

スギ花粉症克服に向けた総合研究（第 期）

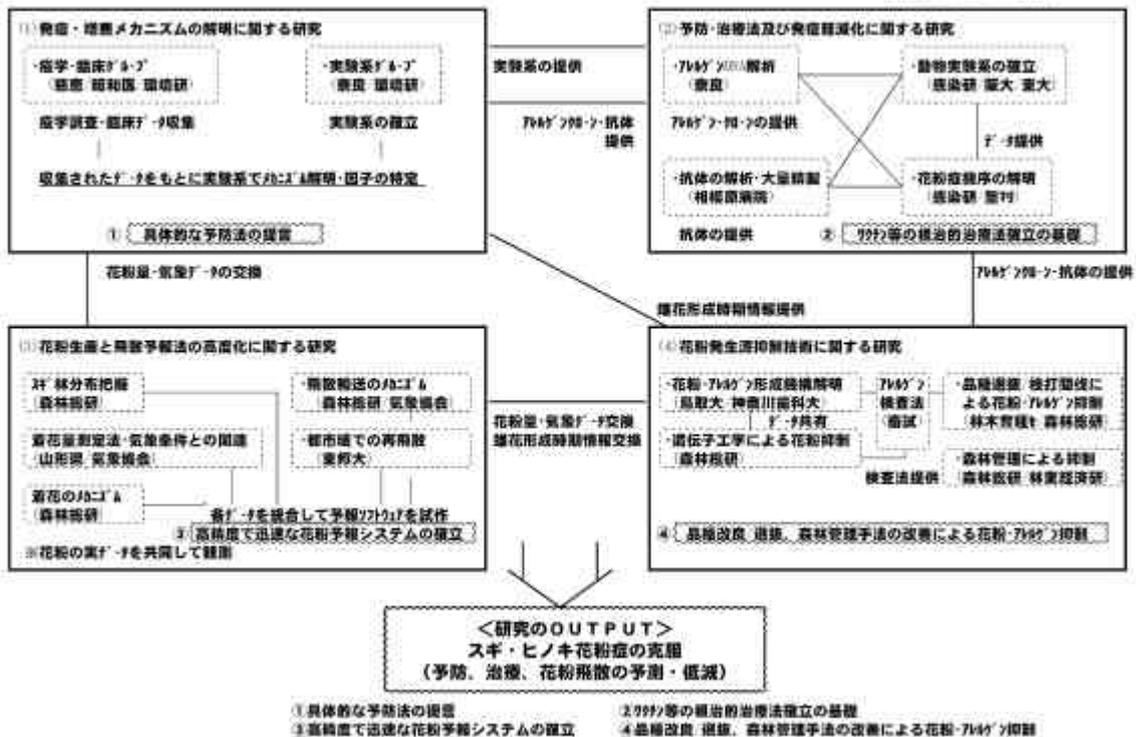
「スギ花粉症克服に向けた総合研究」

（第 1 期：平成9～11年）

研究の概要・目標	研究の背景等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を目標しているのか？ →スギ・ヒノキ等の花粉症克服</p> <p>2. 何を研究しているのか？ →①発症メカニズムの疫学・臨床研究 ②免疫療法の基礎研究 ③花粉着花・飛散予測の高度化 ④品種改良・森林管理手法の研究</p> <p>3. 何が新しいのか？ →「花粉症克服」というテーマのもとに、医学、気象学、農学等の研究者を結集し、異分野の知見や情報を共有しながら研究を進めること</p>	<p>都市生活者の10人に1人以上が罹病していると言われるほど花粉症は増加しており、重要な国民健康問題の一つとなっている。</p>	<p>①発症のメカニズム・増悪因子の特定による花粉症の予防・治療法確立への寄与</p> <p>②IgEのDNA解析/動物実験系の確立による免疫治療の基盤整備</p> <p>③着花量測定法/気象計測の組合せによる花粉飛散の高精度予測法の実用化</p> <p>④間伐・枝打による花粉量の抑制、花粉量の少ない材の品種改良</p> <p>以上の組合せにより、確立に比較的時間のかかる免疫療法に加え、予防及び飛散予測、花粉量低減による発症の防止、症状軽減につなげる。</p>

「スギ花粉症克服に向けた総合研究」の研究体制

（第 1 期：平成9～11年）



スギ花粉症克服に向けた総合研究（第 期）

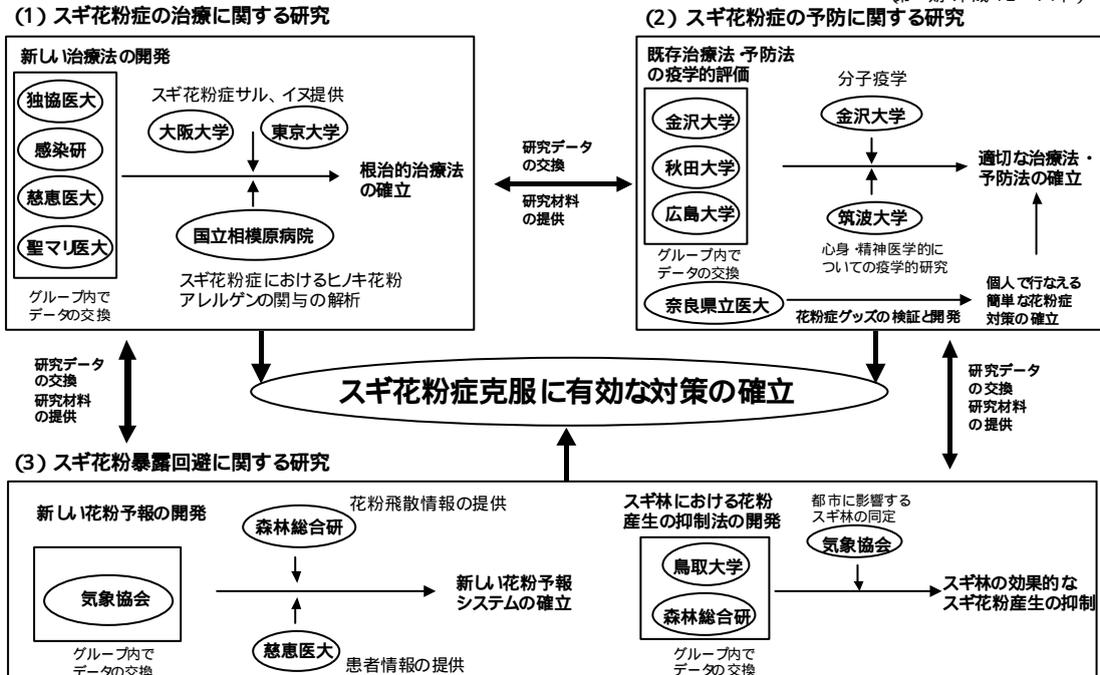
「スギ花粉症克服に向けた総合研究」

（第 期 平成12～14年）

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1.何を目標としているのか</p> <p>国民の10人に1人が罹患していると言われるスギ花粉症に対する適正な予防と治療の組み合わせを提唱し、有効な対策の確立する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>3年後の目標：</p> <ul style="list-style-type: none"> ペプチド療法の開発 DNAワクチン療法の開発 サイトカイン療法の開発 適正な治療法・予防法の確立 新たな地域保健施策の確立 効果的な花粉症グッズの開発 新しいスギ花粉飛散予報法の実用化 スギ花粉抑制法の実用化 </div> <p>2.何を研究しているのか</p> <ul style="list-style-type: none"> 最新のアレルギー学・免疫学に基づいたスギ花粉症の治療に関する研究 地域保健政策の検討や花粉症予防グッズの検証等によるスギ花粉症の予防に関する研究。 花粉飛散情報を提供する観測・予測システムの開発や、スギ花粉産生を抑制する技術の確立を目指すスギ花粉暴露回避に関する研究 <p>3.何が新しいのか</p> <p>これまで簡便なスギ花粉症の根治的治療法は存在せず、また系統的な医療経済学的評価も行われてこなかった。よって費用効果分析の観点から適切な予防と治療の組み合わせを確立する。また花粉への暴露回避を有効な対策の一つと捉え、患者に有益な情報を提供する花粉飛散予報システムの実用化や、花粉の発生源対策としてスギ花粉産生を抑制する有効な技術の実用化を目指す。</p>	<p>1.現状</p> <p>日本スギの植生は我が国に限定され、またスギ科の花粉尘が問題になっているのも日本だけである。海外の研究成果を期待することは不可能であり、我が国が独自のスギ花粉症研究を実施する必要がある。</p> <p>2.我が国の水準</p> <p>上述したようにスギ花粉症は我が国特有の問題であり、その研究のほとんどは日本でされている。その研究水準は海外における花粉症であるブタクサ花粉症やイネ科花粉症の研究と比較しても高い水準にある。</p> <p>3.世界との水準の関係</p> <p>海外の他の花粉症と比較しても我が国のスギ花粉症研究の水準は高い。具体的にはスギ花粉における主要アレルゲンはすべて解析され、遺伝子もクローニングされている。また免疫学的な基礎研究も幅広く実施され、世界で唯一花粉症を発症するサルモネラ見られるなど、最適なモデル動物も存在している。疫学面ではスギ花粉症の系統的な医療経済学的評価は唯一我が国で実施されている。スギ花粉飛散予報システムについても、現在毎時刻の情報を提供可能なものは世界に例がなく、本研究ではその確立を目指す。また花粉の発生源となる森林対策も本研究が世界初の試みと考えられる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 新しい治療法が開発されることにより多くのスギ花粉症患者がその苦痛から解放される。 適正な予防法と治療法の組み合わせが確立することで、患者の症状の消失や軽減につながる一方、新たな地域保健施策が決定される。 新しい飛散予報システムが開発されることにより、より詳しく正確な情報が早く患者に提供される。 スギ林における花粉生産量の抑制する対策が行われることによりスギ花粉飛散量が減少する。

「スギ花粉症克服に向けた総合研究」の研究体制

（第 期 平成12～14年）



所要経費(第 期)

(単位：千円)

研究項目	担当機関等	研究 担当者	H9 年度	H10 年度	H11 年度	所要 経費
1. スギ花粉症の発症・増悪メカニズムの解明に関する研究						
(1) スギ花粉症の修飾因子検出に関する研究						
花粉症発症の修飾因子検出に関する臨床疫学的研究	慈恵医科大	遠藤朝彦	29,126	30,372	17,025	76,523
花粉症発症の内的修飾因子検出に関する研究	奈良県立医大	井手 武	9,493	9,820	12,674	31,987
スギ花粉症とアトピー性疾患等内的環境の関連に関する研究	昭和大学	飯倉洋治	11,930	10,885	10,377	33,192
(2) スギ花粉症の修飾因子の解析及び検証に関する研究						
修飾因子の疫学的解析	国立環境研究所	新田裕史	8,603	7,782	7,918	24,303
修飾因子の実験的検証	国立環境研究所	藤巻秀和	8,865	8,547	9,938	27,350
(3) 医療経済に関する研究	昭和大学	川口 毅	10,502	8,560	9,532	28,594
2. スギ花粉症の予防、治療法及び発症軽減化に関する研究						
(1) T細胞エピトープの解析	慈恵医大	斎藤三郎	11,300	10,456	10,874	32,630
(2) 実験動物における DNA ワクチンに対する免疫学的反応性の基礎的検討	国立感染症研究所	阪口雅弘	10,525	11,484	12,608	34,617
(3) スギ花粉症におけるサイトカイン産生の調整機構に関する基礎的研究	聖マリアンナ医大	坂根 剛	11,177	11,879	11,898	34,954
(4) 機能性食品による IgE 抗体産生抑制の基礎的研究	国立感染症研究所	井上 栄	13,730	14,577	12,489	40,796
(5) ニホンザルおよびイヌにおけるスギ花粉症の自然発症モデルの検討						
ニホンザルにおけるスギ花粉症の自然発症モデルの検討	大阪大学	和 秀雄	10,809	10,260	10,358	31,427
イヌにおけるスギ花粉症の自然発症モデルの検討	東京大学	辻本 元	8,638	8,157	8,403	25,198
(5) スギおよびヒノキ花粉アレルゲンの解析						
スギおよびヒノキ花粉アレルゲン蛋白の解析	相模原病院	安枝 浩	8,764	8,518	8,584	25,866
スギおよびヒノキ花粉アレルゲン遺伝子の解析	奈良県立医大	井手 武	12,195	9,007	5,816	27,018
3. スギ花粉の生産と飛散予報法の高度化に関する研究						
(1) スギ等の雄花着生量、花粉生産量等の計測技術に関する研究						
森林資源調査による花粉発生源分布の把握とその推移予想	森林総合研究所	家原敏郎	6,686	7,039	7,308	21,033
リモートセンシングによるスギ分布地域の抽出技術の開発	森林総合研究所	中北 理	8,657	8,009	6,637	23,303
スギ林の花粉尘産量予測法に関する研究	森林総合研究所	横山敏孝	7,128	6,690	6,923	20,741
(2) スギ等の花粉生産の地域時間的変動の予想に関する研究						
スギ雄花の休眠およびその覚醒と花粉放出開始の予測に関する研究	森林総合研究所	金指達郎	7,470	6,887	7,011	21,368
デジタルカメラによる雄花着花量の測定と総飛散量マップの作成	山形衛生研	高橋裕一	8,225	6,679	6,265	21,169
スギ林からの花粉放出量の計測、予測に関する研究	日本気象協会	有沢雄三	14,975	14,761	6,403	36,139
(3) 生活環境中でのスギ花粉の暴露評価と計測技術に関する研究						
都市域における花粉飛散量と気象条件に関する研究	日本気象協会	村山貢司	9,571	10,597	13,148	33,316
都市部における花粉の再飛散	東邦大学	佐橋紀男	7,674	6,991	7,080	21,745
花粉飛散量の計測に関する研究	国立環境研究所	新田裕史	11,510	8,825	9,195	29,530
(4) 花粉の飛散モデルと総合予報技術に関する研究に関する研究	日本気象協会	鈴木基雄	10,419	10,607	24,253	45,279
4. 花粉発生源の抑制技術に関する研究						
(1) スギの花芽形成抑制技術に関する研究						
スギの花芽形成抑制技術に関する研究	鳥取大学	山本福壽	13,265	6,893	6,706	26,864
花芽分化過程におけるアレルゲンの形成機構に関する研究	神奈川歯大	中村澄夫	5,525	4,854	4,859	15,238
遺伝子工学による雄花およびアレルゲン生産量の抑制に関する研究	森林総合研究所	篠原健司	15,575	15,941	16,292	47,808
(2) アレルゲンの特性および生産量の少ないスギの選抜に関する研究						
スギ花粉の免疫学的特性の解明	家畜衛生試験場	百溪英一	10,873	10,719	7,102	28,694
アレルゲンの遺伝的変異と選抜基準の検討	林木育種センター	近藤禎二	8,718	7,930	7,115	23,763
(3) スギ林管理による花粉生産抑制に関する研究						
樹冠量制御モデルによる花粉生産量の抑制技術の開発	森林総合研究所	清野嘉之	10,188	6,193	7,572	23,953
都市周辺林の森林保全対策の検討	森林総合研究所	鶴助治	3,374	3,456	4,024	10,854
環境保全に配慮したスギ人工林の総合的管理方策の検討	林業経済研究所	福島康記	3,999	5,592	4,721	14,312
5. 研究推進			187	188	360	735
合計			329,676	309,155	301,468	904,299

所要経費(第 期)

(単位：千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所要 経費
1. スギ花粉症の治療に関する研究						
(1) T細胞エピトープを用いたペプチド療法に関する研究	慈恵医科大	斉藤三郎	13,000	14,900	10,700	38,600
動物におけるペプチド療法に関する研究	獨協医科大	馬場廣太郎	9,800	11,500	8,900	30,200
ペプチド療法の臨床応用に関する研究	国立感染研	井上 栄	10,200	22,500	17,600	50,300
T細胞エピトープに関連する HLA タイプに関する研究	国立感染研	阪口雅弘	17,300	19,500	14,100	50,900
(2) 実験動物におけるDNAワクチンの研究	聖マリアンナ医科大学	鈴木 登	12,000	8,900	7,000	27,900
(3) Tヘルパー細胞のサイトカイン産生は正による治療法に関する研究	広島国際大学	和 秀雄	7,500	9,100	8,200	24,800
(4) スギ花粉症の自然発症モデルに関する研究	東京大学	辻本 元	12,100	16,100	19,200	47,400
ニホンザルにおけるスギ花粉症の自然発症モデルに関する研究	国立相模原病院	安枝 浩	7,400	8,400	6,100	21,900
イヌにおけるスギ花粉症の自然発症モデルに関する研究						
(5) スギ花粉症におけるヒノキ花粉アレレルゲンの関与度に関する研究						
2. スギ花粉症の予防に関する研究						
(1) 患者対照研究による予防、治療費と効果に関する研究	高知医科大学	中村裕之	21,900	21,300	16,100	59,300
(2) メタアナリシスと質的評価を併用したスギ花粉症予防対策の評価に関する研究	秋田大学	本橋 豊	6,200	5,800	4,600	16,600
(3) 集団疫学研究による新たな地域保健施策の確立に関する研究	広島大学	烏帽子田彰	18,700	18,100	13,700	50,500
(4) スギ花粉症患者における精神および心身医学的因子の関与に関する研究	筑波大学	松崎一葉	6,400	8,500	6,900	21,800
(5) 花粉症グッズの検証と開発に関する研究	奈良県立医科大	井手 武	6,200	7,500	5,800	19,500
3. スギ花粉暴露回避に関する研究						
(1) ダーラム法による観測値と空中スギ花粉濃度の関係に関する研究	日本気象協会	村山貢司	11,000	17,800	34,300	63,100
(2) 空中スギ花粉量と花粉症症状の関係に関する研究	慈恵会医科大	遠藤 朝彦	8,400	7,900	7,300	23,600
(3) スギ花粉飛散モデルの精度向上と総合予報に関する研究	日本気象協会	鈴木基雄	19,400	20,100	12,200	51,700
(4) 都市への花粉飛散をおこすスギ林の同定に関する研究	森林総合研	金指達郎	7,100	10,700	8,400	26,200
(5) 薬剤による花芽形成の抑制に関する研究	鳥取大学	山本福壽	5,500	6,000	4,800	16,300
(6) 遺伝子工学によるアレレルゲン生産量の抑制に関する研究	森林総合研	篠原健司	10,200	10,000	8,000	28,200
(7) 森林管理による花粉生産制御に関する研究	森林総合研	清野嘉之	5,100	6,100	5,000	16,200
4. 研究推進			900	900	900	2,700
合計			216,300	251,600	219,700	687,600

研究成果の概要

総括

本研究においては以下の研究目的のために研究班を形成してスギ花粉症克服に向けた研究を実施した。

スギ花粉の主要抗原の7箇所を主要なT細胞エピトープを同定し、それぞれを連結させたペプチドワクチンを作成した。これは人のスギ花粉症治療用ペプチドワクチンで、今後の臨床応用が期待できる。Cry j 1 プラスミドDNA ワクチンをビーグルに投与した。その結果、治療群においては皮内反応および抗原気道暴露試験において過敏性の低下が認められ、肺組織に浸潤する肥満細胞の数の減少が認められた。マウスにおける抗原特異的治療法の研究もいくつか行われた。T細胞エピトープ遺伝子を組み込んだDNA ワクチンでスギ花粉アレルゲン特異IgE抗体抑制効果が認められた。

疫学調査を実施した。その結果「畳を使わない住居環境」と「野菜摂取不足」が、スギ花粉症発症との関係がわかり、都市化がスギ花粉症発症の一因であることが示され、日本人の伝統的な生活環境がスギ花粉症を予防することが示唆された。マスクの効果について鼻腔侵入花粉計測の機能をもった多機能花粉暴露チャンバーを開発し、科学的検証によって検討した結果、フィット性および装着の仕方に問題があることが示唆され、当てガーゼによって、個人の装着の仕方の問題点を補うことができることが立証できた。またマスクの効果は、費用対効果研究からも大いに支持された。

花粉飛散量の実況情報、花粉症患者情報および数値予報を組み合わせ、花粉症患者が花粉暴露を回避するために有効な時間単位の花粉情報提供を可能にした。そのために、自動花粉計測器について従来のダラム法との検証をおこなうとともに、これを用いたモニタリングネットワークを設計、展開した。また、林野庁において実施している施策も含めた森林管理のあり方や薬剤散布によるスギ雄花の花芽抑制技術について、費用対効果を考慮した検討を加えるとともに、アレルゲンフリーのスギの作出技術に関する開発をおこなった。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

1. スギ花粉症の治療に関する研究

1.1 T細胞エピトープを用いたペプチド療法に関する研究

1.1.1. 動物におけるペプチド療法に関する研究:自然発症のスギ花粉症ニホンザル6頭について、ペプチド投与群2頭、対照群4頭で解析を行なった。ペプチド投与群でアナフィラキシーショックなどの副作用は認められず、投与したペプチドに対してトレランスが誘導されていた。

1.1.2. ペプチド療法の臨床応用に関する研究:スギ花粉の主要抗原であるCry j 1 から3箇所、Cry j 2 から4箇所、合わせて7箇所のT細胞エピトープを連結させたハイブリッドペプチドを合成した。ハイブリッドペプチドには、Cry j 1, Cry j 2 と同等の細胞増殖能およびサイトカインの産生能があることが判明した。

1.1.3. T細胞エピトープに関連するHLAタイプに関する研究:スギ花粉症患者82人と健康者57人のHLA DNA タイプを決定し、血清中総IgE濃度、特異IgE, IgG濃度を測定し、患者・対照両群とで比較した

1.2. 実験動物におけるDNAワクチンの研究:Cry j 1 にCpGを結合させたアジュバント・ワクチンを作成し、マウスに投与した。このとき、Cry j 1 にCpGを結合させたワクチンは、Cry j 1 特異的IgE抗体の産生を抑制することが確認された。

1.3. Tヘルパー細胞のサイトカイン産生は正による治療法に関する研究:マウス個体へのtxk遺伝子投与の効果を検討し、txk遺伝子投与はTh1型優位の免疫応答を誘導し花粉抗原特異的IgE抗体産生を抑制することが明らかになった。

1.4. スギ花粉症の自然発症モデルに関する研究

1.4.1. ニホンザルにおけるスギ花粉症の自然発症モデルに関する研究:スギ花粉症ニホンザルにおけるスギ花粉アレルゲン特異的IgE抗体の季節変動を調べた。

1.4.2. イヌにおけるスギ花粉症の自然発症モデルに関する研究:イヌの実験的スギ花粉症モデルを用いてCry j 1 プラスミドDNA ワクチン(pCACJ1, pCAGGS-Cryj1)の有効性を解析した。

1.5. スギ花粉症におけるヒノキ花粉アレルゲンの関与度に関する研究:スギ、ヒノキ科花粉グループ1,グループ2アレルゲンに対するスギ花粉症患者の反応性を解析した。

2. スギ花粉症の予防に関する研究

2.1. 患者対照研究による予防、治療費効果に関する研究:予防・治療効果の評価法として、このスギ花粉症QOLの増加を指標にしたとき、花粉症グッズの効果極めて大きいことが認められた。

2.2. メタアナリシスと質的評価法を併用したスギ花粉症予防対策の評価に関する研究:スギ花粉症予防データベースを作成するために、スギ花粉症予防等のキーワードを用いて文献検索を行い、1566件の文献を収集した。研究デザインの質を考慮して最終的に採択された文献は294件であり、これをもとにデータベースを構築した。

2.3. 集団疫学研究による新たな地域保健施策の確立に関する研究:生活環境因子と花粉症の発症について、花粉症検診受診者だけでなく、調査票による症例対照研究においても検討した結果、「寝床の床がフローリングである」、「果物をよく食べる」において花粉症の発症との関連が有意に認められた

2.4. スギ花粉症患者における精神および心身医学的因子の関与に関する研究:東京都品川地区および山梨県牧丘町地区において地域住民を対象とした疫学の一環として、心身医学的諸指標に関して詳細な調査を実施した。

2.5. 花粉症グッズの検証と開発に関する研究:スギ花粉暴露からの回避を目的とした市販グッズ(マスクを中心に)について、その防除効果といふ面から有効性を検討した。

3. スギ花粉暴露回避に関する研究

3-1 ダラム法による観測値と空中スギ花粉濃度の関係に関する研究 :関東地区をモデルとした花粉の自動計測器の配置やデータ集配信システム、予測システムの設計をおこない、平成 15 年春より、試験的な花粉情報の配信をおこなった。

3-2 空中スギ花粉濃度と花粉症症状の関係に関する研究 :本研究は花粉飛散量と花粉症患者の症状の関連性について検討をおこなった。

3-3 スギ花粉飛散モデルの精度向上と総合的予報に関する研究 :花粉飛散量数値予報モデルの実用化のため、予報精度のさらなる向上を目指して、客観解析手法の高度化と花粉発生源推計方法および実況値補正方法について検討した。

3-4 都市への花粉飛散をおこす スギ林の同定 :スギおよびヒノキ林の面積を推計するとともに、雄花生産量の把握、開花予測モデルの確立と東京等の大都市部への飛来する花粉の発生源を推計した。

3-5 薬剤による花芽形成の抑制の実施検討 :ウニコナゾール-p の濃度 25ppm 以上の処理およびトリネキサパックエチルの濃度 50ppm 以上の処理で雄花の分化、形成が著しく抑制された。

3-6 遺伝子工学によるアレルゲン生産量の抑制に関する研究 :レルゲンフリー 組換えスギの作出に取り組み、選抜薬剤存在下で増殖する不定胚形成細胞を得た。今後、アレルゲンフリー の組換えスギを作出する予定である。

3-7 森林管理による花粉生産制御に関する研究 :間伐、枝打ちを花粉抑制目的に行ったときの効果を調べた。

波及効果、発展方向、改善点等

花粉アレルゲンの主要なT細胞エピトープを同定し、たペプチド・ワクチンを作製した。現在、製薬メーカーにより、人でのスギ花粉症の治療効果を調べるための治験の申請中である。このペプチド・ワクチン治療法は第Ⅱ期で評価を行う予定であったが、治験申請の遅れのため、人での実際の評価を行うことができなかった。第Ⅰ期においてDNA ワクチンがスギ花粉症の犬に効果があることが示唆され、第Ⅱ期では実験感作犬でも効果があることが判った。さらに細胞エピトープ遺伝子を組み込んだDNA ワクチンも開発し、より安全なDNA ワクチンが開発できることが判った。しかし、現在、遺伝子治療に分類されるDNA ワクチンはアレルギーの治療には認められていない。そのため、人での治療評価が行えなかった。

本研究における予防研究において日本人の伝統的な文化である畳生活がスギ花粉症の予防になることを示した。また、グッズの効果についての科学的検証を行ったため、装着性などの現在のグッズ使用の問題点を指摘できた。さらには、グッズの使用はQOL からみた医療費を抑制することもわかり、今後、ますます多様化するグッズに対して一定の評価法を開発することで、QOL の低下を防ぎ、さらには医療費の削減につながると考えられる。

スギ花粉暴露回避に関する研究において短期的な対策としてはスギ花粉飛散に関する実況情報や予報について、花粉症患者がスギ花粉の曝露を回避するための情報の充実を目指した。より精度の高い予報情報を確保するために、スギ花粉測定地点数の充実と花粉発生源であるスギ林における雄花開花と花粉放出状況の監視のためのカメラや気象測器の設置をも含めた花粉モニタリングネットワークへと改良されることが期待される。長期的な対策として掲げた研究については、既に林野庁でおこなわれているスギ花粉抑制策としての間伐も含まれている。また、薬剤によるスギ雄花の花芽形成の抑制については、今後、薬剤の環境負荷についての検討が必要となるが、実用化まではそれほど遠くないレベルにまで達することができたと考える。さらに、安定で効率の良い不定胚経路の個体再生技術や遺伝子導入技術を開発し、遺伝子工学によるアレルゲンフリー のスギの作出も可能となった。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	第 期 82 件	第 期 141 件	第 期 225 件	第 期 448 件
	第 期 35 件	第 期 123 件	第 期 256 件	第 期 414 件
国際	第 期 145 件	第 期 2 件	第 期 26 件	第 期 173 件
	第 期 85 件	第 期 10 件	第 期 31 件	第 期 126 件
合計	第 期 224 件	第 期 143 件	第 期 251 件	第 期 621 件
	第 期 120 件	第 期 133 件	第 期 225 件	第 期 540 件

(2) 特許等出願件数

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

合計 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

合計 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

(4) 主な原著論文による発表の内訳

国内誌 (国内英文誌を含む)

1. 本橋豊、烏帽子田彰、遠藤朝彦、井手武、木村統治、中村裕之：「スギ花粉症予防グッズの有用性評価に関する研究」、日本生理人類学会誌、6、114-115、(2001)
2. 金指達郎：「スギ雄花の休眠打破と開花に要する温度条件」、日本花粉学会誌、42、95-102、(2002)

国外誌

1. Yasueda, H., Saito, A., Sakaguchi, M., Ide, T., Saito, S., Taniguchi, Y., Akiyama, K. and Inouye, S.: Identification and characterization of a group 2 conifer pollen allergen from *Chamaecyparis obtusa*, a homologue of Cry j 2 from *Cryptomeria japonica*. *Clin Exp Allergy*, 30, 546-550, (2000)
2. Toda, M., Sato, H., Takebe, Y., Taniguchi, Y., Saito, S., Inouye, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M.: Inhibition of IgE response to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice by DNA immunization: Different outcome depending on the plasmid DNA inoculation method. *Immunology*, 99, 179-186, (2000)
3. Kingetsu, I., Ohno, N., Hayashi, N., Sakaguchi, M., Inouye, S. and Saito, S.: Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen. I. H-2 complex affects cross responsiveness to Cry j 1 and Cha o1 at T and B cell level in mice. *Immunology*, 99, 625-629, (2000)
4. Ohno, N., Ide, T., Sakaguchi, M., Inouye, S. and Saito, S.: Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen. II. Determination of the cross-reacting T cell epitope of Cry j 1 and Cha o 1 in mice. *Immunology*, 99, 630-634, (2000)
5. Masuda, K., Tsujimoto, H., Fujiwara S., Kurata K., Hasegawa, A., Taniguchi, Y., Yamashita K., Yasueda, H., DeBoer, D.J., de Weck, A.L. and Sakaguchi, M.: IgE-reactivity to major Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergens (Cry j 1 and Cry j 2) by ELISA in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopath*, 74, 263-270, (2000)
6. Tamura, Y., Sasaki, R., Inouye, S., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Toda, M., Takemori, T. and Sakaguchi, M.: Identification of a sequential B-cell epitope on a major allergen (Cry j 1) of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 123, 228-235, (2000)
7. Hirahara, K., Tatuta T., Takatori, T., Ohtsuki, M., Kirinaka, H., Kawaguchi J., Serizawa, N., Taniguchi, Y., Saito, S., Sakaguchi, M., Inouye, S. and Shiraishi A.: Preclinical evaluation of an

immunotherapeutic peptide comparing 7 T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 108,94-100, (2001)

8. Masuda, K., Sakaguchi, M., Saito, S., DeBoer D.J., Yamashita, K., Hasegawa, A., Ohno K. and Tsujimoto, H.: Seasonal atopic dermatitis in a dog sensitized to a major allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Vet Dermatol*, 13, 55-61, (2002)

9. Toda, M., Kasai, M., Hosokawa, H., Nakano, N., Taniguchi, Y., Inouye, S., Kaminogawa, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M.: DNA vaccine using invariant chain gene for delivery of CD4+ T cell epitope peptide derived from Japanese cedar pollen allergen inhibits allergen-specific immunoglobulin E response. *Eur J Immunol*, 32, 1631-1639, (2002)

10. Futamura, N., Mukai, Y., Sakaguchi, M., Yasueda, H., Inouye, S., Midoro-Horiuti, T., Goldblum, R.M. and Shinohara, K.: Isolation and characterization of cDNA that encode homologs of a pathogenesis-related allergen from *Cryptomeria japonica*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 66, 2495-2500, (2002)

11. Yoshitomi, T., Hirahara, K., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Taniguchi, Y., Saito, S., Sakaguchi, M., Inouye, S. and Shiraishi, A.: Three T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen antigens, retain their immunogenicity and tolerogenicity in a linked peptide. *Immunology*, 107, 517-522, (2002)

12. Tamura, Y., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Hirahara, K., Shiraishi, A., Nigi, H., Taniguchi, Y., Toda, M., Inouye, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M.: Analysis of sequential IgE-binding epitope of Japanese cedar pollen allergen (Cry j 2) in humans, monkeys and mice. *Clin Exp Allergy*, 33: 211-217, (2003)

13. Takeba, Y., Nagafut, i H., Takeno, M., Kasiwakura, J., Suzuki N: Txk, a member of non-receptor tyrosine kinase of Tec family, acts as a Th1 cell specific transcription factor and regulates IFN-gamma gene transcription, *J Immunol*, 168, 2365-2370, (2002)

14. Han, Q., Shinohara, K., Kakubari, Y., Mukai, Y.: Photoprotective role of rhodoxanthin during cold acclimation in *Cryptomeria japonica*. *Plant Cell Environ*, 26, 715-723, (2003)

(4) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテーマ1	サブテーマ2	サブテーマ3	合計
J Immunol	7.1	1	0	0	1
J Allergy Clin Immunol	5.5	1	0	0	1
Eur J Immunol	5.0	1	0	0	1
Clin Exp Allergy	3.8	3	0	0	3
Plant Cell Environ	3.3	0	0	1	1
Immunology	2.7	4	0	0	4
Clin Exp Immunol	2.7	1	0	0	1
Cell Immunol	2.6	1	0	0	1
Plant cell Physiol	2.4	0	0	3	3
Atmospheric Environment	2.3	0	0	2	2
Int Arch Allergy Appl Immunol	2.2	3	0	0	3
Cell Transplant	2.2	1	0	0	1
Plant Cell Res	1.4	0	0	2	2
Vet Immunopathol Immunol	1.4	6	0	0	6
J Med Primat	1.2	1	0	0	1
Exp Hematol	1.1	1	0	0	1
Biosci Biotechnol Biochem	1.0	1	0	2	3
J Plant Physiol	1.0	0	0	1	1
Cell Biol Int	0.9	1	0	0	1
Vet Dermatol	0.9	1	0	0	1
Biol Pharm Bull	0.9	1	0	0	1