

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08153

研究課題名(和文)ライノウイルス感染に伴う喘息増悪の病態解明とその制御

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of exacerbation of asthma associated with rhinovirus infection and its control

研究代表者

中込 一之 (Nakagome, Kazuyuki)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60401113

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)：Cadherin-related family member (CDHR) 3の多型は、小児喘息の重篤な増悪と関連し、CDHR3は、ライノウイルス(RV)の中で重篤病態を引き起こすRV-Cの受容体であることが報告された。さらにCDHR3遺伝子変異があると、細胞表面の発現が亢進し、RV-Cの複製能が増強される。CDHR3の遺伝子多型がある小児では、RV-Cに感染し、重度な喘息増悪を引き起こしやすくなると考えられる。本研究ではCDHR3は好酸球及び好中球を直接活性化させることを明らかにした。従ってCDHR3による好酸球及び好中球の活性化が、喘息増悪における気道炎症の増悪に関与する可能性がある

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、RVの中で重篤病態を引き起こすとされる、RV-Cの受容体であるCDHR3が、好酸球及び好中球を直接活性化することが明らかとなった。ウイルス感染では好中球が重要な役割を果たすが、ウイルス感染に伴う喘息増悪では、好中球だけでなく好酸球の気道への集積がみられる。今回の研究でCDHR3が好酸球及び好中球を直接活性化させることを明らかにした。活性化好中球は好酸球の遊走を誘導することも以前に報告しており、CDHR3は様々な機序を介して、ウイルス感染時に気道における好酸球性炎症の誘導に関与する可能性が考えられる。これら好酸球活性化機序の解明は喘息増悪の予防および治療戦略の立脚に重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Polymorphism of cadherin-related family member (CDHR) 3 is associated with severe exacerbation of pediatric asthma, and CDHR3 is reported to be the receptor of rhinovirus (RV) -C which causes severe disease among RV. In addition, mutations in the CDHR3 gene lead to increased cell surface expression and increased the capacity of RV-C replication. Therefore, children with CDHR3 polymorphisms may be more susceptible to RV-C infection and severe asthma exacerbations. This study revealed that CDHR3 directly activates eosinophils and neutrophils. Activation of eosinophils and neutrophils by CDHR3 may therefore be involved in the exacerbation of airway inflammation in asthma exacerbations.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：喘息増悪

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

喘息はコントロール良好な疾患となったが、喘息増悪は今でもしばしば見られ、増悪の予防及び治療法の確立は重要である。ウイルスによる気道感染は、喘息増悪の主な原因であり、特にライノウィルス(rhino virus; RV)は、喘息増悪時の気道で高い確率で検出される。従って、RVを含むウイルス感染の重症化を規定する要因の検討及びそれに関連した治療戦略の立案は、喘息増悪の制御に重要と考えられる。

RV感染の重症化を規定する要因として、宿主に起因する要因 ウィルスに起因する要因 遺伝子に起因する要因が挙げられる。宿主要因としては、重症喘息患者でウィルスに対するインターフェロン(IFN)応答の減弱が指摘されている。重症喘息治療において、IFN- $\beta$ 吸入が実用化されつつあるが、IFN- $\lambda$ は抗炎症作用があり、さらに合理的な可能性がある。ウィルス要因では、RV-A, B, Cの中で、Cが重篤な病態を起こすことが明らかとなった。しかし、RV-Cは気液界面(ALI)システムが開発されるまで、その特徴をin vitroで検討する方法がなかった。遺伝子要因としては、cadherin-related family member (CDHR) 3の多型が、小児喘息の重篤な増悪と関連することが報告されている。CDHR3はcadherin superfamilyに属する膜貫通の糖蛋白で、気道上皮細胞に発現するが、その機能はよくわかっていなかった。その後CDHR3がRVの中で重篤病態を引き起こすとされる、RV-Cの受容体であることが明らかとなり、さらにCDHR3の遺伝子変異がある細胞では、CDHR3の細胞表面の発現が亢進し、RV-Cの複製能が増強されることが明らかとなった。すなわちCDHR3の遺伝子多型がある小児では、重篤な病態を引き起こすRV-Cに感染しやすく、その結果、重度な喘息増悪を引き起こしやすくなる可能性が示唆されている。

### 2. 研究の目的

本研究はRV感染や好酸球性/好中球性炎症の制御に重点をおき、喘息増悪の予防及び治療戦略を立てることを目的とする。RV-Cの受容体であるCDHR3が、ウィルス感染における気道炎症を増幅しうるとの仮説を立て、CDHR3の炎症細胞に対する効果につき検討した。具体的にはCDHR3の好酸球機能に対する影響 CDHR3の好中球に対する影響について検討した

### 3. 研究の方法

#### (1)CDHR3の好酸球機能に対する影響

健常人及びアレルギー患者の末梢血好酸球を使用した。好酸球は、デキストラン、Percoll液、及びimmunomagnetic beadsによるnegative selectionにて分離した。CDHR3をプレートにcoatし、好酸球とincubateした。好酸球接着反応は、残存好酸球ペルオキシダーゼ測定法で測定した。好酸球の活性酸素産生は、チトクロームC還元法により測定した。培養上清におけるeosinophil-derived neurotoxin (EDN)濃度とサイトカイン濃度をELISAで測定し、前者を好酸球脱顆粒の指標とした。CDHR3遺伝子変異の好酸球接着や活性酸素産生に対する影響の解析においては、野生型(C529)、変異型(Y529)のCDHR3をコードするplasmidを、HeLa細胞にtransfectionし、好酸球と共培養し、接着反応と活性酸素産生を上記の方法で検討した。

#### (2)CDHR3の好中球機能に対する影響

健常人の末梢血好中球を使用した。好中球は、デキストラン及びPercoll液で分離した。好中球をCDHR3でcoatしたplateとincubateした。残存ペルオキシダーゼ測定法または細胞数測定キットで接着反応を測定した。また、好中球の活性酸素産生を、チトクローム還元法を用いて測定した。培養上清におけるmyeloperoxidase (MPO)濃度とleukotriene(LT)B4濃度をELISAで測定し、前者を脱顆粒の指標とした。

### 4. 研究成果

#### (1)CDHR3の好酸球機能に対する影響

CDHR3は好酸球の接着を誘導し、IL-5は好酸球のCDHR3への接着を増強した。またアレルギー患者の好酸球のCDHR3への接着は、健常人好酸球のCDHR3への接着と比較し、有意に高値であった。さらにCDHR3は好酸球からの活性酸素産生を誘導し、EDN放出を誘導した。CDHR3の変異遺伝子をHeLa細胞にtransfectionすると、好酸球のHeLa細胞に対する接着及び活性酸素産生は増強した。

#### (2)CDHR3の好中球機能に対する影響

CDHR3は好中球の接着を誘導した。CDHR3は好中球からの活性酸素産生を誘導し、MPO放出を誘導した。さらにCDHR3は好中球からのLTB4産生を誘導した。

#### (3)考察

今回の研究では、RVの中で重篤病態を引き起こすとされる、RV-Cの受容体であるCDHR3が、好酸球及び好中球を直接活性化することが明らかとなった。ウィルス感染では好中球が重要な役割を果たすが、ウィルス感染を伴う喘息増悪では、好中球だけでなく好酸球の気道への集積がみられる。実験的RV感染は、アレルギー性鼻炎患者ではアレルギー投与後に好酸球性気道炎症を誘導するが、健常人では惹起しない。従って喘息患者では、ウィルス感染により、好酸球が喘息気道に集積し、活性化すると考えられる。

好酸球の気道集積には様々な機序が想定されている。例えばCXCL10(IP-10)は、ウィルスによる喘息増悪の病態に関与する。RV感染は、in vitro及びin vivoで気道上皮細胞からCXCL10

を産生する。また血清 CXCL10 濃度は、ウイルス感染に伴う喘息増悪で上昇し、気流制限を含む疾患の重症度と相関する。我々は以前、CXCL10 は、in vitro で好酸球接着、活性酸素産生、脱顆粒、サイトカイン産生を誘導することを報告した。また cysteinyl leukotrienes(cysLTs)は、ウイルス感染に伴う喘息増悪において、気道で発現が亢進する。RS ウイルスは、気道上皮細胞で LTC4 合成酵素発現を誘導する。従って cysLTs はウイルス感染に伴う好酸球性炎症に関与し、leukotriene receptor antagonist (LTRA)はウイルス性喘息治療に有用である可能性が考えられる。LTRA は、in vivo で RSV 細気管支炎の呼吸器症状を抑制し、ウイルスによる喘息増悪の頻度も抑制する。我々は以前 LTRA は、in vitro で、ウイルス感染関連蛋白である CXCL10 及び ICAM-1 で誘導される好酸球活性化を抑制することを報告した。IL-33 などの自然免疫に関連するサイトカインや、ウイルス感染により傷害された細胞から放出される damage-associated molecular pattern(DAMP)も、in vitro では好酸球を活性化させることが報告され、ウイルス感染に伴う喘息増悪の病態に関与する可能性が考えられる。さらに活性化好中球は LTB4 や PAF などの好酸球遊走因子を産生することも知られており、好酸球の気道集積に関与する可能性がある。

Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 は、大部分の RV-A(major)及び全ての RV-B に対する受容体であり、RV 感染は気道上皮細胞における ICAM-1 発現を亢進させる。また ICAM-1 は接着分子でもあり、好酸球の ICAM-1 への接着は好酸球の機能を活性化させる。従って、ICAM-1 を介した気道上皮細胞への好酸球接着は、RV 感染に伴う喘息増悪において、好酸球を活性化させる可能性がある。

CDHR3 は、RV-C に対する最近発見された受容体である。これと関連して、CDHR3 の遺伝子変異(一塩基多型; SNP)は、幼児期喘息における重度な増悪と関連する。さらに CDHR3 の遺伝子変異がある細胞では、CDHR3 の細胞表面の発現が亢進し、RV-C の接着能及び複製能が増強されることが明らかとなった。すなわち CDHR3 の遺伝子変異がある小児では、重篤な病態を引き起こすことが指摘されている RV-C に感染しやすく、その結果、重度な喘息増悪を引き起こしやすくなることが考えられる。遺伝子変異とウイルス感染の関連が、喘息増悪に関与することを証明したモデルは今までに存在せず、喘息増悪における大変重要な pathway と考えられる。

今回我々は CDHR3 が好酸球の接着を亢進させ、活性酸素産生及び EDN 放出を誘導することを明らかにした。CDHR3 の変異遺伝子を HeLa 細胞に transfection すると、好酸球の HeLa 細胞に対する接着及び活性酸素産生は増強することも確認した。さらに CDHR3 は好中球の接着を亢進させ、活性酸素産生、MPO 放出、さらに好酸球遊走因子である LTB4 産生を誘導することを明らかにした。従って CDHR3 による好酸球及び好中球の活性化が、CDHR3 遺伝子変異患者における、喘息増悪における気道炎症の増悪に関与する可能性がある。好酸球及び好中球は喘息増悪の病態で重要な役割を果たすことが知られており、この好酸球及び好中球活性化の誘導は CDHR3 が喘息増悪に関与する別の機序と考えられる。ただし実際の組織での CDHR3 発現濃度等は不明であり、今回の研究の limitation の一つとしてあげられる

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 14件）

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Nakagome K, Nagata M.  | 4. 巻<br>10           |
| 2. 論文標題<br>Allergen Immunotherapy in Asthma  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Pathogens  | 6. 最初と最後の頁<br>1406   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/pathogens10111406  | 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>Uchida T, Nakagome K, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Soma T, Nagata M.   | 4. 巻<br>11           |
| 2. 論文標題<br>Clinical evaluation of rush immunotherapy using house dust mite allergen in Japanese asthmatics.  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pac Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>e32    |
| 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.e32  | 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>Miyauchi S, Nakagome K, Noguchi T, Kobayashi T, Ueda Y, Soma T, Nagata M.  | 4. 巻<br>11           |
| 2. 論文標題<br>Japanese cedar pollen upregulates the effector functions of eosinophils.  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pac Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>e26    |
| 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.e26  | 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>Yamaya M, Deng X, Kikuchi A, Sugawara M, Saito N, Kubo T, Momma H, Kawase T, Nakagome K, Shimotai Y, Nishimura H.                                    | 4. 巻<br>304          |
| 2. 論文標題<br>The proton ATPase inhibitor bafilomycin A1 reduces the release of rhinovirus C and cytokines from primary cultures of human nasal epithelial cells. | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Virus Res  | 6. 最初と最後の頁<br>198548 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.virusres.2021.198548.  | 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>Nakagome K, Shimizu T, Bochkov YA, Noguchi T, Kobayashi T, Soma T, Ueki S, Gern JE, Nagata M. | 4. 巻<br>75              |
| 2. 論文標題<br>Cadherin-related family member 3 upregulates the effector functions of eosinophils.          | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>1805-1809 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/all.14229.  | 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>Nakagome K, Nagata M.   | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>Possible Mechanisms of Eosinophil Accumulation in Eosinophilic Pneumonia | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Biomolecules  | 6. 最初と最後の頁<br>638 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/biom10040638.                                   | 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>Nakagome K, Nagata M  | 4. 巻<br>1           |
| 2. 論文標題<br>Role of allergen immunotherapy in asthma treatment and asthma development. | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Allergies   | 6. 最初と最後の頁<br>33-45 |
| 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>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>Soma T, Uchida Y, Nakagome K, Hoshi R, Nagata M.   | 4. 巻<br>69            |
| 2. 論文標題<br>Eicosanoids seasonally impact pulmonary function in asthmatic patients with Japanese cedar pollinosis | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Allergol Int.  | 6. 最初と最後の頁<br>594-600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.alit.2020.04.014   | 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>Ueda Y, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Soma T, Ohashi-Doi K, Tokuyama K, Nagata M.   | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>Effects of 2-adrenergic agonists on house dust mite-induced adhesion, superoxide anion generation, and degranulation of human eosinophils. | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pac Allergy.   | 6. 最初と最後の頁<br>e15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5415/apallergy.2020.10.e15   | 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>Soma T, Uchida Y, Hoshino Y, Katayama K, Kobayashi T, Nakagome K, Nagata M.            | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>Relationship between airway inflammation and airflow limitation in elderly asthmatics | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pac Allergy.  | 6. 最初と最後の頁<br>e17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5415/apallergy.2020.10.e17.                                       | 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>Nagata M, Nakagome K, Soma T.                   | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>Mechanisms of eosinophilic inflammation.       | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Asia Pac Allergy.                               | 6. 最初と最後の頁<br>e14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5415/apallergy.2020.10.e14 | 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>Nakagome K, Shimizu T, Bochkov YA, Noguchi T, Kobayashi T, Soma T, Ueki S, Gern JE, Nagata M. | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Cadherin-related Family Member 3 Upregulates the Effector Functions of Eosinophils           | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/all.14229.  | 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>該当する    |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Uchida Y, Nakagome K, Tazawa R, Akasaka K, Ito M, Haga Y, Komiyama KI, Soma T, Nakata K, Nagata M. | 4. 巻<br>68S           |
| 2. 論文標題<br>Modified eosinophil adhesion in pulmonary alveolar proteinosis caused by CSF2RA deletion.         | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Allergol Int.  | 6. 最初と最後の頁<br>S14-S16 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.alit.2019.05.015.  | 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>Kobayashi T, Soma T, Nakagome K, Nakamoto H, Nagata M.  | 4. 巻<br>68S           |
| 2. 論文標題<br>Comparison of extra-fine-particle inhalational corticosteroid add-on therapy with dose-escalation of large-particle inhalational corticosteroid therapy in patients with incompletely controlled asthma. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Allergol Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>S17-S19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.alit.2019.05.008.   | 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>Uchida Y, Soma T, Nakagome K, Kobayashi T, Nagata M.  | 4. 巻<br>123         |
| 2. 論文標題<br>Implications of prostaglandin D2 and leukotrienes in exhaled breath condensates of asthma. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Ann Allergy Asthma Immunol.   | 6. 最初と最後の頁<br>81-88 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.anai.2019.04.008.   | 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>Kikkawa S, Kamijo A, Nakagome K, Soma T, Kobayashi T, Uchida Y, Kase Y, Nagata M.                           | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Predictors of adherence to sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis: a prospective analysis. | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Asian Pac J Allergy Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.12932/AP-200219-0499.  | 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>Kikkawa S, Nakagome K, Kobayashi T, Soma T, Kamijo A, Nagata M.                         | 4. 巻<br>11             |
| 2. 論文標題<br>Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis Attenuates Asthma Exacerbation. | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Allergy Asthma Immunol Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>438-440. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.4168/aair.2019.11.3.438.   | 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>Nakagome K, Nagata M.   | 4. 巻<br>9          |
| 2. 論文標題<br>Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Front Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>2220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fimmu.2018.02220                            | 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>Ueda Y, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Soma T, Ohashi-Doi K, Tokuyama K, Nagata M.   | 4. 巻<br>178           |
| 2. 論文標題<br>Dermatophagoides farinae Upregulates the Effector Functions of Eosinophils through M 2-Integrin and Protease-Activated Receptor-2. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Int Arch Allergy Immunol.   | 6. 最初と最後の頁<br>295-306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1159/000495008   | 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>Nakagome K, Nakamura Y, Kobayashi T, Ohta S, Ono J, Kobayashi K, Ikebuchi K, Noguchi T, Soma T, Yamauchi K, Izuhara K, Nagata M. | 4. 巻<br>178           |
| 2. 論文標題<br>Elevated Periostin Concentrations in the Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Eosinophilic Pneumonia.                  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Int Arch Allergy Immunol.  | 6. 最初と最後の頁<br>264-271 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1159/000494623  | 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>Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Ueda Y, Soma T, Nakamoto H, Nagata M  | 4. 巻<br>67S           |
| 2. 論文標題<br>Effects of 2-adrenergic agonists on periostin-induced adhesion, superoxide anion generation, and degranulation of human eosinophils. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Allergol Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>S48-S50 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.alit.2018.04.007.   | 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>Soma T, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Nakagome K, Nagata M.                        | 4. 巻<br>67S          |
| 2. 論文標題<br>Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. | 5. 発行年<br>2018年      |
| 3. 雑誌名<br>Allergol Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>S3-S11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.alit.2018.04.003.   | 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>-            |

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 6件)

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、永田 真              |
| 2. 発表標題<br>ウイルス感染と気管支喘息            |
| 3. 学会等名<br>第61回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                    |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、永田 真             |
| 2. 発表標題<br>好酸球                    |
| 3. 学会等名<br>第2回日本喘息学会総会学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                   |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、杣 知行、永田 真          |
| 2. 発表標題<br>感染関連分子による炎症細胞反応の修飾.      |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会.(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、杣 知行、永田 真.         |
| 2. 発表標題<br>気管支喘息の免疫療法               |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会.(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之               |
| 2. 発表標題<br>免疫療法・喘息             |
| 3. 学会等名<br>第7回総合アレルギー講習会(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>清水 寿顕、中込 一之、植田 穰、小林 威仁、杣 知行、原田 広顕、藤尾 圭志、永田 真          |
| 2. 発表標題<br>Cadherin related family member 3は好中球のエフェクター機能を活性化させる. |
| 3. 学会等名<br>第61回日本呼吸器学会学術講演会                                      |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>清水 寿顕, 中込 一之, 植田 穰, 小林 威仁, 杣 知行, 原田 広顕, 藤尾 圭志, 永田 真 |
| 2. 発表標題<br>Cadherin related family member 3の好中球への作用            |
| 3. 学会等名<br>第70回日本アレルギー学会学術大会.                                  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 永田 真.             |
| 2. 発表標題<br>好酸球性疾患の病態を考える            |
| 3. 学会等名<br>第3回日本アレルギー学会関東地方会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                     |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之                     |
| 2. 発表標題<br>重症喘息におけるType2炎症           |
| 3. 学会等名<br>第14回相模原臨床アレルギーセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 永田 真.   |
| 2. 発表標題<br>アレルギー免疫療法の進歩.  |
| 3. 学会等名<br>JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Toshiaki Shimizu, Yury A. Bochkov, Toru Noguchi, Takehito Kobayashi, Tomoyuki Soma, James E. Gern, and Makoto Nagata.      |
| 2. 発表標題<br>Transfection with Cadherin-related Family Member 3 Variant Increases Eosinophil Adhesion to Transfected Cells and Superoxide Anion Generation |
| 3. 学会等名<br>2020 AAAA1 Annual Meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 関谷 龍, 杣 知行, 永田 真.              |
| 2. 発表標題<br>アレルギー皮下注射免疫療法の末梢血単核球サイトカイン産生能におよぼす効果. |
| 3. 学会等名<br>第117回日本内科学会総会・講演会                     |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 野口 哲, 小林 威仁, 杣 知行, 永田 真.                      |
| 2. 発表標題<br>好酸球エフェクター機能におよぼすcadherin-related family member 3の作用. |
| 3. 学会等名<br>第117回日本内科学会総会・講演会                                    |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Toshiaki Shimizu, Yury A. Bochkov, Toru Noguchi, Takehito Kobayashi, Tomoyuki Soma, James E. Gern, and Makoto Nagata. |
| 2. 発表標題<br>Effect of cadherin-related family member 3 on the effector functions of eosinophils.   |
| 3. 学会等名<br>JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、清水 寿顕、野口 哲、小林 威仁、杣 知行、永田 真.                     |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3 は、好酸球のエフェクター機能を活性化する |
| 3. 学会等名<br>アレルギー・好酸球研究会2020                                      |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Toshiaki Shimizu, Yury A. Bochkov, Toru Noguchi, Takehito Kobayashi, Tomoyuki Soma, James E. Gern, and Makoto Nagata           |
| 2. 発表標題<br>Transfection with cadherin-related family member 3 variant increases adhesion to transfected cells and superoxide anion generation of eosinophils |
| 3. 学会等名<br>XXIX World Congress of Asthma. (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、杣 知行、永田 真          |
| 2. 発表標題<br>喘息治療でのアレルギー免疫療法の効果と実際    |
| 3. 学会等名<br>第1回日本アレルギー学会関東地方会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年               |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之、永田 真               |
| 2. 発表標題<br>重症喘息におけるIgEの役割           |
| 3. 学会等名<br>第2回日本アレルギー学会関東地方会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年               |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 永田 真          |
| 2. 発表標題<br>喘息                   |
| 3. 学会等名<br>第6回総合アレルギー講習会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年 ~ 2020年         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 清水 寿頭, 野口 哲, 小林 威仁, 杣 知行, 永田 真                                     |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3の変異遺伝子のtransfectionは,好酸球接着能及び活性酸素産生を増強させる |
| 3. 学会等名<br>第59回日本呼吸器学会学術講演会 ミニシンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2019年 ~ 2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 中村 豊, 小林 威仁, 太田 昭一郎, 小野 純也, 野口 哲, 杣 知行, 山内 広平, 出原 賢治, 永田 真 |
| 2. 発表標題<br>好酸球性炎症の疾患局所におけるペリオスチンの発現と意義について                                   |
| 3. 学会等名<br>第116回日本内科学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年 ~ 2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Toshiaki Shimizu, Yury A. Bochkov, Toru Noguchi, Takehito Kobayashi, Tomoyuki Soma, James E. Gern, and Makoto Nagata |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3 upregulates the effector functions of eosinophils.   |
| 3. 学会等名<br>EAACI 2019 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年 ~ 2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 清水 寿顕, 野口 哲, 小林 威仁, 杣 知行, 永田 真.                     |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3変異遺伝子の好酸球接着能及び活性酸素産生に対する影響 |
| 3. 学会等名<br>第68回日本アレルギー学会学術大会.   |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Toshiaki Shimizu, Toru Noguchi, Takehito Kobayashi, Tomoyuki Soma, and Makoto Nagata. |
| 2. 発表標題<br>Effect of cadherin-related family member 3 on eosinophil adhesion  |
| 3. 学会等名<br>XXIIIV World Congress of Asthma (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Yury A. Bochkov, Tomoyuki Soma, James E. Gern and Makoto Nagata.  |
| 2. 発表標題<br>Transfection with cadherin-related family member 3 variant increases eosinophil adhesion to transfected cells and superoxide anion generation. |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会ワークショップ  |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之                            |
| 2. 発表標題<br>重症喘息治療とIgE                       |
| 3. 学会等名<br>第58回日本呼吸器学会学術講演会ランチオンセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 杣 知行, 中村 晃一郎, 上條 篤, 加瀬 康弘, 徳山 研一, 松下 祥, 永田 真. |
| 2. 発表標題<br>埼玉医科大学アレルギーセンターにおける“チーム・アップ”.                        |
| 3. 学会等名<br>第67回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム(招待講演)                        |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 野口 哲, 小林 威仁, 杣 知行, 永田 真.                       |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3は、好酸球のエフェクター機能を活性化する. |
| 3. 学会等名<br>第58回日本呼吸器学会学術講演会学術部会賞選考講演会.(招待講演)                     |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中込 一之, 野口 哲, 小林 威仁, 杣 知行, 永田 真.  |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3は、 M 2 integrinを介して、好酸球のエフェクター機能を活性化する |
| 3. 学会等名<br>第67回日本アレルギー学会学術大会ミニシンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Yury A. Bochkov, Tomoyuki Soma, James E. Gern and Makoto Nagata. |
| 2. 発表標題<br>Cadherin-related family member 3 upregulates the effector functions of eosinophil.  |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会学術集会ワークショップ.  |
| 4. 発表年<br>2018年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuyuki Nakagome, Yutaka Nakamura, Takehito Kobayashi, Shoichiro Ohta, Junya Ono, Kiyoko Kobayashi, Kenji Ikebuchi, Toru Noguchi, Tomoyuki Soma, Kohei Yamauchi, Kenji Izuhara, Makoto Nagata. |
| 2. 発表標題<br>Elevated periostin concentrations in the bronchoalveolar lavage fluid of eosinophilic pneumonia.  |
| 3. 学会等名<br>ATS Conference 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|