

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860759

研究課題名(和文) 環境因子によるアレルギー・マーチモデル発症機序の解析と先制介入治療標的の探索

研究課題名(英文) A study on the pathogenesis and possible therapeutic targets of allergy march models induced by environmental factors

研究代表者

上條 清嗣(Kamijo, Seiji)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00445470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ダニアレルゲンと同じシステインプロテアーゼアレルゲンのファミリーに属するパパインを用いて、アレルゲンの皮膚投与により、その後の気道投与へのアレルギー応答が増強されるというアレルギー・マーチモデルの解析を行った。これまでにパパイン皮下投与後の応答に好塩基球とマスト細胞が関与することを明らかにするとともに、パパインによる気道炎症モデルではIL-33と2型自然リンパ球が中心的役割を果たすのに対し、パパインによる皮膚炎症モデルではIL-33による2型自然リンパ球活性化を抑制する因子が産生されていることをつきとめた。また、各種アレルゲンへの好塩基球応答がIgE受容体鎖に依存することを報告した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed an allergy march model in which allergic airway responses to intranasally administered papain are enhanced by prior subcutaneous/epicutaneous exposure to papain. We demonstrated the involvement of basophils and mast cells in the antibody response and allergic skin inflammation in response to subcutaneous papain administration. We found that in contrast to the papain-induced airway inflammation model, in which IL-33 and ILC2s play the central roles, IL-33-induced ILC2 activation is suppressed by a papain-inducible, skin-derived suppressive factor in the papain-induced skin inflammation model. We also reported that basophil IL-4 production in response to various allergens is dependent on FcεR1 α -chain.

研究分野：アレルギー学

キーワード：アレルギー・マーチ アレルゲン アレルギー性皮膚炎症 アレルギー性気道炎症 マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患では、乳児期早期のアトピー性皮膚炎や食物アレルギーに始まり、1, 2歳で現れる気管支喘息を経て乳幼児から学童期のアレルギー性鼻炎・結膜炎発症へと至る、年齢に伴う発症部位の推移が知られている(アレルギー・マーチ)。アレルギー・マーチの最初期においては、湿疹や遺伝的素因によりバリア機能の低下した皮膚がアレルゲンへの感作の入口となっていることが臨床的な見地から提唱されている(Matsumoto and Saito, 2013)。

しかしその後発症部位が推移してゆく機序を詳細に示す基礎研究は少ない。本研究課題では皮膚バリア機能の低下を再現したマウスの皮膚に、プロテアーゼアレルゲンのひとつであるパピンを塗布することでアレルギー性皮膚炎を誘導した後、通常ではアレルギー反応を惹起しない濃度のパピンを吸入によりアレルギー性気道炎症を発症させる「アレルギー・マーチモデル」を解析し、感作の成立から発症部位の推移へと至る機序を明らかにする。

代表者らは短期間で結果の得られる予備検討モデルとして、バリア機能の低下した皮膚のアレルゲンへの曝露をパピンを皮下注射によって代替したモデルにおいて、パピンのプロテアーゼ活性に依存的にパピンの特異的 IgE と Th2 細胞分化を伴うアレルギー性皮膚炎が発症するという結果を得ている。さらに、同皮膚炎マウスではパピンを吸入によるアレルギー性気道炎症への感受性が上昇しており、気道炎症感受性の上昇には皮膚感作と肺における IL-33 依存的応答との協調が必須であることを示す結果が得られている(雑誌論文)。この結果は、従来考えられてきた Th2 細胞によるサイトカイン産生と IgE によるマスト細胞の活性化を中心とした機序に加え、皮膚感作による獲得免疫応答と、その後の IL-33 を介した自然免疫応答との相互作用の重要性を示唆するものである。

皮膚感作を行わないパピンを吸入モデルにおける IL-33 を介した自然免疫応答の重要性について、代表者らはパピンを吸入により肺で IL-33 が放出され IL-33 受容体陽性の 2 型自然リンパ球が活性化されること、IL-33 依存的に肺での IL-5 および IL-13 の産生が起こること、肺の好酸球性炎症は IL-33 だけでなく、T 細胞・B 細胞等の獲得免疫系細胞にも依存すること、さらにこれらの応答はパピンのプロテアーゼ活性に依存することを報告している(Kamijo et al., 2013)。

また、代表者らは *in vitro* においてパピンのプロテアーゼ活性が好塩基球に直接作用して IL-4 等のアレルギー疾患に重要なサイトカインを誘導することを報告している(Kamijo et al., 2013)。Th2 応答における好塩基球の役割については多くの報告がなされているにもかかわらず、代表者らのパピ

ン吸入モデルでは好塩基球の関与はみられず(Kamijo et al., 2013)、パピンを皮下注射モデルでは IgG1 産生は好塩基球依存であったが皮膚炎症は非依存であった(未発表データ)。しかしながら、好塩基球は IL-33 受容体陽性であり、IL-33 は IgE を介した好塩基球の脱顆粒とサイトカイン産生を増強することが知られている(Smithgall et al., 2008, Kroeger et al., 2009, Silver et al., 2010)。したがって、パピンを経皮投与により全身の IgE の上昇が、パピンを経気道投与により肺での IL-33 産生が誘導されるアレルギー・マーチモデルでは、IL-33 により活性化した好塩基球の貢献がみられる可能性がある。

2. 研究の目的

以上の背景に立脚し、本研究課題ではアレルギー・マーチモデルを用いて皮膚感作による Th2 分化や IgE 産生等の獲得免疫応答と、アレルゲン吸入による 2 型自然リンパ球活性化や好塩基球活性化等の自然免疫応答との相互作用に着目した解析を行う。

なお、代表者らはスギ花粉吸入によるアレルギー性気道炎症モデルも確立しており(Kamijo et al., 2009)、これを応用したスギ花粉によるアレルギー・マーチモデルについても解析を行う。また、アレルギー・マーチにおいて順次異なるアレルゲンへと応答性が推移する機序を解析するため、パピンを吸入による皮膚炎マウスにスギ花粉を吸入させるモデルを検討する。

本研究はアレルギー・マーチ発症機序究明のため、プロテアーゼアレルゲンまたはスギ花粉への皮膚の曝露によってアレルギー性皮膚炎を発症したマウスに対する、アレルゲン吸入によるアレルギー性気道炎症の感受性上昇モデルを用いる。本モデルを解析し、アレルギー性皮膚炎が気道炎症へと進行する機序を明らかにすることにより、アレルギー疾患に対する先制介入治療法における新規標的の発見を目指す。

3. 研究の方法

アレルギー・マーチモデルを用いて、皮膚感作による獲得免疫応答と気道曝露による IL-33 依存性自然免疫応答との相互作用を明らかにする。計画の初期においてはパピンを皮下注射とパピンを吸入による予備検討モデルで解析を進める。得られた結果をより実際の曝露に近い条件であるパピンを塗布とパピンを吸入によるモデルで検証する。この際、パピンを吸入によるプロテアーゼ活性による皮膚バリアの破壊も考えられるが、予めバリア機能の低下した皮膚への曝露を再現するため、テープストリッピングやフィラグリノ欠損マウスを用いる。パピンを吸入による結果は、より臨床的に重要な環境因子であるスギ花粉の塗布・吸入モデルでも検証する。さらに、ヒトのアレルギー・マーチにおいてアレルギー反応の出るアレルゲンが推移して

ゆく現象を再現するため、パパイン塗布 / スギ花粉吸入モデルを確立し、これについても機序の解析を行う計画である。

【平成 26 年度】

(1) 皮膚感作なしのパパイン吸入モデルでの検討

パパイン吸入後に肺で 2 型自然リンパ球活性化と IL-33 依存的 IL-5/IL-13 産生が確認された同モデルを用いて、肺における IL-5/IL-13 産生細胞を特定する。Halim らの獲得免疫非依存モデルでは IL-5/IL-13 産生細胞は 2 型自然リンパ球であることが示されており、本モデルでも 2 型自然リンパ球から検討を始める。代表者らのモデルではパパインの初回吸入では 3 時間後をピークとした一過性である IL-5/IL-13 産生が 2 回目の吸入では 3 時間後に加え 24 時間後により高い産生がみられる二峰性を示す (Kamijo et al., 2013)。これは複数の産生細胞またはその相互作用の存在を示唆しており、Th2 細胞が関与する可能性が高い。2 型自然リンパ球からの IL-9 産生では IL-2 を介した Th2 細胞との相互作用が重要であることが Wilhelm ら (Wilhelm et al., 2011) により報告されており、IL-5/IL-13 産生の二峰性が 2 型自然リンパ球と Th2 細胞との相互作用によるものであるとしたら興味深い。Rag2 欠損マウス (T 細胞不在) Rag2 欠損マウスへの抗体投与での 2 型自然リンパ球の除去 (T 細胞、2 型自然リンパ球とも不在) 除去抗体投与 Rag2 欠損マウスへの T 細胞移入 (2 型自然リンパ球不在) のいずれかで肺での IL-5/IL-13 産生が消失するかにより特定する。

(2) アレルギー・マーチモデルへの好塩基球の貢献を検討

パパインによる直接刺激、または IgE と IL-33 による共刺激を受けた好塩基球がアレルギー・マーチモデルの気道炎症に貢献するかを解明する。抗体投与による好塩基球除去と、Fc 受容体 鎖欠損マウス由来好塩基球 (IgE 受容体からのシグナルが入らない) の移入、および IL-33 欠損マウスを組み合わせた実験を行う。アレルギー・マーチモデルでは IL-33 欠損マウスでも気道炎症は軽度で発症する (IL-33 非依存的気道炎症、未発表データ)。下記 で好塩基球の気道炎症への貢献を明らかにした上で、 と の比較により IgE/IL-33 による共刺激とその他の刺激のいずれが重要であるかを明らかにする。 では IL-33 非依存的気道炎症への好塩基球の貢献を明らかにする。

好塩基球除去による野生型マウスにおけるアレルギー・マーチモデルでの気道炎症抑制

の Maus への野生型または Fc 受容体鎖欠損 Maus 由来好塩基球の移入

好塩基球除去による IL-33 欠損 Maus におけるアレルギー・マーチモデルでの気道

炎症抑制

の Maus への野生型または Fc 受容体鎖欠損 Maus 由来好塩基球の移入

(3) アレルギー・マーチモデルでの IL-33 依存的自然免疫応答の解析

上記 (1) の検討項目をパパイン皮下注射後のパパイン吸入によるモデルで検証する。皮下注射後の応答は獲得免疫に依存するため、野生型 Maus に皮下注射後、獲得免疫応答成立後に抗体投与により T 細胞、2 型自然リンパ球の除去を行う。

(4) より実際のアレルゲン曝露に近い条件でのアレルギー・マーチモデルの確立

現時点ではパパインの皮下注射と吸入による予備検討モデルで解析を行っているが、今後の解析に先立って、より現実的な条件でアレルギー・マーチの過程を再現するモデルを確立する。パパインでのモデルが確立でき次第、スギ花粉でのモデルの予備検討を開始する。なお、*in vitro* における好塩基球からの IL-4 産生はスギ花粉刺激によっても誘導されるというデータが得られている (雑誌論文)。

バリア機能の低下した皮膚を再現する。搔破等によるバリア機能低下をテープストリッピングで、遺伝的素因によるものをフィラグリン欠損 Maus でそれぞれ再現する。

皮膚へのパパイン塗布とパパインの吸入は長期反復で行い、濃度は皮膚炎症、気道炎症および抗体産生を惹起できる最低限度に設定する。

皮膚・気道へのパパインの投与期間は予備検討結果を見つつ設定する。

【平成 27 年度以降】

(1) *In vitro* における 2 型自然リンパ球-Th2 細胞相互作用の検討

前年度の解析で IL-5/IL-13 産生細胞が 2 型自然リンパ球または Th2 細胞であることが示された後、両者の相互作用を *in vitro* での共培養とサイトカイン測定、および中和抗体や siRNA を用いた阻害実験により解析する。T 細胞はパパイン皮膚投与 Maus 脾臓から、2 型自然リンパ球はパパイン吸入 Maus 肺から標識抗体とセルソーターで分離する。相互作用への関与が示された因子への中和抗体を Maus に投与し、アレルギー・マーチモデルへの抑制効果を検討する。

(2) パパイン塗布 / パパイン吸入モデル・スギ花粉塗布 / スギ花粉吸入モデルでの検討

前年度 (4) の各モデルが確立でき次第、前年度 (1) ~ (3) で得られた結果を各モデルで検証する。

(3) パパイン塗布 / スギ花粉吸入モデルでの検討

アレルギー・マーチにおいてアレルギー反応の出るアレルゲンが推移してゆく現象を再現するため、パパイン塗布/スギ花粉吸入モデルの解析を行う。アレルゲン吸入による肺での IL-33 依存的自然免疫応答は抗原非特異的な応答であるため、皮膚感作に用いたものとは別のアレルゲンに対しても応答が惹起される可能性を検討する。皮膚感作により吸入後の IL-33 依存的応答が増強されるかをここまで得た結果に則して細胞レベルで解析する。

なお、代表者らはスギ花粉粒子がプロテアーゼを含有することを示しており (Gunawan et al., 2008)、また、ブタクサ花粉の吸入によるアレルギー性鼻炎モデルでは上皮細胞からの IL-33 放出が報告されていること (Haenuki et al., 2012) から、スギ花粉吸入によってもパパイン吸入モデルと同様のプロテアーゼ依存的な IL-33 放出がみられる可能性は高い。

4. 研究成果

パパイン皮下注射モデルでの検討により、同モデルでの血中 IgE/IgG1 応答やアレルギー性皮膚炎症が、パパイン気道炎症モデルとは異なり、IL-33 に非依存であることを明らかにした。また、パパインアレルギーマーチモデルの解析により、パパイン塗布による経皮感作では搔抓を模したテープストリッピングや、界面活性剤の塗布による皮膚バリアの破壊と、パパイン自身が持つプロテアーゼ活性とが協調して関与していることを明らかにした (雑誌論文)。また、パパインアレルギーマーチモデルでは経皮感作後に低濃度のパパインを吸入する事で惹起されるアレルギー性気道炎症の発症には、吸入するパパインのプロテアーゼ活性が必要であることを報告した (雑誌論文)。

一方、アレルギー疾患発症機序における好塩基球の機能を解析した結果、各種アレルゲン、サイトカインまたは Toll 様受容体リガンド刺激に対する好塩基球からの IL-4 産生には Fc 受容体 鎖が必須であることを明らかにした (雑誌論文)。

これらの成果により、プロテアーゼアレルゲンによるアレルギーマーチモデルの発症機序、およびアレルゲンに対する好塩基球応答についてその一端を明らかにした。

<引用文献>

GUNAWAN, H., TAKAI, T., KAMIJO, S., WANG, X. L., IKEDA, S., OKUMURA, K. & OGAWA, H. 2008. Characterization of proteases, proteins, and eicosanoid-like substances in soluble extracts from allergenic pollen grains. *Int Arch Allergy Immunol*, 147, 276-288.

HAENUKI, Y., MATSUSHITA, K., FUTATSUGI-YUMIKURA, S., ISHII, K. J.,

KAWAGOE, T., IMOTO, Y., FUJIEDA, S., YASUDA, M., HISA, Y., AKIRA, S., NAKANISHI, K. & YOSHIMOTO, T. 2012. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 130, 184-94 e11.

KAMIJO, S., TAKAI, T., KUCHARA, T., TOKURA, T., USHIO, H., OTA, M., HARADA, N., OGAWA, H. & OKUMURA, K. 2009. Cupressaceae pollen grains modulate dendritic cell response and exhibit IgE-inducing adjuvant activity in vivo. *J Immunol*, 183, 6087-6094.

KAMIJO, S., TAKEDA, H., TOKURA, T., SUZUKI, M., INUI, K., HARA, M., MATSUDA, H., MATSUDA, A., OBOKI, K., OHNO, T., SAITO, H., NAKAE, S., SUDO, K., SUTO, H., ICHIKAWA, S., OGAWA, H., OKUMURA, K. & TAKAI, T. 2013. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol*, 190, 4489-99.

KROEGER, K. M., SULLIVAN, B. M. & LOCKSLEY, R. M. 2009. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway. *J Leukoc Biol*, 86, 769-78.

MATSUMOTO, K. & SAITO, H. 2013. Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases - Per-"eczema"tous sensitization drives the allergy march. *Allergol Int*, 62, 291-6.

SILVER, M. R., MARGULIS, A., WOOD, N., GOLDMAN, S. J., KASAIAN, M. & CHAUDHARY, D. 2010. IL-33 synergizes with IgE-dependent and IgE-independent agents to promote mast cell and basophil activation. *Inflamm Res*, 59, 207-18.

SMITHGALL, M. D., COMEAU, M. R., YOON, B. R., KAUFMAN, D., ARMITAGE, R. & SMITH, D. E. 2008. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol*, 20, 1019-30.

WILHELM, C., HIROTA, K., STIEGLITZ, B., VAN SNICK, J., TOLAINI, M., LAHL, K., SPARWASSER, T., HELMBY, H. & STOCKINGER, B. 2011. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol*, 12, 1071-7.

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10件)

Airway inflammation after epicutaneous sensitization of mice requires protease activity of low-dose allergen inhalation. Nishioka I, Takai T, Maruyama N, Kamijo S, Suchiva P, Suzuki M, Kunimine S, Ochi H, Shimura S, Sudo K, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 31. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.035. 査読有

Skin Treatment with Detergent Promotes Protease Allergen-Dependent Epicutaneous Sensitization in a Manner Different from Tape Stripping in Mice. Ochi H, Takai T, Shimura S, Maruyama N, Nishioka I, Kamijo S, Iida H, Nakae S, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S. *J Invest Dermatol*. 2017 Jul;137(7):1578-1582.doi:10.1016/j.jid.2017.02.970. 査読有

Subcutaneous Allergic Sensitization to Protease Allergen Is Dependent on Mast Cells but Not IL-33: Distinct Mechanisms between Subcutaneous and Intranasal Routes. Kamijo S, Suzuki M, Hara M, Shimura S, Ochi H, Maruyama N, Matsuda A, Saito H, Nakae S, Suto H, Ichikawa S, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Takai T. *J Immunol*. 2016 May 1;196(9):3559-69.doi:10.4049/jimmunol.1500717. 査読有

Epicutaneous Allergic Sensitization by Cooperation between Allergen Protease Activity and Mechanical Skin Barrier Damage in Mice. Shimura S, Takai T, Iida H, Maruyama N, Ochi H, Kamijo S, Nishioka I, Hara M, Matsuda A, Saito H, Nakae S, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S. *J Invest Dermatol*. 2016 Jul;136(7):1408-1417. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.810. 査読有

Innate basophil IL-4 responses against allergens, endotoxin, and cytokines require the Fc receptor γ -chain. Kamijo S, Nunomura S, Ra C, Kanaguchi Y, Suzuki Y, Ogawa H, Okumura K, Takai T. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1613-1615.e2.doi:10.1016/j.jaci.2015.10.037. 査読有

Presensitization to *Ascaris* antigens promotes induction of mite-specific IgE upon mite antigen inhalation in mice. Suzuki M, Hara M, Ichikawa S, Kamijo S, Nakazawa T, Hatanaka H, Akiyama K, Ogawa

H, Okumura K, Takai T. *Allergol Int*. 2016 Jan;65(1):44-51.doi:10.1016/j.alit.2015.07.003. 査読有

Epicutaneous administration of papain induces IgE and IgG responses in a cysteine protease activity-dependent manner. Iida H, Takai T, Hirasawa Y, Kamijo S, Shimura S, Ochi H, Nishioka I, Maruyama N, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S. *Allergol Int*. 2014 Jun;63(2):219-26.doi:10.2332/allergolint.13-0A-0621. 査読有

TSLP expression induced via Toll-like receptor pathways in human keratinocytes. Takai T, Chen X, Xie Y, Vu AT, Le TA, Kinoshita H, Kawasaki J, Kamijo S, Hara M, Ushio H, Baba T, Hiramatsu K, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. *Methods Enzymol*. 2014;535:371-87.doi:10.1016/B978-0-12-397925-4.00021-3. 査読有

アレルギーのプロテアーゼ活性と機械的な皮膚バリア損傷はマウスにおいて経皮的アレルギー感作を増強する, 高井 敏朗、清村 咲子、飯田 秀雄、丸山 奈津子、越智 啓乃、上條 清嗣、西岡 いずみ、原 むつ子、松田 彰、齋藤 博久、中江 進、小川 秀興、奥村 康、池田 志孝、臨床免疫・アレルギー科 68(5), 515-522, 2017年11月, 科学評論社

好塩基球の自然免疫応答による IL-4 産生の Fc 受容体 鎖依存性, 高井 敏朗、上條 清嗣、布村 聡、羅 智靖、小川 秀興、奥村 康、臨床免疫・アレルギー科 66(4), 371-374, 2016年10月, 科学評論社

〔学会発表〕(計7件)

Protease allergen-induced local IL-17A production in skin tissue and accumulation of IL-17A⁺ T cells in skin draining lymph nodes; possible contribution to enhancement of skin eosinophilia and serum IgE response. KAMIJO Seiji, NAKAE Susumu, Ogawa Hideoki, Okumura Ko, Takai Toshiro, 第46回日本免疫学会学術集会, 2017年12月12日-14日

Contribution of IL-17A to papain-induced allergic responses in the skin and production of IL-17A from dendritic epidermal T cells in the papain-exposed skin. KAMIJO Seiji, NAKAE Susumu, OGAWA Hideoki, OKUMURA Ko, TAKAI Toshiro, 第45回日本免疫学会学術集会, 2016年12月5日-7日

アレルギー、LPS およびサイトカイン刺激

による好塩基球のIL-4産生はFc受容体鎖に依存する。上條清嗣、布村 聡、羅 智靖、金口 泰彦、鈴木 祐介、小川 秀興、奥村 康、高井 敏朗，第 65 回日本アレルギー学会学術大会，2016 年 6 月 17 日-19 日

Subcutaneous allergic sensitization to protease allergen is dependent on mast cells but not IL-33: Distinct mechanisms between subcutaneous and intranasal routes. KAMIJO Seiji, TAKAI Toshiro, HARA Mutsuko, MATSUDA Hironori, MATSUDA Akira, SAITO Hirohisa, NAKAE Susumu, ICHIKAWA Saori, OGAWA Hideoki, OKUMURA Ko，第 44 回日本免疫学会学術集会，2015 年 11 月 18 日-20 日

Distinct Mechanisms for Allergic Sensitization to Protease Allergen between Subcutaneous and Intranasal Routes. KAMIJO Seiji, TAKAI Toshiro, HARA Mutsuko, MATSUDA Hironori, MATSUDA Akira, SAITO Hirohisa, NAKAE Susumu, ICHIKAWA Saori, OGAWA Hideoki, OKUMURA Ko，第 43 回日本免疫学会学術集会，2014 年 12 月 10 日-12 日

Subcutaneous presensitization to protease antigen enhances protease-induced allergic airway inflammation. Hirono Ochi, Toshiro Takai, Seiji Kamijo, Sakiko Shimura, Natsuko Maruyama, Ko Okumura, Hideoki Ogawa, and Shigaku Ikeda，日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会，2014 年 12 月 12 日-14 日

プロテアーゼアレルギーによる IgE 産生と気道炎症の誘導，上條清嗣、高井敏朗、中江進、斉藤博久、奥村康，第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会，2014 年 5 月 9 日-11 日

〔図書〕(計 0 件)
該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
該当なし

取得状況(計 0 件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者

上條 清嗣 (KAMIJO, Seiji)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：00445470