

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08549

研究課題名(和文) 気管支喘息に対する生物学的製剤がもたらす免疫調節作用の解明

研究課題名(英文) Immunomodulatory effects of biologics for asthma.

研究代表者

原田 紀宏 (Norihito, Harada)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：10465065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：既存の治療で管理不十分な喘息患者に対して生物学的製剤が生体内に及ぼす免疫調節作用について末梢血リンパ球分画を中心に解析を行った。メボリスマブ、ベンラリスマブ、デュピルマブそれぞれで1年間治療を行った結果、それぞれに異なる末梢血リンパ球分画の挙動に違いを認めた。また、各生物学的製剤の治療有効性を予測する因子にも違いを認めている。各製剤はそれぞれIL-5阻害、好酸球に細胞死を誘導、IL-4/IL-13阻害とメカニズムに相違があり、その違いが生体内に及ぼす影響の違いに反映されていると考えられる。これらの違いを明らかにすることにより、喘息病態を構成するメカニズムが解明されていくことを期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メボリスマブとベンラリスマブは好酸球を標的とした製剤である。前者はタイプ2炎症マーカーが高く、非タイプ2炎症マーカーが低い症例でより有効であった可能性がある。一方、後者は非タイプ2炎症を司るTh17細胞が多い症例でより有効であった可能性が示唆された。Th17のTh2炎症への修飾はTh2炎症を増強し、ステロイド抵抗性を付与する可能性がある。生物学的製剤の適応のある喘息症例はステロイド抵抗性を有していることが多く、この結果は、生物学的製剤のステロイド抵抗性改善効果について解析を進める契機となった。ステロイド抵抗性喘息の克服はすなわち喘息の克服にほかならず、この目標に向けてさらなる研究を実施する。

研究成果の概要(英文)：In this study, the immunomodulatory effects of biologics for severe asthma patients in vivo were analyzed with a focus on peripheral blood lymphocyte fractions. The results of one year of treatment with each of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab showed different behavior of peripheral blood lymphocytes in each. Each also showed differences in factors predicting the effectiveness of patients. Each formulation has different mechanisms - IL-5 inhibition, induction of apoptosis in eosinophils, and IL-4/IL-13 inhibition, respectively - and these differences may be reflected in their different in vivo effects. Clarification of these differences is expected to elucidate the mechanisms constituting asthma pathology and elucidate the functions of eosinophils and cytokines in the human organism.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：気管支喘息 生物学的製剤 好酸球 タイプ2炎症 免疫調節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 吸入ステロイド薬により、喘息の症状管理は格段に改善しているが、重症の難治性喘息において完治を達成することは困難である。そのようななかにおいて、生物学的製剤の登場により薬剤使用下の臨床的寛解の可能性が議論されるようになった。喘息患者の 10% ほどを占める難治性喘息患者には、ステロイド抵抗性を有する患者も多く、それらの患者では吸入ステロイド薬の効果は限定的である。このような既存治療で喘息症状管理が不十分な重症喘息に対して、抗 IgE 抗体製剤オマリズマブ、抗 IL-5 抗体製剤メボリズマブ、抗 IL-5 受容体抗体製剤ベンラリズマブ、抗 IL-4 受容体抗体製剤デュピルマブの 4 つの生物学的製剤が本邦で使用可能である (2023 年現在は 5 番目の製剤が加わっている)。既に 10 年以上の使用歴のある抗 IgE 抗体製剤では、高親和性 IgE 受容体の発現低下や末梢血リンパ球分画が Th2 優位にシフトする可能性が報告されている。このように特定の分子を抑制する生物学的製剤が生体に及ぼす免疫調節作用については明らかではない。

2. 研究の目的

本研究においては、生物学的製剤の投与前後の喘息患者の検体を用いた解析から各生物学的製剤で IgE、IL-5、IL-4/IL-13 が阻害された結果と好酸球が除去された結果を解析し、生物学的製剤治療の免疫調節作用を明らかにし、喘息病態の解明、各生物学的製剤に対する新規バイオマーカーや喘息に対する新規治療標的分子の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) 生物学的製剤治療 1 年後の末梢血中リンパ球分画の変化：生物学的製剤 (オマリズマブ、メボリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ) の投与前と投与 1 年後の喘息患者における末梢血単核球のフローサイトメトリーや血清学的解析を実施する。

(2) 生物学的製剤治療の有効例と非有効例の解析：有効例と非有効例の比較から有効例に有意なパラメーターの探索を実施し、その形質を明らかにする。

(3) 末梢血単核球のシングルセル RNA シークエンス (scRNAseq) 解析：生物学的製剤治療前後の喘息患者における末梢血単核球の scRNAseq を実施する。とくに、生物学的製剤投与 1 年後の検体の解析を行い、長期に生物学的製剤の影響を受けた場合の変化を解析する。

(4) 皮脂 RNA 解析：花王株式会社 (以下、花王) との共同研究として皮脂 RNA 解析を実施する。皮脂には脂質だけではなく皮膚からの RNA が含有され、あぶら取りフィルムで皮脂を採取し RNA の抽出が可能であることを花王が明らかにしている。この技術に基づき、皮脂 RNA の発現情報を網羅的に解析する方法を確立し、喘息患者における皮膚 RNA 発現情報を解析し、さらに、生物学的製剤治療前後で皮脂 RNA を解析する。

4. 研究成果

(1) メボリズマブ治療 1 年後の変化

既存の治療でコントロールが困難であった重症喘息患者 27 例が対象となり、メボリズマブ治療が行われた。平均年齢は 56 歳であり、末梢血好酸球数の中央値は $269/\mu\text{L}$ であった。24 例 (89%) は治療開始時に末梢血好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 以上、または前年に $300/\mu\text{L}$ 以上を満たしており、残りの 3 人の患者はメボリズマブ治療前にオマリズマブまたは内服ステロイドで治療されていた。メボリズマブ治療 1 年後において、27 例中 18 例 (67%) で喘息コントロールテスト (ACT) スコアが少なくとも 3 ポイント改善 (the minimal clinically important difference) または喘息が「良好にコントロールされた」状態に達した。メボリズマブ治療開始後に喘息症状が悪化した 2 例が治療を中止し、1 年後の解析から除外された。治療 1 年後では、ACT スコア、%FVC、%FEV1 が改善し、喘息の増悪や喘息悪化のための予定外受診が減少した。メボリズマブ治療は、末梢血好酸球数、好塩基球数、血清ペリオスチンおよび総 IgE 値を有意に減少させ、血清 IL-4 およびエオタキシン-1 値を増加させた。末梢血ヘルパー T (Th) 細胞、自然リンパ球 (ILC)、mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞、および natural killer (NK) 細胞の頻度は、治療後に有意な変化を認めなかったが、CD69 陽性の ILC1、ILC3、NK 細胞、MAIT 細胞の頻度は、1 年間のメボリズマブ治療により有意に減少した。CD69 分子はリンパ球の早期活性化マーカーとして知られており、炎症組織における炎症細胞の浸潤、維持に重要な役割を有すると考えられている。メボリズマブ治療による CD69 陽性細胞の減少は、炎症の消退を反映している可能性が考えられた。

(2) メボリズマブ治療有効例と非有効例の比較

有効例は、ACT スコア、肺機能、および喘息増悪頻度の変化に従って定義された。つまり、1 年間の治療後、以下の 3 つの基準のうち 2 つが満たされた場合に有効例と定義された：ACT スコアが少なくとも 3 ポイント改善、喘息増悪数の減少、少なくとも 100 mL の FEV1 の改善。有効例は 12 例 (44%) であり、有効例は非有効例に比べて治療前の末梢血好中球、CD69 陽性 MAIT 細胞数が有意に低く、血清ペリオスチン値が高かった。ROC 曲線を用いた解析から有効例を予測するためのカットオフが末梢血好中球数 4035 細胞/ μL (感度、75.0%、特異度、

73.3%)、血清ペリオスチン値 92.5 ng/mL (感度 83.3%、特異度 73.3%)、CD69 陽性 MAIT 細胞比率 29.0% (感度 75.0%、特異度 86.7%) であった。これらの所見より、末梢血 CD69 陽性 MAIT 細胞、好中球、血清ペリオスチンが、1 年間のメボリズマブ治療後の反応を予測するバイオマーカーになる可能性が示唆された。

(3) ベンラリズマブ治療 1 年後の変化

既存の治療でコントロールが困難であった重症喘息患者 31 例を対象とし、ベンラリズマブ治療 1 年後の解析が行われた。平均年齢は 54 歳であり、女性症例、内服ステロイド連用症例、オマリズマブ治療からの切替症例、メボリズマブ治療からの切替症例は、それぞれ 71%、10%、13%、45% であった。1 年間のベンラリズマブ治療後、18 例 (58%) が少なくとも 3 ポイント ACT スコアが改善、あるいは、「良好にコントロールされた」状態に達した。ベンラリズマブ治療開始から 6 か月後に喘息症状の悪化により中止された 1 例を除く 30 例について、ベンラリズマブ治療 1 年後の解析を実施した。喘息増悪数や喘息増悪による予定外受診数は有意に減少した。ベンラリズマブ治療により ACT スコア、予測 FEV1 (%FEV1)、FEV1%、血清エオタキシン-1 値は有意に増加し、末梢血好酸球と好塩基球は有意に減少した。血清 IL-5 値は 4 か月の時点で一過性に増加し、その後 12 か月で初期値まで減少した。1 年間のベンラリズマブ治療により末梢血 Th2 細胞の頻度が有意に増加し、制御性 T (Treg) 細胞および NKT 細胞の頻度が有意に減少した。これらの所見は、重症喘息患者に対するベンラリズマブ治療により末梢血好酸球が減少した結果、Th2 細胞と血清エオタキシン-1 値が増加し、血清 IL-5 値が一時的に増加した可能性が考えられた。

(4) ベンラリズマブ治療有効例と非有効例の比較

(2) で定義した有効性に従って、2 つのサブグループに分けると有効例は 15 人 (48%) であり、非有効例に比べて BMI および末梢血 ILC3 の頻度が有意に低く、ベンラリズマブ治療前の Th17 細胞割合が高かった。さらに、(2) で定義した 3 つの基準すべてを満たす例は、9 例 (29%) であり、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO)、末梢血 Th17 細胞、喘息増悪数および喘息増悪のための予定外受診回数が有意に高く、気流制限が強かった。ROC 曲線解析から有効例を予測するためのカットオフは、FeNO 値 44 ppb (感度 100%、特異度 72.7%) および Th17 細胞割合対 Th 細胞比 4.77% (感度 100%; 特異度 54.6%) であった。これらより治療前の高 FeNO 値および Th17 細胞が、重度喘息患者におけるベンラリズマブの有効性を予測するためのバイオマーカーとして使用できる可能性が示唆された。

さらに、皮脂 RNA 解析の結果では、ベンラリズマブ治療 1 年後に免疫応答の低下が示唆され、発現低下した遺伝子には非タイプ 2 炎症に関連する遺伝子が含まれていた。このことは、喘息病態の鎮静化を反映している可能性と、有効例で Th17 細胞が高値であったこととの関連が示唆された。

(5) デュピルマブ治療 1 年後の変化

既存の治療でコントロールが困難であった重症喘息患者 24 例を対象とし、デュピルマブ治療後の解析が行われた。年齢中央値は 52 歳、女性が 75% であった。オマリズマブ治療からの切替、ベンラリズマブ治療からの切替症例は、それぞれ 13%、54% であった。1 年間経過した 21 例では、デュピルマブ治療後に 11 例 (52%) が (2) で定義した有効例に該当した。デュピルマブ治療 1 年後では、末梢血好酸球、好塩基球、ILC3 の有意な増加、および、血清総 IgE 値、TARC、FeNO、ILC1 の有意な減少を認めた。

さらに、皮脂 RNA 解析の結果では、デュピルマブ治療 1 年後では、Th2 型免疫応答関連遺伝子のスコアが有意に低下、皮膚バリア関連遺伝子のスコアが有意に上昇した。

(6) 以上の結果より、メボリズマブはタイプ 2 炎症マーカーが高く、非タイプ 2 炎症マーカーが低い症例でより有効であった可能性の反面、ベンラリズマブはタイプ 2 と非タイプ 2 炎症を司る Th17 細胞が多い症例でより有効であった可能性が考えられた。Th17 の Th2 炎症への修飾は Th2 炎症を増強する可能性があり、さらにステロイド抵抗性を付与する可能性があるため、培養細胞やマウスを用いて解析を進めている。また、メボリズマブの有効予測因子に挙げた

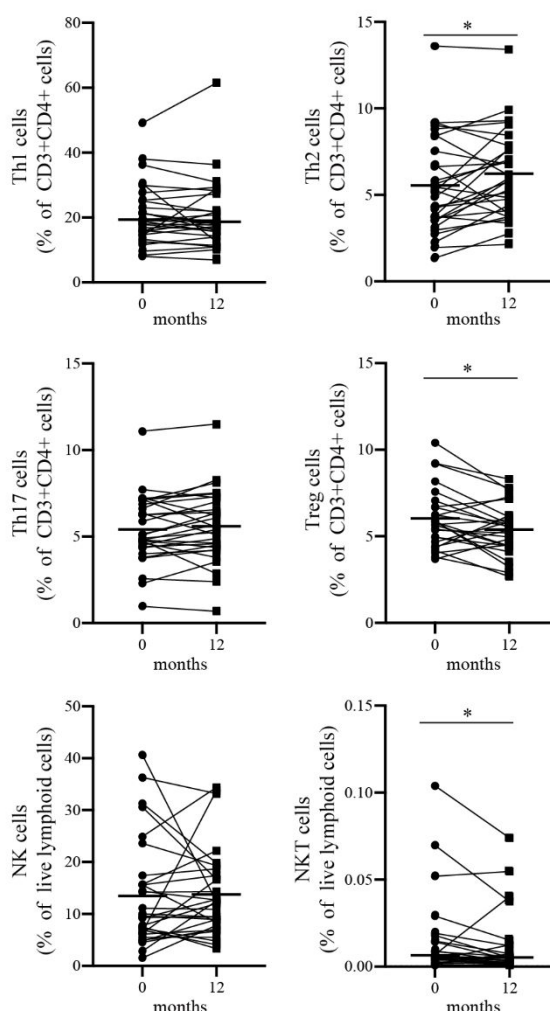


図 1. ベースラインからベンラリズマブによる治療後 12 か月までの末梢血 Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、Treg、NK 細胞、および NKT 細胞の変化。* p < 0.05。

CD69 陽性 MAIT 細胞の喘息における役割も解析を進めている。末梢血単核球 scRNAseq 解析と皮脂 RNA 解析は現在実施中であり、メポリズマブ治療以外の生物学的製剤の臨床研究は症例集積を継続している状況である。今後、さらなる解析を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ueda Shoko, Ito Jun, Harada Norihiro, Harada Sonoko, Sasano Hitoshi, Sandhu Yuuki, Tanabe Yuki, Abe Sumiko, Shiota Satomi, Kodama Yuzo, Nagaoka Tetsutaro, Makino Fumihiko, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy on Asthma Patients with Seasonal Allergic Rhinitis Caused by Japanese Cedar Pollen	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 518～518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12040518	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 Takeshige Tomohito, Harada Norihiro, Harada Sonoko, Ishimori Ayako, Katsura Yoko, Sasano Hitoshi, Sandhu Yuuki, Matsuno Kei, Makino Fumihiko, Ito Jun, Atsuta Ryo, Akiba Hisaya, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 70
2. 論文標題 Chitin induces steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 343～350
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2020.12.004	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 Abe Sumiko, Ito Jun, Harada Sonoko, Sasano Hitoshi, Ueda Shoko, Sandhu Yuuki, Takeshige Tomohito, Katsura Yoko, Harada Norihiro, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 17
2. 論文標題 A case of hand urticaria, lip angioedema, and oropharyngeal pruritus induced by Japanese radish through IgE-mediated immediate allergic reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy, Asthma & Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13223-021-00538-1	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 Harada Norihiro, Ito Jun, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 59
2. 論文標題 Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 389～396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2021.03.003	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 Jingo Koichi, Harada Norihiro, Nishioki Toshihiko, Torasawa Masahiro, Yamada Tomoko, Asao Tetsuhiko, Takagi Haruhi, Takeshige Tomohito, Ito Jun, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 16
2. 論文標題 Anaphylaxis to three humanized antibodies for severe asthma: a case study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy, Asthma & Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13223-020-00446-w	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 Harada Norihiro, Harada Sonoko, Ito Jun, Atsuta Ryo, Hori Satoshi, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 22
2. 論文標題 Mobile Health App for Japanese Adult Patients With Asthma: Clinical Observational Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research	6. 最初と最後の頁 e19006 ~ e19006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/19006	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 Kurokawa Kana, Harada Norihiro, Sasano Hitoshi, Takagi Haruhi, Takei Satomi, Nakamura Ayako, Kamada Keisuke, Yoshida Atsushi, Kikuchi Ken, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Pulmonary infection due to fluoroquinolone-resistant Mycolicibacterium fortuitum: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 866 ~ 866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-020-05596-1	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 Abe Sumiko, Ito Jun, Harada Sonoko, Sasano Hitoshi, Ueda Shoko, Sandhu Yuuki, Takeshige Tomohito, Katsura Yoko, Harada Norihiro, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 17
2. 論文標題 A case of hand urticaria, lip angioedema, and oropharyngeal pruritus induced by Japanese radish through IgE-mediated immediate allergic reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy, Asthma & Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 36 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13223-021-00538-1	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 Sandhu Yuuki, Harada Norihiro, Sasano Hitoshi, Harada Sonoko, Ueda Shoko, Takeshige Tomohito, Tanabe Yuki, Ishimori Ayako, Matsuno Kei, Abe Sumiko, Nagaoka Tetsutaro, Ito Jun, Chiba Asako, Akiba Hisaya, Atsuta Ryo, Izuhara Kenji, Miyake Sachiko, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Pretreatment Frequency of Circulating Th17 Cells and FeNO Levels Predicted the Real-World Response after 1 Year of Benralizumab Treatment in Patients with Severe Asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 538 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030538	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 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Tomohito Takeshige, Yuuki Sandhu Yuki Tanabe, Ayako Ishimori, Kei Matsuno, Tetsutaro Nagaoka, Jun Ito, Asako Chiba, Hisaya Akiba, Ryo Atsuta, Kenji Izuhara, Sachiko Miyake, Kazuhisa Takahashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Tetsutaro Nagaoka, Ryo Atsuta, Asako Chiba, Hisaya Akiba, Kenji Izuhara, Sachiko Miyake, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Novel predictive biomarkers for mepolizumab treatment in patients with severe asthma
3. 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Tanabe, Hisaya Akiba, Norihiro Harada, Kei Matsuno, Jun Ito, Sachiko Miyake, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Soluble TIM-4 levels in serum are associated with severe asthma phenotype
3. 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Sonoko Harada, Norihiro Harada, Tomohito Takeshige, Hitoshi Sasano, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Kei Matsuno, Shun Shinomiya, Motoyasu Kato, Jun Ito, Kazuyuki Nakagome, Makoto Nagata, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 A Study of lymphocyte fraction in bronchoalveolar lavage fluid in interstitial lung disease
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Sonoko Harada, Norihiro Harada, Tomohito Takeshige, Hitoshi Sasano, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Kei Matsuno, Shun Shinomiya, Motoyasu Kato, Jun Ito, Kazuyuki Nakagome, Makoto Nagata, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 Analysis of lymphocyte fractions in bronchoalveolar lavage fluid in chronic eosinophilic pneumonia
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Shoko Ueda, Jun Ito, Yuuki Sandhu, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Kato, Sumiko Abe, Hitoshi Sasano, Yuki Tanabe, Tomohito Takeshige, Sonoko Harada, Ryo Atsuta, Norihiro Harada, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy for asthma patients with Japanese cedar pollinosis provided stability of symptoms of asthma in the off-season
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Tomohito Takeshige, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Ayako Ishimori, Yoko Katsura, Hitoshi Sasano, Yuuki Sandhu, Kei Matsuno, Fumihiko Makino, Jun Ito, Ryo Atsuta, Hisaya Akiba, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 Steroid-resistant airway inflammation in mice induced by chitin
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Sumiko Abe, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Hitoshi Sasano, Yuuki Tanabe, Sonoko Harada, Ai Goto, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Kato, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Jun Ito, Ryo Atsuta, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 Effects of one-year of dupilumab treatment in patients with severe asthma
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Sumiko Abe, Mina Yasuda, Kazunori Tobino, Sonoko Harada, Hitoshi Sasano, Yuuki Sandhu, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Tetsuhiko Asao, Takuto Sueyasu, Saori Nishizawa, Kohei Yoshimine, Yuki Ko, Yuki Yoshimatsu, Kosuke Tsuruno, Hiromi Ide, Haruhi Takagi, Tetsutaro Nagaoka, Norihiro Harada, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 The usefulness of CT images in evaluating the effects of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Ai Goto, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Hitoshi Sasano, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Kato, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Tetsutaro Nagaoka, Ryo Atsuta, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 A study of severe asthma patients who continued omalizumab treatment for more than 3 years
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuuki Sandhu, Norihiro Harada, Hitoshi Sasano, Sumiko Abe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Kato, Shoko Ueda, Yuki Tanabe, Tomohito Takeshige, Tetsutaro Nagaoka, Jun Ito, Ryo Atsuta, Kazuhisa Takahashi
2 . 発表標題 One-year treatment with benralizumab in patients with severe asthma
3 . 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名	Takayasu Nishimaki, Norihiro Harada, Ai Goto, Yuuki Sandhu, Hitoshi Sasano, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Yukari Kato, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Nagaoka Tetsutaro, Atsuta Ryo, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題	A study of severe asthma patients who continued mepolizumab treatment for more than 3 years
3. 学会等名	The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Mina Yasuda, Kazunori Tobino, Norihiro Harada, Ryunosuke Ooi, Takuto Sueyasu, Saori Nishizawa, Kohei Yoshimine, Yuki Ko, Yuki Yoshimatsu, Kosuke Tsuruno, Hiromi Ide, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題	The prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Japanese patients with asthma
3. 学会等名	The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kei Matsuno, Norihiro Harada, Tomohito Takeshige, Sonoko Harada, Ayako Ishimori, Yukinari Itoigawa, Yoko Katsura, Yuzo Kodama, Fumihiko Makino, Jun Ito, Ryo Atsuta, Hisaya Akiba, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題	A novel mechanism for TWEAK induces the production of TSLP, RANTES, and TARC in BEAS-2B human bronchial epithelial cells during epithelial-mesenchymal transition
3. 学会等名	The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Yuuki Sandhu, Norihiro Harada, Sonoko Harada, Hitosh. Sasano, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Ayako Ishimori, Yoko Katsura, Jun Ito, Hisaya Akiba, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題	Role of MAP3K19 in allergic airway inflammation of asthma
3. 学会等名	The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Norihiro Harada
2. 発表標題 Predictive and Response Biomarkers for Biologics in Asthma
3. 学会等名 The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respirology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Oyama, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Clinical and immunological effect of mepolizumab treatment in patients with severe asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、長岡鉄太郎、熱田了、千葉麻子、秋葉久弥、出原賢治、三宅幸子、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息におけるメポリズマブ治療の効果予測に関する新規バイオマーカー
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安部寿美子、原田紀宏、三道ユウキ、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、後藤愛、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、加藤由香里、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブ治療1年間の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤愛、原田紀宏、三道ユウキ、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、加藤由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、長岡鉄太郎、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 3年以上メボリズムブを使用した重症気管支喘息症例の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤愛、原田紀宏、三道ユウキ、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、加藤由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、長岡鉄太郎、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 3年以上オマリズマブを使用した重症気管支喘息症例の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、安部寿美子、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、加藤由香里、上田翔子、田辺悠記、竹重智仁、長岡鉄太郎、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息に対するベンラリズムブ投与1年の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安部寿美子、原田紀宏、三道ユウキ、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの効果に関する検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、長岡鉄太郎、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するメポリズマブの効果に関する検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Oyama, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Clinical and immunological effect of mepolizumab treatment in patients with severe asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2021. Virtual Conference, (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 安部寿美子、原田紀宏、三道ユウキ、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの効果に関する検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、長岡鉄太郎、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息に対するベンラリズマブ投与1年の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、長岡鉄太郎、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するメボリズムブの効果に関する検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、高橋和久
2. 発表標題 当院における重症喘息に対するベンラリズムブ投与1年の検討
3. 学会等名 第4回日本アレルギー学会関東地方会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、佐藤良彦、渡邊敬康、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 当院における重症喘息に対するメボリズムブ投与1年の検討
3. 学会等名 第51回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、佐藤良彦、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの臨床効果
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2020
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症喘息に対するメボリズムブ投与1年の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 笹野仁史、原田紀宏、三道ユウキ、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 当院における重症喘息に対するベンラリズムブの使用経験
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田辺悠記、原田紀宏、原田園子、笹野仁史、三道ユウキ、松野圭、竹重智仁、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、三宅幸子、高橋和久、秋葉久弥
2. 発表標題 気管支喘息患者における血中可溶性TIM - 4濃度
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、渡邊敬康、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、松野圭、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 当院における気管支喘息に対するデュピルマブの使用経験
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三道ユウキ、原田紀宏、笹野仁史、田辺悠記、原田園子、佐藤良彦、渡邊敬康、西牧孝泰、大山由香里、安部寿美子、上田翔子、竹重智仁、伊藤潤、熱田了、高橋和久
2. 発表標題 重症気管支喘息患者に対するデュピルマブの臨床効果
3. 学会等名 第1回日本喘息学会総会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Yuuki Sandhu, Norihiro Harada, Yuki Tanabe, Hitoshi Sasano, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Takayasu Nishimaki, Yukari Oyama, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Fumihiko Makino, Jun Ito, Ryo Atsuta, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 One Year Treatment With Benralizumab In Patients With Severe Asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2020. Virtual Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Sumiko Abe, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Hitoshi Sasano, Yuuki Tanabe, Sonoko Harada, Ai Goto, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Yukari Kato, Shoko Ueda, Tomohito Takeshige, Jun Ito, Ryo Atsuta, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 he impact of one-year treatment with dupilumab in patients with severe asthma
3. 学会等名 The 26th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hitoshi Sasano, Norihiro Harada, Yuuki Sandhu, Yuki Tanabe, Sonoko Harada, Takayasu Watanabe, Yoshihiko Sato, Takayasu Nishimaki, Sumiko Abe, Shoko Ueda, Ai Goto, Tomohito Takeshige, Kei Matsuno, Jun Ito, Tetsutaro Nagaoka, Ryo Atsuta, Asako Chiba, Hisaya Akiba, Sachiko Miyake, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Mucosal Associated Invariant T Cells May Have Any Protective Role against Type 2 Airway Inflammation in OVA-Induced Murine Asthma Model
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究協力者	笹野 仁史 (SASANO Hitoshi)		
研究協力者	田辺 悠記 (TANABE Yuki)		
研究協力者	三道 ユウキ (SANDHU Yuuki)		
研究協力者	原田 園子 (HARADA sonoko)		

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
---------	---------