

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03832

研究課題名(和文) 難治性副鼻腔炎における真菌アレルギー関与の新しい病態発見と展開

研究課題名(英文) Discovery and development of new pathologies involving fungal allergy in intractable sinusitis

研究代表者

山田 武千代 (Yamada, Takechiyo)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70283182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：保存的治療抵抗性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)患者から得られた鼻茸103例を分析した。ELISAで解析すると、患者18例(17.5%)がAsp f 1陽性で、鼻茸組織中Asp f 1抗原レベルは、組織中のAspergillus specific IgE ($rs = 0.68, P < 0.01$)、IgE産生とクラススイッチに必須のIL-4レベル ($rs = 0.86, P < 0.0005$)、好酸球エトースと関連するGalectin-10レベル ($rs = 0.54$) ($p < 0.01$)とそれぞれ有意に関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト鼻茸組織の中Asp f 1抗原を定量し、Aspergillus specific IgE、IL-4レベル、Galectin-10レベル ($rs = 0.54$) ($p < 0.01$)の相関を示した(Allergy. 2022;77:3154-3156)。また、真菌アレルギーなどで遷延化する強いアレルギー炎症や鼻茸組織には自然リンパ球type 2(ILC2s)が豊富に存在し、TIGITやCD155が慢性アレルギーの新しいバイオマーカー、治療標的となる可能性が示唆された(J Exp Med. 2023;220:e20222005)。それぞれ、世界初めての報告である。

研究成果の概要(英文)：Nasal polyp tissues were collected from 103 patients with CRSwNP during surgery and homogenized. Tissue eosinophil counts and Asp f1, Aspergillus-specific IgE, and related molecules were measured in nasal polyps. Eighteen samples (15.9%) tested positive for Asp f 1 and were divided into two groups based on Asp f 1 levels. Asp f 1 levels positively correlated with Aspergillus-specific IgE levels ($r = 0.68, p < 0.01$). Aspergillus-specific IgE, IgE, and IgG levels in nasal polyps were significantly higher in the high Asp f 1 group than in the low Asp f 1 group although no significant differences were observed in IgM levels between these groups. Furthermore, Asp f 1 levels positively correlated with tissue IL-4 levels ($r = 0.85, p < 0.0005$) or tissue galectin-10 levels ($r = 0.54, p < 0.01$).

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科

キーワード：ILC2 Asp f 1 IgE IL-4 Galectin-10 TIGIT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は未治療の73症例の気管支喘息合併副鼻腔炎の吸入抗原特異的IgEの検討で、真菌に対する血清特異的IgEが総IgEと最も高く相関し、真菌に対するIgE陽性例では、気管支喘息がより重症であることを明らかにしているが、副鼻腔炎局所に真菌アレルギーが存在するか不明であった。既存のアレルギー性真菌性副鼻腔炎の診断基準も提案されているが、鼻茸を有する慢性副鼻腔炎で既存の保存的治療に抵抗性で手術が必要となる場合鼻茸の再発率は5年で半数と高値であり、鼻茸の手術症例の病態を検討することが重要となる。副鼻腔粘膜への真菌の浸潤を組織像で否定して好酸球の浸潤を確認し、鼻茸組織中から真菌アレルゲンと抗原特異的IgEの存在を証明することが直接的な証明になると考えて検討した。

2型自然リンパ球(ILC2)は組織において T_H2 サイトカイン(IL-5/IL-13)の産生を行い、アレルギー炎症を誘導する。アレルゲン暴露を受けると、間質や上皮細胞から放出されるIL-33等によりILC2は活性化する。IL-5は好酸球の遊走因子であり、IL-13は上皮細胞に粘液産生を誘導するだけでなく樹状細胞の遊走やM2マクロファージの誘導を介して T_H2 を誘導する。活性化したILC2の一部は、長期間組織で生存し、二次刺激に対してアレルゲン非特異的に過剰な免疫応答を行う。このような刺激性の訓練免疫は、アレルギー素因の一因と理解されている。また、IL-10を産生しアレルギー炎症に対して抑制的に作用するように訓練されたILC2の報告もあり、減感作を目的とした免疫療法の予後と相関する。しかし、アレルギー炎症により活性化したILC2の運命決定機構は不明である

2. 研究の目的

鼻茸組織から真菌アレルゲンと抗原特異的IgEの存在を証明した報告はないため、本研究のすべてが独創的となる。鼻茸患者データベースの構築と網羅的解析、鼻茸分離細胞、鼻粘膜構築細胞を用いた検討、特に、好酸球とILCsを用いた研究が独創的である。末梢血より好酸球を分離し、鼻茸抽出物、真菌抗原またはアスペルギルス分生子で刺激し、エトーシス、DNA産生、ガレクチン10産生を観察する。鼻茸浮遊細胞を用いて真菌抗原またはアスペルギルス分生子で刺激し、シャルコー・ライデン結晶に対する治療薬(Science, 2019, 364(6442).)やSyk阻害剤などでEotaxin-3などの分子やILC2に対する変化を観察する。

活性化したILC2はその炎症の程度に伴い、抑制性分子である疲弊マーカーの発現を獲得することが報告された。免疫チェックポイント分子として有名なPD1、次にIL-10を産生するようになり、最終的にITIMドメイン(TIGIT)を発現する。TIGITも抑制性分子であり、現在免疫チェックポイント分子として着目を浴びている分子でありその機能を解析する。

3. 研究の方法

手術時に得られた鼻茸などの副鼻腔炎組織は病理組織、液体窒素に保存し、気管支喘息の有無、病理組織所見の好酸球数、臨床症状、CT画像スコア、鼻茸組織局の真菌抗原、真菌に対するIgE、

局所免疫グロブリン、好酸球性副鼻腔炎スコアのデータベースを構築する。

重症アレルギーモデルマウスで高度に増殖する過剰活性化 ILC2s の長期的な役割を解明するため、TIGIT を制御すると ILC2 の細胞死やアレルギー炎症に強く影響を与えるかどうか遺伝子改変モデルマウスを用いて検証を行った。TIGIT 陽性 ILC2 を抗体で分離することが難しく、研究の対象にすることが困難であった。そこで、TIGIT 陽性 ILC2 を明確に同定し細胞系譜解析を行うために、TIGIT を発現すると tdTomato を発現するマウスを独自に作製した (TIGIT-Cre-ERT2/Rosa26-LSL-tdTomato マウス : TIGIT 運命系譜マウス)。このマウスに、パピイン投与による慢性気道アレルギー炎症を起こし解析した。

4 . 研究成果

鼻茸組織には自然リンパ球 type 2 (ILC2s) が豊富に存在、真菌アレルギーなどで遷延化する強いアレルギー炎症が生じる。重症アレルギーモデルマウスで高度に増殖する過剰活性化 ILC2s の長期的な役割を解明した。TIGIT を制御すると ILC2 の細胞死やアレルギー炎症に強く影響を与えるかどうか遺伝子改変モデルマウスを用いて解析すると、TIGIT ノックアウトまたは抗 TIGIT 拮抗抗体による遮断では ILC2 の生存を促進、慢性アレルギー性炎症を悪化した。CD155 との相互作用によって TIGIT + ILC2 の細胞死は増強し、慢性アレルギーの新しいバイオマーカー、治療標的となる可能性が示唆された。

アレルギー炎症において、粘膜に存在する細胞が抗原を取り込み抗原提示するが、局所組織を用いアレルギー抗原を直接定量化し、アレルギーの病態を検討した臨床研究の報告はない。気道から鼻汁や喀痰などを採取して培養しても *Aspergillus fumigatus* の存在確定に経年的に時間を要することも多い。病理で真菌を確認することも可能であるがアレルギー気道炎症においては病態が常に変化しているため確定に至らない場合も多い。鼻汁や喀痰や喀痰から抗原である Asp f 1 を同定することも可能であるが、アレルギー炎症の病態を反映する免疫担当細胞が豊富に存在する組織を対象とした。

本研究では、保存的治療抵抗性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) 患者から得られた鼻茸 105 例中、Grocott 銀染色 (図 2) を使用して侵襲性真菌感染症のサンプルを 2 例を除外し 103 例を分析した。鼻茸組織を PBS で数回完全に洗浄し、重量を測定、液体窒素で急速凍結保存とした。サンプルを 1% NP-40、150 mM NaCl、50 mM HEPES を含む 500 μ l のバッファーで ULTRA-TIRRAX T10 basic でホモジナイズし、13,000 rpm で 10 分間遠心分離、上清を収集し測定のために -80 °C で保存しサンプルとした。

103 例のサンプルを ELISA で解析すると、患者 18 例 (17.5%) が Asp f 1 陽性で、陽性の患者は男性 9 例 (50.0%)、女性 9 例 (50.0%) であった。病変側に関しては、18 例の患者のうち 17 例が両側性 (94.4%) であり、13 例 (72.2%) は好酸球性鼻副鼻腔炎を合併しており、1 秒間の強制呼気量 (FEV1) は 7 例が 70 % 未満であった。組織内 Asp f 1 陽性患者に関して、組織中の *Aspergillus* specific IgE, total IgE, cytokines, galectin-10 の蛋白レベルを検討した。

Aspergillus fumigatus に対する IgE 感作は、重度の喘息、肺機能の低下、および気管支拡張症と関連しており²⁾、本邦の大規模な三次医療病院で治療を受けた喘息患者に関する後ろ向き観察研究では、10年以上の長期観察期間中に20%以上の患者が *Aspergillus fumigatus* に対する新規感作を示し⁴⁾、重度の喘息患者の長期追跡中に真菌アレルギーの重要性を示唆している。

Asp f 1 陽性患者に関して組織中の *Aspergillus* specific IgE を検討した結果、最も重要な抗原特異的 IgE は鼻茸組織中 Asp f 1 抗原レベルと ($r_s = 0.68$, $P < 0.01$) 有意に相関した (図3)。自然2型リンパ球からは IL-4、IL-5、IL-13 が産生されるが、IgE 産生とクラススイッチに必須の IL-4 レベル ($r_s = 0.86$, $P < 0.0005$) が Asp f 1 レベルと正の相関を認めた。抗原および抗原特異的 IgE は、IgE 受容体を活性化し、肥満細胞または好塩基球による IL-4 産生を誘導し産生された IL-4 が更に IgE クラススイッチと IgE 産生を促進すると考えられる。組織内 Asp f 1 抗原レベルを 5 ng/g で2群に分類すると、特異的 IgE ($P < 0.05$) および IL-4 ($P < 0.0005$) レベルは、低 Asp f 1 群よりも高 Asp f 1 群で有意に高いという結果であった。

組織内好酸球数、組織内 Galectin-10 レベルとの関係を検討すると、組織内 Asp f 1 抗原レベルは Galectin-10 レベルと ($r_s = 0.54$) ($p < 0.01$) と相関した (図1) が、組織内好酸球数とは相関を認めなかった³⁾。組織内好酸球が強くとエトース生じると好酸球として認識できなくなると考えられ、好酸球がエトースを生じても Galectin-10 が残存するため定量により確認されたと考えられる。

我々は慢性気道アレルギーが Ig および TIGIT を有する T 細胞免疫受容体を発現する「疲弊したような」機能不全の ILC2 を誘発することを示した。慢性アレルギーは安定して TIGIT+ ILC2 を誘導し、高度に活性化され、アポトーシスを起こし、慢性アレルギー部位からすぐに除去された。コード遺伝子からの転写物は、クロマチンへのアクセス性の低下により、細胞内で全体的に抑制されていた。TIGIT+ ILC2 の細胞死は、マクロファージ上に発現する CD155 との相互作用によって増強され、Tigit の遺伝的除去または抗 TIGIT アンタゴニスト抗体による遮断は ILC2 の生存を促進し、慢性アレルギー炎症を増強した。TIGIT が ILC2 の運命を活性化誘導細胞死へと変えることを示しており、これは慢性アレルギーに対する新たな治療標的となる可能性を示している。

【引用文献】

1. Miyabe Y, Tomizawa H, Saito H, Yamada T, Shiina K, Koizumi K, Kawasaki Y, Suzuki S, Fukuchi M, Ueki S, Ebihara T, Yamada T. Quantification of *Aspergillus fumigatus* antigen Asp f 1 in airway tissue and allergic inflammation. *Allergy*. 2022 Oct;77(10):3154-3156. doi: 10.1111/all.15428.
2. Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, Miyabe Y, Fukuchi M, Hikichi H, Melo RCN, Yamada T, Ueki S. *Biomolecules*. Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases. 2022 Sep 27;12(10):1385. doi:10.3390/biom12101385.
3. Tomizawa H, Saito H, Toyoma S, Kawasaki Y, Yamada T. Investigation of Cry J1 and Cry J2 Concentrations in Japanese Cedar Pollen and Non-Pollen Seasons. *Iran J Public Health*. 2022 Mar;51(3):705-707. doi: 10.18502/ijph.v51i3.8952.

4. Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S. Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 3;12:793607. doi: 10.3389/fphar.2021.793607.
5. Hikichi H, Hasegawa R, Saga A, Saga T, Ueki S. Diagnostic Challenges in Pulmonary Embolism in Young Adults: Thrombosis Associated With Cytomegalovirus and *Mycoplasma pneumoniae*. *Cureus*. 2022 Dec 20;14(12):e32757. doi: 10.7759/cureus.32757.
6. Neves VH, Palazzi C, Bonjour K, Ueki S, Weller PF, Melo RCN. In Vivo ETosis of Human Eosinophils: The Ultrastructural Signature Captured by TEM in Eosinophilic Diseases. *Front Immunol*. 2022 Jul 7;13:938691. doi: 10.3389/fimmu.2022.938691.
7. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, Furukawa T, Azuma N, Oka N, Takeuchi H, Kanno K, Ishida-Yamamoto A, Taniguchi M, Hashiramoto A, Matsui K. Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immunothrombosis. *Front Immunol*. 2022 Jan 12;12:801897. doi: 10.3389/fimmu.2021.801897.
8. Yamada T, Tatematsu M, Takasuga S, Fuchimukai A, Yamagata K, Seki S, Kuba K, Yoshida H, Taniuchi I, Bernhardt G, Shibuya K, Shibuya A, Yamada T, Ebihara T. TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy. *J Exp Med*. 2023 Jul 3;220(7):e20222005. doi: 10.1084/jem.20222005.
9. Yamada T, Miyabe Y. FUNGAL ANTIGENS IN LOCAL TISSUES AND NEW APPROACH TO ALLERGY DIAGNOSIS. *Arerugi*. 2023;72(1):22-25. doi: 10.15036/arerugi.72.22. PMID: 36792157 Japanese. No abstract available.
10. Okano M, Fujieda S, Gotoh M, Kurono Y, Matsubara A, Ohta N, Kamijo A, Yamada T, Nakamaru Y, Asako M, Sakurai D, Terada T, Yonekura S, Sakashita M, Okubo K. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2023 Jan;72(1):41-53. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003.
11. Tomizawa H, Miyabe Y, Watanabe K, Ueki S. *Int J Lab Hematol*. Hypogranular eosinophils in eosinophilic gastrointestinal disease. 2023 Feb;45(1):11-12. doi: 10.1111/ijlh.13990.
12. Miyabe Y, Yano M, Fukuchi M, Watanabe K, Moritoki Y, Saga T, Takahashi T, Ueki S. Neutrophil and eosinophil ETosis-mediated extracellular trap formation in a patient with chronic granulomatous disease. *Allergol Int*. 2023 Jan;72(1):176-178. doi: 10.1016/j.alit.2022.08.003.
13. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. Presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol*. 2023 Apr;50(4):551-555. doi: 10.1111/1346-8138.16656.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Melo RCN, Wang H, Silva TP, Imoto Y, Fujieda S, Fukuchi M, Miyabe Y, Hirokawa M, Ueki S, Weller PF.	4. 巻 108
2. 論文標題 Galectin-10, the protein that forms Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Leukoc Biol.	6. 最初と最後の頁 139-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.3AB0220-311R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M.	4. 巻 75
2. 論文標題 Adult-onset eosinophilic airway diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy.	6. 最初と最後の頁 3087-3099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14620	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamura Y, Ikeda R, Hori T, Sasaki T, Miyabe Y, Fukuchi M, Sakamoto K, Ohta N, Kawase T, Katori Y, Ueki S.	4. 巻 26
2. 論文標題 Sialodochitis fibrinosa: Salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Dis.	6. 最初と最後の頁 1459-1463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ebihara Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Dichotomous Regulation of Acquired Immunity by Innate Lymphoid Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuchi M, Kamide Y, Ueki S, Miyabe Y, Konno Y, Oka N, Takeuchi H, Koyota S, Hirokawa M, Yamada T, Melo RCN, Weller PF, Taniguchi M.	4. 巻 73
2. 論文標題 Eosinophil ETosis-Mediated Release of Galectin-10 in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1683-1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imoto Y, Sakashita M, Hayama M, Nakamaru Y, Suzuki M, Miyabe Y, Yamada T, Saito H, Yonekura S, Kondo K, Higaki T, Kawashima K, Urashima M, Fujieda S.	4. 巻 70
2. 論文標題 The clinical features of intractable allergic rhinitis based on a questionnaire administered to clinicians.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 373-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebihara T, Tatematsu M, Fuchimukai A, Yamada T, Yamagata K, Takasuga S, Yamada T. Trained innate lymphoid cells in allergic diseases.	4. 巻 70
2. 論文標題 Trained innate lymphoid cells in allergic diseases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 174-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuchi M, Miyabe Y, Furutani C, Saga T, Moritoki Y, Yamada T, Weller PF, Ueki S.	4. 巻 70
2. 論文標題 How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 19-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyabe Y, Kobayashi Y, Fukuchi M, Saga A, Moritoki Y, Saga T, Akuthota P, Ueki S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Eosinophil-mediated inflammation in the absence of eosinophilia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy	6. 最初と最後の頁 e30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5415/apallergy	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda M, Sakamoto S, Ueki S, Miyabe Y, Fukuchi M, Okuda Y, Asano M, Sato K, Nakayama K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Eosinophil extracellular traps in a patient with chronic eosinophilic pneumonia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy.	6. 最初と最後の頁 e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5415/apallergy.2021.11.e24	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida M, Miyahara Y, Orimo K, Kono N, Narita M, Ohya Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Ueki S, Morita H, Miyairi I.	4. 巻 160
2. 論文標題 Eosinophil Extracellular Traps in the Casts of Plastic Bronchitis Associated With Influenza Virus Infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest.	6. 最初と最後の頁 854-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.05.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuchi M, Kamide Y, Ueki S, Miyabe Y, Konno Y, Oka N, Takeuchi H, Koyota S, Hirokawa M, Yamada T, Melo RCN, Weller PF, Taniguchi M.	4. 巻 73
2. 論文標題 Eosinophil ETosis-Mediated Release of Galectin-10 in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1683-1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyabe Y, Tomizawa H, Saito H, Yamada T, Shiina K, Koizumi K, Kawasaki Y, Suzuki S, Fukuchi M, Ueki S, Ebihara T, Yamada T.	4. 巻 77
2. 論文標題 Quantification of Aspergillus fumigatus antigen Asp f 1 in airway tissue and allergic inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 3154-3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, Miyabe Y, Fukuchi M, Hikichi H, Melo RCN, Yamada T, Ueki S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules.	6. 最初と最後の頁 1385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12101385	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomizawa H, Saito H, Toyoma S, Kawasaki Y, Yamada T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Investigation of Cry J1 and Cry J2 Concentrations in Japanese Cedar Pollen and Non-Pollen Seasons.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Iran J Public Health.	6. 最初と最後の頁 705-707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18502/ijph.v51i3.8952	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinuitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 793607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.793607.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hikichi H, Hasegawa R, Saga A, Saga T, Ueki S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Diagnostic Challenges in Pulmonary Embolism in Young Adults: Thrombosis Associated With Cytomegalovirus and Mycoplasma pneumoniae.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus.	6. 最初と最後の頁 e32757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.32757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Neves VH, Palazzi C, Bonjour K, Ueki S, Weller PF, Melo RCN.	4. 巻 13
2. 論文標題 In Vivo ETosis of Human Eosinophils: The Ultrastructural Signature Captured by TEM in Eosinophilic Diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 938691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.938691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, Furukawa T, Azuma N, Oka N, Takeuchi H, Kanno K, Ishida-Yamamoto A, Taniguchi M, Hashiramoto A, Matsui K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immunothrombosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 801897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.801897.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada T, Tatematsu M, Takasuga S, Fuchimukai A, Yamagata K, Seki S, Kuba K, Yoshida H, Taniuchi I, Bernhardt G, Shibuya K, Shibuya A, Yamada T, Ebihara T.	4. 巻 220
2. 論文標題 TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 e20222005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20222005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada T, Miyabe Y.	4. 巻 72
2. 論文標題 FUNGAL ANTIGENS IN LOCAL TISSUES AND NEW APPROACH TO ALLERGY DIAGNOSIS.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arerugi.	6. 最初と最後の頁 22-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.72.22.PMID	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okano M, Fujieda S, Gotoh M, Kurono Y, Matsubara A, Ohta N, Kamijo A, Yamada T, Nakamaru Y, Asako M, Sakurai D, Terada T, Yonekura S, Sakashita M, Okubo K.	4. 巻 72
2. 論文標題 Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 41-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomizawa H, Miyabe Y, Watanabe K, Ueki S.	4. 巻 45
2. 論文標題 Hypogranular eosinophils in eosinophilic gastrointestinal disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Lab Hematol.	6. 最初と最後の頁 11-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyabe Y, Yano M, Fukuchi M, Watanabe K, Moritoki Y, Saga T, Takahashi T, Ueki S.	4. 巻 72
2. 論文標題 Neutrophil and eosinophil ETosis-mediated extracellular trap formation in a patient with chronic granulomatous disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 176-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S.	4. 巻 50
2. 論文標題 Presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 551-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16656	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano T, Miyata J, Sano A, Ono Y, Tanaka Y, Matsukuma S, Ueki S, Kawana A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Eosinophilic sialoadenitis in a patient with severe asthma: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy.	6. 最初と最後の頁 e29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5415/apallergy.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 70
2. 論文標題 頭頸部外科領域の内視鏡手術	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Akita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 25-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 34
2. 論文標題 慢性副鼻腔炎組織好酸球浸潤の血漿バイオマーカーの検索	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	6. 最初と最後の頁 71-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 38
2. 論文標題 花粉症治療の未来	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 51-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 250
2. 論文標題 COVID-19パンデミックと舌下免疫療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 85-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代 宮部結 山田俊樹 富澤 宏基	4. 巻 40
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎に対する薬物療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PROGRESS IN MEDICINE	6. 最初と最後の頁 1147-1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 36
2. 論文標題 アレルギーと自然免疫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 289-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 4997
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎 [私の治療]	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 -
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎-Type2炎症反応-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 第57回日本アレルギー学会専門医認定教育セミナーテキスト	6. 最初と最後の頁 5-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 -
2. 論文標題 好酸球性副鼻腔炎とケモカイン, 好酸球性福鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会宿題報告2020	6. 最初と最後の頁 42-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 2
2. 論文標題 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する抗体製剤	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 289-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代, 宮部結, 富澤宏基, 山田俊樹	4. 巻 38
2. 論文標題 非鎮静性抗ヒスタミン薬の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 41-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代, 山田俊樹, 富澤宏基, 宮部結	4. 巻 41
2. 論文標題 COVID19パンデミックとアレルギー性鼻炎	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 1050-1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代, 宮部結	4. 巻 72
2. 論文標題 局所組織に存在する真菌抗原とアレルギー診断の新しいアプローチ	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 22-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田武千代, 宮部結	4. 巻 79
2. 論文標題 アレルギー上気道炎症とAspergillus fumigatus 抗原 Asp f 1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床免疫アレルギー	6. 最初と最後の頁 307-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 26件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takechiyo Yamada, Yui Miyabe, Hidekazu Saito, Shigeharu Fujieda, Shigeharu Ueki
2. 発表標題 Serum galectin-10 and mucosal eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎-Type2炎症反応-
3. 学会等名 第57回日本アレルギー学会専門医認定教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科医が遭遇する免疫アレルギー関連疾患の病態と治療
3. 学会等名 第7回 阿倍野耳鼻咽喉科臨床講習会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 難治性副鼻腔炎の新たな治療戦略
3. 学会等名 仙台鼻茸Webinar2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 難治性上気道疾患の病態と治療
3. 学会等名 秋田アレルギー疾患フォーラム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 気管支喘息と好酸球性副鼻腔炎
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in Akita 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 重症スギ花粉の病態と抗IgE抗体の効果-鼻アレルギー診療ガイドライン2020改訂のポイント-
3. 学会等名 重症花粉症治療を考える会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科疾患におけるI型アレルギーの病態と治療
3. 学会等名 第111回大分耳鼻咽喉科臨床研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 気道アレルギー疾患に対する新たなアプローチ
3. 学会等名 第27回東海耳鼻咽喉科生体防御研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎に関する最近の話題
3. 学会等名 アレルギー疾患学術講演会 in 与野（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 花粉症治療とIgEの関与
3. 学会等名 令和2年 気道アレルギー疾患診療連携会 in Akita（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 I 型アレルギーに関する最近の話題
3. 学会等名 アレルギー地域連携フォーラム東京2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 気道アレルギーの病態と治療
3. 学会等名 第66回和歌山・泉南アレルギー花粉研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 スギ花粉症に対するゾレア治療の意義I
3. 学会等名 gE Forum in Aomori 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 鼻アレルギー診療における抗体製剤の効果について
3. 学会等名 宮城県鼻アレルギー診療Teams Interactive Meeting 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 スギ花粉症に対するゾレアの効果
3. 学会等名 令和2年熊本県耳鼻咽喉科医会講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂のポイントとゾレアの使用経験
3. 学会等名 令和2年あきた季節性アレルギー性鼻;炎カンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 重症花粉症の新たな治療戦略
3. 学会等名 福井花粉症フォーラム2020(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 スギ花粉症治療における抗IgE抗体の有効性
3. 学会等名 令和2年重症花粉症セミナー in HIROSHIMA(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂のポイントと抗IgE抗体の効果
3. 学会等名 重症季節性アレルギー性鼻炎セミナー2020(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 重症スギ花粉症治療におけるゾレアの有用性
3. 学会等名 栃木県耳鼻咽喉科医会Allergies Web live Seminar 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takechiyo Yamada, Yui Miyabe, Hiroki Tomizawa.
2. 発表標題 Aspergillus antigen Asp1 identification and allergic inflammation in patients with CRSwN.
3. 学会等名 The 20th Asian Research Symposium in Rhinology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー炎症と組織中におけるアスペルギルス抗原Asp1同定の意義
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会総学術大会ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takechiyo Yamada, Yui Miyabe, Hiroki Tomizawa.
2. 発表標題 New endotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.
3. 学会等名 The 18th Japan-Korea Joint Meeting, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takechiyo Yamada.
2. 発表標題 Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis.
3. 学会等名 The 18th Japan-Korea Joint Meeting. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 気道粘膜局所における抗原定量とアレルギー病態解明への新たなアプローチ
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 上気道難治性疾患と生物学的製剤の適応と実際
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会(山田武千代他)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ライフ・サイエンス	5. 総ページ数 116
3. 書名 鼻アレルギー診療ガイドライン2020年度版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	海老原 敬 (Ebihara Takashi) (20374407)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	
研究分担者	植木 重治 (Ueki Shigeharu) (60361234)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関