

(1) 気管支ぜん息の発症予防に関する調査研究

①ぜん息発症予防のための客観的評価指標によるスクリーニング基準

ぜん息患者の増悪及び未発症成人の発症の予測のための気道バイオマーカーの確立とその大気汚染物質の影響評価への応用に関する調査研究

代表者：滝澤 始

【研究課題の概要・目的】

ディーゼル車両から排出される大気汚染物質、とくに微粒子物質 (diesel exhaust particles, DEP) は都市部における微小粒子状物質の主要なものとして、その呼吸器系への健康影響が懸念され調査研究が進められてきた。私たちは、実際の大気環境中でありうる低濃度で長期間継続的に DEP に曝露するマウスの系を確立し、これらに対する感受性要因を追求し、抗オキシダント酵素 [heme oxidase (HO)-1 など] とその発現調節因子 Nrf-2 を見出した。さらにヒトにおいて呼気凝縮液 (exhaled breath condensates, EBC) 中のサイトカインなどを測定し気道炎症病態のバイオマーカーとして有用であり、さらに大気汚染状況との関連性を示してきた。

しかし、研究によって得られた成果を個人レベルの健康被害対策に生かすためには、ぜん息においてはこれらバイオマーカーが増悪予測に役立つか否かを検証し、さらに未発症群においてはそのぜん息発症を予測できるかどうかを検証する必要がある。そこで本調査研究では、ぜん息群および非ぜん息群において抗酸化酵素群の遺伝子多型の同定、EBC 中バイオマーカー (抗酸化活性を含む) の測定による気道炎症病態の解析を行い、発症・増悪との関連性を検討し、これらに大気汚染がどう影響するかを検討する。

これらの研究成果が高感受性群の抽出に応用できれば、ぜん息などのアレルギー疾患の発症予知や一次予防の指標として有用であると期待される。

1 研究従事者 (○印は研究リーダー)

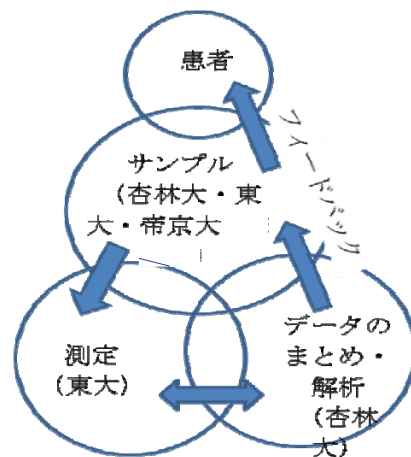
○滝澤 始 (杏林大学)	大林 王司 (帝京大学)
幸山 正 (帝京大学)	山内 康宏 (東京大学)
和田 裕雄 (杏林大学)	小山 ひかり (帝京大学)
金 俊行 (帝京大学)	堀江 真史 (東京大学)
三上 優 (東京大学)	

2 平成 24 年度の研究目的

今年度は初年度であり、各施設の倫理委員会の承認を得た上でインフォームドコンセントの得られたぜん息患者、慢性咳などの呼吸器症状とアレルギー素因を示しながらも未だぜん息の典型的表現型を示さない患者、および健常人を登録する。各群の診断は公表されたガイドラインに基づく診断基準で行う。問診、臨床検査、呼気一酸化窒素濃度測定に加え、抗酸化酵素群 (グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST), HO-1, Nrf-2) の遺伝子多型の同定と呼気凝縮液 (exhaled breath condensates, EBC) を採取する。これらのサンプル採取とその保存管理は予備的に実施済みではあるが、各施設でスムーズに管理・実施できるかの実証を行う。ついで、解析項目として、各群における分子マーカーの比較、抗酸化酵素の遺伝子多型による差のありなし、それぞれの種々

の内的外的要因との関連に加え、公開されている地域別大気汚染データや幹線道路からの距離と各マーカーの関連を統計学的に解析する。

3 平成 24 年度の研究対象及び方法



- 1) 研究の対象：各施設の倫理委員会の承認を得た上でインフォームドコンセントの得られたぜん息患者、慢性咳などの呼吸器症状とアレルギー素因を示しながらも未だぜん息の典型的表現型を示さない患者、および健常人を登録する。各種病態群の分類は、ぜん息や COPD のスクリーニングのために国際的評価が定まっている IPAG 診断・治療ハンドブック日本語版（慢性気道疾患プライマリケア医用ガイド 2005 International Primary Care Airways Group (IPAG)：日本呼吸器学会編）IPAG の問診表に基づいて行う。
- 2) 研究方法：調査項目：各群の診断は公表されたガイドラインに基づく診断基準で行う。
 - ・必要な問診、臨床検査、呼気一酸化窒素濃度測定に加え、抗酸化酵素群(グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST), HO-1, Nrf-2) の遺伝子多型の同定と呼気凝縮液(exhaled breath condensates, EBC)を採取する。
 - ・増悪およびぜん息発症イベントを経時的に調査する。
 - ・EBC は R-tube により安静自発呼吸下 5 分間で採取し、抗酸化活性を含む EBC 中の分子マーカーを経時的に測定する (図 1)。



図1 呼気凝縮液採取キット

- ・抗酸化活性を含む EBC 中の分子マーカーの測定：

フリーラジカル解析装置 FREE（医療機器届出番号：13B2X10066W00004 一般的名称：パックス臨床化学分析装置 [イタリア製]）（図2）は、光度計と遠心分離機を備え、抗酸化力や活性酸素・フリーラジカルレベルを in vivo、in vitro の両面で総合的に分析する事が可能なラボ用分析システムである。今回のような他施設で行う疫学調査研究には便利である。



図2 フリーラジカル解析装置 FREE

- ・大気汚染データを経時的に収集する。

・各人の抗酸化酵素遺伝子多型の同定：採血により得られた genomic DNA を既報の論文に準じて（Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease：T Ishii, S Teramoto, H. Matsui, et al: Thorax 1999; 54: 693-696）、PCR primer と、Alw26I の制限酵素を用いて、検討を行った（図3）。

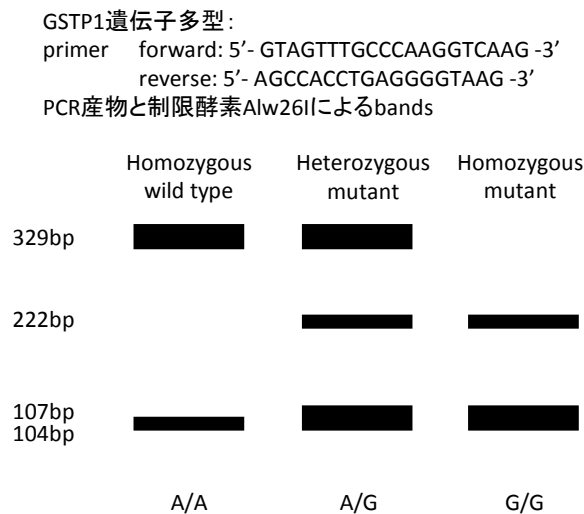


図3 GSTP1の遺伝子多型のモデル図

今回の条件では、ホモ野生型 (A/A) は 329bp と 107~104bp に、ヘテロの変異型 (A/G) は 329bp, 222bp, 107~104bp の 3 本のバンドを示し、ホモの変異型 (G/G) は 222bp と 107~104 bp の 2 本のバンドを示す。

3) 解析: 各群における分子マーカーの比較、それぞれの種々の内的外的要因との関連に加え、公開されている地域別大気汚染データや幹線道路からの距離と各マーカーの関連を統計学的に解析する。川崎市公害監視センターから公開されている市内の一般局 (9 箇所) および自排局 (9 箇所) (図 4) の大気汚染物質の濃度データと呼気凝縮液中の気道炎症マーカーの相関を検討した。各人の自宅または勤務地住所からもっとも近傍の測定局のデータを用いた。EBC のデータとの相関関係をみるにあたり、過去の大気汚染曝露という観点からは、直近 1 年間の平均値、直近 1 ヶ月間の平均値、及びリアルタイムの曝露データとして当日のデータを用いた。三鷹市地域の大気汚染データと呼気凝縮液中炎症マーカーの関連は、東京都環境局のホームページ

(http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/air/air_pollution/result_measurement.html)、および大気汚染状況速報 (そらまめ君) (<http://soramame.taiki.go.jp/>) から公開されている市内の大気汚染物質の濃度データ (図 5) と呼気凝縮液中の気道炎症マーカーの相関を検討した。各人の自宅または勤務地住所からもっとも近傍の測定局のデータを用いた。EBC のデータとの相関関係をみるにあたり、いままでの結果を参考に、過去の大気汚染曝露という観点からは、直近 1 年間の平均値、直近 1 ヶ月間の平均値、及びリアルタイムの曝露データとして EBC 採取当日のデータを用いた。

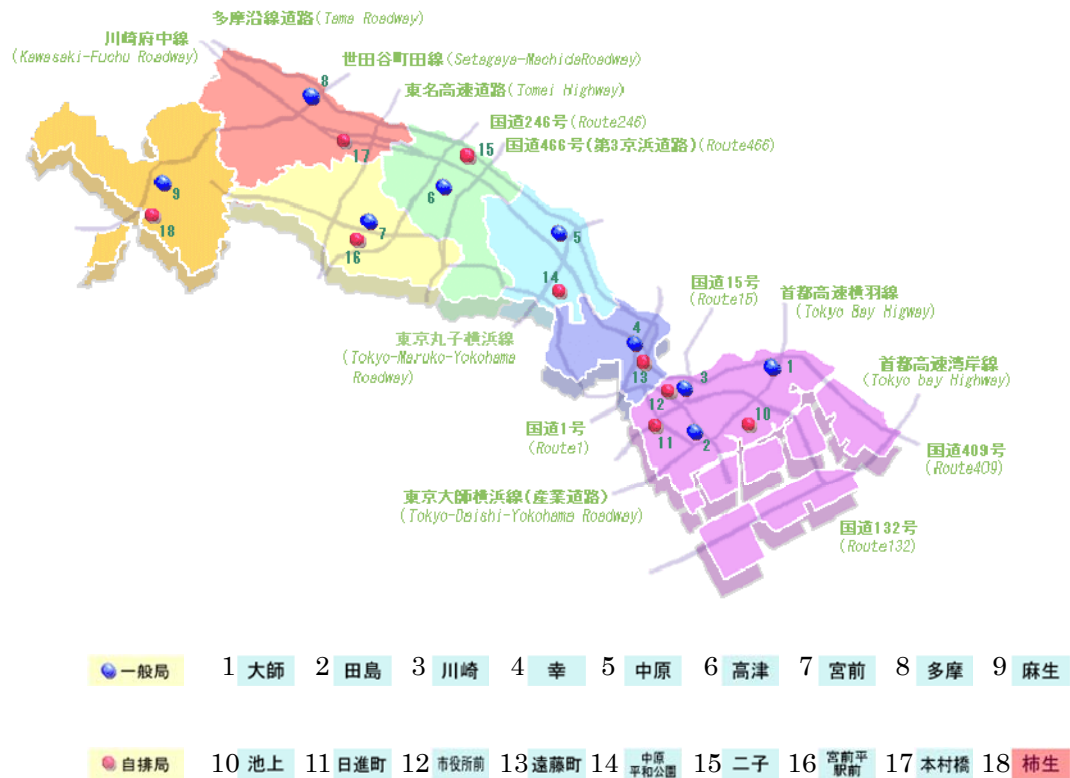


図4 川崎市の測定局

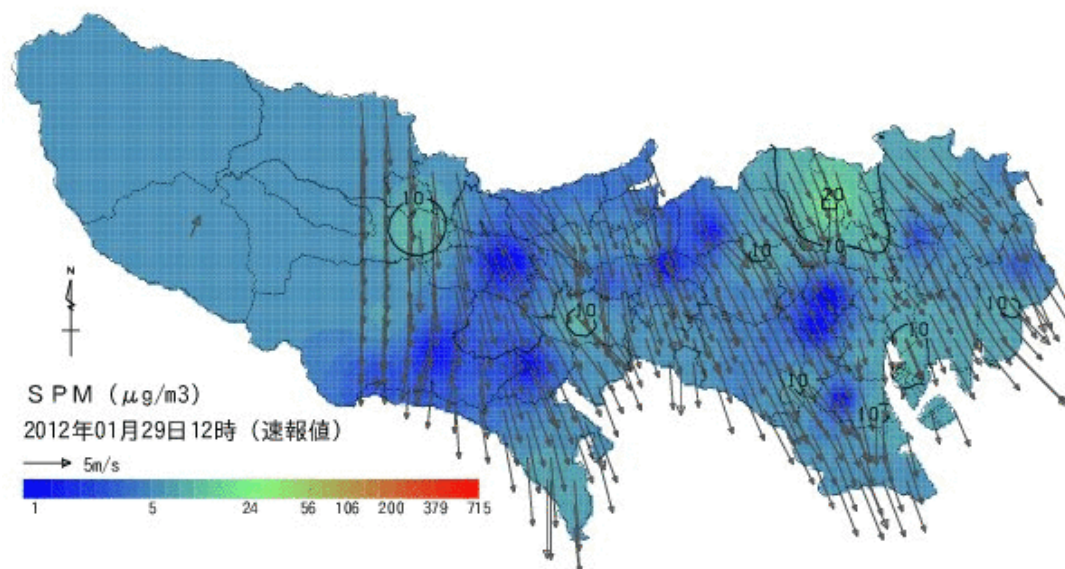


図5 東京都の監視体制

4 平成 24 年度の研究成果

(1) 気管支ぜん息患者における EBC 中各種分子マーカーに関する検討結果

・気管支ぜん息患者における EBC 中各種分子マーカーの地域差に関する検討結果

前年度までの検討で、川崎地区で観察された大気汚染物質濃度との関連性が、三鷹地区ではみられなかったことから、両地域間で大気汚染濃度の比較を行うとともに、EBC 中各種分子マーカー濃度に差があるか否かを検討した。

すなわち、平成 23 年度から 24 年度に至るまでの呼気凝縮液サンプルのうち、比較的気象条件が安定していたと想定される平成 24 年および平成 25 年 1～2 月のものを選び、川崎市と三鷹市における大気汚染物質の濃度を比較した（図 6）。

さらに、同時期における川崎市と三鷹市の間で EBC 中各種分子マーカー濃度に差があるか否かを検討した。

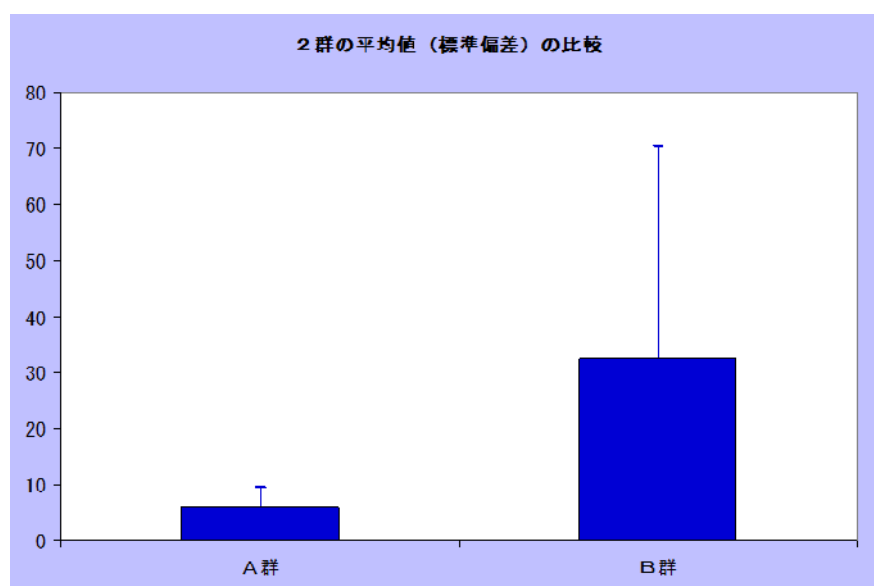


図 6 川崎市 (B) と三鷹市(A) との EBC 中 HGF 濃度

その結果、EBC 中の HGF のみ川崎市の方が高い傾向にあったが有意ではなく（図 6）、そのほかの分子マーカーには 2 地区の間で有意な差は認めなかった。

一方、EBC の pH は川崎市のサンプルで有意に低く、酸性に傾いていた（図 7）。

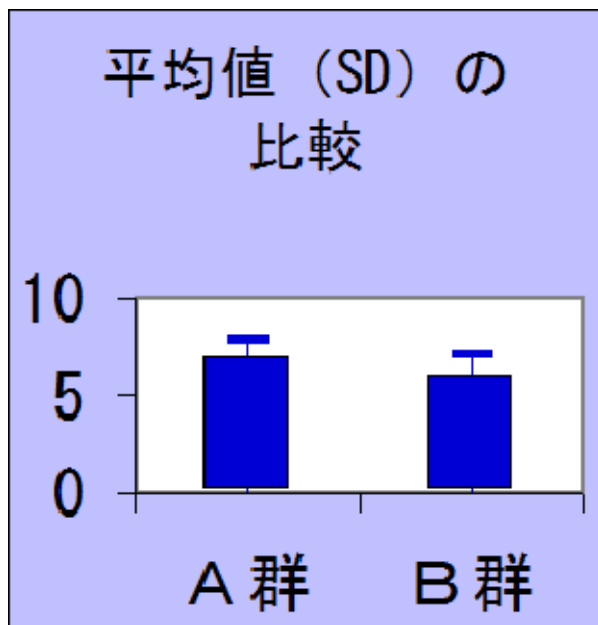


図7 三鷹市 (A) と川崎市 (B) の呼気凝縮液の pH

有意に川崎市のサンプルが酸性であった (P 値=0.003)

以上から、断定はできないものの、大気汚染データの2都市の差をある程度反映して、個人バイオマーカーも三鷹市より川崎市のほうが高い傾向があり、このことが2つの都市において結果に差異が生じた要因と思われた。

(2) 気管支ぜん息患者における EBC 中抗酸化活性に関する検討結果

今年度は、EBC を検体として主に、酸化度測定【d-ROMs テスト】(Reactive Oxygen Metabolites Test) (表1) を行った。すなわち、活性酸素・フリーラジカルによる代謝物であるヒドロペルオキシド R-OOH (過酸化された脂質、タンパク質、アミノ酸、核酸等) の量を呈色液クロモゲンにより測定した。このアッセイは、EBC を用いた測定に報告がある。

表1

FREE carpe diemで実施できる酸化度／還元力・抗酸化分析測定一覧

分 類	テスト	分析対象	検 体	サンプル量
酸化度	d-ROMs	テストヒドロペルオキシド	血清・血漿 (保存血可)	20μl
		過酸化水素	EBC	1ml
抗酸化力	OXY吸着テスト	HCl O 消去能	水溶性有機液体、血清、血漿 (保存可)	10μl
	-SHpテスト	チオール抗酸化バリア	血清・血漿	50μl

・気管支ぜん息患者における EBC 中酸化ストレスマーカー

まず、気管支ぜん息患者における EBC 中酸化ストレスマーカーと臨床像に関する検討を行った(表 1)。気管支ぜん息群と非ぜん息群で EBC d-ROMs 呼気 Test を比較した。ぜん息群 (A 群) で非ぜん息群 (B) と比較して有意に高値を認めた ($p<0.01$) (図 8)。

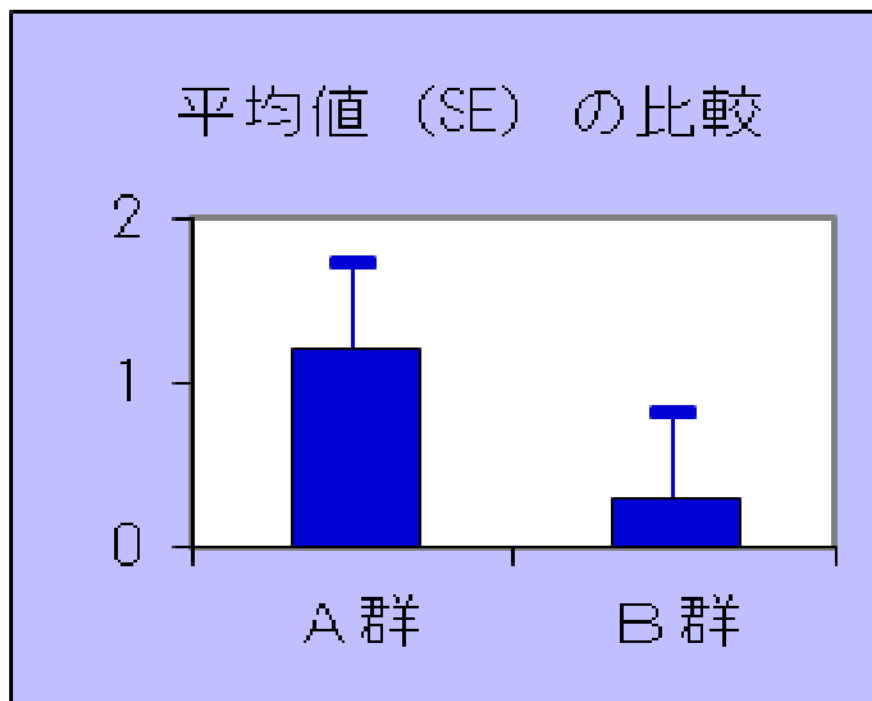


図 8 気管支ぜん息群と非ぜん息群で EBC d-ROMs 呼気 Test の比較
ぜん息群 (A 群) で非ぜん息群 (B) と比較して有意に高値を認めた ($p<0.01$)

次に、EBC 酸化ストレスマーカーとぜん息の臨床指標との相関を検討した。

その結果、EBC 酸化ストレスマーカーは、ぜん息治療ステップ、呼気 NO、総 IgE 値、%FEV1 (治療中) と有意な相関を示さなかった (図 9)。

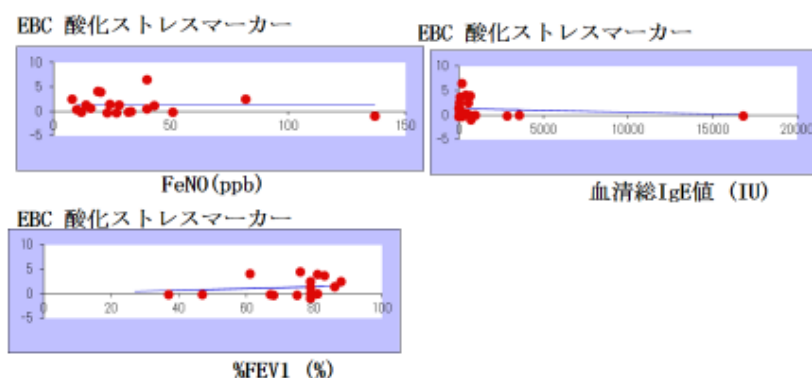


図 9 EBC 酸化ストレスマーカーとぜん息の臨床指標との相関

・ EBC pH とぜん息の病態

次に、EBC pH とぜん息の病態の関連も検討したが、有意な相関関係は示さなかった（図 1 0）。

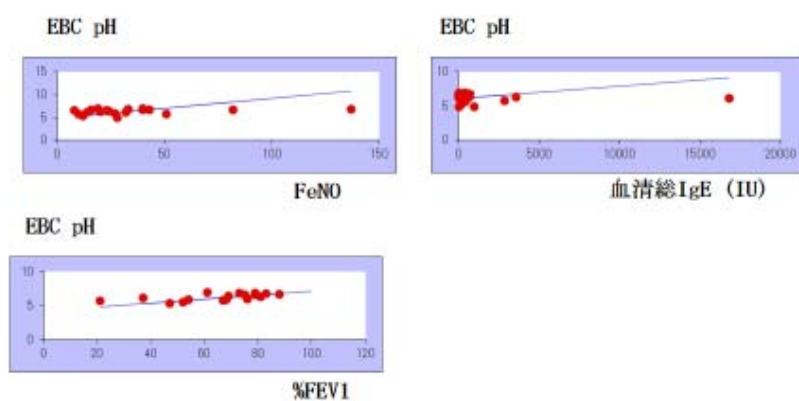
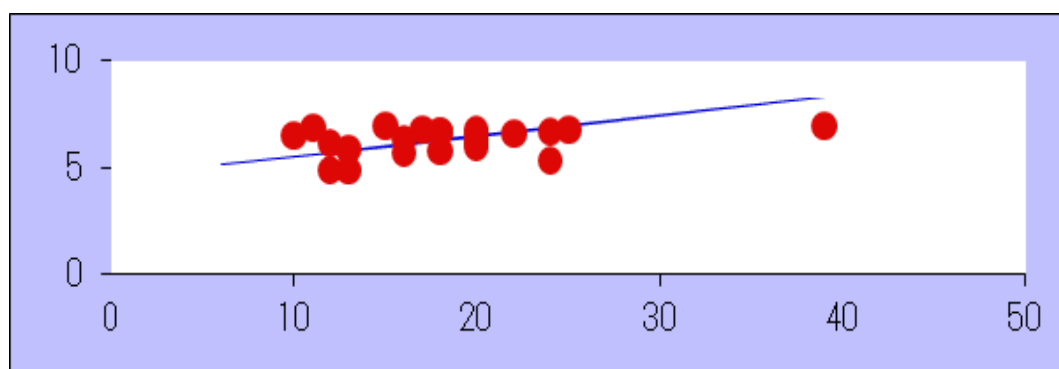


図 1 0 EBC pH とぜん息の病態の関連

・ EBC 中酸化ストレス関連マーカーの測定と大気汚染との関連に関する検討

続いて、EBC 中酸化ストレス関連マーカーの測定と大気汚染との関連に関する検討を行った。直近 1 か月間の PM10 濃度が高いほど EBC 酸化ストレスが高い傾向は見られたが有意ではなかった ($p>0.05$)（図 1 1）。

EBC 酸化ストレスマーカー



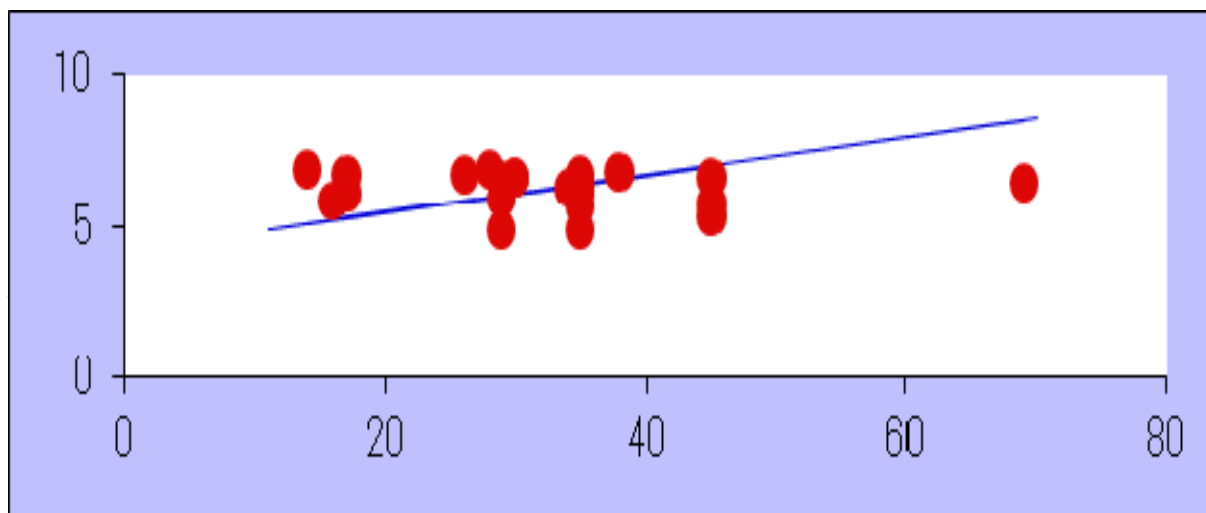
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) の 1 か月平均値

図 1 1 PM10 濃度と EBC 酸化ストレスの関係

前日の PM10 との間とも有意な相関は見られなかった

また、直近1か月間の窒素酸化物濃度が高いほどEBC酸化ストレスが高い傾向は認めたが有意ではなかった ($p>0.05$) (図12)。

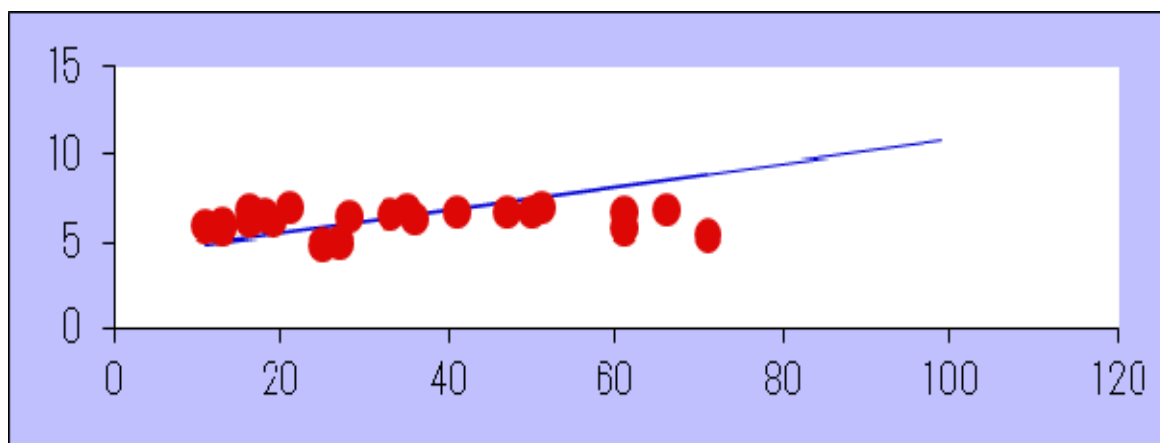
EBC 酸化ストレスマーカー



NOx の1か月平均値 (ppm)

図12 直近1か月間の窒素酸化物濃度とEBC酸化ストレス

EBC 酸化ストレスマーカー



直近の日平均値の窒素酸化物濃度 (ppm)

図13 前日の窒素酸化物濃度とEBC酸化ストレス

さらに、前日の窒素酸化物濃度と酸化ストレスの相関を検討したところ、有意な相関を認めた ($r=0.34$, $p=0.042$, $Y = a + bX$, $a=4.10$, $b=0.067$) (図13)。

EBC中pHの測定と大気汚染との関連に関する検討も行ったが、有意な相関を示すものはなかった。

（３）ぜん息患者における抗酸化酵素 GSTP1 の遺伝子多型に関する検討

ぜん息患者群における抗酸化酵素遺伝子多型の検討を今年度は GSTP1 について実施した。その結果、図 1 4 のように解析同定が可能であった。

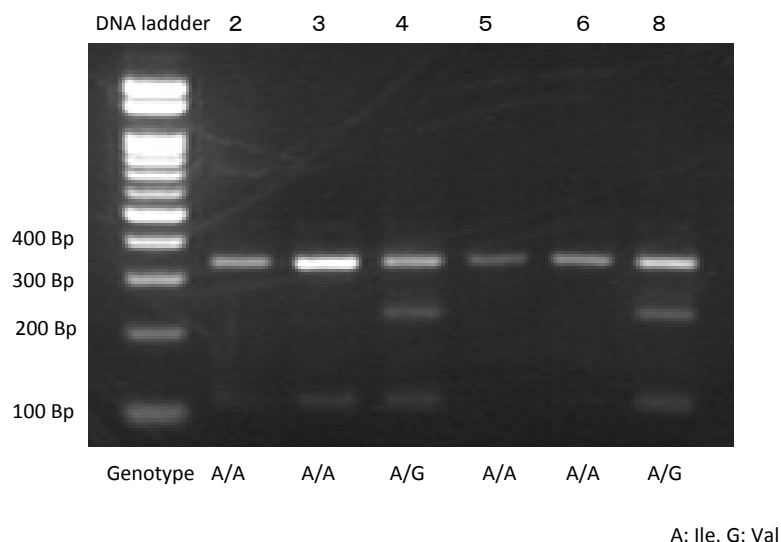


図 1 4 気管支ぜん息患者群における GSTP1 の遺伝子多型の同定。

homozygous wild type (A/A: Ile/Ile)が no 2, 3, 5, 6 で、hetero (A/G: Ile/ Val)は no 4, 8 であり、homo mutant (G/G: Val/Val)は認めなかった。

現在までに 2 0 例において実施した（表 2）。その結果、従来 of 報告同様、ホモの野生型 A/A:Ile/Ile が 70%と最も多かった。EBC 酸化ストレスマーカーが抗酸化酵素の遺伝子多型により変動するかについて検討し、AA ホモ群（A 群）に比較して、AG ヘテロ群（B 群）で EBC 酸化ストレスマーカーが高い傾向は認めたが、有意な差は認めなかった（ $p>0.05$ ）（図 1 5）。サンプル数がいまだ少なく、GSTP1 遺伝子多型と臨床指標や大気汚染データとの関連性の解析は行えなかった。今後、症例数やサンプル数を増やして検討したい。

表 2 ぜん息患者群における抗酸化酵素遺伝子多型

GSTP1遺伝子多型 結果:20例

GSTP1遺伝子多型	症例数	%
homozygous wild type (A/A: Ile/Ile)	14例	70
hetero (A/G: Ile/ Val)	5例	25
homo mutant (G/G: Val/Val)	1例	5

EBC 酸化ストレスマーカー

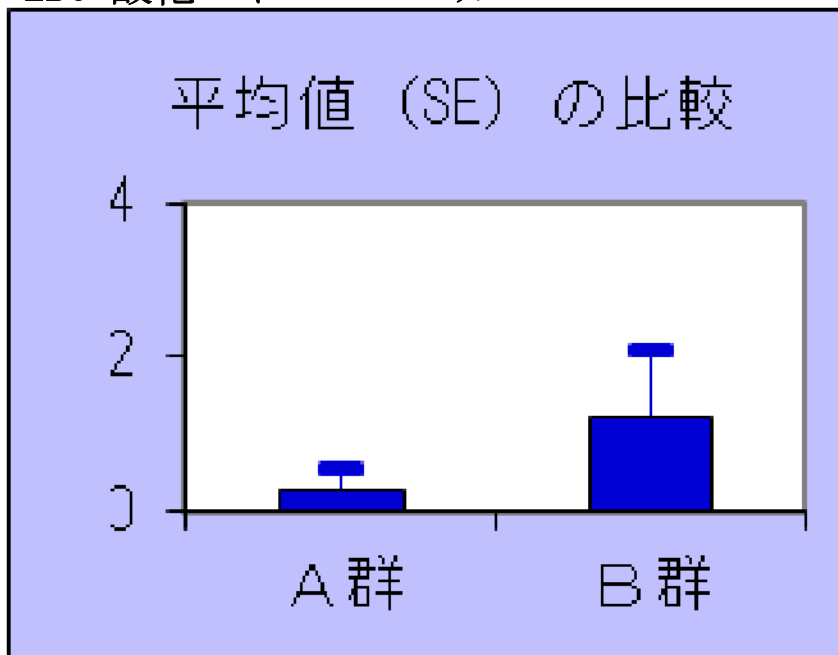


図 1 5 EBC 酸化ストレスマーカーと抗酸化酵素 GSTP1 の遺伝子多型

AA ホモ群 (A 群) に比較して、AG ヘテロ群 (B 群) で EBC 酸化ストレスマーカーが高い傾向は認められたが、有意な差は認めなかった ($p>0.05$)

5. 考察

第 8 期までは、ディーゼルエンジン由来の微粒子が生体に与える影響の基礎的データをもとに、主に NF κ B の活性化に起因する炎症性バイオマーカーと増殖因子を中心に、そのぜん息群における病態生理学的意義と大気汚染データとの相関関係を検討してきた。今年度からは、これらの気道炎症が個人の生体防御系に大きく影響されるという我々のマウスの実験知見をもとに、とくに抗酸化酵素群の遺伝子多型と実際の EBC 中酸化ストレス、そして大気汚染データ、という組み合わせで研究を進めることとした。いわゆる gene-environment interaction を考慮したコホート研究といえる (図 1 6)。

DEPの呼吸器系への影響と そのバイオマーカー候補

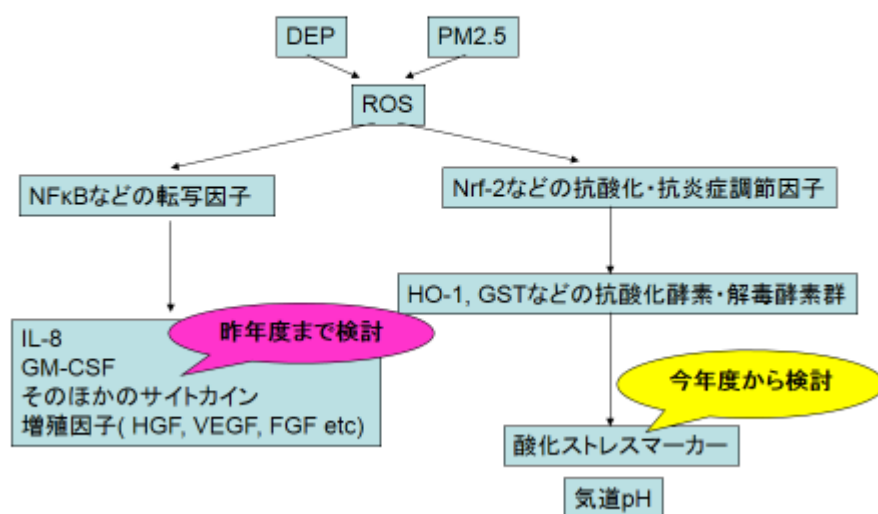


図 1 6 個人バイオマーカーの種類と候補

第 8 期までの研究成果は、

1. EBC 中分子マーカー濃度は、全体として気管支ぜん息群がもっとも高く、一方ぜん息未発症群では健常群とぜん息群の間に位置することが多かった。気管支ぜん息群における検討では、重症度との関連が示唆され、とくに最重症型では軽症持続型に比較して気道炎症マーカーの上昇が認められた。
2. EBC のデータと大気汚染曝露という観点からは、ぜん息群においては、PM10 濃度や窒素酸化物との間に相関関係が認められた。
3. EBC 中 pH と幹線道路までの直線距離との間には有意な負の相関関係が認められた。
4. EBC 中のバイオマーカーを規定する因子を、重回帰解析により検討した。その結果、EBC 中増殖因子では主に窒素酸化物濃度が、IL-8 は PM10 測定値が独立因子として有意であった。

EBC 中 pH に関する重回帰解析で有意であったのは幹線道路までの距離であった。

以上からこれら炎症・リモデリング関連バイオマーカーの有用性は示唆されたが、増悪・発症リスク評価の観点からは、バラツキが大きく、境界基準の決定が困難と思われた。

今年度から開始した EBC 酸化ストレスは喘息などの気道炎症疾患での上昇が報告されており、今回もぜん息群で有意な上昇を認めたことから、今後サンプル数を増やして検討していきたい。今年度は 2 年計画の初年度であることから、研究計画の実効性と到達状況が重要な課題であった。遺伝子検索を含む検討内容のため、各施設の倫理委員会承認に時間を要し、研究期間として十分な時間を得ることはできなかった。

前年度からの要望検討項目であった、川崎地区（帝京大学）と三鷹地区（杏林大学）との地域比較を行った。その結果、三鷹地区 (A) と川崎地区 (B) との大気中浮遊粒子状物質の濃度 (ug/m3) の比較において、有意に川崎地区のほうが高かった ($p < 0.001$)。このことが、前者では有意に示された個人気道バイオマーカーと大気汚染濃度との相関性が、後者では示されなかった主要な

要因と考えられた。今年度から開始した EBC 中の酸化ストレスの測定（d-ROMs 呼気 Test）において、ぜん息群（A 群）は非ぜん息群（B）と比較して有意に高値を認めた。ぜん息の主な臨床像、すなわち治療ステップ、呼気 NO 濃度（FeNO）、呼吸機能、血清総 IgE 値などとは有意な関連性は認められなかった。

大気汚染状況と EBC 酸化ストレスや pH との関連性を検討した。PM10 濃度との関連は有意ではなかったが、前日の Nox 濃度と有意な相関を認めた。

今年度から、個人の抗酸化ストレス能力を評価する手法として、抗酸化酵素の遺伝子多型の同定を導入した。GSTP1 の多型別（20 例）では、DEP に対する感受性が亢進すると報告されている homozygous wild type（A/A: Ile/Ile）が 14 例（75%）で、hetero（A/G: Ile/Val）は 5 例に認め、homo mutant（G/G: Val/Val）は 1 例に認めた。今後、症例数を増やしてそれぞれの多型と EBC 中酸化ストレスマーカーや大気汚染との関連を追究してゆく。

6 次年度に向けた課題

前年度までの研究により、ぜん息群および非ぜん息群において EBC の測定は採取も容易で再現性もあり、その微量分析によって得られる各種分子マーカーや pH は個人の気道炎症の指標として有用であることを示した。さらに、大気汚染データと有意に相関し、浮遊粒子状物質などが個人の気道炎症に対する寄与因子であることが明らかにされた。大気汚染物質に対する高感受性群の抽出に応用できれば、ぜん息などのアレルギー疾患の発症予知や一次予防の指標として用いることができると期待された。

今年度の研究では、これらの成果を基盤として、EBC 中の pH や酸化ストレスマーカーを評価し、その個人差の決定要因である抗酸化酵素群の遺伝子多型も検討して、EBC 中バイオマーカーと高感受性の関連性をより明確にすることを目指している。

しかし、本研究にはいくつかの問題点も指摘される。すなわち、現在の大気汚染モニタリングでは DEP のよい代替指標とされる PM2.5 がほとんど測定されておらず、ぜん息気道炎症病態との直接的な相関解析が不可能であることである。ただし、この点は最近の中国からの PM2.5 飛来問題を契機に測定点が増加しつつあり来年度にはかなり改善されると期待している。

また、主たる測定解析場所を川崎市と東京都三鷹市の 2 か所に増やしたものの、後者の汚染状況は低濃度であり、ぜん息気道炎症との相関は認めなかった。

今後抗酸化酵素群の遺伝子多型の症例数を増やすことで、大気汚染濃度と EBC の分子マーカー、とくに酸化ストレスマーカーと大気汚染との関連性を明らかにできると期待する。

7 期待される成果及び活用の方向性

EBC は採取も容易で再現性もあり、その微量分析によって得られる各種分子マーカーや pH は個人の気道炎症の指標として有用であることが示された。この手法が大気汚染物質に対する高感受性群の抽出に応用できれば、ぜん息などのアレルギー疾患の発症予知や一次予防の指標として用いることができると期待される。

今回の研究により、抗酸化酵素遺伝子群の多型と EBC でわかる気道の酸化ストレスマーカーとの関連性がより明確になれば、増悪や発症のハイリスク群の抽出に応用できる可能性がある。将来、EBC により喘息予備群の患者をスクリーニングすることにも応用が可能で、健診等における活用が期待される。現在行われている予防事業の対象をより絞り込むことで、効率的かつ

実効の高い環境影響対策事業が可能になると期待される。

【学会発表・論文】

[学会発表]：

1. 和田 裕雄, 竹田 紘崇, 中村 益夫, 柳下 由弥, 内田 麻耶, 秋山 陽子, 櫻井 梨奈, 西之野 梨奈, 滝澤 始, 後藤 元: COPD アセスメントテスト (CAT) の経時的変化(会議録) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 (1881-7319) 22 巻 Suppl. Page122s (2012. 10)
2. 本多 紘二郎, 和田 裕雄, 中村 益夫, 乾 俊哉, 田村 仁樹, 檜垣 学, 渡辺 雅人, 倉井 大輔, 皿谷 健, 石井 晴之, 後藤 元, 滝澤 始, 松本 丈武, 横井 秀格, 甲能 直幸: 手術前後の呼気中 NO 濃度を追跡しえた好酸球性副鼻腔炎合併喘息の 1 例(会議録/症例報告) アレルギーの臨床 (0285-6379) 32 巻 8 号 Page770 (2012. 08)
3. 三上 優, 山内 康宏, 幸山 正, 堀江 真史, 齋藤 朗, 城 大祐, 滝澤 始, 長瀬 隆英: TNF superfamily の LIGHT は肺胞上皮細胞での TGF- β 1 刺激による上皮間葉転換 (EMT) を増強する(会議録) 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 1 巻増刊 Page322 (2012. 03)
4. 檜垣 学, 和田 裕雄, 安武 哲生, 中村 益夫, 本多 紘二郎, 三倉 真一郎, 新倉 保, 小林 富美恵, 菅間 博, 神谷 茂, 滝澤 始, 後藤 元: 喫煙曝露マウスにおける Interleukin-10 の役割 (会議録) 日本呼吸器学会誌 (2186-5876) 1 巻増刊 Page136 (2012. 03)
5. 西川 正憲, 長倉 秀幸, 草野 暢子, 小澤 聡子, 掛水 信将, 小野 容明, 駒瀬 裕子, 中村 陽一, 金子 猛, 滝澤 始, 秋山 一男, 中 佳一, 神奈川県内科医学会呼吸器疾患対策委員会: 喘息予防・管理ガイドライン (JGL) 2009 の準拠状況からみた成人喘息診療 (会議録) アレルギー (0021-4884) 61 巻 3-4 Page462 (2012. 04)
6. 李 英姫, 清水 孝子, 平田 幸代, 稲垣 弘文, 新海 雄介, 吾妻 安良太, 滝澤 始, 武田 健, 川田 智之, 工藤 翔二: ディーゼル排気粒子の気道上皮細胞の遊走、および上皮間葉移行 (EMT) に及ぼす影響 (会議録) 日本衛生学雑誌 (0021-5082) 67 巻 2 号 Page284 (2012. 02)
7. 滝澤 始, 荏原 順一: 司会の言葉: シンポジウム 16: 気管支喘息の病態機序解明の新展開 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2011. 11)
8. H. Takizawa et al.: Airway Inflammatory Markers In Patients With Asthma Are Correlated With Air Pollution 2012 ATS International Conference in San Francisco, California, USA, May 2012.
9. 倉井 大輔(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 石井 晴之, 皿谷 健, 塚越 博之, 木村 博一, 滝澤 始, 後藤 元
入院を必要とした呼吸器疾患における呼吸器ウイルスの検出と臨床的特徴について(会議録) 感染症学雑誌 (0387-5911) 87 巻臨増 Page254 (2013. 05)
10. 本多 紘二郎(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 中村 益夫, 和田 裕雄, 渡辺 雅人, 辻本 直貴, 中島 明, 檜垣 学, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 皿谷 健, 石井 晴之, 後藤 元, 滝澤 始: 気道上皮細胞のサイトカイン産生制御機構 とくに TNF α と IL-17 の協同的作用について(会議録) アレルギー (0021-4884) 62 巻 3-4 Page472 (2013. 04)
11. 中村 益夫(杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科), 和田 裕雄, 本多 紘二郎, 檜垣 学,

- 渡辺 雅人, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 皿谷 健, 石井 晴之, 滝澤 始, 後藤 元, 井上 信一, 小林 富美恵: 喫煙による気道炎症における Interleukin-17 の気道炎症作用の検討(会議録)アレルギー(0021-4884)62 巻 3-4 Page470(2013. 04)
12. 杉原 徳彦(仁友クリニック), 滝澤 始, 栗田 富美子, 佐野 彰彦, 杉原 壽彦: 副鼻腔炎合併気管支喘息の解析(会議録)アレルギー(0021-4884)62 巻 3-4 Page393(2013. 04): 加藤 冠(東京健生病院 内科), 久保田 雅子, 高野 智子, 木村 文平, 成木 治, 滝澤 始 GOLD 2011 の COPD の総合的評価と管理についての検討(会議録)日本呼吸器学会誌(2186-5876)2 巻増刊 Page237(2013. 03)
 13. : 李 英姫(日本医科大学 衛生学公衆衛生学分野), 清水 孝子, 平田 幸代, 稲垣 弘文, 新海 雄介, 武田 健, 吾妻 安良太, 滝澤 始, 山本 雅之, 川田 智之, 工藤 翔二: Nrf2 欠損マウスにおけるディーゼル排気粒子曝露のプレオマイシン気道炎症病態への影響(会議録)日本呼吸器学会誌(2186-5876)2 巻増刊 Page176(2013. 03)
 14. 蘇原 慧伶(杏林大学), 石井 晴之, 小川 ゆかり, 田中 康隆, 高田 佐織, 横山 琢磨, 倉井 大輔, 皿谷 健, 滝澤 始, 後藤 元: 間質性肺炎 病態 間質性肺炎における呼吸凝縮液中 exhaled breath condensate(EBC) の増殖因子測定の意義に関する研究(会議録)日本呼吸器学会誌(2186-5876)2 巻増刊 Page136(2013. 03)
 15. 滝澤 始(杏林大学 呼吸器内科): シンポジウム:喘息病態の多様性を考慮した治療戦略、現在と未来 アレルギー性炎症とサイトカイン(会議録) 日本呼吸器学会誌(2186-5876)2 巻増刊 Page20(2013. 03)

[論文]

1. 和田 裕雄, 檜垣 学, 三倉 真一郎, 滝澤 始: 【難治性喘息研究の新展開】 難治化因子としての喫煙 受動喫煙も含めて(解説/特集)呼吸器内科(1884-2887)21 巻 1 号 Page8-15(2012. 01)
2. 小出 卓, 滝澤 始: COPD 診療をめぐる最近の進歩 細胞(1346-7557)44 巻 3 号 Page104-105(2012. 03)
3. 滝澤 始: 吸入ステロイド薬は成人喘息の自然経過を修飾するか? Con の立場から(解説)喘息(0914-7683)25 巻 2 号 Page202-204(2012. 11)
4. 本多 紘二郎, 滝澤 始: 気道の構造と機能 気道の免疫、病態 気道上皮の免疫機構(解説/特集)日本胸部臨床(0385-3667)71 巻増刊 PageS40-S46(2012. 08)
5. 西川 正憲, 小野 容明, 松下 尚憲, 楠原 範之, 高田 信和, 高橋 正光, 宮川 政昭, 寺内 康夫, 松葉 育郎, 長谷 章, 富田 さつき, 橋本 隆平, 加藤 秀継, 宮入 朗, 中村 陽一, 駒瀬 裕子, 金子 猛, 滝澤 始, 秋山 一男, 中 佳一: 神奈川県における成人気管支喘息診療の実態 神奈川県内科医学会呼吸器疾患対策委員会・アンケート調査の結果(原著論文)神奈川医学会雑誌(0285-0680)39 巻 1 号 Page1-9(2012. 01)
6. Li YJ, Shimizu T, Hirata Y, Inagaki H, Takizawa H, Azuma A, Kawada T, Sugawara I, Kudoh S, Sunazuka T, Omura S.
EM, EM703 inhibit NF- κ B activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells: Importance in IL-8 transcription. Pulm Pharmacol Ther. 2013 Jan 3. doi:pii: S1094-5539(12)00181-2. 10.1016/j.pupt.2012.12.010. [Epub ahead of print]
7. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T.

Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Nov 30;428(4):451-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.097. Epub 2012 Nov 3.

8. Wada H, Takizawa H: Future Treatment for COPD: Targeting Oxidative Stress and Its Related Signal. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 Jul 10. [Epub ahead of print]
9. 本多 紘二郎(杏林大学 医学部呼吸器内科), 滝澤 始: 気道の構造と機能 気道の免疫、病態 気道上皮の免疫機構(解説/特集) *日本胸部臨床* (0385-3667)71 巻増刊 PageS40-S46(2012. 08)
10. 滝澤 始(杏林大学 医学部呼吸器内科)吸入ステロイド薬は成人喘息の自然経過を修飾するか? *Con の立場から(解説)* *喘息* (0914-7683)25 巻 2 号 Page202-204(2012. 11)
11. 李 英姫(日本医科大学 衛生学公衆衛生学分野), 川田 智之, 滝澤 始: 大気汚染における遺伝子環境相互影響(解説) *呼吸器内科* (1884-2887)23 巻 5 号 Page516-520(2013. 05)
12. 滝澤 始(杏林大学 医学部呼吸器内科): 気道炎症制御とマクロライド その病態と作用機序(総説) *診療と新薬* (0037-380X)49 巻 5 号 Page675-682(2012. 05)
13. 和田 裕雄(杏林大学 医学部呼吸器内科), 滝澤 始: 喘息と COPD の併存例の診断と治療(解説) *呼吸器内科* (1884-2887)23 巻 2 号 Page209-215(2013. 02)
14. 渡辺 雅人(杏林大学 医学部呼吸器内科学教室), 滝澤 始: 【unified airway からみた鼻副鼻腔病変】 上気道と下気道の比較と関連性 気道粘膜の形態と機能(解説/特集) *JOHNS* (0910-6820)29 巻 5 号 Page809-811(2013. 05)
15. Li YJ, Shimizu T, Hirata Y, Inagaki H, Takizawa H, Azuma A, Kawada T, Sugawara I, Kudoh S, Sunazuka T, Omura S. EM, EM703 inhibit NF- κ B activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells: importance in IL-8 transcription. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Jun;26(3):318-24. doi: 10.1016/j.pupt.2012.12.010. Epub 2013 Jan 3.