

令和元年6月17日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09554

研究課題名(和文) スギ花粉症合併喘息患者における舌下免疫療法の新規バイオマーカー樹立

研究課題名(英文) Efficacy of sublingual immunotherapy in asthmatic patients with Japanese cedar pollinosis

研究代表者

伊藤 潤 (Ito, Jun)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：80747692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：喘息とアレルギー性鼻炎は、共通する危険因子(アレルゲン)や類似する粘膜構造などから病態生理学上の関連性が強く、喘息患者の70%にアレルギー性鼻炎の合併を認め、アレルギー性鼻炎の合併によって喘息発症リスクが高くなることやアレルギー性鼻炎合併喘息においては、喘息発作の発現率が高くなることなどが報告されている。本研究においては、スギ花粉症合併喘息患者において、スギ花粉舌下免疫療法の実施により、鼻炎症状と喘息症状が免疫療法前に比べ有意に改善する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スギ花粉症患者は日本国内では非常に高率に存在するが、スギが分布していない諸外国ではスギ花粉の飛散が少ないため、スギ花粉症と喘息との関連に関する研究に乏しい。また、スギ花粉舌下免疫療法がアレルギー性鼻炎と喘息を一剤で同時に治療できることが証明され、喘息治療の新たな選択肢として確立されることは、単に治療選択肢が増えるだけでなく医療費の削減にもつながる。このため、スギ花粉症合併喘息患者を対象としたスギ花粉舌下免疫療法に関する本研究の実施は、われわれ日本人にとって重要な研究である。

研究成果の概要(英文)：Allergic rhinitis may increase the risk of developing or worsening asthma, which is the allergic condition most frequently associated with allergic rhinitis. The prevalence of asthma is higher among patients with allergic rhinitis than among patients without allergic rhinitis. In the present study, we investigated whether sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis using a single cedar antigen extract reduce the risk of experiencing asthma symptoms. Data from the one-year sublingual immunotherapy in patients with both Japanese cedar pollen allergic rhinitis and asthma demonstrated that a sublingual immunotherapy clinically improved rhinitis symptoms and asthma symptoms with significant reductions in airway resistance.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：スギ花粉症 気管支喘息 アレルギー性鼻炎 舌下免疫療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 気管支喘息(以下、喘息)患者は世界的にも増え続け、日本でも800万人以上が存在するとされている。喘息は遺伝などの宿主側の要因と外的要因が複雑に関与した結果、慢性気道炎症が遷延し続ける病態と考えられる。そのメカニズムは多種多様であるため、これまでのガイドラインを基にした治療戦略では喘息を完治させることはできない。確かに、慢性気道炎症に対する吸入ステロイド薬による抗炎症治療が功を奏し、80%から90%の喘息患者は症状管理状況が格段に向上している。しかし、吸入ステロイド薬の効果はあくまで抗炎症であり、現時点では喘息が完治することはない。喘息患者の10%に相当するといわれる難治性喘息のみならず、軽症例においても喘息の慢性気道炎症は遷延し続け、治療継続が不可欠となることが多い。さらには、分子標的治療薬である生物学的ヒト化抗体製剤が登場し、難治性喘息患者の多くに改善をもたらしたが、抗体製剤によっても喘息が完治することなく、抗体製剤を使い続ける必要があり、難治性喘息にかかる医療費は、喘息にかかる医療費全体の50%を占めるとされる。このような医療経済の側面からも、ヘテロな集団である喘息患者の多様な病態を解明し、新たなフェノタイプ/エンドタイプによる患者の個別化、治療効果を予測するバイオマーカーの開発など、喘息を完治させるための新たな治療戦略の創出は喫緊の課題である。

(2) 喘息患者の70%以上にアレルギー性鼻炎が合併することはよく知られている。下気道と上気道のつながったパイプの中で起きる喘息とアレルギー性鼻炎は、危険因子(アレルゲンなど)や炎症過程、気道粘膜構造も類似しているなど病態生理学上の関連性が強い。これは、気道全体をひとつの標的臓器としてとらえる“one airway one disease”の概念を支持するものであり、昨今、喘息とアレルギー性鼻炎の関係が注目されている。しかも、アレルギー性鼻炎合併によって喘息発症リスクが高くなること、アレルギー性鼻炎合併喘息においては、喘息発作の発現率が高くなり、喘息が悪化すること、喘息とアレルギー性鼻炎の重症度には相関がみられることなどが報告されている。さらに、喘息患者がアレルギー性鼻炎を合併すると、喘息管理が不良となることで生活の質(Quality Of Life: QOL)が低下することも明らかとなっている。治療においては、点鼻ステロイド薬などによるアレルギー性鼻炎治療によりアレルギー性鼻炎合併喘息が改善するとの報告があり、アレルギー性鼻炎に用いられるアレルゲン免疫療法(減感作療法)も、鼻炎に対する治療効果のみならず、喘息発症の抑制や喘息を改善させる効果があると報告されている。

(3) アレルギー性鼻炎の原因抗原である花粉は、その粒子サイズが数10 μm と大きく、そのものでは下気道に到達しないことから、従来、喘息は起きないとされていた。しかし、近年、スギ花粉の表面に約1 μm のオービクル(抗原活性は主にスギアレルゲンであるCryj1)と呼ばれる微粒子が多数付着していることが判明した。これを吸引すると直接下気道に到達し、喘息症状が誘発されるというスギ花粉による喘息増悪のメカニズムがわかってきた。

(4) 近年、スギ花粉症の新たな治療法として、シグトレンスギ花粉舌下液を用いた舌下免疫療法が我が国においても用いられるようになった。口の中の表面である口腔粘膜は常に常在菌や食物、吸気中の外的因子にさらされているにも関わらず、これらに対するアレルギーや炎症反応が起こることはない。舌下免疫療法は、この現象に注目することで考案されたアレルギーに対する治療法であり、抗ヒスタミン薬などによる従来の治療法が対症療法の域を出ないことと異なり、根本的な治療法であるため高い関心を集めている。

(5) マウスを用いた解析からは、舌下に入れた抗原が、まず口腔粘膜のマクロファージや樹状細胞に取り込まれ、次いで樹状細胞が抗原を所属リンパ節である顎下リンパ節に運搬し、抗原提示を行い、レチノイン酸とTGF- β 依存性に、制御性T細胞を誘導することがメカニズムとして示されている。

(6) 海外ではハンノキ花粉症患者に対するハンノキ花粉の舌下免疫療法が既に行なわれており、ハンノキ花粉症合併喘息患者を対象としたランダム化オープン試験において、舌下免疫療群は対照群と比較して気道可逆性および呼吸機能(一秒率)が有意に改善したと報告された。また、小児科領域では花粉症患者を対象としたランダム化オープン試験において舌下免疫療法群では3年後の喘息発症を有意に抑制したと報告されている。また、新規感作率に関しても舌下免疫療群における喘息の新規感作率は3.1%であり、対照群の34.8%に比べ有意な低下が認められている。これらの報告からスギ花粉舌下免疫療法も花粉症症状改善だけでなく、喘息症状改善に寄与する可能性が期待される。

(7) スギ花粉症患者は日本国内では非常に高率に存在するが、そもそもスギが分布していない諸外国ではスギ花粉の飛散が少なくスギ花粉症が少ないため、スギ花粉症と喘息との関連に関する臨床研究に乏しく世界的に情報が不足している。このため、スギ花粉症合併喘息患者を対象とした臨床研究の実施は、世界的に独創性を持ち、我々日本人にとって重要な研究である。

(8) ハンノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法では、Th2 サイトカインを産生する抗原特異的な補助シグナル分子CD27 陰性 CD4 陽性 T細胞が減少することが報告されている。カバノキ科花粉症患者の舌下免疫の報告では、治療前後で主要な Th2 サイトカインである IL-4 濃度の低下とその膜結合型 IL-4 受容体(mIL4R)濃度の有意な減量が mRNA および蛋白の両方で認められ、抑制性の可溶性 IL-4 受容体(sIL4R)濃度は有意に増加したことが報告されている。我々も CD4 陽性 T細胞上の CD27 と抗原提示細胞上の CD70 に注目しており、CD27-CD70 のシグナルを阻害することで喘息モデルマウスの系を抑制する事を見出している。

さらには、CD27 陰性 CD4 陽性 T 細胞が Th2 サイトカインである IL-4、IL-5、IL-13 を有意に産生すること、抗 CD70 抗体投与により CD27 陰性 CD4 陽性 T 細胞が減少することを報告している。

(9) われわれは、これまでに喘息患者の末梢血中リンパ球および自然リンパ球分画や血清中サイトカイン、線維化マーカーなどの解析を行い、喘息における新規バイオマーカーの探索を行っている。喘息の慢性気道炎症の病因の一つとされる自然リンパ球は、T 細胞抗原レセプター (TCR) を持たない innate lymphoid cell (ILC) と TCR を有するも単一性で多様性のない TCR しか持たないグループに大別される。前者の ILC は、自然免疫応答におけるサイトカイン産生細胞として重要な役割を担っていることが明らかとなり、機能的な観点から 1 型 ILC (ILC1)、2 型 ILC (ILC2)、3 型 ILC (ILC3) に分類されている。また、後者には、natural killer (NK) 細胞や自然免疫型 T 細胞とも称される T 細胞、Mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞などが知られている。

2. 研究の目的

ハンノキ花粉症合併喘息患者に対するハンノキ花粉の舌下免疫療法と同様に、スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法においても鼻炎症状の改善だけでなく喘息に対して寄与することができると想定される。舌下免疫療法がアレルギー性鼻炎と喘息を一剤で同時に治療できることが証明され、喘息治療の新たな選択肢として確立されることは、単に治療選択肢が増えるだけでなく医療費の削減にもつながる。さらには、スギ花粉舌下免疫療法の詳細なメカニズムは未だ解明されておらず、治療効果を予測あるいは反映するバイオマーカーも存在しない。治療効果を予測あるいは反映する新規バイオマーカーを樹立する事は、適切に医療資源を使用することを可能にするだけでなく、メカニズム解明にも貢献する。このため、本研究においては、スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法の喘息に対する治療効果を解析し、その有効性を明らかにするとともに、スギ花粉舌下免疫療法の治療効果を予測・反映する新規バイオマーカーの開発を目的とした。また、喘息患者の末梢血中のリンパ球、自然リンパ球分画と血清線維化マーカーの測定から喘息に関わる新規バイオマーカーの開発も目的とした。

3. 研究の方法

(1) スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法の喘息に対する治療効果

スギ花粉非飛散時期より調査を開始し、飛散時期でのスギ花粉症症状へのスギ花粉舌下免疫療法の効果と、同一症例での喘息症状、呼気中一酸化窒素濃度や呼吸機能のなどの変化を解析し、スギ花粉舌下免疫療法が喘息症状に寄与することを解析する。

当院に受診し、スギ花粉症と喘息を合併し、以下の基準を満たす症例を対象として追跡調査を行う。同意取得時の満年齢が 20 歳以上 70 歳以下の症例。本研究の内容を理解し、文書により研究参加の同意が本人より得られる症例。喘息予防・管理ガイドラインに従い、喘息と診断される症例。スギ花粉症でスギ特異的 IgE 抗体が class2 以上の症例、間質性肺炎、感染症、癌、膠原病を合併する症例、多数のアレルゲンに陽性反応を示す症例、経口ステロイド薬を服用中の症例は除外する。

対象症例からは、臨床情報として、以下の患者背景を検体採取時に確認する。生年月日、性別、体重、身長、家族歴、喘息発症時期、喫煙の有無、持続する抗原曝露の有無、合併症の有無。

主な評価項目は以下の如くである。

- ・呼吸機能検査 (FEV1/FVC, %FEV1, MEF25, MEF50, MEF75, MEF25/75)
- ・呼気一酸化窒素濃度測定
- ・広域周波オシレーション法 Mostgraph を使用し、R5、R20、R5-R20、X5、AX を測定
- ・喘息自覚症状の評価として Asthma Control Test (ACT) スコアの計測
- ・鼻炎合併喘息症状についての質問票 SACRA 問診票の計測
- ・不定期受診、不定期治療、入院の回数
- ・血液検査;末血好酸球数、血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値、血清 IgG4 値

(2) スギ花粉舌下免疫療法の治療効果を予測あるいは反映する新規バイオマーカー探索

血液検体を用いて前述した自然リンパ球などを横断的に解析する。EDTA またはヘパリン採血の検体を赤血球溶解バッファーを用いて溶血させたのち、リンパ球分離液を用いて、比重遠心法による単核細胞の分離回収を行い、フローサイトメトリーでリンパ球分画を解析する。

フローサイトメトリーでの解析には、CD4 陽性 T 細胞に占める CD27 陰性細胞と陽性細胞の解析、リンパ球分画に占める各 ILC 細胞分画の解析、および、各自然リンパ球に占める各 CD69 陽性活性化自然リンパ球の解析を行う。Lineage マーカー陰性は、CD1a 陰性、CD3 陰性、CD11c 陰性、CD14 陰性、CD19 陰性、CD34 陰性、TCR 陰性、CD123 陰性、BDCA2 陰性、FC R1 陰性と定義した。また、NK 細胞は CD3 陰性 CD56 陽性細胞、ILC1 は Lineage 陰性 CD127 陽性 CD161 陽性 CD117 陰性 CRTH2 陰性細胞、ILC2 は Lineage 陰性 CD127 陽性 CD161 陽性 CRTH2 陽性細胞、ILC3 は Lineage 陰性 CD127 陽性 CD161 陽性 CD117 陽性 CRTH2 陰性細胞、MAIT 細胞は CD3 陽性 V 7.2 TCR 陽性 CD161^{high} 細胞と定義した。

(3) 喘息患者の末梢血中バイオマーカー探索

喘息症例から採血を行い、上記の測定項目と血清線維化マーカーなどを解析する。血清中のペリオスチン、テネイシン C などは ELISA で測定した。

4. 研究成果

(1) スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法の喘息に対する治療効果

2016 年から 2019 年にスギ花粉舌下免疫療法を導入したスギ花粉症合併喘息 18 例のうち妊娠 1 例、転居 1 例、転院 1 例、副作用（掻痒感）1 例を除いた計 14 例を対象とした。そのうち 1 年以上が経過した 9 症例について、治療前後の症状や呼吸機能検査などの変化を比較検討した。スギ花粉飛散時期中の鼻炎症状 Visual analog scale (VAS) または喘息症状 VAS は、スギ花粉舌下免疫療法前に比べ治療後で有意な改善 ($p < 0.05$) を認めた。また、治療前後での一秒量や呼気中一酸化窒素濃度には、有意差を認めなかったが、強制周波数オシレーション法では治療前に比べ、R5 (5Hz での気道抵抗)、R20 (20Hz での気道抵抗)、X5 (5Hz でのリアクタンス)、Fres (共振周波数)、ALX (共振周波数までのリアクタンスの積分) において治療後に有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。一般的に、舌下免疫療法によって、抗原特異的 IgE が低下し、抗原特異的 IgG4 が上昇することが報告されているが、血清総 IgE と IgG4 には変化を認めなかった。これらの結果からは、スギ花粉症合併喘息患者においてスギ花粉舌下免疫療法により喘息が改善する可能性が示唆されたが、今後、更なる症例の集積が必要である。

(2) スギ花粉舌下免疫療法の治療効果を予測あるいは反映する新規バイオマーカー探索

血液検体のバイオマーカーについては、補助シグナル分子 CD27 陰性 CD4 陽性 T 細胞がハンノキ花粉症患者の減感作療法により減少することが報告されている。本研究においても、14 症例の解析において、治療前スギ花粉飛散時期に比べて治療後のスギ花粉飛散時期の末梢血 CD27 陰性 CD4 陽性 T 細胞の減少を認めたが、有意差を認めなかった ($p = 0.058$)。そのほかでは、1 年以上が経過した 9 症例において、Th1 の優位な上昇や CD56^{bright}NK 細胞の有意な低下などを認めているが、今後、更なる症例の集積が必要である。

(3) 喘息患者の末梢血中バイオマーカー探索

喘息患者の末梢血中の自然リンパ球分画

喘息 75 症例の末梢血中のフローサイトメトリーを行った。NK 細胞、ILC1、ILC2、ILC3 と MAIT 細胞と喘息重症度に相関を認めなかったが、重症喘息の末梢血中の CD69 陽性の活性化 MAIT 細胞が軽症 中等症喘息の末梢血に比べて有意に低値であった。末梢血中の MAIT 細胞は、多発性硬化症やクローン病の増悪期に減少することが報告されており、同様の動向である可能性がある。NK 細胞と CD56^{dim}NK 細胞は、%努力肺活量、%一秒量と負の相関を認めた。CD56^{bright}NK 細胞は、年齢、%ピークフロー、ALX、Fres と負の相関、X5 と正の相関を認めた。ILC3 は BMI と負の相関、ACT スコアと%努力肺活量と正の相関を認めた。MAIT 細胞は、年齢、喘息発症年齢、気流制限と負の相関を認めた。末梢血 MAIT 細胞は加齢に伴い減少する可能性が報告されているため、年齢調整を行ったところ、MAIT 細胞との相関は消失した。活性化マーカーとして用いた CD69 陽性細胞での解析では、活性化 NK 細胞、ILC1、ILC2、ILC3 と MAIT 細胞が相互に正に相関していた。また、CD69 陽性 ILC1 と CD56^{bright}NK 細胞は、一秒率と%一秒量、%ピークフローと負の相関を認め、CD69 陽性 ILC2 は一秒率と%一秒量と負の相関を認めた。CD69 陽性 ILC3 は、BMI と負の相関を認めた。ILC3 は肥満喘息との関連が報告されており、同様の傾向が認められた。これらの結果より、喘息患者の末梢血中の活性化 NK 細胞、ILC1、ILC2、ILC3 と MAIT 細胞は互いに相関し、気流制限との関連が示唆された。

喘息患者の血清中テネイシン C 濃度

喘息患者 126 症例の血清中テネイシン C とペリオスチン濃度を測定し、解析を行った。テネイシン C とペリオスチンは、ともに Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 刺激により主に線維芽細胞から産生される細胞外マトリックスタンパク質であり、線維化マーカーとして知られる。テネイシン C は健常者には認められないが、喘息患者の基底膜肥厚部位に沈着を認め、気道に浸潤した好酸球数、リンパ球数や IL-4 陽性細胞数と相関すると報告されている。また、メボリズムマブを 4 週おき 3 回投与された喘息患者に最終投与 2 週後の気管支鏡下気道粘膜生検を実施したところ、プラセボ投与群と比べ好酸球浸潤と基底膜のテネイシン C 沈着が減少していた。さらには、健常者と非難治性喘息患者と比べ、難治性喘息患者の血清 TNC 値が高値であったと報告されている。本研究においては、軽症 中等症喘息に比較し、重症喘息患者の血清テネイシン C が有意に高値であった。また、血清総 IgE 値が 100 以上の症例においては、100 未満の症例に比較して、血清テネイシン C が有意に高値であった。同じ Th2 サイトカインで産生される細胞外マトリックス蛋白質であるにも関わらず、血清テネイシン C とペリオスチンに相関を認めなかった。血清テネイシン C とペリオスチンがともに高値の症例は、そのほかの群と比べ、より重症であり、気流制限も強く、アスピリン不耐症の患者が多かった。同様に血清テネイシン C と総 IgE 値がともに高値の症例は、そのほかの群と比べ、より重症であり、気流制限も強かった。これらの結果より、血清テネイシン C が重症喘息で高値であること、血清テネイシン C とペリオスチンの組み合わせ、および、血清テネイシン C と総 IgE 値の組み合わせは、より重症喘息を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

- . Tanabe Y, Harada N, Ito J, Matsuno K, Takeshige T, Harada S, Takemasa M, Kotajima M, Ishimori A, Katsura Y, Makino F, Atsuta R, Takahashi K. Difference between two exhaled nitric oxide analyzers, NIOX VERO((R)) electrochemical hand-held analyzer and NOA280i((R)) chemiluminescence stationary analyzer. J Asthma 2019; 56: 167-172. 査読有, doi: 10.1080/02770903.2018.1439953.
- . Yasuda M, Harada N, Harada S, Ishimori A, Katsura Y, Itoigawa Y, Matsuno K, Makino F, Ito J, Ono J, Tobino K, Akiba H, Atsuta R, Izuhara K, Takahashi K. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14: 72. 査読有, doi: 10.1186/s13223-018-0300-7.
- . Matsuno K, Harada N, Harada S, Takeshige T, Ishimori A, Itoigawa Y, Katsura Y, Kodama Y, Makino F, Ito J, Atsuta R, Akiba H, Takahashi K. Combination of TWEAK and TGF-beta1 induces the production of TSLP, RANTES, and TARC in BEAS-2B human bronchial epithelial cells during epithelial-mesenchymal transition. Exp Lung Res 2018; 44: 332-343. 査読有, doi: 10.1080/01902148.2018.1522558.
- . Ishimori A, Harada N, Chiba A, Harada S, Matsuno K, Makino F, Ito J, Ohta S, Ono J, Atsuta R, Izuhara K, Takahashi K, Miyake S. Circulating activated innate lymphoid cells and mucosal-associated invariant T cells are associated with airflow limitation in patients with asthma. Allergol Int 2017; 66: 302-309. 査読有, doi: 10.1016/j.alit.2016.07.005.
- . Harada S, Harada N, Itoigawa Y, Katsura Y, Kasuga F, Ishimori A, Makino F, Ito J, Atsuta R, Takahashi K. Evaluation of switching low-dose inhaled corticosteroid to pranlukast for step-down therapy in well-controlled patients with mild persistent asthma. J Asthma 2016; 53: 207-212. 査読有, doi: 10.3109/02770903.2015.1087556.

[学会発表](計 50 件)

- . 山道ユウキ, 伊藤潤, 西牧孝泰, 大山由香里, 安部寿美子, 上田翔子, 田辺悠記, 笹野仁史, 竹重智仁, 松野圭, 原田園子, 熱田了, 原田紀宏, 高橋和久, スギ花粉症合併喘息患者における舌下免疫療法の効果, 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019 年.
- . 三道ユウキ, 伊藤潤, 西牧孝泰, 大山由香里, 安部寿美子, 上田翔子, 田辺悠記, 笹野仁史, 竹重智仁, 松野圭, 原田園子, 熱田了, 原田紀宏, 高橋和久, スギ花粉舌下免疫療法の花粉症合併喘息患者における効果, 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019 年.
- . 浅地美奈, 原田紀宏, 原田園子, 石森絢子, 桂蓉子, 糸魚川幸成, 松野圭, 牧野文彦, 伊藤潤, 小野純也, 飛野和則, 秋葉久弥, 熱田了, 出原賢治, 高橋和久, 気管支喘息のバイオマーカーとしての血清テネイシン C 値の可能性, 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 2018 年.
- . Yuuki Sandhu, Norihiro Harada, Kei Matsuno, Sonoko Harada, Hitoshi Sasano, Yuki Tanabe, Ai Nakamura, Tomohito Takeshige, Ayako Ishimori, Yoko Katsura, Fumihiko Makino, Jun Ito, Ryo Atsuta, Hisaya Akiba, Kazuhisa Takahashi, The effect of mepolizumab treatment in patients with severe asthma, The 22nd congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2017.
- . Yuki Tanabe, Jun Ito, Hitoshi Sasano, Ai Nakamura, Yuki Sandou, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Yoko Katsura, Ayako Ishimori, Fumihiko Makino, Ryo Atsuta, Norihiro Harada, Kazuhisa Takahashi, The differences of values between NOA208i® and NIOXvero® as a measurement of fractional exhaled nitric oxide, American Thoracic Society International Conference 2017.

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 原田 紀宏
ローマ字氏名: HARADA, norihiro
所属研究機関名: 順天堂大学
部局名: 医学部
職名: 准教授
研究者番号: 10465065

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 山道 ユウキ
ローマ字氏名: SANDHU, yuki
研究協力者氏名: 竹重 智仁

ローマ字氏名：TAKESHIGE, tomohito

研究協力者氏名：原田 園子

ローマ字氏名：HARADA, sonoko

研究協力者氏名：松野 圭

ローマ字氏名：MATSUNO, kei

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、研究者個人に帰属されます。