

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09712

研究課題名(和文) スギ花粉症治療米を用いた安全で有効な経粘膜的免疫療法の確立

研究課題名(英文) Safety and efficacy of mucosal route of immunotherapy with transgenic rice seeds containing whole T cell epitopes of Cryj1 and Cryj2 for patients with Japanese cedar pollinosis

研究代表者

川内 秀之 (Kawauchi, Hideyuki)

島根大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50161279

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)：スギ花粉症治療米を用いて、経口免疫療法あるいは舌下免疫療法の有効性につき誘導相と反応相における有効性について検討した。花粉症治療米の成分で遺伝子導入したT細胞エピトープを含む治療米や蛋白顆粒(protein body; PB)のみを精製した成分を用いることにより経口的自然摂取もしくは舌下投与で、容量依存的に、鼻症状を低下させることができた。抗ヒスタミン薬が、細胞内シグナル伝達経路の各経路の阻害剤のみならずマウス骨髄細胞由来の肥満細胞からのTh2型のサイトカイン産生を臨床用量で濃度依存的に抑制することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在臨床現場で使用されている従来型の精製したアレルゲンを用いた皮下あるいは舌下免疫療法では、長期間の継続による有効性については評価されるが、B細胞エピトープを含むアレルゲンでは、IgE抗体との結合は回避できず、アレルギー反応による副作用に常に留意しなければならない。本研究の研究成果は、今後のスギ花粉症の予防的治療や発症後の治療における安価で有効で安全な治療薬の開発に繋がる。連結型のT細胞エピトープではなくCryj1およびCryj2全領域を含む花粉症治療米から蛋白顆粒のみを抽出した腸溶カプセルも試作されておりスギ花粉症患者を対象とした安全性試験が行われる段階まで来ている。

研究成果の概要(英文)：We demonstrates the efficacy of sublingual administration or natural feeding of Tg-rice expressing hypoallergenic whole T cell epitopes of Cryj1 and Cryj2 at induction phase to attenuate nasal symptoms in murine model of cedar pollinosis. This efficacy is demonstrated even at eliciting phase of mucosal route of administration such as natural feeding or sublingual administration. These results might be extrapolated into therapeutic immunotherapy for patients with cedar pollinosis. Antihistamines with clinically used concentrations, in vitro suppress Th2-type cytokine production from bone marrow derived mast cells activated with cross-linking of specific IgE with allergen, in a dose dependent manner.

研究分野：耳鼻咽喉科学、粘膜免疫学、アレルギー学

キーワード：スギ花粉症 舌下免疫療法 経口免疫寛容 抗ヒスタミン薬 スギ花粉症治療米 Th2型サイトカイン アレルギー性鼻炎 マスト細胞

## 1. 研究開始当初の背景

スギ花粉症は日本独特の国民病と言われるほど罹患率の高いアレルギー疾患の一つである。これまでスギ花粉症患者の診断、治療、予防について多くの研究成果が報告されているが、薬物療法や免疫療法により症状の緩和や生活の質の向上は十分に認められているが、完全治癒(脱感作)や予防に関する治療戦略についての決定的なものは国内外において確立されていない。新時代に期待されている粘膜を介した免疫療法は、皮下投与に比べ簡便で安全な方法として位置づけられているが、治療に使用されるアレルゲンワクチンの粗抗原の提供はあるもののその有効性と安全性は十分には確立されていない。その観点から、我々は、より安全で効果のある経粘膜的アプローチでのアレルゲンワクチンに開発に向けて、過去10年に亘り、スギ花粉の主要アレルゲンである Cryj1 や Cryj2 の T 細胞エピトープのみを遺伝子導入したスギ花粉症緩和米や治療米を用いて、検討を行ってきた。アレルギー性鼻炎(スギ花粉症を含む)の病態形成やその修飾においては、鼻粘膜に存在する自然免疫と獲得免疫の免疫機構が複雑に絡んでおり、これらの免疫応答機構に影響を及ぼす非特異的な環境因子や特異的な免疫応答の制御に関わる免疫担当細胞の基礎的な免疫学的解析は、より良い治療法の開発において必須である。

## 2. 研究の目的

アレルギー性鼻炎(スギ花粉症を含む)の病態形成やその修飾においては、鼻粘膜に存在する自然免疫と獲得免疫の免疫機構が複雑に絡んでおり、これらの免疫応答機構に影響を及ぼす非特異的な環境因子や特異的な免疫応答の制御に関わる免疫担当細胞の免疫学的解析は、より良い治療法の開発において必須である(粘膜免疫理論を応用した免疫療法の基礎研究)。スギ花粉症治療米を用いての経口投与による免疫療法のトランスレーショナルな研究とヒトでの臨床試験による免疫療法の開発である。その研究成果の結実は、スギ花粉症患者の根治的治療である免疫療法の革新的発展に寄与する。

## 3. 研究の方法

### 3-1. マスト細胞からのサイトカイン産生や化学伝達物質遊離の抑制物質の検討

鼻粘膜の I 型アレルギーであるアレルギー性鼻炎の病態形成において、即時相の中心的役割を占めているマスト細胞からの Th2 タイプのサイトカイン産生やケミカルメディエーターの遊離を抑制する種々の薬剤について、細胞内シグナル伝達の機序を含めその有効性を検討した。H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬が直接、マスト細胞に及ぼす影響として、そのサイトカイン産生に及ぼす影響について検討した。実験材料および実験方法; 使用薬物: 被検薬物として中枢作用が少ない非鎮静性といわれる H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬であるカレバステン、塩酸エピナスチン、塩酸フェキソフェナジンを使用した。マウスマスト細胞: マウスマスト細胞は、6 週齢 BALB/c 雌マウスの大腿骨より分離し、10% Walter and Eliza Hall Institute (WEHI)-3-conditioned medium にて 3 週間培養した Bone marrow derived mast cells (BMMCs) を用いた。IgE crosslinking: BMMCs (2X10<sup>6</sup> cell/ml) に抗 DNP-IgE を 2 μg/ml を加え、4 時間後洗浄し、DNP を 10ng/ml 添加し、crosslinking を行った。サイトカインの定量: 培養上清中のサイトカインは、ELISA 法にて、IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- $\alpha$  の定量を行った。脱顆粒率の測定はベータヘキソサミニダーゼアッセイにて行った。

### 3-2-1. 溶連菌製剤 OK432 を用いたアレルギー性鼻炎の修飾

*in vivo* で alum を用いたマウスの Th2 反応誘導モデルを使い、OK432 のマウスアレルギー性鼻炎モデルに及ぼす影響について検討を行った。実験プロトコールは、day 0 と day 7 に ovalbumin (OVA) alum をマウスに腹腔内投与して感作を成立させ、day 14 に血清を採取して

ELISA 法にてOVA特異的抗体価を測定した。Day 21 から 28 まで、OVAの点鼻を行い、マウスアレルギー性鼻炎モデルを作製した。最終点鼻直後より5分間のくしゃみの回数を測定し、鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行った。OK432は、OVAでのマウス感作時にday 0、day 7に腹腔内にそれぞれ100 µg 投与した。実験には6週齢の雌マウスを使用し、マウスの系統は、C3H/HeN、C3H/HeJ (TLR4-deficient)、C57BL/6およびTLR2 遺伝子欠損マウス (TLR2 *ko*) を使用した。

### 3-2-2. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける LPS の影響

反応相におけるLPSの低容量あるいは高容量の共点鼻により、鼻アレルギーが増悪あるいは抑制されるかどうかについて検討した。Day 0 と day 7 に OVA , Alum を BALB/c マウス に腹腔内投与して感作を成立させ、day14 に血清を採取してELISA 法にて OVA 特異的抗体価を測定した。Day 21 から 28 まで、OVA および LPS の点鼻を行い、LPSの影響を検討した。最終点鼻直後より5分間くしゃみの回数を測定し、鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行った。鼻粘膜における Th2 型のサイトカインの発現について、免疫沈降 western blot 法にて検討した。さらに、2 次リンパ組織と考えられる頸部リンパ節や脾臓での抗原特異的サイトカイン産生について検討を行った。LPS の共点鼻は、低容量としてLPS 4 µg、高容量としてLPS 40 µgで検討を行った。

### 3-3 . スギ花粉症マウスモデルにおけるスギ花粉症治療米ならびにタンパク顆粒分画を用いた経粘膜投与での免疫療法の検討

スギ花粉症マウスモデルにおいて、Cryj1 とCryj2のT細胞エピトープの全領域を遺伝子導入したスギ花粉症治療米のたんぱく顆粒分画のみを用いて、誘導相や反応相での経口免疫あるいは舌下免疫により、スギ花粉暴露による症状が抑制される機序の詳細を免疫学的に検討した。(脾臓や頸部リンパ節におけるCD4陽性CD25陽性制御性T細胞によるTh2型アレルギー反応の抑制機構や抗原特異性)。スギ花粉をアレルゲンとしたマウスアレルギー性鼻炎モデルの作製：Day 0 と day 7 にスギ花粉抽出物と Alum を BALB/cマウスに腹腔内投与して感作を成立させ、day 14 に 血清を採取してELISA 法にてスギ花粉特異的抗体価を測定した。day 21 から 28 まで、スギ花粉抽出物の点鼻を行い、マウススギ花粉症モデルを作製した。最終点鼻直後より2分間もしくは 5 分間の鼻かきとくしゃみの回数を測定し、鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行った。最終点鼻直後のくしゃみの回数は、ビデオでモニターしながら、肉眼で2分間もしくは5分間鼻かきとくしゃみ回数をカウントした。スギ花粉症治療米あるいはタンパク顆粒分画を用いて、経口免疫療法あるいは舌下免疫療法の有効性につき誘導相と反応相における有効性について検討した。実験にはBalb/cマウスを用いた。まず、スギ花粉抽出物で全身感作を行う前に、治療米を経口投与もしくは舌下投与する実験系を組んだ。

## 4 . 研究成果

### 4-1. マスト細胞からのサイトカイン産生や化学伝達物質遊離の抑制物質の検討

Cetirizine を抗 DNP-IgE 添加 1 時間前に加えたところ、1 2 時間後の上清中のサイトカインでは、IL-5, IL-6, IL-13, TNF- が抑制されていたが、特に、有効血中濃度である 100ng/ml で IL-5 が有意に抑制された。RNA レベルでの IL-5 の転写活性もノーザンプロット法にて検討したところ、有意に抑制されていた。次に crosslinking による MAPkinase 経路への影響について検討を行った。ウエスタンプロット法による Map kinase assay により Crosslinking により、p38、ERK、JNK いずれもリン酸化されたが、Cetirizine を添加することにより p38、ERK のリン酸化が抑制された。P38 の inhibitor である SB 203580 および ERK の inhibitor である PD 98509 を加えると、IL-5 は減少する傾向を認めた。以上より、Cetirizine

は crosslinking により活性化される p38、ERK、JNK のうち p38 および ERK pathway を抑制することが示唆された。P38、ERK の inhibitor により、IL-5 は減少する傾向にあるが、有意な差ではなく、PKC を含めた他の経路への影響についての検討が必要であると思われる。

Cetirizine は、H<sub>1</sub> 受容体に antagonistic に作用し、即時相を抑えるが、T 細胞に加えて、マスト細胞から IL-5 などのサイトカインを抑制し、好酸球性の炎症を抑え、遅発相も抑制する可能性が示唆された。さらに、H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬であるカレバステチン、エピナスチン、フェキソフェナジンをを用いて、マウス骨髄由来マスト細胞 (BMMC) の脱顆粒、およびサイトカイン産生に及ぼす影響について検討した。カレバステチンの有効血中濃度である 115.0ng/ml と、その 10 分の 1 濃度と 10 倍の濃度で、BMMC に添加し測定した。その結果カレバステチンは、BMMC の脱顆粒を有効血中濃度で有意に抑制した。エピナスチン、フェキソフェナジンについても同様の結果が得られた。マスト細胞のサイトカイン産生については、カレバステチン、エピナスチンは、BMMC からの IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$  を有効血中濃度の 1/10 の濃度でも有意に抑制した。以上の結果より、H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬は H<sub>1</sub> 受容体に競合的に作用し即時相を抑えるだけでなく、マスト細胞からの脱顆粒を抑制し即時相を抑制すると同時に、マスト細胞から IL-5、IL-13、TNF- $\alpha$  などのサイトカインを抑制し、好酸球性の炎症を抑え遅発相をも抑制する可能性が示唆された。

#### 4-2. 溶連菌製剤OK432を用いたアレルギー性鼻炎の修飾

マウスアレルギー性鼻炎モデルを用いて誘導相における OK432 の作用について検討した。その結果、C3H/HeN マウスや C3H/HeJ マウスでは、OK432 投与群で、非投与群と比較して、血清 OVA 特異的 IgE、IgG1 が有意に低値を示し、IgG2a は有意に高値を示した。しかし、TLR2 ko マウスでは、野生型のマウスと異なり、OK432 投与群で非投与群と比較して、血清 OVA 特異的 IgE、IgG1、IgG2a いずれも有意な差が認められなかった。脾臓 T 細胞におけるサイトカイン産生能についても検討した。野生型の C3H/HeN マウスでは OK432 投与群で IL-4 が有意に低値を示し、IFN- $\gamma$  が有意に高値を示したが、TLR2 ko マウスでは、2 群間で有意差を認めなかった。OVA 点鼻投与後の鼻症状について検討した結果、全身感作時 OK432 を腹腔内投与した C3H/HeN マウスや C3H/HeJ マウスでは、生理食塩水を腹腔投与した群に比べ、鼻症状の有意な抑制がみられ、鼻粘膜の浸潤好酸球数が減少し、免疫沈降 western blot 法にて測定した鼻粘膜の IL-5 の発現も低下した。一方、TLR2 ko マウスでは、野生型 (C57BL/6) マウスと異なり、鼻症状の抑制が認められず、鼻粘膜の浸潤好酸球数も減少せず、鼻粘膜の IL-5 の発現にも変化がなかった。以上の結果より、OK432 が誘導相において TLR2 を介して単球系細胞より IL-12 産生を誘導することにより、抗原特異的 Th2 応答を制御していることが示唆された。臨床的には、生後早期からのアレルゲン暴露により感作が成立するまでの過程において、OK432 投与を行うことにより Th2 応答を抑制することが期待され、ヒトでの予防的治療としての可能性がある。

#### 4-3. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける LPS の影響

我々はマウスアレルギー性鼻炎モデルを作製し、反応相における LPS の影響について検討した。低用量の LPS を共点鼻した際には鼻症状、鼻粘膜の好酸球浸潤、鼻粘膜の Th2 サイトカイン産生の増加が確認された。この低用量 LPS 共点鼻でのアレルギーの増悪は C3H/HeJ マウスおよび肥満細胞欠損マウスとして WBB6F1 W/W<sup>v</sup> マウスでは認められなかった。また骨髄由来マスト細胞 (BMMC) を作成し、LPS とともに反応させたが、LPS の濃度依存的に Th2 サイトカイン産生の増加が認められたが、マスト細胞の脱顆粒は認められなかった。これらの結果は抗原とともに低用量の LPS が点鼻投与された際に、マスト細胞上の TLR4 を介した Th2

サイトカイン産生を生じ、アレルギー性鼻炎が増悪することを示すものである。さらに高濃度の LPS が鼻アレルギーを抑制するかどうかについて検討を行った。症状としてのくしゃみの回数は高濃度 LPS 共点鼻群で抑制された。局所反応としての鼻粘膜の好酸球浸潤は低濃度 LPS 共点鼻群で増加したが、高濃度 LPS 共点鼻群では増加を認めなかった。頸部リンパ節の OVA 特異的サイトカイン産生は Th1、Th2 とともに低濃度 LPS 共点鼻群で増加したが、高濃度 LPS 共点鼻群ではその増加が軽度であった。全身反応としての OVA 特異的 IgE は低濃度 LPS 共点鼻群で増加したが、高濃度 LPS 共点鼻群では増加を認めなかった。脾臓由来 T 細胞の抗原特異的サイトカイン産生は、Th1、Th2 とともに低濃度 LPS 共点鼻群ではコントロールと差を認めなかったが、高濃度 LPS 共点鼻群では Th1、Th2 とともに抑制される結果となった。次に、マウス骨髄由来マスト細胞 (BMMCs) を用いて in vitro で LPS 刺激を行い、サイトカイン産生および細胞内シグナル伝達機構について検討した。IgE の架橋により刺激した場合と同様に、LPS 刺激で容量依存的 (10 ~ 1,000 ng/ml) に IL-5、IL-10、IL-13 の有意なサイトカイン産生を認めた。LPS 刺激による MAP kinase については、p38、ERK、JNK の活性化を確認した。LPS 刺激で誘導された BMMCs の IL-5 産生は、p38 阻害剤の添加により有意に抑制された。一方、IL-10 および IL-13 産生は JNK、p38 の特異的な阻害剤により有意に抑制された。また、LPS あるいは IgE を介した cross-linking により BMMCs を刺激したところ、GATA3 遺伝子発現の増強が確認された。上記の結果から、実効相において LPS がマスト細胞の TLR4 を介し IL-5 発現を誘導することによりアレルギー性炎症の増悪因子として作用することが示唆された。

#### 4-4. スギ花粉症治療米もしくはタンパク顆粒分画 (protein bodyを用いた経口免疫療法あるいは舌下免疫療法の誘導層と反応層での有効性の検討

T 細胞エピトープではなく Cryj1 および Cryj2 全領域を含む花粉症治療米が開発され、この全領域を遺伝子導入した T 細胞エピトープを含む蛋白顆粒のみを精製した成分を用いて経口的自然摂取による有効性の検討を行った。その結果、マウスの基礎実験で免疫学的なパラメーター (抗原特異的脾臓リンパ球の増殖反応、Th2 型サイトカイン産生能、血清特異的 IgE 抗体価) で免疫学的寛容状態を証明すると同時に、鼻症状の抑制とそれに伴う好酸球浸潤の程度において、有効投与量をさらに低下させることができた。さらにこの精製した蛋白顆粒成分を舌下投与した実験系においても、鼻症状の抑制効果を認めることが証明された。さらに、顎下部リンパ節リンパ球のスギ花粉特異的サイトカイン産生のプロフィールを検討した結果、Th2 型のサイトカインである IL-4 と IL-13 の産生が対照コントロールマウスに比べ、有意に低下していた。この結果は、これまでの我々のグループの研究成果から考えると、領域リンパ節である顎下部リンパ節に抗原特異的調節性 T 細胞が誘導されたことを意味している。しかしながら、ヒトのスギ花粉症を考えると、発症前の早期介入療法としての免疫療法の方法論としては上記の実験データは評価されるが、鼻局所粘膜で発症した後の免疫療法の評価には至らない。そのため、最新の研究プロトコルでは、マウススギ花粉症モデルの反応相での有効性の検討を行った。その結果、スギ花粉症蛋白顆粒分画を用いた反応相の経口自然摂取あるいは舌下投与の実験系において、誘導相と同様に、鼻症状の抑制効果が証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Noriaki Aoi, Takafumi Fuchiwaki, Ichiro Morikura, Hideyuki Kawauchi, Tatsunori Sakamoto	4. 巻 1(4)
2. 論文標題 Nasal Administration of Lipopolysaccharide Exacerbates Allergic Rhinitis through Th2 Cytokine Production from Mast Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergies	6. 最初と最後の頁 216-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/allergies1040020 - 11 Nov 2021	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 該当する

1. 著者名 Hideyuki Kawauchi, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Yasuhiko Shimizu, Takafumi Fuchiwaki, Kanako Shimizu, Yukie Hotta, Infei Qu, Takaya Yamada, Fumio Takaiwa	4. 巻 1
2. 論文標題 Mucosal immunity of middle ear and nasopharynx	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of 5th Rhinology Research Forum in Asia	6. 最初と最後の頁 15-24
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 Takaya Yamada, Yinfei Qu, Noriaki Aoi, Hidenori Takagi, Fumio Takaiwa, Ichiro Morikura, Takashi Fuchiwaki, Yukie Tamura, Hideyuki Kawauchi	4. 巻 1
2. 論文標題 Efficient Mucosal route of immunotherapy with Transgenic rice Seeds expressing Hypoallergenic Whole T Cell Epitopes of Cryj1 and Cryj2 -An investigation in Murine Model of Cedar Pollinosis at eliciting phase-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of 5th Rhinology Research Forum in Asia	6. 最初と最後の頁 45-48
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 Yinfei Qu, Yukie Tamura, Takaya Yamada, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takashi Fuchiwaki, Hideyuki Kawauchi	4. 巻 1
2. 論文標題 Sublingual immunotherapy induces regulatory function of IL-10 producing T cells of cervical lymph nodes and actually attenuates nasal symptoms upon allergen exposure in murine allergic rhinitis model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of 5th Rhinology Research Forum in Asia	6. 最初と最後の頁 41-44
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 川内 秀之, 黒野 祐一, 堀 誠治, 館田 一博, 戸塚 恭一, 小田島正, 鈴木 賢二	4. 巻 68
2. 論文標題 耳鼻咽喉科領域感染症患者における lascufloxacin の一般臨床試験 有効性・安全性および組織移行性-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本化学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 81-95
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 -

1. 著者名 黒野 祐一, 川内 秀之, 堀 誠治, 館田 一博, 戸塚 恭一, 浅野 恵, 鈴木 賢二	4. 巻 68
2. 論文標題 副鼻腔炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲検比較試験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本化学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 68-80
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 Stephan Vlaminc, Emmanuel Prokopakis, Hideyuki Kawauchi, Marc Haspeslagh, Jacques Van Huysse, Frederic Acke, Philippe Gevaert	4. 巻 2
2. 論文標題 Proposal for Structured Histopathology of Nasal Secretions for Endotyping Chronic Rhinosinusitis: An Exploratory Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 allergies	6. 最初と最後の頁 128 - 138
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 該当する

1. 著者名 Heawchaiyaphum C, Pientong C, Yoshiyama H, Iizasa H, Panthong W, Ekalaksananan T	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 General features and novel gene signatures that identify Epstein-Barr virus-associated epithelial cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 31-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14010031	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 該当する

1. 著者名 Iizasa H, Kartika AV, Kebede SF, Okada S, Onomura D, Wadi AFAA, Khatun MM, Moe TM, Nishikawa J, Yoshiyama H	4. 巻 28 (44)
2. 論文標題 Development of EBV-associated gastric cancer: infection, inflammation, and oncogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 6249 - 6257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i44.6249	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 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi, Noriaki Aoi, Takaya Yamada, Hisashi Iizasa Ichiro Morikura,
2. 発表標題 Efficient mucosal route of immunotherapy with transgenic rice seeds expressing hypoallergenic whole T cell epitopes of Cryj1 and Cryj2
3. 学会等名 5th Rhinologic Research Forum in Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川内秀之
2. 発表標題 粘膜免疫の基礎と臨床応用 -アレルギー性鼻炎の制御を中心に-
3. 学会等名 プロバイオティクスシンポジウム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川内秀之、山田高也、飯笹 久、青井典明、森倉一朗
2. 発表標題 mucosal route of immunotherapy with transgenic rice seeds containing Cryj1 and Cryj2 T cell epitopes
3. 学会等名 第59回日本鼻科学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi, Takaya Yamada, Hisashi Iizasa, Noriaki Aoi, Fumio Takaiwa
2. 発表標題 Innovative mucosal route of immunotherapy with transgenic rice seeds containing Cryj1 and Cryj2 T cell epitopes
3. 学会等名 28th European Rhinologic Society meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi
2. 発表標題 Immunotherapy -past, present, and future-
3. 学会等名 ORL International Academic Conference 2021 in Rome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi
2. 発表標題 Clinicopathological features of Invasive aspergillosis in sinonasal cavity
3. 学会等名 29th European Rhinologic Society meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi, Noriaki Aoi, Hisashi Iizasa, Tetsuya Terada, Fumio Takaiwa
2. 発表標題 Future-coming antigen-specific immunotherapy (IT) for patients with allergic rhinitis: mucosal route of IT (sublingual or per os) or regional intralymphatic IT(ILIT), using high dose of allergenic epitopes delivery system
3. 学会等名 29th European Rhinologic Society meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi
2. 発表標題 Innate and adaptive immunity of nasopharyngeal mucosa and its clinical implication
3. 学会等名 ASEAN ORL-HNS 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideyuki Kawauchi
2. 発表標題 Future-coming antigen-specific immunotherapy (IT) for patients with allergic rhinitis: mucosal route of IT (sublingual or per os) or regional intralymphatic IT(ILIT), using high dose of allergenic epitopes delivery syste
3. 学会等名 13th International symposium on recent advances in rhinosinusitis and nasal polyposis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Hideyuki Kawauchi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 14
3. 書名 Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders 2nd Edition -Macrophage-	

1. 著者名 Hideyuki Kawauchi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 11
3. 書名 Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders 2nd Edition -Nasal Defensive Proteins-	

1. 著者名 Aylin Eryilmaz, Sema Basak, Hideyuki Kawauchi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 13
3. 書名 All around the Nose -Tumors and Malignancies of the Nasal Cavity-	

1. 著者名 Hideyuki Kawauchi, Joo-Heon Yoon, Wang De Yun, Takeshi Shimizu, Te-Huei Yeh	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Nakanishi Publication Company	5. 総ページ数 94
3. 書名 Proceedings of 5th Rhinology Research Forum in Asia	

〔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	森倉 一郎 (Morikura Ichiro) (00362939)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師  (15201)	
研究分担者	淵脇 貴史 (Fuchiwaki Tkafumi) (10437543)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教  (15201)	
研究分担者	山田 高也 (Yamada Takaya) (50191317)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授  (15201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	青井 典明  (Aoi Noriaki)  (80452556)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授    (15201)	
研究分担者	飯笹 久  (Iizasa Hisashi)  (80306662)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授    (15201)	

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