

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461164

研究課題名(和文) ストレス誘発性喘息の病態発症に関与するオピオイド受容体遺伝子多型の解析

研究課題名(英文) Role of functional single-nucleotide polymorphism of the opioid receptor gene in stress-induced exacerbation of 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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：気管支喘息の増悪因子のひとつとして心理的ストレスが報告されている。本研究では喘息患者を対象として、MOR遺伝子のrs1799971における一塩基多型と喘息病態の関連を解析した。患者のジェノタイプ別頻度は、A/A；35.9%、A/G；40.7%、G/G；22.9%であった。ジェノタイプG/Gの患者はAアレルをもつ患者と比べて、メサコリンに対する累積反応閾値の低下が認められた。Gアレルを持つ肥満の患者では、ジェノタイプA/Aの患者と比べて末梢血好酸球数の増加、ならびにFEV1%の低下が認められた。これらの結果から、rs1799971における一塩基多型は喘息症状の悪化と関連する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Psychological stress is recognized as a key factor in the exacerbation of allergic asthma. Previously, we have reported that μ -opioid receptors in the central nervous system are involved in the stress-induced exacerbation of asthma using a mouse model. In the present study, we investigated the association between the functional single-nucleotide polymorphism (SNP) of rs1799971 in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) and asthma exacerbation in ambulatory patients. SNP genotyping analysis showed that the allele frequencies for rs1799971 were 35.9% AA, 40.7% AG, and 22.9% GG in the patients with asthma. GG homozygotes, compared with A carriers, showed greater airway responses to methacholine. Among the obese patients, G carriers, compared with AA homozygotes, had higher eosinophil counts in the peripheral blood and greater airflow limitation (as measured by FEV1%). These results suggest that SNP of rs1799971 in the OPRM1 may be associated with asthma exacerbation.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：喘息 ストレス オピオイド受容体 遺伝子多型

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・活性化を特徴とする慢性炎症性気道疾患であり、Th2 サイトカインなどの炎症分子の遺伝的要因と環境要因(アレルゲン、気道感染など)の複雑な相互作用により、発症・増悪する。近年、この相互作用が炎症分子の一塩基多型(SNP)のレベルから明らかにされつつある。

(2) 喘息患者は我が国を始めとする先進国では、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。喘息患者で、ストレス負荷時に気道炎症増悪と脳の活動性亢進が観察されているが、ストレス誘発性喘息において、脳へのインプット(精神的ストレス)から気道へのアウトプット(喘息気道炎症)へと至る経路は解明されていない。

(3) 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用いたこれまでの研究から私たちは、精神的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)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を報告した。加えて、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。

(4) MOR 遺伝子の主な転写産物は exon1~4 からなる MOR1 であり、翻訳産物は 7 回膜貫通型の G 蛋白共役型受容体である。アミノ酸配列でマウスと約 80% の相同性を示す。MOR1 遺伝子には 56 の SNPs が存在し、4 つの代表的 SNP (tag SNP) (118A/G, IVS3+8449 A/G, IVS3+5953 G/A, TAA+2109A/G) においてストレス反応等の個人差との関連が明らかにされている。特に、118A/G の G アレルでは受容体の感受性が増すことが、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。

(5) MOR は神経細胞のほかに CD4⁺T 細胞にも発現が確認されている。CD4⁺T 細胞 MOR の刺激は抗原特異的免疫応答を Th2 優位にすることが、MOR 欠損マウスやアンタゴニストを用いた実験から報告されている。さらに、抗原曝露後の喘息患者の気道では MOR の内因性リガンドである β エンドルフィンの濃度が上昇していることや、 β エンドルフィンの点鼻はアレルギー性鼻炎症状を悪化させることが報告されている。

(6) 以上の学術的背景から、ストレス誘発

性喘息の発症には、気道局所での CD4⁺T 細胞 MOR とオピオイドとの反応が関与している可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、喘息患者の MOR 遺伝子一塩基多型とストレスによる喘息悪化および CD4⁺T 細胞機能との相互作用を解析し、MOR 遺伝子を新たな喘息関連遺伝子として同定することを目的とする。

(1) 精神的ストレスによる喘息増悪に関わる MOR 遺伝子 SNPs : MOR1 遺伝子の tag SNPs について、ストレスとの相互作用により喘息病態の悪化に影響する genotype を明らかにする。

(2) Th2 免疫応答の増強に関わる MOR 遺伝子 SNPs : ヒト CD4⁺T 細胞の Th2 免疫応答の増強に関わる genotype を明らかにする。

(3) ストレスによる喘息気道反応の悪化に関わる MOR 遺伝子 SNPs : Th2 免疫応答を増強する MOR 遺伝子 SNPs を有する CD4⁺T 細胞が、ストレスによる抗原誘発性喘息気道反応の悪化に必要であることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ストレスによる喘息の増悪に関与する MOR SNPs の解析として、成人喘息患者において、tag SNP (118A/G, IVS3+8449A/G, IVS3+5953G/A, TAA+2109A/G) の genotype を決定する。次に、ストレス状態を明らかにするために、過去 3 ヶ月間のストレス状態をアンケート調査する。臨床データは患者カルテより収集することとし、末梢血好酸球数、総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値、肺機能(一秒量・一秒率)、メサコリンに対する気道過敏性、重症度のデータを収集する。

(2) ヒト CD4⁺T 細胞の Th2 応答の増強に関わる MOR SNPs の解析として、喘息患者群および健常者群の末梢血 CD4⁺T 細胞の MOR 発現と MOR リガンドの存在および非存在下で培養した際の Th2 応答を測定する。次に、MOR 発現および Th2 応答増強に関与している genotype を解析するために、MOR 発現や MOR リガンド存在下での Th2 型免疫応答が増強する genotype を解析する。

(3) オピオイドと CD4⁺T 細胞 MOR との反応のストレス喘息への関与を明らかにするために、野生型マウス(WT)、および MOR 欠損マウス(MOR KO)を用いて、ストレス反応および抗原誘発性喘息反応(気道炎症、肺組織中の Th2 細胞およびサイトカイン、気道粘液分泌、気道過敏性)の悪化を評価する。

4. 研究成果

(1) 成人喘息患者(300名)において、末梢血液を採取し、白血球 DNA を用いて tag SNP を解析したところ、rs1799971AG A/A 35%、A/G40%、G/G22.3% 未定 2.7% ; rs2075572CG C/C52%、C/G28%、G/G5.7%、未定 14.3% ; rs599548AG A/A1.0%、A/G24.3%、G/G68.3%、未定 6.4% ; rs558025AG A/A79.7%、A/G12.7%、G/G12.7%、G/G2.3%、未定 5.3%であった。

(2) ヒト末梢血白血球からの IL-4 産生に及ぼす MOR リガンドの増強効果と MOR 遺伝子の 4 つの一塩基多型 (rs1799971AG、rs2075572CG、rs599548AG、rs558025AG) との相関関係を解析するために、喘息患者(74名)の末梢血から分離した単核球および、CD4⁺ T 細胞からの PMA/ionomycin または抗 CD3/CD28 抗体の刺激による IL-4 産生に対する DAMGO (MOR リガンド) の効果を検討したところ、個々の喘息患者では IL-4 産生に対する DAMGO の増強効果は明らかではなかった。喘息患者群では男性群、女性群別に解析しても、いずれの細胞および刺激でも DAMGO による有意な増強は認められなかった。喘息患者群での genotype 別の解析による DAMGO の IL-4 産生に対する効果も明確ではなかった。症例数不足など問題を包含している可能性も排除できないことから、さらに解析を加える必要があるものと考えられた。

(3) 300名の喘息患者データの解析により、rs599548 A アレルの患者では、喫煙に関係なく小児発症例で、また女性患者で有意に気道過敏性は亢進し、一秒量・一秒率も小さかった。rs2075572 G アレルの患者では、肥満に関係なく、女性で一秒量が有意に小さかった。

(4) rs1799971 において、ストレススコアと MOR 遺伝子 genotype を解析したところ、G アレル (A/G、G/G) を有する喘息患者は、A/A を有する喘息患者より有意にストレススコアが大きく、ストレスを感じやすい可能性が示唆された。rs1799971 において、genotype の間に、出現頻度、性別、喫煙の有無、肥満の程度、治療について統計学的に有意差は認められなかった。rs1799971 において G アレルを有する喘息患者では、肥満や喫煙の環境下で、有意に重症化(末梢血好酸球数の増加、気道過敏性の亢進、一秒率・一秒量の低下)しやすく、ストレスの増加に相関した気道狭窄の増強が有意に認められた。さらに、肥満グループを抽出して解析を行ったところ、G アレルを有する患者群では、年齢、性別、喫煙、治療ステップとは独立した一秒量・一秒率の低下要因となっていることが明らかとなった。

(5) rs1799971 において、既往歴と MOR 遺

伝子 genotype を解析したところ、花粉症の既往歴を有する患者の割合は全体で 18.3%であったが、遺伝子型別にみると、A/A16.0%、A/G16.1%よりも G/G25.4%において有意に大きかった。

(6) MORKO マウスでは、精神的ストレスによる喘息の増悪(気管支肺胞洗浄液中好酸球数、血中ストレスホルモン濃度)が非ストレスレベルまで減少した。ヒト 118AG SNP に相当するマウスにおける G アレルにおいてストレス負荷から喘息増悪にいたる経路について解析を行っている。

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 25 件)

Ohno I. Neuropsychiatry phenotype in asthma: psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergol Int.* 査読有, in press.

Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T, Takayanagi M, Ohno I. The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergol Int.* 査読有, 2017, pii: S1323-8930(17)30054-0. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.013.

Miyasaka T, Okuyama-Dobashi K, Masuda C, Iwami S, Sato M, Mizoguchi H, Kawano T, Ohkawara Y, Sakurada S, Takayanagi M, Ohno I. The involvement of central nervous system histamine receptors in psychological stress-induced exacerbation of allergic airway inflammation in mice. *Allergol Int.* 査読有, 65 2016, S38-44. doi: 10.1016/j.alit.2016.05.015.

Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, Tsuboi J, Ito S, Obara W, Tanita T, Kanno H, Yamauchi K. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 査読有, 46(9), 2016, 1152-61. doi: 10.1111/cea.12710.

Oikawa Y, Sasaki N, Niisato M, Nakamura Y, Yamauchi K. A phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor strongly suppressed pulmonary vascular remodeling of allergic

vasculitis in a murine model. *Exp Lung Res.* 査読有, 42(3), 2016, 111-20.
doi: 10.3109/01902148.2016.1157226.

Yamashita M, Shibanaï M, Sekimura K, Nitanaï H, Ogasawara M, Kobayashi H, Yamauchi K. Fractional exhaled nitric oxide levels as a predictor of long-term prognoses in patients with mild asthma. *Respir Investig.* 査読有, 54(3), 2016, 139-47.
doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.005.

Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, Arima K, Nunomura S, Nanri Y, Mitamura Y, Yoshihara T, Nakamura Y, Yamauchi K, Chibana K, Ishii Y, Lee JJ, Aratani Y, Kakuta S, Kubo S, Iwakura Y, Yoshida H, Izuhara K. The potential for repositioning antithyroid agents as antiasthma drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 査読有, 138(5), 2016, 1458-1461.e8.
doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.047.

Ishisaka N, Shimano S, Miura T, Motomura K, Horii M, Imanaga H, Kishimoto J, Kaneda Y, Sora I, Kanba S. Neurocognitive profile of euthymic Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 査読有, 2016 Dec 27.
doi: 10.1111/pcn.12500.

Yi R, Li Y, Wang F, Gu J, Isaji T, Li J, Qi R, Zhu X, Zhao Y. Transforming growth factor (TGF) β 1 acted through miR-130b to increase integrin α 5 to promote migration of colorectal cancer cells. *Tumour Biol.* 査読有, 37(8), 2016, 10763-73.
doi: 10.1007/s13277-016-4965-6.

Hou S, Hang Q, Isaji T, Lu J, Fukuda T, Gu J. Importance of membrane-proximal N-glycosylation on integrin α 1 in its activation and complex formation. *FASEB J.* 査読有, 30(12), 2016, 4120-4131.
<http://www.fasebj.org/content/30/12/4120.long>

Hang Q, Isaji T, Hou S, Zhou Y, Fukuda T, Gu J. N-Glycosylation of integrin α 5 acts as a switch for EGFR-mediated complex formation of integrin α 5 β 1 to β 4. *Sci Rep.* 査読有, 6, 2016, 33507.
doi: 10.1038/srep33507.

Inokuchi J, Nagafuku M, Ohno I, Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4⁺ T and CD8⁺ T cell activation. *Biochim Biophys Acta.* 査読有, 1851(1), 2015, 98-106.

doi: 10.1016/j.bbailip.2014.07.013.

Hang Q, Isaji T, Hou S, Im S, Fukuda T, Gu J. Integrin α 5 Suppresses the Phosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor and Its Cellular Signaling of Cell Proliferation via N-Glycosylation. *J Biol Chem.* 査読有, 290(49), 2015, 29345-60.
doi: 10.1074/jbc.M115.682229.

Nakamura Y, Nagashima H, Ohta S, Ono J, Yamauchi K, Izuhara K. Periostin in the bronchial lavage fluid of asthma patients. *Allergol Int.* 査読有, 64(2), 2015, 209-10.
doi: 10.1016/j.alit.2015.01.001.

Piao YS, Hall FS, Moriya Y, Ito M, Ohara A, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Methylone-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. *Behav Pharmacol.* 査読有, 26(4), 2015, 345-52.
doi: 10.1097/FBP.0000000000000135.

大野勲. ストレスによる気道炎症の修飾. 喘息. 査読無, 27, 2014, 63-68.
http://med.m-review.co.jp/magazine/detail/J03_27_1_63-68.html

河野資, 大野勲. ストレスによる免疫トランスの解消. 臨床免疫・アレルギー科. 査読無, 61, 2014, 682-688.
<http://www.kahyo.com/brand/b-M201406-616>

Okuyama K, Dobashi K, Miyasaka T, Yamazaki N, Kikuchi T, Sora I, Takayanagi M, Kita H, Ohno I. The involvement of glucocorticoids in psychological stress-induced exacerbations of experimental allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 査読有, 163(4), 2014, 297-306.
doi: 10.1159/000360577.

Koizumi R, Sasaki N, Nakamura Y, Suzuki N, Sawai T, Yamauchi K. Rapamycin attenuates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- β production in the lung. *Allergol Int.* 査読有, 63(3), 2014, 457-66.
doi: 10.2332/allergolint.13-0A-0679.

Isaji T, Im S, Gu W, Wang Y, Hang Q, Lu J, Fukuda T, Hashii N, Takakura D, Kawasaki N, Miyoshi H, Gu J. An oncogenic protein Golgi phosphoprotein 3 up-regulates cell

migration via sialylation. J Biol Chem. 査読有, 289(30), 2014, 20694-705.
<http://www.jbc.org/content/289/30/20694.long>

②1 Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. Mol Psychiatry. 査読有, 19(1), 2014, 55-62.
doi: 10.1038/mp.2012.164.

②2 Inokuchi J, Nagafuku M, Ohno I, Suzuki A. Heterogeneity of gangliosides among T cell subsets. Cell Mol Life Sci. 査読有, 70(17), 2013, 3067-75.
doi: 10.1007/s00018-012-1208-x.

②3 大野勲. オピオイド受容体とアレルギー炎症. 呼吸, 査読無, 32, 2013, 20-24.

②4 大野勲, 山内広平. 気管支喘息における気道リモデリングの分子病態とその予防. 臨床免疫・アレルギー科. 査読無, 59, 2013, 83-88.

②5 Utsumi Y, Sasaki N, Nagashima H, Suzuki N, Nakamura Y, Yamashita M, Kobayashi H, Yamauchi K. Association of IL-13 gene polymorphisms with airway hyperresponsiveness in a Japanese adult asthmatic population. Respir Investig. 査読有, 51(3), 2013, 147-52.
doi: 10.1016/j.resinv.2013.02.003.

〔学会発表〕(計 24 件)

大内竜介, 河野資, 吉田仁美, 新田典秀, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症リスクの増大. 第 56 回呼吸器学会学術講演会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2016 年 4 月 8 日~10 日

大野勲, 宮坂智充, 中村豊, 宮田敏, 佐藤美希, 高柳元明, 下川宏明, 山内広平. 喘息増悪における μ オピオイド受容体遺伝子多型と臨床病態との相関. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2016 年 6 月 17 日~19 日

河野資, 大内竜介, 吉田仁美, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の

感受性増大の機序. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2016 年 6 月 17 日~19 日

河野資, 大内竜介, 宮坂智充, 増田千愛, 大河原雄一, 高柳元明, 高橋知子, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息の発症リスク増大. アレルギー・好酸球研究会 2016, 学術総合センター(東京都・千代田区), 2016 年 10 月 22 日

大野勲. ストレス喘息:神経-内分泌-免疫軸による新たな喘息フェノタイプ? アレルギー・好酸球研究会 2016 学術総合センター(東京都・千代田区) 2016 年 10 月 22 日

Ouchi R, Kawano T, Miyasaka T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I. Early life stress increased the risk of adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance in murine model. 第 45 回日本免疫学会学術集会, ラグーナガーデンホテル・沖縄コンベンションセンター(沖縄県・宜野湾市), 2016 年 12 月 5~7 日

大野勲. 脳とアレルギー:喘息と脳機能. 第 3 回総合アレルギー講習会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2016 年 12 月 17 日~18 日

河野資, 石垣貴裕, 宮坂智充, 大河原雄一, 菊地利明, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性の増大. 第 55 回呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区) 2015 年 4 月 17 日~19 日

河野資, 石垣貴裕, 新田典秀, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性増大の機序. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, グランドプリンスホテル新高輪(東京都・港区), 2015 年 5 月 26 日~28 日

大野勲, 宮坂智充, 中村豊, 宮田敏, 佐藤美希, 森拓夢, 川島祐里佳, 高柳元明, 川島宏明, 山内広平. 気管支喘息における μ オピオイド受容体一塩基多型と臨床病態との相関. 第 101 回日本呼吸器学会東北地方会, コラッセふくしま(福島県・福島市), 2015 年 10 月 10 日

宮坂智充, 奥山香織, 河野資, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる気管支喘息の増悪における中枢性ヒスタミン受容体の関与. アレルギー・好酸球研究会 2015, 学術総合センター(東京都・千代田区), 2015 年 10 月 24 日

Kawano T, Ishigaki T, Nitta N, Miyasaka T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Ohno I. Psychological stress increases susceptibility to the development of asthma through inhibiting respiratory tolerance. 第44回日本免疫学会総会, 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市), 2015年11月18日~20日

大野勲. Asthma nervosa: 神経-内分泌-免疫軸による新たな喘息フェノタイプ? 第20回日本心療内科学会, いわて県民情報交流センター アイーナ(岩手県・盛岡市), 2015年11月21日

石垣貴裕, 河野資, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症. 第54回呼吸器学会学術講演会, 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル(大阪府・大阪市), 2014年4月25日~27日

石垣貴裕, 河野資, 宮坂智充, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 喘息の病態発症と精神的ストレスによる免疫寛容の抑制. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2014年5月9日~11日

Ishigaki T, Kawano T, Miyasaka T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Ohno I. The increased susceptibility to allergic asthma with the impairment of respiratory tolerance by psychological stress. 第43回日本免疫学会総会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2014年12月10日~12日

奥山香織, 怡土達也, 河野資, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによるアレルギー性気道炎症の悪化における中枢性1型ヒスタミン受容体の関与. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2013年4月19日~21日

河野資, 石垣貴裕, 佐久間美香, 富田さゆみ, 奥山香織, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症. 第25回日本アレルギー学会春季学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2013年5月11日~12日

奥山香織, 河野資, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 中枢性ヒスタミン受容体を介した精神的ストレスによる気管支喘息悪化. 第25回日本アレルギー学会春季学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2013年5月11日~12日

河野資, 石垣貴裕, 佐久間美佳, 富田さゆみ, 奥山香織, 大河原雄一, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息の病態発症. アレルギー好酸球研究会2013, 東京慈恵会医科大学南講堂(東京都・港区), 2013年6月15日

②Ohno I, Okuyama K, Kawano T, Ohkawara Y, Takayanagi M. The involvement of H1 receptors in the central nervous system in psychological stress-induced asthma exacerbation. The 23rd Congress of Interasma Japan / north Asia Tokyo, 都市センターホテル(東京都・千代田区), 2013年6月28日~29日

②Kawano T, Ishigaki T, Sakuma M, Tomita S, Miyasaka T, Okuyama K, Ohkawara Y, Takayanagi M, Ohno I. Respiratory tolerance is inhibited by the exposure to psychological stress in asthma. The 23rd Congress of Interasma Japan / north Asia Tokyo, 都市センターホテル(東京都・千代田区), 2013年6月28日~29日

③Ohno I. The effects of psychological stress on asthma exacerbations. The 23rd Congress of Interasma Japan / north Asia Tokyo, 都市センターホテル(東京都・千代田区), 2013年6月28日~29日

〔その他〕

ホームページ等

http://www.tohoku-mpu.ac.jp/wp/wp-content/uploads/2017/05/ohno_research_theme.pdf

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

山内 広平 (YAMAUCHI, Kohei)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20200579

(3)研究分担者

曾良 一郎 (SORA, Ichiro)
神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号: 40322713

(4)研究分担者

伊佐治 知弥 (ISAJI, Tomoya)
東北医科薬科大学・薬学部・助教
研究者番号: 80433514