので、独自性、創造性、結果の得られる蓋然性が、共に高いものと期待される。

## 3. 研究の方法(ページ数限定のため図を省略)

### 1) OVA特異的ヘルパーT細胞(Th)クローンの*in vitro*ステロイド感受性の解析

Th クローンを抗原提示細胞 ( $4 \times 10^5$ /well)、OVA (100  $\mu$ g/ml)とともに 96 well culture plate にて 72 時間培養し、細胞増殖応答を 3H-thymidine パルスにて評価する (*in vitro* ステロイド感受性)。サイトカイン産生は 48 時間後の培養上清を特異的サンドイッチ ELISA にて測定する。培養中に Dexamethasone (DEX) 最終濃度 1~1,000 nM を加え、IC<sub>50</sub> 値を評価する。実験に用いる 6 種類の T 細胞クローンのうち、BF7、T6-2、T6-10 の 3 クローンは、Dex により増殖が抑制されるステロイド感受性クローン、一方、T5-1、T6-4、T6-7 の 3 クローンは、抑制されないステロイド抵抗性クローンである。この系において、CD28 シグナル下流に位置する Akt、PI3-kinase 等の種々のキナーゼの阻害剤を加えて、ステロイド感受性に対する効果を解析する。

2) Th クローン移入喘息モデルと *in vivo* ステロイド感受性の解析 (ページ数限定のため図を省略)

$5 \times 10^6$  個の Th clone を無処置マウスに尾静脈より注入し (Day 0)、翌日 OVA を経気道的に抗原チャレンジする (Day 1)。さらに 48 hr 後、BUXCO にて気道抵抗を測定、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞数、分画を測定する (Day 3)。Day 1、2 に Dex 1、3 mg/kg、および vehicle を皮下投与する。*in vitro* 実験においてステロイド感受性クローンに分類された BF7、T6-2、T6-10 を移入した場合、BALF 中好酸球数、リンパ球数は、Dex の用量依存的に低下する。一方、ステロイド抵抗性クローン T6-4、T6-7 を移入した場合、BALF 中好酸球数、リンパ球数は有意な低下を認めない (ステロイド抵抗性好酸球浸潤)。T5-1 を移入した場合、3 mg/kg の Dex 投与により BALF 中好酸球数が約 30% 低下する。1) と同様に、CTLA4-Ig に加えて、種々のキナーゼ阻害剤を投与し、*in vivo* でステロイド感受性改善効果を解析する。

3) CTLA4-Ig 経気道投与の解析、各種シグナル伝達阻害剤の効果解析、オミックス解析 (*in vitro*、*in vivo*)

1) の実験系において、ステロイド抵抗性クローン T5-1、T6-4、T6-7 と、ステロイド感受性クローン BF7、T6-2、T6-10 を、無刺激、あるいは活性化シグナルを与えた後、経時的に mRNA、細胞内タンパク質を抽出し、それぞれトランスクリプトーム、プロテオームアッセイ実施し、比較解析する。2) の実験系において、これらクローンを無処置マウスに移入、抗原チャレンジしたのち、経時的に BALF 中の細胞を回収し、mRNA、タンパク質を抽出し、トランスクリプトーム、プロテオーム解析する。Akt、PI3-kinase 等のキナーゼについて、阻害剤を *in vitro*、*in vivo* で作用させ、ステロイド感受性改善効果が発揮されるかテストする。

#### 4. 研究成果

(1) ステロイド抵抗性 T 細胞クローンと喘息モデルの確認、検証

OVA 特異的 T 細胞クローンを複数樹立し、*in vitro* における増殖応答のステロイド感受性を評価した。T 細胞クローン BF7、T6-2、T6-10 は 100 nM の DEX 濃度で顕著に細胞増殖が抑制された。T 細胞クローン T5-1、T6-4、T6-7 は 1000 nM の DEX 濃度において、50% 以上の細胞増殖を維持した。この結果よりステロイド感受性 T 細胞クローン (BF7、T6-2、T6-10) と抵抗性 T 細胞クローン (T5-1、T6-4、T6-7) を選んだ。

ELISA 法によりサイトカイン濃度を測定した (ページ数限定のため図を省略)。DEX 濃度 0~1000 nM 下の APC・抗原共刺激 T 細胞におけるサイトカイン産生量から IC<sub>50</sub> を求め、*in vitro* における T 細胞クローンのスレロイド感受性を評価した。ステロイド感受性クローン BF7 は、IL-4 を  $12.2 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 31.9 nM、IL-5 を  $17.3 \times 10^5$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 28.9 nM、IL-13 を  $48.5 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 6.3 nM だった。IFN- は検出されなかった。T6-2 は、IL-13 を  $3.3 \times 10^3$  pg/ml、IFN- を  $86.2 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 6.3 nM、13.1 nM だった。IL-4 及び IL-5 は検出されなかった。T6-10 は IL-5 を  $23.2 \times 10^3$  pg/ml、IL-13 を  $7.2 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 5.7 nM、3.8 nM だった。IL-4 及び IFN- は検出されなかった。次いでステロイド抵抗性クローン T5-1 は、IL-13 を  $0.4 \times 10^3$  pg/ml、IFN- を  $103.2 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 27.3 nM と 20.9 nM だった。IL-4、IL-5 は検出されなかった。T6-4 は、IL-13 を  $0.7 \times 10^3$  pg/ml、IFN- を  $178.0 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 24.5 nM、114.6 nM だった。IL-4、IL-5 は検出されなかった。T6-7 は、IFN- を  $137.2 \times 10^3$  pg/ml 産生し、IC<sub>50</sub> は 43.3 nM だった。IL-4、IL-5、及び IL-13 は検出されなかった。ステロイド感受性 T 細胞クローン BF7、T6-10 は、Th2 サイトカイン IL-4、IL-5、及び IL-13 の産生が優位で、ステロイド抵抗性 T 細胞クローン T5-1、T6-4、T6-7 のいずれも、Th1 サイトカイン IFN- の産生が優位だった。増殖反応がステロイド抵抗性を示すクローンも、サイトカイン産生はステロイド感受性であることが明らかになった。

次に、T 細胞クローン移入マウス喘息モデルを用いて、DEX 投与により気道への細胞浸潤にどのように影響を与えるかについて調べた。無処置 BALB/c マウスに各 T 細胞クローンを移入し、OVA チャレンジと DEX の皮下投与 (0、1、3 mg/kg) を行った。気管支肺胞洗浄は OVA チャレンジの 48 時間後に行い、BALF に含まれるマクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球数を計測した。*in vitro* の実験においてステロイド感受性 T 細胞クローンに分類した BF7、T6-2、T6-10 を移入した場合は、BALF 中の好酸球数とリンパ球数は、投与した DEX の用量依存的に減少した。それに対して、ステロイド抵抗性 T 細胞クローン T6-4、T6-7 を移入した場合で

は、BALF 中の好酸球数とリンパ球数は有意には減少しなかった。T5-1 を移入した場合は、3 mg/kg の DEX 投与により BALF 中の好酸球数が 30%減少した（ページ数限定のため図を省略）。

以上の結果から、*in vitro* でのステロイド感受性解析によりステロイド感受性とステロイド抵抗性に分類された T 細胞クローンが、*in vivo* におけるステロイド感受性解析においても、ステロイド感受性の T 細胞クローンを移入したマウスはステロイド感受性であり、一方でステロイド抵抗性の T 細胞クローンを移入したマウスはステロイドに対して抵抗性を示すことがわかった。すなわち、*in vitro* で解析された T 細胞クローンのステロイド感受性は、*in vivo* における T 細胞クローン移入喘息モデルのステロイド感受性と一対一で対応し得るものであった。

好酸球自体は、ステロイドに対して感受性が高いことは良く知られているが、*in vivo* における好酸球浸潤は、T 細胞由来のサイトカインや様々な接着分子シグナルの影響を受けるため、ステロイド感受性/抵抗性 Th クローン移入モデルで、ステロイド反応性が異なるものと考えられる。ステロイド抵抗性の喘息患者から採取された末梢血 T 細胞は、ステロイド感受性が極めて低く、DEX に対する IC<sub>50</sub> は 1000 nM 以上であり、ステロイド感受性の喘息患者の約 100 倍であると見積もられている。我々の T 細胞クローンのステロイド感受性解析では、ステロイド感受性の T 細胞クローンとステロイド抵抗性の T 細胞クローンの DEX に対する IC<sub>50</sub> は、20 倍から 500 倍の差となった。ステロイド感受性が大変低いという点において、ステロイド抵抗性 T 細胞クローンとステロイド抵抗性の喘息患者から採取された末梢血 T 細胞は大変類似しており、我々のステロイド抵抗性 T 細胞クローンはステロイド抵抗性喘息の T 細胞の性質を表していると言える。今回の結果は、ステロイド抵抗性 T 細胞クローンの移入によるステロイド抵抗性喘息モデルを構築したものと考えられる。

## (2) サイトカイン、ケモカイン、その他候補分子の比較

*in vivo* におけるサイトカイン産生を調べるため、T 細胞クローン移入喘息モデルマウスより採取した BALF 中のサイトカイン濃度を測定した（ページ数限定のため図を省略）。

次に、32 種のサイトカイン、ケモカイン等について、*in vitro* におけるステロイド感受性を網羅的に解析した（ページ数限定のため図を省略）。Th2 サイトカインは、ステロイド感受性で、Th1 サイトカインが、ステロイド抵抗性の例が多いことが、明らかになった。以後、IFN- $\gamma$  およびその下流分子の CXCL9 に注目して、解析し、役割を明らかにした（Hasegawa, T., Okazawa, T., Uga, H., Kurata, H., and Mori, A. 2019. Serum CXCL9 as a potential marker of Type 1 inflammation in the context of eosinophilic asthma. *Allergy*. 74 (12):2515-18）。

これらのクローンを *in vitro* で培養し、トランスクリプトーム解析を実施した。ステロイド抵抗性クローン T6-7 とステロイド感受性クローン T6-2, BF7 間で比較、解析し、T6-7 において、有意に低発現の分子 600 個、高発現の分子 1000 個がスクリーニングされた。マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析ではステロイド抵抗性に関連する候補遺伝子が複数挙げられたものの、ステロイド抵抗性の機序となる原因遺伝子については未だ特定できていない（現在解析中）。

## (3) ステロイド抵抗性好酸球性炎症のシグナル制御

重症喘息を対象とした新規治療開発研究として、われわれは、CD28-CD80, CD86 の結合を阻害する CTLA4-Ig のステロイド感受性に及ぼす作用を既に *in vitro* で検討している。CTLA4-Ig が CD28 シグナルを阻害することで、ステロイド感受性を回復させ、Dex が再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制できるようになった。CTLA4-Ig (3  $\mu$ g/ml) がステロイド感受性を回復させ、Dex が再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制した（ページ数限定のため図を省略）。

T 細胞のステロイド感受性は、欧米の著名研究者が主張するように T 細胞内の異常によって起きるのではなく、T 細胞が存在する微小環境からの活性化シグナルによって規定されることが示唆される。

そこで、われわれのステロイド抵抗性喘息モデルを用いて、*in vivo* の治療実験を行った。CTLA4-Ig 単独、Dex 単独では好酸球性炎症に対する治療効果はみられないが（ステロイド抵抗性喘息）、CTLA4-Ig を投与した場合には、同量の Dex で BALF 好酸球数が有意に減少した。すなわち、投与された CTLA4-Ig の効果として、ステロイド抵抗性喘息がステロイド感受性喘息になったことを意味する。現在、本知見を前臨床データの基盤として、CTLA4-Ig 吸入治療薬の臨床開発をめざしている。

本研究課題にて、候補分子の阻害剤 Agent-X を用いて、同様の治療実験を実施した。図に示すように、Agent-X 単独では、好酸球浸潤を抑制しないが、Dex の共存下で、相乗効果を認めた。

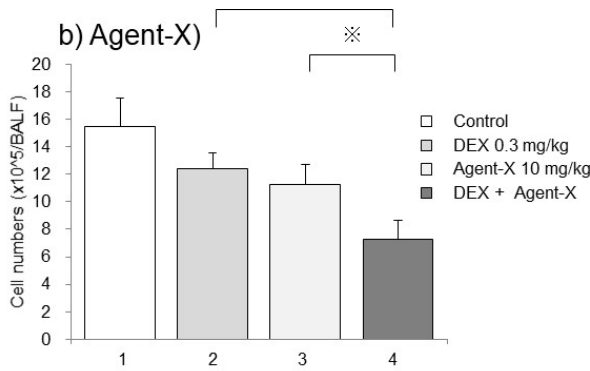


図 キナーゼ阻害剤 Agent-X によるステロイド抵抗性好酸球浸潤の相乗的抑制

結論として、本研究課題において、ステロイド感受性 T 細胞クローンとステロイド抵抗性 T 細胞クローンについて、*in vivo* と *in vitro* 両面から特性解析できた。ステロイド抵抗性を特徴付ける候補分子が複数指摘された。その中には、特異的阻害剤が、*in vitro*, *in vivo* にて、ステロイド抵抗性を解除する効果を有することが示せた分子も見つかっている。ステロイドが主要な喘息の治療薬であり、T 細胞の活性化が喘息反応の機序の一部として示唆される以上、T 細胞のステロイドに対する感受性と抵抗性の研究は重要である。本喘息モデルは、ヒト以外ではじめてステロイド抵抗性喘息病態を解析できる実験系であり、今後種々の治療介入実験を行うことで、既存の治療薬の効果に限界のある重症・難治症例の治療法開発に向けて、病態解析、治療薬効果解析の両面で大いに役立つものと期待される。

#### 考察

*in vitro* でのステロイド感受性解析によりステロイド感受性とステロイド抵抗性に分類された T 細胞クローンが、*in vivo* におけるステロイド感受性解析においても、ステロイド感受性の T 細胞クローンを移入したマウスはステロイド感受性であり、一方でステロイド抵抗性の T 細胞クローンを移入したマウスはステロイドに対して抵抗性を示すことがわかった。すなわち、*in vitro* で解析された T 細胞クローンのステロイド感受性は、*in vivo* における T 細胞クローン移入喘息モデルのステロイド感受性と一対一で対応し得るものであった。

BALF への好酸球浸潤は、ステロイド感受性の T 細胞クローンを移入した場合には DEX により浸潤が抑制されたが、ステロイド抵抗性の T 細胞クローンを移入した場合には抑制されなかった。好酸球は *in vitro* において、DEX を含めたステロイドに対して感受性が高いことは良く知られているが、*in vivo* における DEX の好酸球への効果は、その周辺環境に依存するものであると考えられる。サイトカインや様々なシグナル、接着分子などの影響を受け、そのため BALF への好酸球浸潤は、ステロイド感受性の T 細胞クローンとステロイド抵抗性の T 細胞クローンを移入したマウスで異なったものになったと考えられる。

ステロイド抵抗性の喘息患者から採取された末梢血 T 細胞は、ステロイド感受性が極めて低く、DEX に対する IC<sub>50</sub> は 1000 nM 以上であり、ステロイド感受性の喘息患者の約 100 倍であると見積もられている。我々の T 細胞クローンのステロイド感受性解析では、ステロイド感受性の T 細胞クローンとステロイド抵抗性の T 細胞クローンの DEX に対する IC<sub>50</sub> は、20 倍から 500 倍の差となった。ステロイド感受性が大変低いという点において、ステロイド抵抗性 T 細胞クローンとステロイド抵抗性の喘息患者から採取された末梢血 T 細胞は大変類似しており、我々のステロイド抵抗性 T 細胞クローンはステロイド抵抗性喘息の T 細胞の性質を表していると言える。よって今回の我々の実験は、ステロイド抵抗性 T 細胞クローンの移入によるステロイド抵抗性喘息モデルを構築したものであると考えられる。本モデルを活用することで、ステロイド抵抗性の責任分子がより明らかになり、ステロイドの副作用を回避しうる画期的治療法の開発が可能になる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 . Hasegawa, T., Okazawa, T., Yabusaki, M., Uga, H., Kurata, H., and Mori, A.	4. 巻 74
2. 論文標題 The serum CXCL9 is a potential marker of T1 inflammation in eosinophilic asthma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2515-2518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/all.13924	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 Bacharier, L. B., Mori, A., and Kita, H.	4. 巻 144
2. 論文標題 Advances in asthma, asthma-COPD overlap, and related biologics in 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 906-919
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kaminuma, O., Kitamura, N., Gotoh, M., Shindo, M., Watanabe, N., Nishimura, T., Mori, A., Nemoto, S., Tatsumi, H., Okubo, K., and Hiroi, T	4. 巻 68S2019
2. 論文標題 Thrombospondin 1-mediated suppression of mast cell degranulation is involved in the efficacy of sublingual immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 S9-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.03.007	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 .Saeki, M., Nishimura, T., Kitamura, N., Hiroi, T., Mori, A., and Kaminuma, O.	4. 巻 20
2. 論文標題 Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 2980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20122980	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 Kaminuma, O., Nishimura, T., Saeki, M., Mori, A., and Hiroi, T.	4. 巻 43
2. 論文標題 T Cell-Mediated Nasal Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 36-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kaminuma Osamu, Kitamura Noriko, Nishito Yasumasa, Nemoto Soichi, Tatsumi Hideki, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 200
2. 論文標題 Downregulation of NFAT3 Due to Lack of T-Box Transcription Factor TBX5 Is Crucial for Cytokine Expression in T Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1602113	査読の有無 無
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 Kaminuma Osamu, Kitamura Noriko, Nishito Yasumasa, Nemoto Soichi, Tatsumi Hideki, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 200
2. 論文標題 Downregulation of NFAT3 Due to Lack of T-Box Transcription Factor TBX5 Is Crucial for Cytokine Expression in T Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1602113	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 Kaminuma Osamu, Katoh Shigeki, Miyagi Taeko, Watanabe Nobumasa, Kitamura Noriko, Nishimura Tomoe, Saeki Mayumi, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 23
2. 論文標題 Contribution of neuraminidase 3 to the differentiation of induced regulatory T cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 112 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12553	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 Nishimura Tomoe, Kaminuma Osamu, Saeki Mayumi, Kitamura Noriko, Gotoh Minoru, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 67
2. 論文標題 Effects of anti-allergic drugs on T cell-mediated nasal hyperresponsiveness in a murine model of allergic rhinitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 S25 ~ S31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.05.002	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 Kaminuma Osamu, Kitamura Noriko, Gotoh Minoru, Shindo Mayumi, Watanabe Nobumasa, Saeki Mayumi, Nishimura Tomoe, Mori Akio, Nemoto Soichi, Tatsumi Hideki, Okubo Kimihiro, Hiroi Takachika	4. 巻 71
2. 論文標題 Thrombospondin 1-mediated suppression of mast cell degranulation is involved in the efficacy of sublingual immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 S1-S2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.03.007	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 Kaminuma Osamu, Nishimura Tomoe, Saeki Mayumi, Mori Akio, Hiroi Takachika	4. 巻 43
2. 論文標題 T Cell-Mediated Nasal Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 36 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-01021	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2. 発表標題 Synergistic suppression of T cell-induced eosinophilia by glucocorticoid and CTLA4-Ig
3. 学会等名 American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年



1. 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2. 発表標題	CD28 signal blockade as a treatment for steroid resistant asthma
3. 学会等名	17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年	2019年～2020年

1. 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2. 発表標題	Control of steroid resistance by blocking costimulatory signal
3. 学会等名	WAO International Scientific Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年～2020年

1. 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Shimoda, T., Odashima, H., Motomura, C., Fujisawa, T., Nagao, M., Shoji, S., Oshima, S., et al.
2. 発表標題	Comprehensive analysis of sputum and serum biomarkers in adult asthma
3. 学会等名	Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI) 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kouyama, S., Ohtomo, T., Kaminuma, O., and Mori, A.
2. 発表標題	T cell-induced bronchoconstriction in mice
3. 学会等名	American College of Allergy and Immunology 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1 . 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2 . 発表標題	Mechanisms of nonatopic, T cell-induced bronchoconstriction.
3 . 学会等名	WAO International Scientific Conference 2018 (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1 . 発表者名	Watai, K., Fukutomi, Y., Hayashi, H., Iwata, M., Nagayama, K., Nakamura, Y., Tanaka, J., Hamada, Y., Ryu, K., Tomita, Y., Mitsui, C., Kamide, Y., Sekiya, K., Mori, A., Asano, K., and Taniguchi, M.
2 . 発表標題	New sensitization to <i>Aspergillus fumigatus</i> in adult asthma over a 10-year observation period
3 . 学会等名	European Respiratory Society 2018 International Congress (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1 . 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Tomita, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., T., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2 . 発表標題	Pharmacological characterization of T cell-induced broncho-constriction in vitro and in vivo.
3 . 学会等名	European Respiratory Society 2018 International Congress (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1 . 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Ohtomo, T., Kaminuma, O.
2 . 発表標題	Pharmacological analysis of helper T cell-dependent, steroid-resistant asthma
3 . 学会等名	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2020 (国際学会)
4 . 発表年	2020年

1. 発表者名	Mori, A., Kouyama, S., Yamaguchi, M., Kunitani, C., Ohtomo-Abe, A., Yano, K., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Ryu, K., Nakamura, Y., Hamada, Y., Hayashi, H., Watai, K., Kamide, Y., Sekiya, K., Fukutomi, Y., Taniguchi, Ohtomo, T., and Kaminuma, O.
2. 発表標題	Pharmacological analysis of T cell-dependent steroid-resistant asthma
3. 学会等名	European Respiratory Society 2020 International Congress (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Kaminuma, O., Hayashi, K., Nishimura, T., Saeki, M., Hiroi, T., Iwata, Y., Sugiura, K., Mori, A.
2. 発表標題	The contribution of L-type amino acid transporter 1 in activated Th2 cells for the development of atopic dermatitis
3. 学会等名	JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Kaminuma, O., Gotoh, M., Kitamura, N., Shindo, M., Watanabe, N., Saeki, M., Nishimura, T., Mori, A., Nemoto, S., Tatsumi, H., Okubo, K., Hiroi, T.
2. 発表標題	An inhibitory factor for mast cell degranulation induces by sublingual immunotherapy
3. 学会等名	JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Nakamura, Y., Fukutomi, Y., Kawasaki, Y., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Yano, K., Hamada, Y., Watai, K., Ryu, K., Hayashi, H., Kamide, Y., Mori, A., Taniguchi, M., Sekiya, K.
2. 発表標題	The effectiveness of mepolizumab for peripheral neurological symptoms in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
3. 学会等名	JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Kamide, Y., Ueki, S., Fukuchi, M., Fujita, N., Iwata, M., Nagayama, K., Nakamura, Y., Yano, K., Watai, K., Hamada, Y., Ryu, K., Hayashi, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Mori, A., Taniguchi, M.
2. 発表標題 Elevated serum levels of galectin-10 in active eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
3. 学会等名 JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年 2020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
研究分担者	神山 智 (Kouyama Satoshi)  (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  (82710)	
研究分担者	神沼 修 (Kaminuma Osamu)  (80342921)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授  (15401)	
研究分担者	大友 隆之 (Ohtomo Takayuki)  (90463108)	東京薬科大学・薬学部・助教  (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
---------	---------