

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11356

研究課題名(和文) スギ免疫療法長期効果に対する治療前予測・新規候補分子の機能解析

研究課題名(英文) Predictors for long-term effects of SLIT for Japanese pollinosis

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：難治性スギ花粉症のバイオマーカーとしてスギ花粉症の長期舌下免疫療法について検討した。1年目と比較し4年目で血清分子はスギ抗原特異的IgEは減少、スギ抗原特異的IgG4、ApoA-IVは増加した。4年目で有効となる患者は、治療前の血清酸化ストレスマーカーが有意に低値であった。気道アレルギーマウスモデルを作成し、IL-10産生の疲弊型2型自然リンパ球の存在や2型自然リンパ球の免疫調節分子の発現を観察した。気道アレルギーマウスモデルにおいて下気道でのIL-10産生の疲弊型2型自然リンパ球にTIGIT発現を観察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果を生かし、薬物効果、手術効果を含めて難治性ダニアレルギー性鼻炎に対する層別化医療、IgE抗体療法の効果や満足度調査、タイプ2サイトカインに対する抗体療法の可能性について、改訂版鼻アレルギー診療ガイドラインへに反映出来る研究を目指す。

研究成果の概要(英文)：We investigated long-term SLIT for Japanese pollinosis as a biomarker for intractable Japanese cedar pollinosis. Symptoms at peak season in Japanese cedar pollen season The drug score is significantly lower in the 3rd to 5th year group than in the 1st year group of SLIT. The serum molecules were comprehensively observed. In the study of sublingual immunotherapy, serum molecules decreased antigen-specific IgE and increased Sugi antigen-specific IgG4 and ApoA-IV in the 4th year compared with the 1st year. Patients who were effective at 4 years had significantly lower pretreatment serum oxidative stress markers. A mouse model of airway allergy was created, and the presence of exhausted type 2 innate lymphoid cells producing IL-10 and the expression of immunomodulatory molecules of type 2 innate lymphoid cells were observed. In a mouse model of airway allergy, TIGIT expression was observed in exhausted type 2 innate lymphoid cells of IL-10 production in the lower respiratory tract.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：舌下免疫療法 長期効果 予測因子 花粉症 アレルギー性鼻炎

1. 研究開始当初の背景

スギ舌下免疫療法を3年以上行くと治療効果が高くなるが治療に抵抗性を示すフェノタイプが存在する。長期免疫療法のバイオマーカーや効果予測因子については不明な点が多い。予測分子が判明すれば治療前判定のみならず、舌下免疫療法の更なる相乗効果と難治性病態の新規治療分子の候補となる。現在までの予備実験で、長期効果予測可能な3候補分子の2つが、細胞実験でTh2サイトカイン産生を制御することが判明した。本研究では多面的網羅的解析で新規治療分子を模索し、各種アレルギー担当細胞（細胞内シグナルを含む）、花粉症モデルマウス、好酸球性鼻粘膜浮腫性病変モデルマウスへの影響を観察する。好酸球性副鼻腔炎の大規模研究ではスギ花粉症の関与が判明しており、候補分子とあわせて好酸球性副鼻腔炎のフェノタイプを考慮した新規治療を探る。

手術時に得られた鼻茸や下鼻甲などの副鼻腔炎組織は病理組織、液体窒素、RNA検索用に保存し、気管支喘息の有無、病理組織所見の好酸球数と、臨床症状、CT画像スコア、好酸球性副鼻腔スコアなどデータベースの構築を行っている。組織を用いた網羅的な解析から、L-plastinなどの病変特異的な分子やアスピリン喘息には発現していないTRPV3などを同定している。アレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎の病態では、アトピー性皮膚炎や気管支喘息を合併すると重症・難治性となる。遺伝子多型解析では、IL1RL1/IL18R1/IL18RAP、GLB1、CCDC80、CYP24A1/PFDN4、USP38とGAB1、TSLP、WDR36、HLA、GATA3、IKZF4、ORMDL3のジェノタイプが判明している。好酸球性副鼻腔炎の多施設共同大規模疫学研究により診断基準を明らかにした。臨床スコア、アスピリン不耐症、NSAIDs、気管支喘息の合併症、CT所見、血中好酸球比率と同様に、スギ花粉症の関与が判明している。予備実験で好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸浮遊細胞をスギ抗原で刺激するとPAI-1が亢進した。PAI-1はフィブリンの沈着を増悪させる作用がある。スギ花粉症合併の好酸球性副鼻腔炎に対するフェノタイプを考慮した新規治療が期待される。

2. 研究の目的

スギ舌下免疫療法を3年以上行くと治療効果が高くなるが治療に抵抗性を示すフェノタイプが存在する。長期免疫療法のバイオマーカーや効果予測因子については不明な点が多い。予測分子が判明すれば治療前判定のみならず、舌下免疫療法の更なる相乗効果と難治性病態の新規治療分子の候補となる。現在までの予備実験で、長期効果予測可能な3候補分子の2つが、細胞実験でTh2サイトカイン産生を制御することが判明した。本研究では多面的網羅的解析で新規治療分子を模索し、各種アレルギー担当細胞（細胞内シグナルを含む）、花粉症モデルマウス、好酸球性鼻粘膜浮腫性病変モデルマウスへの影響を観察する。好酸球性副鼻腔炎の大規模研究ではスギ花粉症の関与が判明しており、候補分子とあわせて好酸球性副鼻腔炎のフェノタイプを考慮した新規治療を探る。

3. 研究の方法

スギ舌下免疫療法治療前後の血清と末梢血単核球を利用し網羅的解析より長期効果予測分子とバイオマーカーを模索する。予備実験でスクリーニングした3つの分子を含めた（新規）長期効果予測分子の各種アレルギー担当細胞への（細胞内シグナルを含む）影響を観察する。効果予測分子リコンビナント、分子標的 siRNA と中和抗体による花粉症モデルマウス、好酸球性鼻粘膜浮腫性病変モデルマウスへの影響を観察する。好酸球性副鼻腔炎の患者鼻茸浮遊細胞を用いて、花粉抗原、効果予測分子リコンビナントの影響を網羅的に観察する。

4. 研究成果

スギ舌下免疫療法治療前後の血清を液体窒素に保存、磁気ビーズマルチプレックス（血管新生、成長因子、心血管因子、サイトカイン、ケモカイン、アジポカイン、筋神経変性因子、ニューロペプチド）、プロテオーム解析、メタボローム解析で網羅的に観察した。スギ舌下免疫療法で Th2 サイトカインに関係する血清中 TSLP が1年目と比べて4年目で減少したが、同じ danger signal である IL-33 は不変であった。補体 C3a、C5a、網羅的解析で判明した Apolipoprotein A も減少したが、アディポサイトカインパネルで検討すると、レプチン、線溶系の分子である plasminogen activator inhibitor が増加した。免疫療法開始1年目の血清 TSLP の値と4年目の臨床症状が相関した。

我が国におけるスギ舌下免疫療法中の効果として、IL-10 産生制御性 T 細胞、Th2 サイトカイン、Th17 サイトカインの変化などが挙げられる。我々が検討した長期舌下免疫療法では、血漿 3a、C5a、IL-4、IL-17A 濃度の有意な減少、Apolipoprotein A4 は有意な増加が認められた。バイオマーカーの候補である舌下免疫療法4年目の IL-17A 濃度と強く相関する治療前血漿分子も存在した。TSLP は気道アレルギー患者の CD34 陽性骨髄前駆細胞からの TH2 サイトカインの産生を促すが、血漿 TSLP 濃度も同様に、4年目で、1年目と比較して有意に減少し、1年目の血漿 TSLP 濃度は4年目の症状スコアと相関し、治療前から長期の効果を予測しうる因子の候補と考えられた。制御性 T 細胞には Foxp3 陰性で IL-10 産生する Tr1 細胞が存在し、Tr1 細胞は IL-21 を産生する。治療前血漿 IL-21 濃度は治療後1年目の症状スコアと有意に逆相関し治療前予測因子とも考えられたが、4年目の症状スコアとは相関せず長期予後予測因子の候補とはならなかった。スギ舌下免疫療法の十分な効果が期待されるには3~4年以上治療が必要である。治療効果には個人差があり治療前に長期効果を予測することができれば、医療経済及び患者にとって福音となり、更なる研究が期待される。

血清 IL-4、血清 IL-17A 濃度は4年目で、1年目と比較して有意に減少し、血清 NGF 濃度は4年目で、1年目と比較して有意に増加した。舌下免疫療法4年目の血清 NGF 濃度は舌下免疫療法4年目の症状薬物スコアと有意な相関が認められた（相関係数=0.563、

p=0.014)。血清 NGF 濃度で患者を、NGF 高値グループと NGF 低値グループに分けると、グループ H の症状薬物スコアがグループ L よりも 4 年目に有意に高かった。その他、血清 C3a、C5a レベルは、4 年目で治療前及び 1 年目と比較して有意に減少した(p < 0.0005) (p < 0.001)。

アレルギー性鼻炎におけるバイオマーカーの研究は、効果の客観的評価、治療前の予測因子として重要であり、スギ免疫療法長期効果に対する治療前予測・新規候補分子を機能解析した。網羅的解析では、免疫療法 4 年目に症状スコアが低い有効群と症状スコア高い無効群分類すると、4 年目有効群に治療前血漿濃度が高い分子が 46 種類、4 年目無効群に治療前血漿濃度が高い分子が 115 種類候補として存在した。4 年目有効群な治療前血清分子は抗酸化作用を有するものが複数存在した。

2020 年度版鼻アレルギー診療ガイドラインの作成に従事し、難治性スギ花粉症の定義付けのため背景因子について検討すると、難治性スギ花粉症の定義付けのため背景因子について検討すると、受容体拮抗薬耐性の患者、ステロイド内服が必要な患者では血清 IgE が優位に高い結果であった。好酸球数や抗原特異的 IgE は有意差を認めなかった。鼻アレルギー診療ガイドラインの作成に関しては CQ(クリニカルクエスション) 1 ~ 9 を担当した。2020 年度版診療ガイドラインの重症度分類表では 1 表に統一した自案が日本語で採用されている。

気道アレルギーマウスモデルを作成し、IL-10 産生の疲弊型 2 型自然リンパ球の存在や 2 型自然リンパ球の免疫調節分子の発現を観察した。気道アレルギーマウスモデルにおいて下気道での IL-10 産生の疲弊型 2 型自然リンパ球に TIGIT 発現を観察した。研究成果を生かし、薬物効果、手術効果を含めて難治性ダニアレルギー性鼻炎に対する層別化医療、IgE 抗体療法の効果や満足度調査、タイプ 2 サイトカインに対する抗体療法の可能性について、改訂版鼻アレルギー診療ガイドラインに反映出来る研究を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamada T, Miyabe Y, Ueki S, Fujieda S, Tokunaga T, Sakashita M, Kato Y, Ninomiya T, Kawasaki Y, Suzuki S, Saito H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Eotaxin-3 as a Plasma Biomarker for Mucosal Eosinophil Infiltration in Chronic Rhinosinusitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00074	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 Fukuchi M, Ueki S, Saito H, Miyabe Y, Konno Y, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Takeda M, Yamada T, Hirokawa M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Comparison of CD16-negative selection vs. MACSxpress system for isolation of blood eosinophils.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 11 - 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.04.005.	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 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 Journal Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery	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 該当する

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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 山田武千代, 登米慧, 椎名和弘, 斎藤秀和	4. 巻 33
2. 論文標題 血清Nerve growth factor (NGF) と長期スギ舌下免疫療法の効果.	5. 発行年 2019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 51-53
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 該当する

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 70
2. 論文標題 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の内視鏡治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 秋田県医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 25031
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 該当する

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 39
2. 論文標題 好酸球性副鼻腔炎とEotaxin-3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 29-34
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 該当する

1. 著者名 山田武千代	4. 巻 37
2. 論文標題 耳鼻咽喉科が対応する指定難病とアレルギー性鼻炎の治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会地方部会会報	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 該当する

1. 著者名 Yamada Takechiyo, Miyabe Yui, Ueki Shigeharu, Fujieda Shigeharu, Tokunaga Takahiro, Sakashita Masafumi, Kato Yukinori, Ninomiya Takahiro, Kawasaki Yohei, Suzuki Shinsuke, Saito Hidekazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Eotaxin-3 as a Plasma Biomarker for Mucosal Eosinophil Infiltration in Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00074	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 Fukuchi M, Ueki S, Saito H, Miyabe Y, Konno Y, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Takeda M, Yamada T, Hirokawa M.	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Comparison of CD16-negative selection vs. MACSxpress system for isolation of blood eosinophils.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 S1323-8930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.04.005.	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 Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, Saito H, Honda K, Fukuchi M, Konno Y, Takeda M, Yamamoto Y, Hirokawa M, Fujieda S, Spencer LA, Weller PF.	4. 巻 132
2. 論文標題 Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood.	6. 最初と最後の頁 2183-2187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-04-842260.	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 山田武千代	4. 巻 111
2. 論文標題 気道アレルギー疾患の精密医療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 151-156
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 121
2. 論文標題 舌下免疫療法の現状	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 .日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 934-936
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 34
2. 論文標題 小児難治性疾患-難治性アレルギー性鼻炎-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck surgery	6. 最初と最後の頁 1549-1553
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 34
2. 論文標題 鼻科手術のための検査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck surgery	6. 最初と最後の頁 1075-1082
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 アレルギー性鼻炎の診療・臨床研究に関する現状と今後の展望	4. 巻 90
2. 論文標題 山田武千代	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 862-866
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 45
2. 論文標題 耳鼻咽喉科疾患と免疫系パラダイムシフト	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 秋田医学	6. 最初と最後の頁 1-5
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 22
2. 論文標題 耳鼻咽喉科の難治性疾患.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科山形	6. 最初と最後の頁 15-16
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 Yamada T, Ogi K, Sakashita M, Kanno M, Kubo S, Ito Y, Imoto Y, Tokunaga T, Okamoto M, Narita N, Fujieda S.	4. 巻 44
2. 論文標題 Toll-like receptor ligands induce cytokine and chemokine production in human inner ear endolymphatic sac fibroblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 398-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2016.10.007.	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 Sato Teruyuki, Nakazawa Misao, Takahashi Shin, Mizuno Tomomi, Sato Akira, Noguchi Atsuko, Sato Megumi, Katagiri Sadako, Yamada Takechiyo	4. 巻 45
2. 論文標題 Leaflets and continual educational offerings led to increased coverage rate of newborn hearing screening in Akita	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 673 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2017.11.014	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 Kitano T, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Oda K, Ohyama K, Miyazaki H, Hidaka H, Nakamura KI, Murata T, Matsuoka R, Ohta Y, Nishiyama N, Kumakawa K, Furutate S, Iwasaki S, Yamada T, Ohta Y, Uehara N, Noguchi Y, Usami SI.	4. 巻 12
2. 論文標題 POU4F3 mutation screening in Japanese hearing loss patients: Massively parallel DNA sequencing-based analysis identified novel variants associated with autosomal dominant hearing loss.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0177636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177636.	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 111
2. 論文標題 気道アレルギーの精密医療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 151-156
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 209
2. 論文標題 好酸球性副鼻腔炎の診断基準	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 8-10
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 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 36件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yamada T, Miyabe Y, Saito H, Fujieda S, Ueki S.
2. 発表標題 Plasma Galectin-10 and mucosal eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科医が対応する I 型アレルギー疾患の病態と治療-難治性中耳炎を含めて-
3. 学会等名 令和元年関東東京耳鼻咽喉科教育研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代.
2. 発表標題 難治性中耳炎治療の工夫と課題 - I 型アレルギーとの関連も含めて
3. 学会等名 第29回日本耳科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第36回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー疾患と非鎮静性抗ヒスタミン薬
3. 学会等名 Allergy Symposium 2019 in TOHOKU（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 鼻粘膜の局所炎症とIgEの関与
3. 学会等名 令和元年 Allergy Navigation (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 知っておきたい気道疾患の病態と治療
3. 学会等名 令和元年AKITA県南医学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 上気道咳嗽疾患とアレルギー
3. 学会等名 第21回日本咳嗽学会 ポストコンgres講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 教育講演 真菌と上気道炎症性疾患
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 山田武千代.
2. 発表標題 モーニングセミナー 3 抗原特異的舌下免疫療法のメカニズム-アレルギー性鼻炎のバイオマーカー
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 領域講習 4 専門医を悩ませる高齢疾患の対応 秋田県における老人性鼻漏のアンケート調査
3. 学会等名 第33回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 難治性アレルギー性鼻炎の病態と治療
3. 学会等名 令和元年青森県耳鼻咽喉科医会・臨床セミナー青森（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科領域難治性疾患の病態と制御
3. 学会等名 第65回沖縄耳鼻咽喉科懇話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー関連疾患に対する精密医療
3. 学会等名 第142 回徳島県耳鼻咽喉科医会研修会（招待講演）
4. 発表年 2019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講演会 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 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 アレルギー性鼻炎に関する最近の話題
3. 学会等名 令和2年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 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 Yamada T, Saito H, Miyabe Y, Ueki S, Fujieda S, Kidoguchi M, Sakashita M
2. 発表標題 Identification of serum biomarker for local eosinophil infiltration in refractory rhinosinusitis.
3. 学会等名 27th ERS, 37th ISIAN, 19th IRS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamada T, Saito H, Miyabe Y, Sakashita M, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S
2. 発表標題 The endotype of Japanese seasonal allergic rhinitis during sublingual immunotherapy.
3. 学会等名 67th Japanese Society of Allergy,
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の治療 教育セミナー3
2. 発表標題 山田武千代
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会通常総会学術・講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科関連指定難病の注意点と課題
3. 学会等名 第66回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 20. 難治性中耳炎の病態とアレルギー・免疫関連疾患
3. 学会等名 第28回日本耳科学会学術講演会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科が対応する指定難病とアレルギー性鼻炎の治療
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科群馬県地方部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 鼻アレルギーの診断と治療，
3. 学会等名 平成30年男鹿潟上南秋医師会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 17.気道アレルギー疾患の精密医療 -アレルギー性鼻炎を中心に-
3. 学会等名 平成30年度耳鼻咽喉科東京夏季臨床フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科領域における最近の話題 -指定難病を中心に-
3. 学会等名 千葉気道アレルギーフォーラム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科関連指定難病とアレルギー性鼻炎
3. 学会等名 第375回郡医研 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 頭頸部外科領域の内視鏡手術
3. 学会等名 第83回秋田県医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科関連指定難病の注意点と課題
3. 学会等名 第97回富山県耳鼻咽喉科臨床研究会, 教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー疾患と非鎮静性抗ヒスタミン薬
3. 学会等名 Allergy Symposium in Tohoku 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 難治性アレルギー性鼻炎の病態
3. 学会等名 大阪花粉症フォーラム2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 花粉症の病態と治療に関する最近の話題, ,
3. 学会等名 2019 鼻アレルギー講演会 in 北和 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎の病態と治療に関する最近の話題
3. 学会等名 平成31年大角医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 難治性アレルギー性鼻炎の治療と関連疾患
3. 学会等名 第91回郡山耳鼻咽喉科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada T
2. 発表標題 The phenotypes of Japanese seasonal allergic rhinitis during prophylactic treatment with montelukast.
3. 学会等名 37th ISIAN (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada T
2. 発表標題 Identification of serum biomarker for local eosinophil infiltration in refractory rhinosinusitis
3. 学会等名 27th ERS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 新たな抗ヒスタミン薬治療の幕開け-耳鼻咽喉科領域における抗ヒスタミン薬-
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田武千代
2. 発表標題 耳鼻咽喉科からみる咳嗽疾患-アレルギー性鼻炎を中心に-
3. 学会等名 第19回日本咳嗽研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada T
2. 発表標題 Clinical trial of neurosurgery using olfactory mucosa for severe facial palsy.
3. 学会等名 10th Neural function recovery seminar (招待講演)
4. 発表年 2017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
研究分担者	齋藤 秀和 (Hidekazu Saito) (00791948)	秋田大学・医学部附属病院・助教 (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
---------	---------