

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年06月11日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591097

研究課題名（和文） 喫煙喘息におけるステロイド抵抗性の病態解明

研究課題名（英文） Steroid-resistant mechanism in smoking asthma

研究代表者

松永 和人（Matsunaga Kazuto）

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20347602

研究成果の概要（和文）：喫煙は喘息の難治化因子として重要である。喫煙による酸化・窒素化ストレスが気道リモデリングの原因の一つと推定されている。本研究では、喫煙がステロイド療法を行っていても遷延する下気道炎症の危険因子となることを明らかにした。さらに、活性窒素種であるパーオキシナイトライトは気道リモデリングに関与するマトリックスメタロプロテアーゼの産生を亢進し、テオフィリンは線維芽細胞の NF- κ B や HDAC を抑制する経路を介して組織リモデリングの進展を減弱させる効果があることを示した。

研究成果の概要（英文）：Smoking habit is an important contributor to difficult asthma. Oxidative/nitrative stress induced by smoking is assumed to be a cause of the airway remodeling. This research has demonstrated that the smoking history is an independent risk factor for persistent bronchial inflammation in steroid-treated asthma. Furthermore, our study suggested that peroxy nitrite can influence tissue remodeling by promoting matrix metalloproteinases release, while theophylline suppresses peroxy nitrite-induced tissue remodeling via pathways involving NF- κ B and/or HDAC in the fibroblasts.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：気管支喘息、喫煙、気道炎症、閉塞性障害、気道過敏性、酸化ストレス、窒素化ストレス、ステロイド

1. 研究開始当初の背景

タバコ由来の大気汚染物質は喘息の難治化因子として重要であり、喫煙はステロイド薬の治療効果を減弱する。喫煙による酸化・窒素化ストレスは喘息の難治化に関与す

ると考えられており、COPD ではテオフィリンにより窒素化ストレスが改善するが喘息気道での検討は未だない。

2. 研究の目的

本研究は、喫煙喘息と非喫煙喘息における

気道炎症や窒素化ストレスの差異について肺機能を含めた臨床的な比較検討を行ない、喫煙喘息患者の気道における病態生理学的な特性を解明することを目的とする。

さらに、基礎的には、喘息の気道リモデリングと関連する肺線維芽細胞を活性窒素種で刺激し、プロテアーゼ産生に及ぼす影響とその産生経路について評価した。さらにテオフィリンが窒素化ストレスの影響を抑制できるかについても検討をおこなった。

3. 研究の方法

(1) 臨床的検討

喘息では炎症性サイトカインによりNO合成酵素(NOS)が誘導され、呼気NO濃度(FE_{NO})が高値となる。 FE_{NO} は喀痰好酸球数や気道過敏性と相関することから喘息の気道炎症マーカーとして有用である。さらに喘息患者の閉塞性障害の程度は、 FE_{NO} や喀痰中の3-ニトロタイロシン陽性細胞数と有意に相関するため、これらのバイオマーカーは気道における窒素化ストレスの指標としても有用である。

FE_{NO} 測定は2005年に測定条件が標準化されたが、喘息治療における管理目標は明確ではない。気道における窒素化ストレスの指標として FE_{NO} を用いるにあたり、まず日本人の FE_{NO} 正常値を算出した。さらに FE_{NO} 測定は喘息の補助診断に有用であるが、そのカットオフ値は明らかではない。そこで健常者と喘息患者の弁別におけるカットオフ値を算出し、喫煙や鼻炎の合併など背景因子の影響について検討を加えた。また、ステロイド治療を行いながら症状評価では安定しているにも関わらず FE_{NO} が高値で遷延する喘息症例が存在する。我々は、このように気道炎症が遷延する喘息患者における独立した規定因子を多変量解析により同定した。

(2) 基礎的検討

テオフィリンは難治性喘息やCOPDの気道において、マクロファージや好中球から産生される炎症関連物質を抑制することが知られている。喫煙や気道炎症に伴う酸化・窒素化ストレスにより気道において増加する活性窒素種(reactive nitrogen species)は気道障害を増強することが知られているが詳細な機序は明らかでなく、テオフィリンの抑制効果も不明である。我々は、線維芽細胞をperoxynitriteにより刺激し、気道リモデリングへの関連が報告されているmatrix metalloproteinase (MMP) 2およびMMP9の産生に与える影響について検討した。さらに、テオフィリンが線維芽細胞からのMMP産生を抑制し得るかについて、その経路も含めた詳細な検討をおこなった。

4. 研究成果

(1) 呼気NO濃度の正常値

日本人の成人健常者240名を対象にした検討で、 FE_{NO} の正常値は15ppb、正常上限値は37ppbと算出された。非喫煙者と既喫煙者における正常値の差は認められなかった。成果は学会誌に報告した(Allergol Int 2010)。

(2) 喘息補助診断における呼気NO濃度のカットオフ値

呼気一酸化窒素濃度(FE_{NO})は喘息の補助診断に有用とされているが、さまざまな宿主因子が測定値に影響を及ぼすことが、臨床応用の障害になると考えられていた。我々は、喫煙や鼻炎合併の影響を加味した喘息診断における FE_{NO} カットオフ値とその感度、特異度を算出し、これらの宿主因子が影響しても FE_{NO} が喘息補助診断の新たな検査法として有用であることを報告した(Allergol Int 2011)。

(3) 喘息において遷延する呼気NO濃度の上昇と関連する規定因子

吸入ステロイド薬を含む喘息の長期管理を受けている250例を対象に、呼気NO濃度と喘息コントロール、呼吸機能との関連を検討した。喘息コントロールテスト、FEV1、PEF変動率のいずれかの指標が、管理目標よりも悪化している症例を抽出するのに最も適した呼気NO濃度は40ppbであった。

3か月の観察期間において呼気NO濃度が40ppb以上の高い水準で遷延している症例の独立した規定因子として、喫煙歴、末梢血好酸球増多、好酸球性副鼻腔炎を同定し、治療抵抗性の気道炎症に対する介入方法の展望を示した(Clin Exp Allergy 2012)。

(4) 窒素化ストレスによるMMP産生とテオフィリンによるその抑制機序の検討

我々は、peroxynitriteが線維芽細胞からのMMP2およびMMP9の産生を促進し、気道のリモデリング進展に寄与し得ること、さらにテオフィリンがNF- κ BとHDACの経路を介してMMP-2および9の産生を抑制すること、を見出した(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012)。この結果は、窒素化ストレスによる喘息気道の障害の機序を一部解明するとともに、治療における展望を示した。

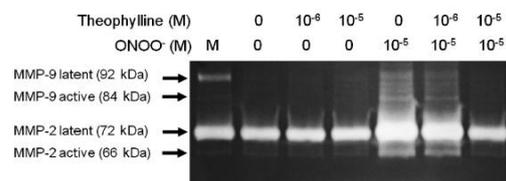


図. 活性窒素種(ONOO⁻)によるMMP-2, 9の産生促進はテオフィリンにより濃度依存性に抑制された (Zymography)

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 28 件)

1. Koarai A, Yanagisawa S, Sugiura H, Ichikawa T, Kikuchi T, Furukawa K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: 25-hydroxycholesterol enhances cytokine release and toll-like receptor 3 response in airway epithelial cells. *Respir Res* 13: 63, 2012 査読有
2. Koarai A, Yanagisawa S, Sugiura H, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: Cigarette smoke augments the expression and responses of toll-like receptor 3 in human macrophages. *Respirology* 17: 1018-1025, 2012 査読有
3. Matsunaga K, Akamatsu K, Hirano T, Ichinose M: Response to treatment in individuals with late-onset asthma. *J Am Geriatric Soc* 60: 1587-1588, 2012 査読有
4. Matsunaga K, Yanagisawa S, Hirano T, Ichikawa T, Koarai A, Akamatsu K, Sugiura H, Minakata Y, Matsunaga K, Kawayama T, Ichinose M: Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics. *Clin Exp Allergy* 42(5): 775-781, 2012 査読有
5. Sugiura H, Koarai A, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Yanagisawa S, Furusawa M, Uno Y, Yamasaki M, Satomi Y, Ichinose M: Increased 25-hydroxycholesterol concentrations in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 17: 533-540, 2012 査読有
6. Sugiura H, Kawabata H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Kikuchi T, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Hirano T, Akamatsu K, Furukawa K, Ichinose M: Inhibitory effects of theophylline on the peroxynitrite-augmented release of matrix metalloproteinases by lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(8): L764-L774, 2012 査読有
7. Kikuchi T, Sugiura H, Koarai A, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Hirano T, Akamatsu K, Yanagisawa S, Furukawa K, Kawabata H, Ichinose M: Increase of 27-hydroxycholesterol in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease: possible role of 27-hydroxycholesterol in tissue fibrosis. *Chest* 142(2): 329-337, 2012 査読有
8. Kanda M, Minakata Y, Matsunaga K, Sugiura H, Hirano T, Koarai A, Akamatsu K, Ichikawa T and Ichinose M: Validation of the Triaxial Accelerometer for the Evaluation of Physical Activity in Japanese Patients with COPD. *Intern Med* 51: 369-375, 2012 査読有
9. Sugino A, Minakata Y, Kanda M, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: Validation of a Compact Motion Sensor for the Measurement of Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 83: 300-307, 2012 査読有
10. 松永和人: 免疫・アレルギー—高齢者喘息と耳鼻咽喉科—. *JOHNS* 28: 1429-1433, 2012 査読無
11. 松永和人, 一ノ瀬正和: 呼吸器疾患と脳神経障害. *日本内科学会雑誌* 101: 2219-2225, 2012 査読有
12. 松永和人: 典型的疾患から学ぶ呼吸機能 ⑤気管支喘息. *呼吸* 31(6): 532-537, 2012 査読無
13. 松永和人, 一ノ瀬正和: 気道炎症モニタリングの現状と展望. *最新医学* 67: 1236-1242, 2012 査読無
14. 松永和人: 呼気凝縮液と気道炎症. *臨床免疫・アレルギー科* 57(3): 288-293, 2012 査読無
15. 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息長期管理のための炎症モニタリング. *臨床と研究* 89(3): 63-68, 2012 査読無
16. 松永和人: 成人喘息: 呼気ガス・呼気凝縮液による気道炎症評価. *アレルギー* 61(1): 1-9, 2012 査読有
17. Akamatsu K, Matsunaga K, Sugiura H, Koarai A, Hirano T, Minakata Y and Ichinose M: Improvement of airflow limitation by fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary disease: what is the specific marker? *Front Pharmacol* 2:36, 2011 査読有
18. Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M: Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergol Int* 60: 331-337, 2011 査読有
19. Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K,

- Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Yanagisawa S, Minakata Y, Akamatsu K, Kanda M, Nishigai M and Ichinose M: Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. *Respir Res* 12: 81, 2011 査読有
20. 松永和人, 一ノ瀬正和: 呼気 NO 濃度測定: 喘息補助診断の新しいツール. *アレルギーの臨床* 31(4): 342-346, 2011 査読無
 21. 松永和人, 一ノ瀬正和: 成人喘息の早期診断における課題と展望. *アレルギーの臨床* 31(11): 27-31, 2011 査読無
 22. Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, Tsuburai T, Nagase H, Aizawa H, Akiyama K, Ohta K and Ichinose M: Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. *Allergol Int* 59: 363-367, 2010 査読有
 23. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: High COPD prevalence in the patients with liver diseases. *Intern Med* 49: 2687-2691, 2010 査読有
 24. Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M: Oxidative Stress Enhances Toll-like Receptor 3 Response to Double-stranded RNA in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 42: 651-660, 2010 査読有
 25. 松永和人: 喘息発作の治療 高齢者喘息への対応. *Mebio* 27: 64-71, 2010 査読無
 26. 松永和人: 呼気分析による気道炎症評価. *日本臨床生理学会雑誌* 40: 15-20, 2010 査読有
 27. 松永和人, 一ノ瀬正和: One airway, one disease の治療戦略 -ロイコトリエン受容体拮抗薬-. *喘息* 23: 44-49, 2010 査読無
 28. 松永和人, 一ノ瀬正和: 抗コリン薬の位置付け. *アレルギーの臨床* 29(14): 45-50, 2010 査読無
- [学会発表] (計 37 件)
1. 松永和人, 早田敦志, 南方良章, 一ノ瀬正和: 鼻炎合併喘息: 鼻炎の状態からみた喘息に対する影響. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012.12.01
 2. 松永和人, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 高齢発症喘息における HFA-fluticasone/salmeterol 配合剤の治療反応性. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (ミニシンポジウム), 大阪, 2012.11.30
 3. 松永和人, 川端宏樹, 一ノ瀬正和: Budesonide および Budesonide/Formoterol による喘息指標の経時的な改善過程. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012.11.30
 4. 松永和人, 赤松啓一郎, 宮武明彦, 藤田きみ多, 一ノ瀬正和: 重症喘息における閉塞性換気障害の経年的進行パターン. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012.11.29
 5. K. Matsunaga, A. Hayata, T. Hirano, M. Ichinose. Simultaneous analysis of clinical markers for predicting increased lung function fluctability in stable asthma. 2012 ERS Annual Congress, 2012.09.03, Vienna, Austria
 6. K. Matsunaga, K. Akamatsu, M. Ichinose. LATE-BREAKING ABSTRACT: Developing obstructive change over time is dominant in small airways in severe asthma. 2012 ERS Annual Congress, 2012.09.02, Vienna, Austria
 7. K. Matsunaga, S. Yanagisawa, T. Hirano, H. Sugiura, Y. Minakata, M. Ichinose. Associated demographics of persistent exhaled nitric oxide elevation in treated asthmatics. The 22nd Congress of Interasma Japan/North Asia, 2012.07.06, Fukuoka, Japan
 8. 松永和人: 気管支喘息における気道炎症評価の進歩. 第79回日本呼吸器学会近畿地方会 (教育講演), 京都市, 2012.06.30
 9. Y. Minakata, A. Sugino, Y. Honda, T. Ichikawa, K. Akamatsu, A. Koarai, T. Hirano, M. Nakanishi, H. Sugiura, K. Matsunaga, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Evaluation Of Intensity-Based Physical Activity In Patients With COPD. 2012 ATS International Conference, 2012.05.23, San Francisco, California, USA
 10. T. Hirano, K. Matsunaga, H. Sugiura, Y. Minakata, A. Koarai, K. Akamatsu, T. Ichikawa, K. Furukawa, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Persistent Exhaled Nitric Oxide Elevation And Augmentation Of Inhaled Corticosteroid Therapy In Asthma. 2012 ATS International Conference,

- 2012.05.23, San Francisco, California, USA
11. A. Koarai, S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Ichikawa, T. Kikuchi, K. Furukawa, K. Akamatsu, T. Hirano, M. Nakanishi, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose. Thematic Poster Session: 25-Hydroxycholesterol Enhances Interferon Release After Toll-Like Receptor 3 Stimulation In Human Airway Epithelial Cells. 2012 ATS International Conference, 2012.05.22, San Francisco, California, USA
 12. K. Matsunaga, S. Yanagisawa, T. Hirano, K. Akamatsu, A. Koarai, H. Sugiura, Y. Minakata, M. Ichinose. Independent Predictors Of Persistent Exhaled Nitric Oxide Elevation In Treated Asthmatics. 2012 ATS International Conference, 2012.05.22, San Francisco, California, USA
 13. 松永和人: 安定期喘息において遷延する呼気 NO 濃度上昇と関連する背景因子. 第 24 回日本アレルギー学会 (ミニシンポジウム), 大阪, 2012.05.12
 14. K. Matsunaga, T. Hirano, M. Ichinose. Independent Predictors of Persistent Exhaled Nitric Oxide Elevation in Treated Asthmatics. The 52nd Annals of The Japanese Respiratory Society (English symposium), 2012.04.20, Kobe, Japan
 15. 松永和人: 高齢者喘息と COPD : オーバーラップ症候群. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (教育セミナー), 東京, 2011.11.11
 16. 松永和人, 早田敦司, 平野綱彦, 一ノ瀬正和: 安定期喘息における PEF 変動率増大を予測する段階的アプローチの提唱. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.11
 17. 松永和人: 呼気 NO 濃度測定 of 喘息補助診断における有用性と留意点. 第 48 回日本小児アレルギー学会・第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会 (シンポジウム), 福岡, 2011.10.28
 18. H. Sugiura, A. Koarai, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu, S. Yanagisawa, M. Furusawa, Y. Uno, M. Yamasaki, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Increase of 25-hydroxycholesterol in the lungs of chronic obstructive pulmonary disease. 2011 ERS Annual Congress, 2011.09.27, Amsterdam, Netherlands
 19. Y. Minakata, A. Sugino, M. Nishigai, M. Kanda, K. Akamatsu, A. Koarai, T. Hirano, H. Sugiura, K. Matsunaga, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Validation of a compact accelerometer for the measurement of physical activity in patients with COPD. 2011 ERS Annual Congress, 2011.09.26, Amsterdam, Netherlands
 20. K. Furukawa, H. Sugiura, K. Matsunaga, T. Ichikawa, A. Koarai, T. Hirano, M. Kanda, K. Akamatsu, Y. Minakata, M. Nishigai, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. 2011 ERS Annual Congress, 2011.09.25, Amsterdam, Netherlands
 21. A. Koarai, S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Ichikawa, K. Akamatsu, T. Hirano, M. Nakanishi, K. Matsunaga, Y. Minakata, and M. Ichinose. Oral Presentation Session: Cigarette smoking augments toll-like receptor 3 expression and responses in macrophages. ERS Annual Congress, 2011.09.25, Amsterdam, Netherlands
 22. K. Matsunaga. Optimization of diagnosis and long-term management in elderly asthmatics. The 21st Congress of Interasma Japan/North Asia, 2011.07.01, Gifu, Japan
 23. A. Koarai, S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Ichikawa, H. Kawabata, T. Kikuchi, M. Kanda, K. Furukawa, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata and M. Ichinose. Thematic Poster Session: 25-hydroxycholesterol enhances cytokines release and toll-like receptor 3 responses in human airway epithelial cells. 2011 ATS International Conference, 2011.05.17, Denver, USA
 24. K. Matsunaga, T. Hirano, A. Koarai, K. Akamatsu, H. Sugiura, Y. Minakata and M. Ichinose. Differences In Cutoff Values Of Exhaled Nitric Oxide For Asthma Diagnosis According To Rhinitis And Smoking Status. 2011 ATS International Conference, 2011.05.17, Denver, USA
 25. T. Kikuchi, H. Sugiura, A. Koarai, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, M. Nakanishi, T. Hirano, K. Akamatsu, S. Yanagisawa, K. Furukawa, M. Kanda, H. Kawabata, M. Ichinose. Thematic poster session: Increased 27-hydroxycholesterol Production In

- The Airways Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011 ATS International Conference, 2011.05.16, Denver, USA
26. H. Sugiura, A. Koarai, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu, S. Yanagisawa, M. Furusawa, Y. Uno, M. Yamasaki, Y. Satomi, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Increase of 25-hydroxycholesterol in the lungs of chronic obstructive pulmonary disease. 2011 ATS International Conference, 2011.05.16, Denver, USA
 27. T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, H. Sugiura, M. Nakanishi, A. Koarai, K. Akamatsu, T. Ichikawa, S. Yanagisawa, M. Furusawa, M. Kanda, T. Kikuchi, H. Kawabata, M. Ichinose. Relationship Between Inflammatory Markers In Exhaled Air And Small Airway Function In Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD). 2011 ATS International Conference, 2011.05.15, Denver, USA
 28. 松永和人, 平野綱彦, 川端宏樹, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 中西正典, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喘息診断に用いる呼気 NO 濃度カットオフ値の提唱. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010.11.26
 29. 松永和人: 呼気凝縮液と気道炎症. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (シンポジウム), 千葉, 2011.05.14
 30. A. Koarai, S. Yanagisawa, H. Sugiura, T. Ichikawa, M. Kanda, K. Furukawa, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose. Thematic Poster Session: Expression of toll-like receptor 3 in alveolar macrophages from patients with COPD. 2010 ERS Annual Congress 2010.09.18-22, Barcelona, Spain
 31. A. Koarai, H. Sugiura, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu and M. Ichinose. Oxidative stress enhances TLR3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells. Tokyo Asia COPD symposium 2010 Tokyo, 2010.07.31, Tokyo
 32. T. Ichikawa, H. Sugiura, A. Koarai, S. Yanagisawa, M. Kanda, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose. Peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling through NF- κ B activation. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.18, Kyoto
 33. A. Koarai, H. Sugiura, S. Yanagisawa, T. Ichikawa, Y. Minakata, K. Matsunaga, T. Hirano, K. Akamatsu and M. Ichinose. Oxidative stress enhances TLR3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.16, Kyoto
 34. S. Yanagisawa, A. Koarai, H. Sugiura, T. Ichikawa, M. Kanda, K. Akamatsu, T. Hirano, K. Matsunaga, Y. Minakata, M. Ichinose: Oxydative Stress Augments Toll-Like Receptor 8 Mediated Neutrophilic Responses. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2010.06.16, Kyoto
 35. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喫煙喘息における呼気 NO 濃度. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2010.05.08
 36. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喘息診断における呼気 NO 濃度のカットオフ値. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2010.05.08
 37. 松永和人, 神田匡兄, 柳澤 悟, 市川朋宏, 小荒井晃, 赤松啓一郎, 平野綱彦, 杉浦久敏, 南方良章, 一ノ瀬正和: 喫煙喘息における呼気 NO 濃度. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010.04.23
- [図書] (計 4 件)
1. 松永和人, 一ノ瀬正和: 気管支喘息 (成人喘息とは). 一般社団法人 日本アレルギー学会 編集, 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック. 診断と治療社, p47-p52, 2012
 2. 松永和人, 一ノ瀬正和: 検査・鑑別・重症度 (判定). 一般社団法人 日本アレルギー学会 編集, 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック. 診断と治療社, p53-59, 2012
 3. 松永和人, 一ノ瀬正和: 難治性喘息. ア

アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン. 総合医学社, p6-p9, 2012

4. 松永和人, 一ノ瀬正和: 気管支喘息. 新呼吸療法テキスト アトムス, p252-256, 2012 松永和人, 一ノ瀬正和: 喘息治療管理のモニタリング法の今後の見通しは? EBM アレルギー疾患の治療 2010-2011. 中外医学社, p69-73, 2009

6. 研究組織

6. 研究組織

(1)研究代表者

松永 和人 (Matsunaga Kazuto)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20347602