様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月　７ 日現在

機関番号：１５２０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０７９３９

研究課題名（和文）好酸球性消化管疾患の罹患範囲と病態形成に及ぼす因子の解明

研究課題名（英文）Factors relating distribution and pathophysiology of eosinophilic gastrointestinal diseases

研究代表者
石村　典久（Ishimura, Norihisa）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：４０３４６３８３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：好酸球性消化管疾患は病変の罹患範囲により好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に分類されるが、EoEが男性優位に生じる原因は不明である。今回の検討では、EoEの食道粘膜におけるCAPN14関連遺伝子の発現については男女間の差は有意でなかったが、食道扁平上皮株を用いたオルガノイド培養系において、dihydrotestosterone (DHT)を添加した上皮では透過性に関連する遺伝子の発現変化を認めた。また、EoEとEGEにおける腸内細菌叢の発現について次世代シークエンサーを用いて評価し、EoEとEGEにおける腸内細菌叢のパターンに相違を認めたが、男女差は有意ではなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
近年、先進国を中心としてアレルギー疾患の増加が指摘されており、衛生環境の改善などの環境的要因が大きく影響していると考えられている。アレルギー疾患の中で明確な男女差があるのはEoEのみであるが、性差の原因は不明である。今回、男性ホルモンであるDHTが食道上皮のバリア機能に影響する可能性を初めて示した。この結果は、高齢者では発症の男女差がなくなる点とも一致している。また、EoEとEGEでは腸内細菌叢のパターンに違いが見られており、病変の分布との関連性を示唆する結果であった。今回の検討はEoEの病態形成機序や好酸球性炎症の罹患範囲に関わる要因を明らかにする上で意義のある結果と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGID) are chronic Th2-type allergic diseases characterized by dense infiltration of eosinophils in the gastrointestinal tract and functional disorders originating from that location. EGID can be divided into eosinophilic esophagitis (EoE) and eosinophilic gastroenteritis (EGE) based on the involved gastrointestinal tract. However, male predominance in EoE remains to be elucidated. In this study, we evaluated the gene expression of EoE and EGE and showed that expression of CAPN14 related genes did not differ between male and female. While, gene expressions related to barrier function were changed after administration of dihydrotestosterone in squamous cell organoid culture system. In addition, we evaluated the microbiota in EoE and EGE using a 16S rRNA gene sequencing method. Bacterial composition was different between EoE and EGE, though no significant difference was seen between male and female in EGID.

研究分野：消化器病学

キーワード：好酸球性消化管疾患　好酸球性食道炎　好酸球性胃腸炎　性差

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

消化管のアレルギー疾患である好酸球性消化管疾患は、消化管に多数の好酸球が浸潤することによって消化管の傷害と機能異常を生じる慢性炎症性疾患であり、緩解再燃を繰り返す難治性疾患として指定難病に選定されている。本疾患は食道から大腸まで全消化管に生じうるが、臨床的に罹患範囲が食道のみに限局する好酸球性食道炎と胃腸を中心に全消化管に好酸球性炎症を生じうる好酸球性胃腸炎の 2 つのカテゴリーに分けられている。欧米では最近 20 年間に好酸球性食道炎の有病率が急激に上昇し、逆流性食道炎に次いで多い食道疾患として注目され活発な研究が行われている。しかし、好酸球性胃腸炎は非常に稀な疾患で基礎的・臨床的な検討はほとんど行われていない。一方、日本では好酸球性胃腸炎の方が頻度の高い疾患として認識されており、好酸球性食道炎は私共の施設が 2006 年に初めて症例報告をするまで、全く注目されていなかった [1]。その後、私共は疫学調査を行い、好酸球性食道炎は好酸球性胃腸炎よりも頻度が低く、上部消化管内視鏡検査約 5000 例に 1 例程度の発見率であることを示した [2]。

ところが、日本において最近 5 年間に好酸球性食道炎の有病率は急激に増加し、好酸球性胃腸炎よりも新規に診断される数は増えている [3]。好酸球性消化管疾患はアレルゲンに対する局所での Th2 優位の過剰な免疫応答が重要な病態である [4]。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は幼少期に成立し、免疫応答の形成に影響することから、好酸球性消化管疾患患者の *H. pylori* 感染率を調査した。その結果、本疾患と *H. pylori* 感染率が逆相関することを見出し、日本人の *H. pylori* 感染率の低下が本疾患の増加と関連する可能性を示した [5]。また、好酸球性食道炎では、①好発年齢が 40 歳台であり、高齢者では少ない。②男女比が 4:1 と圧倒的に男性に多い。③約 7 割で酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬（PPI）が有効である、という好酸球性胃腸炎とは大きく異なる特徴があることを示した [6, 7]。好酸球性胃腸炎では性差や好発年齢は認められない。しかし、これまで「好酸球性食道炎がなぜ男性優位に発症するのか」、「消化管の好酸球性炎症の罹患範囲が食道に限局する場合と、胃腸を主座とする場合の病態の差異がどこにあるのか」については全く解明されていない。また、治療に用いられる PPI には酸分泌抑制作用以外に免疫調節作用があると報告されているが好酸球性消化管疾患患者において十分な検証は行われていない。

２．研究の目的

好酸球性食道炎の発症要因について上記に示した臨床像の特徴から特に性差に着目した。アレルギー疾患の中で男女間に 4 倍の有病率の差を有するのは好酸球性食道炎のみである。本研究では、まず好酸球性消化管疾患の患者検体を用いて好酸球性食道炎の分子病態に性差が関与しているかを評価することを第一の目的とした。私共は、以前に好酸球性食道炎患者の食道上皮に発現する遺伝子のマイクロアレイ解析を行い、IL-13 を中心とした Th2 関連因子が本疾患の病態形成に重要であることを示した [8]。さらに、ゲノムワイド関連解析で食道特異的に発現する calpain14（CAPN14）が疾患関連遺伝子として同定され、CAPN14 の発現異常が食道上皮のバリア機能の低下を引き起こし、発症に関与する可能性が示されている [9]。しかし、これまでの検討では男女間の疾患頻度の差は説明できていない。

私共は好酸球性胃腸炎患者にミルクや小麦、卵などの 6 種類の抗原を除去した食事療法によってステロイド離脱が可能となった症例を経験し [10]、栄養治療課と協力して食事療法を積極的に導入している。治療奏功例の治療前後の腸内細菌叢を比較すると、治療後では有意に菌叢の変化が見られ、健常者に近いパターンとなる。一方、好酸球性食道炎では便の細菌叢に特徴的なパターンは認めていない。そこで、好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎患者の腸管における免疫応答の差が腸内細菌叢と関連している可能性に着目した。これらの予備的検討結果を踏まえ、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、および健常成人を対象として食道擦過、生検組織、胃液、便検体を用いて次世代シークエンサーを用いて細菌叢の網羅的解析を行い、好酸球性消化管疾患の罹患部位と腸内細菌叢の関わりを明らかにすることを第二の目的とした。近年、アレルギー疾患と腸内細菌叢の関連について注目されているが好酸球性消化管疾患患者における罹患範囲と腸内細菌叢の関連を検討した報告はない。

３．研究の方法

(1) 好酸球性食道炎の発症の性差に関わる因子について評価する。

A) ヒト食道生検材料を用いた検討：未治療の好酸球性食道炎患者（男女各約 10 例）および同数の健常ボランティアを対象とする。上部消化管内視鏡検査の際に得られた食道生検組織を病理学的評価用、疾患関連因子の発現解析用（定量 PCR、Western blot）、生検培養用に分け、病理学的評価、CAPN14 関連因子（Th2 系サイトカイン、上皮バリア機能蛋白）の発現解析を行う。

B) 食道扁平上皮株を用いたオルガノイド培養系での検討：食道扁平上皮株を collagen-fibronectin coated Transwell で培養しオルガノイド培養系を作成する。IL-13 で刺激した際の食道上皮の形態変化を病理学的に評価するとともに性ホルモン（androgen, estrogen）を添加

した際の変化を検討する。さらに PPI の添加によって、CAPN14 関連因子を含めて免疫応答シグナルに変化がないかを確認する。

(2)好酸球性消化管疾患の罹患部位と腸内細菌叢の関わりについて検討する。
　ヒト検体を用いた検討：好酸球性食道炎患者、好酸球性胃腸炎患者、健常ボランティア各約 10 例を対象とする。*H. pylori* 感染の有無を評価し、便を提出してもらう。また、内視鏡検査施行時に食道擦過検体および食道生検、胃液採取を行う。得られた検体から DNA を抽出し、次世代シークエンサーを用いて各検体の細菌数と菌種を網羅的に解析する。好酸球性消化管疾患患者については PPI による治療後に再度、検体を採取し、治療前後での細菌叢の変化を確認する。また、年代別・男女別にサブ解析を行い、年代や性差による菌叢の影響および治療効果との関連性についても検討を行う。

４．研究成果
(1)好酸球性食道炎の性差に関わる因子に関する検討
①ヒト食道生検検体を用いた検討：活動期の好酸球性食道炎患者（男性 12 例、女性 10 例）および好酸球性胃腸炎で食道病変を伴う症例（男性 5 例、女性 4 例）の食道生検組織を用いて CAPN14 関連遺伝子発現の検討を行った。既報と同様に CAPN14，TSLP，Th2 サイトカインである IL-13、IL-5、好酸球遊走ケモカインである eotaxin-3 の発現亢進および epidermal differential complex （EDC）protein である filaggrin，involucrin，loricrin，desmoglein-1 の発現低下が顕著にみられた。CAPN14 の発現は男性でやや発現亢進の程度が強い傾向が見られたが、明確な有意差は認めなかった。好酸球性胃腸炎症例における食道生検組織での CAPN 関連遺伝子発現についての検討では、好酸球性食道炎症例に比して EDC protein 発現レベルの低下を認めた。また、内視鏡的に異常所見を認めない部位においても発現の低下が見られた。一方、CAPN14 の発現については好酸球性食道炎症例との差は顕著でなかったが、内視鏡所見のない部位においても同様に発現亢進を認めた。男女間での差は有意なものは見られなかった。

②食道扁平上皮株を用いたオルガノイド培養系を用いた検討：食道扁平上皮株を collagen-fibronectin coated Transwell を用いて培養しオルガノイド培養系を確立した。この系に dihydrotestosterone（DHT）および estradiol を添加することで IL-13 関連遺伝子の発現解析を行った。まず、IL-13 添加によって、IL-13 関連遺伝子の発現が顕著に亢進することを確認した。次いで、DHT および estradiol 添加による発現変化を確認したところ、DHT 投与群では、コントロールに比して EDC protein をはじめとする食道の透過性に関連する因子の発現変化が顕著であることが示された。一方、estradiol 添加では、発現遺伝子に大きな変化は認められなかった。PPI の添加によっては、発現変化に大きく影響を与える結果は得られなかった。

(2)好酸球性消化管疾患の罹患部位と腸内細菌叢の関わりに関する検討
　好酸球性食道炎患者 8 例、好酸球性胃腸炎患者 5 例の唾液および便のサンプルを用いて 16S ribosomal RNA 可変領域の塩基配列を次世代シークエンサーを用いて解析した。好酸球性食道炎患者においては PPI 投与前後で腸内細菌叢のパターンの変化が見られ、PPI 投与後では Streptococcus が優位となっていたが、男女間での 差や治療効果との関連は認められなかった。また、好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎では、腸内細菌叢のパターンに相違が見られたが、個々の検体間でもα多様性に差が大きいため、門レベルで影響する菌種の特定はできなかった。

(3)研究成果のまとめ
　今回の検討から、好酸球性食道炎の食道上皮における IL-13 関連遺伝子の発現には男女間で大きな差は認められなかった。CAPN14 の発現はやや男性で強い傾向が見られたが、症例数が少なく有意な変化かどうかについては今後の検討が必要である。また、好酸球性胃腸炎では、食道病変が内視鏡的に確認できない症例においても CAPN14 発現変化を認めており、好酸球性食道炎と胃腸炎の病態の相違が推測された。培養細胞を用いた検討では、男性ホルモンである DHT 添加により IL-13 関連遺伝子に変化が見られ、男性ホルモンが食道上皮の integrity を低下させ、発症に関与している可能性が示唆された。これは、好酸球性食道炎の好発年齢が 30～50 歳代であり、高齢者では男女差がなくなることと矛盾しない結果であると考えられる。腸内細菌叢の検討では、好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎のパターンには相違が認められたものの、個体間での差も大きいため、両疾患群の発症に関与の強い細菌叢のパターンを同定することはできなかった。好酸球性胃腸炎の多くの症例がすでにステロイドをはじめとする治療が開始されているものであったことが結果に影響している可能性もある。今後は多施設で未治療例の検体を採取して検討を行う必要があると考えられた。

＜引用文献＞

1.　Furuta K, Adachi K, Kowari K, et al. A Japanese case of eosinophilic esophagitis.

J Gastroenterol. 2006;41:706-10.
2. Fujishiro H, Amano Y, Kushiyama Y, et al. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. J Gastroenterol. 2011;46:1142-4.
3. Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:1016-22.
4. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154:333-45.
5. Furuta K, Adachi K, Aimi M, et al. Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with Helicobacter pylori infection in Japan. J Clin Biochem Nutr. 2013;53:60-2.
6. Okimoto E, Ishimura N, Okada M, et al. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. Dig Endosc. 2017;29:49-56.
7. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, et al. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. J Gastroenterol. 2017;52:203-10.
8. Shoda T, Morita H, Nomura I, et al. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. Allergol Int. 2015;64:260-5.
9. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. Nat Genet. 2014;46:895-900.
10. Okimoto E, Ishimura N, Okada M, et al. Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. ACG Case Rep J. 2018;5:e38.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計24件（うち査読付論文　17件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Ishimura Norihisa、Okimoto Eiko、Shibagaki Kotaro、Nagano Nahoko、Ishihara Shunji	４．巻 in press
２．論文標題 Similarity and difference in the characteristics of eosinophilic esophagitis between Western countries and Japan	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Digestive Endoscopy	６．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/den.13786	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 Nagano Nahoko、Araki Asuka、Ishikawa Noriyoshi、Nagase Mamiko、Adachi Kyoichi、Ishimura Norihisa、Ishihara Shunji、Kinoshita Yoshikazu、Maruyama Riruke	４．巻 18
２．論文標題 Immunohistochemical expression of filaggrin is decreased in proton pump inhibitor non-responders compared with proton pump inhibitor responders of eosinophilic esophagitis	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Esophagus	６．最初と最後の頁 362～371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-020-00781-2	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 Adachi Kyoichi、Ishimura Norihisa、Kishi Kanako、Notsu Takumi、Mishiro Tomoko、Sota Kazunari、Ishihara Shunji	４．巻 60
２．論文標題 Prevalence of Barrett's Epithelium Shown by Endoscopic Observations with Linked Color Imaging in Subjects with Different H. pylori Infection Statuses	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Internal Medicine	６．最初と最後の頁 667～674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.5676-20	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 Okimoto Eiko、Ishimura Norihisa、Ishihara Shunji	４．巻 102
２．論文標題 Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Digestion	６．最初と最後の頁 33～40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000511588	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 Itawaki Ayako、Okada Mayumi、Kawashima Kousaku、Okimoto Eiko、Sonoyama Hiroki、Mishima Yoshiyuki、Oshima Naoki、Ishimura Norihisa、Moriyama Mayuko、Murakawa Yohko、Araki Asuka、Ishikawa Noriyoshi、Maruyama Riruke、Ishihara Shunji、Kinoshita Yoshikazu	4．巻 59
2．論文標題 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Initially Diagnosed as Eosinophilic Gastroenteritis	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Internal Medicine	6．最初と最後の頁 1029～1033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3391-19	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 Amano Yuji、Ishimura Norihisa、Ishihara Shunji	4．巻 10
2．論文標題 Is Malignant Potential of Barrett’s Esophagus Predictable by Endoscopy Findings?	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Life	6．最初と最後の頁 244～244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/life10100244	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 Ishimura Norihisa、Sumi Shohei、Okada Mayumi、Mikami Hironobu、Okimoto Eiko、Nagano Nahoko、Araki Asuka、Tamagawa Yuji、Mishiro Tsuyoshi、Oshima Naoki、Ishihara Shunji、Maruyama Riruke、Kinoshita Yoshikazu	4．巻 17
2．論文標題 Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis?	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6．最初と最後の頁 1405～1407
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cgh.2018.08.048	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 Shibagaki Kotaro、Fukuyama Chika、Mikami Hironobu、Izumi Daisuke、Yamashita Noritsugu、Mishiro Tsuyoshi、Oshima Naoki、Ishimura Norihisa、Sato Shuichi、Ishihara Shunji、Nagase Mamiko、Araki Asuka、Ishikawa Noriyoshi、Maruyama Riruke、Kushima Ryoji、Kinoshita Yoshikazu	4．巻 7
2．論文標題 Gastric foveolar-type adenomas endoscopically showing a raspberry-like appearance in the Helicobacter pylori-uninfected stomach	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Endoscopy International Open	6．最初と最後の頁 E784～E791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-0854-3818	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 Notsu Takumi、Adachi Kyoichi、Mishiro Tomoko、Ishimura Norihisa、Ishihara Shunji	4．巻 35
2．論文標題 Fundic gland polyp prevalence according to Helicobacter pylori infection status	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6．最初と最後の頁 1158～1162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.14934	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 野津巧、足立経一、石村典久、岸加奈子、三代知子、曽田一也、沖本英子、川島耕作、石原俊治、木下芳一	4．巻 63
2．論文標題 スギ花粉症に対する舌下免疫療法開始後に発症し、服薬法変更により改善した好酸球性食道炎の1例	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Gastroenterological Endoscopy	6．最初と最後の頁 183～187
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 石村典久、沖本英子、柴垣広太郎、石原俊治	4．巻 32
2．論文標題 PPIと好酸球性食道炎	5．発行年 2020年
3．雑誌名 消化器内視鏡	6．最初と最後の頁 1132～1140
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 石原俊治、石村典久、川島耕作32	4．巻 32
2．論文標題 好酸球性胃腸炎における大腸病変	5．発行年 2020年
3．雑誌名 消化器内視鏡	6．最初と最後の頁 198～199
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 石村典久	4．巻 77
2．論文標題 胃食道逆流症の疫学と病因・病態	5．発行年 2019年
3．雑誌名 日本臨床	6．最初と最後の頁 1593～1600
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 石村典久、沖本英子	4．巻 123
2．論文標題 原因が特定できない腹痛・下痢患者への対応	5．発行年 2019年
3．雑誌名 内科	6．最初と最後の頁 555～556
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 石村典久、柴垣広太郎	4．巻 2
2．論文標題 頸部食道inlet patch-咽喉頭部不快感，球症状の隠れた原因？	5．発行年 2020年
3．雑誌名 消化器内科	6．最初と最後の頁 41～48
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 Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S	4．巻 24
2．論文標題 Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Neurogastroenterol Motil	6．最初と最後の頁 182-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5056/jnm18001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ishimura N, Kinoshita Y	4．巻 33
2．論文標題 Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6．最初と最後の頁 1016-1022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.14079	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 Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S	4．巻 113
2．論文標題 Management of GERD: Are Potassium-Competitive Acid Blockers Superior to Proton Pump Inhibitors?	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Am J Gastroenterol	6．最初と最後の頁 1417-1419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41395-018-0183-8	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 Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, Tobita H, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Sekine J, Wada K, Kinoshita Y	4．巻 33
2．論文標題 Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor	5．発行年 2018年
3．雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6．最初と最後の頁 1059-1066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.14040	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 Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, Kinoshita Y	4．巻 67
2．論文標題 Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Allergol Int	6．最初と最後の頁 515-517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2018.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y	4．巻 5
2．論文標題 Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis	5．発行年 2018年
3．雑誌名 ACG Case Rep J	6．最初と最後の頁 e38-e38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14309/crj.2018.38	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y	4．巻 in press
2．論文標題 Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis?	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cgh.2018.08.048	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 石原俊治、沖本英子、大嶋直樹、石村典久、木下芳一	4．巻 2
2．論文標題 好酸球と消化管疾患	5．発行年 2018年
3．雑誌名 消化器病サイエンス	6．最初と最後の頁 198-202
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 三代剛、石村典久、石原俊治、木下芳一	4．巻 152
2．論文標題 好酸球性消化管疾患の診断と治療	5．発行年 2018年
3．雑誌名 日本薬理学雑誌	6．最初と最後の頁 175-180
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.152.175	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16件（うち招待講演　1件／うち国際学会　2件）

1．発表者名 石村典久、沖本英子、三代剛、大嶋直樹、川島耕作、石原俊治
2．発表標題 好酸球性食道炎の治療後経過に関する検討
3．学会等名 第17回日本消化管学会総会学術集会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Ishimura Norihisa、Matsuhahi Nobuyuki、Fujisaki Junko、Endo Takao、Koike Tomoyuki、Dobashi Akira、Kawada Kenro、Ishihara Ryu、Matsueda Kazuhiro、Mukaisho Ken-Ichi、Furuta Takahisa、Kinoshita Yoshikazu、Haruma Ken、Iishi Hiroyasu、Iijima Katsunori
2．発表標題 Risk of neoplastic progression in patients with long-segment Barrett's esophagus- Japan multicenter prospective cohort study
3．学会等名 Digestive Disease Week 2020（国際学会）
4．発表年 2020年

1．発表者名 石村典久，岡田真由美，沖本英子
2．発表標題 好酸球性食道炎の治療経過における内視鏡像の評価
3．学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会
4．発表年 2019年

1．発表者名 大嶋直樹，石村典久，石原俊治
2．発表標題 microRNAの網羅的解析を用いた好酸球性食道炎のバイオマーカーの探索
3．学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会
4．発表年 2019年

１．発表者名 石村典久，沖本英子，石原俊治，木下芳一
２．発表標題 好酸球性消化管疾患の臨床的特徴と多種食物除去療法の治療効果
３．学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Okimoto E, Ishimura N, Aoyama K, Tada T, Adachi K, Kinoshita Y
２．発表標題 Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic images
３．学会等名 UEG Week 2019（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 沖本英子，石村典久，多田智裕，木下芳一
２．発表標題 人工知能を用いた好酸球性食道炎の内視鏡診断
３．学会等名 JDDW 2019
４．発表年 2019年

１．発表者名 石村典久，沖本英子，足立経一
２．発表標題 症例対照研究による好酸球性食道炎のリスク因子に関する検討
３．学会等名 JDDW 2019
４．発表年 2019年

１．発表者名 沖本英子，石村典久，石原俊治
２．発表標題 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の病態の相違と治療の現状
３．学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 角昇平，石村典久，石原俊治，木下芳一
２．発表標題 縦軸8ch pHモニタリングシステムを用いた胃acid pocketの評価および酸分泌抑制薬のacid pocketに対する効果に関する検討
３．学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 三代剛，黒木靖敏，岡健太郎，高橋志達，飛田博史，石村典久，木下芳一，石原俊治
２．発表標題 健常ボランティアにおけるプロトンポンプ阻害薬内服時の常在細菌叢変化に関する検討
３．学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
４．発表年 2020年

１．発表者名 沖本英子、石村典久、角昇平、岡田真由美、三上博信、玉川祐司、三代剛、大嶋直樹、石原俊治、木下芳一
２．発表標題 好酸球性食道炎のPPI無効例に対するボノプラザンの効果に関する検討
３．学会等名 第72回日本食道学会集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 三上博信、石村典久、角昇平、岡田真由美、沖本英子、大嶋直樹、石原俊治、木下芳一
２．発表標題 好酸球性食道炎患者における食道運動機能と食道壁伸展性についての検討
３．学会等名 第72回日本食道学会集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 沖本英子、石村典久、岡田真由美、大嶋直樹、木下芳一
２．発表標題 好酸球性消化管疾患に対する食事療法
３．学会等名 第110回日本消化器病学会中国支部例会
４．発表年 2018年

１．発表者名 沖本英子、石村典久、岡田真由美、三上博信、玉川祐司、大嶋直樹、石原俊治、木下芳一
２．発表標題 好酸球性胃腸炎に対する多種食物除去療法に関する検討
３．学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 大嶋直樹、石村典久、角昇平、岡田真由美、沖本英子、玉川祐司、三島義之、川島耕作、石原俊治、木下芳一
２．発表標題 好酸球性胃腸炎に対する腸溶性ブデソニドの使用経験
３．学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔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

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