

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09624

研究課題名(和文) ストレス喘息の病態発症におけるオピオイド受容体遺伝子多型-内分泌-免疫応答の解析

研究課題名(英文) Analysis of association for single nucleotide polymorphism in OPRM1 with endocrine secretion and immune response in asthma

研究代表者

大野 勲 (Ohno, Isao)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：00250762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)： μ オピオイド受容体(MOR)を介した精神的ストレスは気管支喘息の増悪に関与している。MORの主要な一塩基多型[OPRM1 SNP A118G (rs1799971)]と同様のSNPを有するマウスを用いた解析から本多型は、喘息反応の増強に関与し、肺ならびに気管支リンパ節におけるIL-4産生エフェクターT細胞、IL-4産生エフェクターメモリーT細胞を増加させていることが明らかとなった。加えて、本多型は気管支リンパ節におけるTh2細胞の分化誘導を亢進させている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、 μ オピオイド受容体遺伝子の一塩基多型が、日常生活レベルのストレス下において、喘息免疫応答を亢進させ、喘息症状を悪化させている可能性が明らかとなった。加えて、リンパ組織に発現する μ オピオイド受容体の遺伝子一塩基多型が喘息免疫応答の亢進に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。本研究の成果は本邦における喘息患者個人の遺伝的要因(Genotype)に基づいた客観的かつ効果的なストレス誘発性喘息の予防や治療につながる基盤情報となる。

研究成果の概要(英文)：Although population studies have implicated emotional burden in asthma severity, the underlying genetic risk factors are not completely understood. Using an ovalbumin-induced experimental asthma mouse model harboring the functionally equivalent SNP of OPRM1 A118G SNP (rs1799971), we investigated the mechanism by which this single-nucleotide polymorphism influences the allergic immune response. In comparison with Oprm1 AA mice, GG mice demonstrated aggravated asthma-related features and increased IL-4+CD4+ effector and effector memory T cells in the lungs under stressed conditions of everyday life. Blockade of peripheral μ -opioid receptors reduced the effector CD4+ T cell elevation associated with increased number of eosinophils in the bronchoalveolar lavage fluid of GG mice to the levels in AA mice, suggesting that elevated Th2 cell generation in the bronchial lymph node of GG mice is responsible for enhanced eosinophilic inflammation.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息 μ オピオイド受容体 遺伝子一塩基多型 精神的ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 気管支喘息は、好酸球や肥満細胞などの集積と活性化を特徴とする慢性炎症性気道疾患であり、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13 など) などの炎症分子の遺伝要因と環境要因 (アレルゲン、気道感染など) の複雑な相互作用 (gene-environment interaction) により、発症ならびに増悪する。近年この相互作用が、炎症分子の一塩基多型 (SNP) により変化することが明らかとなりつつある。

(2) 喘息患者は我が国を始め先進国において近年、増加傾向にある。この背景として、環境要因のひとつである精神的ストレスによる喘息の増悪、すなわちストレス誘発性喘息患者の増加が指摘されている。本邦における国民生活基礎調査の結果において、入院患者を除く 12 歳以上の 47% は何らかのストレスや悩みがあると答えていることから、私たちは、自身をとりまく生活環境、社会環境、および経済環境などから日常的に精神的ストレスを受けている。喘息増悪患者に対するインタビュー調査の結果から、本邦の約 10 ~ 15% の患者において、精神的ストレスが喘息増悪の契機となっている可能性が明らかとなり、喘息の重症度に応じてその割合は増加することが報告されている。

(3) 喘息患者で、ストレス負荷時に気道炎症の増悪と脳の活動性亢進が観察されている。精神的ストレスによる前帯状皮質や島におけるシグナル変化が肺機能と負の相関を示す一方で、好酸球集積や TNF- α 産生と正の相関を示す。これらは、精神的ストレスが脳の活性化を伴って喘息の増悪に関与している可能性を強く示唆するものである。しかしながら、ストレス誘発性喘息において、脳へのインプット (ストレス) から気道へのアウトプット (喘息気道応答) へと至る経路は十分解明されていない。

(4) 申請者らはこれまで、慢性のストレスにより喘息気道炎症が悪化するマウスモデルを作成し、ストレスに対する生体反応のトリガーとなるオピオイド/オピオイド受容体系、特に μ オピオイド受容体 (MOR) に着目して研究を行ってきた。この結果、MOR がストレスによる気道局所の抗原特異的 Th2 免疫応答と気道炎症の悪化に関わること、そして中枢神経系 MOR の活性化を介したグルココルチコイドの遊離が悪化の一経路であることを明らかにした。

(5) MOR は 7 回膜貫通型 G 蛋白共役型受容体であり、神経細胞の他に免疫細胞にも発現している。MOR 遺伝子の tag SNP である 118A/G は MOR 細胞外ドメインをコードする Exon 1 に存在し、その G アレルでは受容体とリガンドの親和性が増すことが、受容体発現細胞や患者のオピオイド鎮痛薬感受性などから確認されている。

(6) 申請者らはこれまで、喘息患者の 118A/G genotype と臨床データの相関性を解析した結果から、GG 群でストレスの増加に伴う一秒率の有意な低下を明らかにした。加えて、ストレスに関連した喫煙や肥満状態では、G アレル群で気道過敏性亢進、好酸球増加や一秒率が低下していることを明らかにした。すなわち、ストレスと MOR 遺伝子の相互作用が、喘息病態の悪化を引き起こす可能性が示唆された。しかし、精神的ストレスの受容が肺における喘息免疫反応を悪化させる経路において MOR 遺伝子 118A/G genotype がどのように関与しているのかは明らかとはなっていない。

2. 研究の目的

以上の学術的背景から、本研究では、精神的ストレス曝露に引き続く神経-内分泌-免疫軸が喘息増悪の経路であることを明らかにするとともに、精神的ストレスによる抗原誘発性喘息気道反応の悪化に関与する免疫細胞の MOR 遺伝子 118A/G genotype と中枢神経系の MOR 遺伝子 118A/G genotype の役割について解析する。

3. 研究の方法

(1) ヒト MOR 遺伝子 (*OPRM1*) の 118 AG SNP に相当するマウス MOR 遺伝子 (*Oprm1*) 112 AG SNP を有するマウスを交配し、AA、GG の各 genotype マウスを作成する。卵白アルブミン (OVA) を抗原として感作したマウスに、拘束および強制水泳ストレスを 7 日間連続で負荷した強制的精神的ストレス誘発喘息増悪モデルマウスと、拘束および強制水泳ストレスを負荷せず通常の飼育管理を行った日常生活レベルのストレス誘発喘息増悪モデルマウスの 2 つのモデルマウスを作成する。

(2) (1) において作成した喘息増悪モデルマウスを用いて、喘息反応 (気道過敏性、気管支肺胞洗浄液中好酸球数、血清中 OVA 特異的 IgE 量、気道粘液産生量) を *Oprm1* A112 マウス (AA マウス) と *Oprm1* G112 マウス (GG マウス) において比較し、肺内サイトカイン、ケモカイン産生量を測定する。

(3) 多型間における喘息反応の差異において、中枢神経系に発現する本多型の関与ならびに末梢組織に発現する本多型の関与を明らかにする。

(4) 肺内 Th2 サイトカイン量増加における本多型の関与を明らかにするとともに、Th2 サイトカイン産生細胞数増加、肺内ケモカイン産生量増加、気管支リンパ節からの遊出、気管支リンパ節における Th2 細胞分化の各過程における本多型の関与について解析する。

(5) 気管支リンパ節における IL-4 産生 T 細胞分化誘導における本多型の関与を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ヒト MOR 遺伝子の 118 AG SNP に相当するマウス MOR 遺伝子 112 AG SNP を有するマウスを交配し、AA、GG の各 genotype マウスを作成し、精神的ストレス誘発喘息増悪モデルマウスを作製した。Oprm1 A112 マウス (AA マウス) に強制的精神的ストレスを負荷することにより、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が増加した。一方、Oprm1 G112 マウス (GG マウス) では、精神的ストレスを負荷する前の状態において、AA マウスに強制的な精神的ストレスを負荷したマウスと同程度の好酸球性炎症が観察された。さらに、GG マウスに強制的精神的ストレスを負荷しても、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数のさらなる増加は限定的であった。そこで、拘束および強制水泳ストレスを負荷せず通常の飼育管理のみを行う日常生活レベルのストレスによる喘息増悪モデルマウスを使用し、AA マウスと GG マウスにおける喘息反応を比較検討する実験を行った。

(2) 喘息反応 (気道過敏性、気管支肺胞洗浄液中好酸球数、血清中 OVA 特異的 IgE 量、気道粘液産生量) は、日常生活レベルの精神的ストレスにおける喘息増悪モデルにおいて、AA マウスより GG マウスにおいて亢進していた。気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の増加に關する肺内ケモカイン産生量を比較したところ、肺内 CCL11 ならびに CCL28 産生が GG マウスにおいて増加していた。さらに、GG マウスの肺血管周囲には CCL11 産生細胞の浸潤増加が観察された。肺内白血球の解析では、IL-4 産生エフェクター T 細胞、IL-4 産生エフェクターメモリー T 細胞、IL-4 産生セントラルメモリー T 細胞が AA マウスより GG マウスにおいて増加していた。抗 CD4 抗体の投与により GG マウスにおける好酸球性炎症の増加が消失したことから、IL-4 産生ヘルパー T 細胞が GG における喘息反応の悪化に關与している可能性が示唆された。

(3) GG マウスにおける気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の増加は、ナロキソンメチオダイドの腹腔内投与によって消失した一方で、β-FNA の脳室内投与では消失しなかった。加えて、ナロキソンメチオダイドの腹腔内投与は、GG マウスにおける肺内エフェクター T 細胞数の増加を抑制した。

(4) 肺内 IL-4 産生 T 細胞数の増加に關する肺内ケモカイン (CCL17 および CCL22) 産生量は AA マウスと GG マウスの間に差は認められなかった。一方で、スフィンゴシン 1 リン酸受容体作動薬の投与により、GG マウスにおける気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の増加が消失したことから、リンパ組織における本多型が肺内 Th2 細胞数の増加に關与している可能性が示唆された。気管支リンパ節細胞の解析では、OVA 抗原吸入後に AA マウスと比較して GG マウスにおいて、IL-4 産生エフェクター T 細胞、IL-4 産生エフェクターメモリー T 細胞、セントラルメモリー T 細胞が増加していた。

(5) Th2 細胞分化において、ナイーブ CD4⁺T 細胞を抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体、IL-2 および IL-4 の存在下で刺激し、モルヒネを加えて培養したところ、AA マウスと GG マウスの間で IL-4 産生細胞の割合に差は認められなかった。この結果は、Th2 細胞分化において T 細胞に発現する本多型の関与は限定的であり、本多型が抗原提示細胞を含めた Th2 細胞分化誘導機序に關与している可能性を示唆している。この点については、さらに詳細な解析を行う必要があると考えている。

(6) 以上の研究成果より、OPRM1 118 AG SNP は、日常生活のストレスレベルにおいて、気管支リンパ節における Th2 細胞の分化誘導を亢進させることにより、喘息症状の悪化に關与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kawakami K, Miyasaka T, Ohno I, Ohta N, Masuda-Suzuki C, Tateda Y, Kusano Y, Shoji F, Kitaya S, Nakamura Y, Arikawa T, Kawano T, Takayanagi M, Takahashi T.	4. 巻 Jan 25
2. 論文標題 Altered Immune Regulation of Dendritic Cells and Enhanced Cytokine Production of T Cells in the Pathogenesis of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-11.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000512591	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 Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Miyasaka T, Sato K, Ishii K, Kawakami K, Masuda C, Suzuki S, Kasamatsu J, Yamamoto H, Tanno D, Kanno E, Tanno H, Kawano T, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I	4. 巻 181(9)
2. 論文標題 Novel Toll-Like Receptor 9 Agonist Derived from Cryptococcus neoformans Attenuates Allergic Inflammation Leading to Asthma Onset in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 651-664.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000508535	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 宮坂智充、川上佳織、奥山-土橋 佳織、河野資、高橋知子、大野勲.	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 脳と喘息病態～精神的ストレスの受容と気管支喘息の増悪を繋ぐ脳から肺への情報伝達～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 『呼吸』eレポート	6. 最初と最後の頁 1-9.
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nobuo Ohta, Shigeharu Ueki, Makoto Hirokawa, Sachiko Tomioka-Matsutani, Tasuku Kawano, Tomomitsu Miyasaka, Tomoko Takahashi, Yutaka Nakamura, Isao Ohno and Shigeharu Fujieda.	4. 巻 4
2. 論文標題 Possible clinical implication of eosinophil extracellular traps in eosinophilic otitis media.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otorhinolaryngol Head Neck Surg	6. 最初と最後の頁 1-4.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15761/OHNS.1000212	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 Masuda C, Miyasaka T, Kawakami K, Inokuchi JI, Kawano T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T, Takayanagi M, Ohno I.	4. 巻 48(4)
2. 論文標題 Sex-based differences in CD103+ dendritic cells promote female-predominant Th2 cytokine production during allergic asthma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy.	6. 最初と最後の頁 379-393.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13081.	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 Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, Kubota T, Tomioka-Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, Fujieda S.	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 414-416.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.11.007.	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 Kawano T, Ouchi R, Ishigaki T, Masuda C, Miyasaka T, Ohkawara Y, Ohta N, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I.	4. 巻 177(1)
2. 論文標題 Increased Susceptibility to Allergic Asthma with the Impairment of Respiratory Tolerance Caused by Psychological Stress.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 1-15.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488289.	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 Ohta N, Noguchi N, Takahashi T, Suzuki T, Kakuta R, Suzuki Y, Awataguchi T, Suzuki T, Takahashi Y, Shoji F, Wada K, Kawano T, Ono I, Kusano Y, Miyasaka T, Osafune H, Matsutani S, Yaginuma Y, Ishida Y, Saito Y, Yamazaki M, Ikeda R.	4. 巻 73(2)
2. 論文標題 The expression of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in severe allergic rhinitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otolaryngol Pol.	6. 最初と最後の頁 18-22.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5604/01.3001.0012.6143.	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 Ouchi R, Kawano T, Yoshida H, Ishii M, Miyasaka T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I.	4. 巻 246(3)
2. 論文標題 Maternal Separation as Early-Life Stress Causes Enhanced Allergic Airway Responses by Inhibiting Respiratory Tolerance in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 155-165.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.246.155.	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 宮坂智充, 増田千愛, 川上佳織, 高橋知子, 大野勲.	4. 巻 Vol.38(4) No.512
2. 論文標題 女性における喘息重症化メカニズムの解明に向けた基礎研究: 樹状細胞の性差.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 51(351)-55(355)
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 宮坂智充, 増田千愛, 川上佳織, 高橋知子, 大野勲.	4. 巻 Vol.38(6) No.514
2. 論文標題 成人女性における喘息重症化病態を基礎研究から考える: 性特異的Th2型免疫応答を担うCD103+樹状細胞の役割.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 55(563)-59(567)
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 Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T, Takayanagi M, Ohno I.	4. 巻 67(1)
2. 論文標題 The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 32-42.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.04.013.	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 Ohno I.	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 The Interrelationship Between Asthma And Brain Activities: Psychological Stress-Related Asthma As A New Asthma Phenotype.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arerugi.	6. 最初と最後の頁 153-160.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.66.153.	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 Ohno I.	4. 巻 66S
2. 論文標題 Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 S2-S8.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.06.005.	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 Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, Kubota T, Tomioka-Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, Fujieda S.	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 414-416.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.11.007.	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 -

〔学会発表〕 計29件(うち招待講演 0件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 川上佳織、宮坂智充、中村豊、宮田敏、目時弘仁、曽良一郎、山内広平、河野資、下川宏明、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 気管支喘息の増悪における μ オピオイド受容体遺伝子一塩基多型の関与
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Kaori Kawakami, Tomomitsu Miyasaka, Yutaka Nakamura, Satoshi Miyata, Miki Sato, Ichiro Sora, Hirohito Metoki, Kohei Yamauchi, Julie A. Blendy, Tasuku Kawano, Hiroaki Shimokawa, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno.
2. 発表標題	The single nucleotide polymorphism (SNP) rs1799971 in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) is a novel risk factor for asthma exacerbation.
3. 学会等名	JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	川上佳織, 宮坂智充, 中村豊, 宮田敏, 佐藤美希, 目時弘仁, 曾良一郎, 山内広平, 河野資, 下川宏明, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲.
2. 発表標題	気管支喘息増悪におけるTh2型免疫応答の亢進に關与する μ オピオイド受容体一塩基多型
3. 学会等名	アレルギー・好酸球研究会2020
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	宮坂智充, 川上佳織, 中村豊, 宮田敏, 佐藤美希, 目時弘仁, 曾良一郎, 山内広平, 河野資, 下川宏明, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲
2. 発表標題	気管支喘息の増悪に關与する新たな危険因子: μ オピオイド受容体遺伝子(OPRM1)の1塩基多型 [SNP; A118G (rs1799971)]
3. 学会等名	第54回 東北アレルギー懇話会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Tomomitsu Miyasaka, Chiaki Masuda, Kaori Kawakami, Jin-ichi Inokuchi, Tasuku Kawano, Kaori Dobashi-Okuyama, Motoaki Takayanagi, Tomoko Takahashi, and Isao Ohno.
2. 発表標題	Sex-based difference in CD86 expression on CD103+ dendritic cells promotes female-predominant Th2 cytokine production during allergic asthma
3. 学会等名	17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Kaori Kawakami, Tomomitsu Miyasaka, Chiaki Masuda, Tasuku Kawano, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, and Isao Ohno.
2. 発表標題 Involvement of airway epithelial cells in dendritic cell activation leading to female-predominant Th2 cytokine production in allergic asthma
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木稔伍、平田大実、宮坂智充、佐藤光、笠松純、石井恵子、川上佳織、高橋知子、大野勲、川上和義.
2. 発表標題 真菌オリゴDNAによる気管支喘息の制御とその免疫機序
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮坂智充、川上佳織、増田千愛、河野資、高橋知子、高柳元明、大野勲.
2. 発表標題 女性優位なTh2サイトカイン産生を担う樹状細胞の活性化に関する気道上皮細胞の役割
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上佳織、宮坂智充、中村豊、宮田敏、佐藤美希、目時弘仁、曾良一郎、山内広平、河野資、下川宏明、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 気管支喘息増悪における好酸球数の増加に関する μ オピオイド受容体遺伝子一塩基多型
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井聖人、河野資、滝口迪瑠、高橋稜、木村諒、宮坂智充、松尾平、大野勲、高橋知子.
2. 発表標題 喘息モデルマウスに対する気管支肺胞上皮幹細胞を用いた治療効果についての検討
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田真裕美、宮坂智充、川上佳織、中村豊、宮田敏、佐藤美希、目時弘仁、首良一郎、山内広平、河野資、下川宏明、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 オビオイド受容体遺伝子一塩基多型が喘息病態に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野資、石井聖人、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 好中球・好酸球混合型喘息における精神的ストレスの関与～精神的ストレスによる免疫寛容の抑制とTh17細胞の分化誘導～.
3. 学会等名 第53回東北アレルギー懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木柊伍、平田大実、宮坂智充、佐藤光、笠松純、石井恵子、川上佳織、高橋知子、大野勲、川上和義.
2. 発表標題 真菌より見出したオリゴDNAによるTh2免疫抑制を介した気管支喘息の制御
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上佳織、宮坂智充、中村豊、宮田敏、佐藤美希、目時弘仁、曾良一郎、山内広平、河野資、下川宏明、高柳元明、高橋知子、大野勲。
2. 発表標題 気管支喘息増悪におけるヒトμオピオイド受容体遺伝子一塩基多型の関与
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野資、大内竜介、石井聖人、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野勲。
2. 発表標題 精神的ストレスが免疫寛容に及ぼす影響と喘息発症
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上佳織、宮坂智充、増田千愛、立崎史歩、中村豊、河野資、山内広平、高柳元明、高橋知子、大野勲。
2. 発表標題 喘息気道炎症における樹状細胞の活性化に関与する気道上皮細胞の性差
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上佳織、宮坂智充、中村豊、宮田敏、佐藤美希、目時弘仁、鹿野さくら、曾良一郎、山内広平、河野資、下川宏明、高柳元明、高橋知子、大野勲。
2. 発表標題 気管支喘息の増悪におけるオピオイド受容体遺伝子一塩基多型の関与
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大内竜介、河野資、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制を介した喘息発症モデル
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井聖人、河野資、滝口迪瑠、柏原若奈、平泉花菜、鈴木涼平、佐藤美菜香、宮坂智充、松尾平、高柳元明、大野勲、高橋知子.
2. 発表標題 気管支肺胞上皮幹細胞 (Bronchioalveolar stem cells (BASCs)) の気管支喘息モデルマウスに対する効果の検討
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮坂智充、増田千愛、川上佳織、河野資、井ノ口仁一、高柳元明、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 女性ホルモン依存的IL-5産生の亢進に關与するCD103+樹状細胞の役割
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮坂智充、佐藤美希、中村豊、宮田敏、目時弘仁、川上佳織、河野資、下川宏明、高柳元明、山内広平、高橋知子、大野勲.
2. 発表標題 気管支喘息における臨床病態の増悪に關与する μ オピオイド受容体の一塩基多型
3. 学会等名 平成30年度東北医科薬科大学創薬研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮坂智充, 川上和義, 石井恵子, 奥山香織, 佐藤光, 川上佳織, 増田千愛, 佐藤佑樹, 塩田哲也, 野村俊樹, 渡邊祐里絵, 宮原杏奈, 松本郁美, 菅野恵美, 丹野寛大, 河野資, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲.
2. 発表標題 新規Toll-like receptor 9アゴニストによる喘息気道炎症抑制効果の検討
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野資, 大内竜介, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲.
2. 発表標題 幼少期ストレスによる成人喘息発症モデル-幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制-
3. 学会等名 第57回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野資, 大内竜介, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲.
2. 発表標題 精神的ストレスによる喘息発症モデル-精神的ストレスによる免疫寛容の抑制-
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tasuku Kawano, Ryusuke Ouchi, Tomomitsu Miyasaka, Yuichi Ohkawara Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno.
2. 発表標題 The increased susceptibility to adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance by early life stress.
3. 学会等名 11th International Conference on Allergy, Asthma & Clinical Immunology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tasuku Kawano, Ryusuke Ouchi, Tomomitsu Miyasaka, Yuichi Ohkawara, Motoaki Takayanagi, Tomoko Takahashi, Isao Ohno.
2. 発表標題 Early life stress increased the risk of adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance in a murine model.
3. 学会等名 The 27th Congress of Interasma Japan / North Asia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chiaki Masuda, Tomomitsu Miyasaka, Kaori Dobashi-Okuyama, Tasuku Kawano, Inokuchi Jin-ichi, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno.
2. 発表標題 Involvement of sex-related functions of dendritic cells in female-predominant allergic inflammation in asthma.
3. 学会等名 1th International Conference on Allergy, Asthma & Clinical Immunology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomomitsu Miyasaka, Chiaki Masuda, Kaori Kawakami, Jin-ichi Inokuchi, Tasuku Kawano, Motoaki Takayanagi, Tomoko Takahashi, Isao Ohno.
2. 発表標題 Sex-related differences in allergic asthma: possible involvement of CD103+ dendritic cells in enhanced Th2 cytokine production in females.
3. 学会等名 The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野資, 大内竜介, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲.
2. 発表標題 幼少期ストレスによる成人喘息発症モデル - 幼少期ストレス曝露と免疫寛容 -
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2017
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学医学部医学教育推進センターホームページ
http://www.tohoku-mpu.ac.jp/medicine/education_center/

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	曾良 一郎 (Sora Ichiro) (40322713)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	

	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
連携研究者	宮坂 智充 (Miyasaka Tomomitsu) (50709912)	東北医科薬科大学・薬学部・講師 (31305)	

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		
米国	Univ. of Pennsylvania Medical School		