

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases,

研究開発課題名：

(日本語) 好酸球性消化管疾患、成長発達障害を防ぐための血清診断法開発研究

(英語) Research to develop serum diagnostic test for eosinophilic gastrointestinal disorders to prevent developmental retardation.

研究開発担当者、所属 役職 氏名：

(日本語) 野村 伊知郎、国立成育医療研究センター、免疫アレルギー・感染研究部、上級研究員

(英語) Ichiro Nomura, Senior Researcher, Department of Allergy and Clinical Immunology, National Center for Child Health and Development

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：

(日本語) 成人の好酸球性消化管疾患、症例集積、血清の集積、内視鏡診断、成人の好酸球性消化管疾患患者血清の提出

(英語) Eosinophilic gastrointestinal diseases of adults, collection of serum, development of endoscopic diagnosis.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 島根大学医学部第二内科 教授 木下芳一

京都大学大学院総合生存学館 特任教授 千葉勉

福岡大学筑紫病院消化器内科 教授 松井敏幸

(英語) Professor Yoshikazu Kinoshita, Shimane university school of medicine, 2nd department of Medicine

Professor Tsutomu Chiba, Kyoto University Graduate School of Advanced Integrated Studies in Human Survivability,

Professor Toshiyuki Matsui, Fukuoka University School of Medicine Tsukushi Hospital, Department of Gastroenterology,

分担研究開発課題名：

(日本語) 新生児-小児の好酸球性消化管疾患、症例集積、血清の集積、内視鏡診断、新生児-小児の好酸球性消化管疾患患者血清の提出

(英語) Eosinophilic gastrointestinal diseases of children, collection of serum, development of endoscopic diagnosis.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 群馬県立小児医療センター 部長 山田佳之

国立成育医療研究センター消化器科 医長 新井勝大

(英語) Yoshiyuki Yamada, Director, Gunma Prefectural Children's Hospital

Katsuhiro Arai, Chief, Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development

分担研究開発課題名：

(日本語) サイトカインアレイ、ケモカインアレイ測定、免疫組織染色

(英語) Determination of cytokine, chemokine level in the serum, immune-histochemistry.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部 部長 松本健治

早稲田大学高等研助教 折原芳波

(英語) Kenji Matsumoto, Director, Department of Allergy and Clinical Immunology, National Center for Child Health and Development

Kanami Orihara, Instructor, Center for Higher Education Studies, Waseda University

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

野村伊知郎（国立成育医療研究センター、免疫アレルギー・感染研究部、上級研究員）は、松本健治（同、部長）ほか、研究班員と協同して、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の体重増加不良タイプの血液診断法として、血清中の Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) と Interleukin-33 (IL33) が有用であることを見出した。

目的

N-FPIES 体重増加不良タイプは、嘔吐や血便などの明らかな消化器症状がないため、気づかれにくい。このため、深刻な栄養障害から体重減少をきたし、成長障害や脳の発達遅滞を起こす。上下部の消化管内視鏡検査が行われたなら、高率に好酸球の集積を認めるため、診断可能であるが、体重が 3-5kg しかない乳児に安全な全身麻酔と内視鏡を行うことは、ほとんどの施設では難しい。このため、血清などで特異的な診断検査を発達させて、早期診断を行うことが必要である。

また、年長児～成人の好酸球性胃腸炎（EGE）も診断マーカーや治療マーカーが内視鏡組織検査において存在せず、実用的マーカーの開発が必要である。

EGE は病理学的に診断困難な患者も少なくないが、消化管組織発現マイクロアレイ解析によって、疾患特異的発現パターンを特定し、診断方法の発展に寄与させたい。

炎症を形作る細胞、分子メカニズムについては、未知である。Innate lymphoid type 2 (ILC2) や抗原特異的 Th2 細胞の関与について、明らかにしてゆきたい。

方法

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、年長児-成人の好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎の血清を用いて、37 のサイトカイン、ケモカイン同時測定を行なった。血清のデータを裏付けるために消化管内視鏡組織の発現マイクロアレイ解析も行った。

ILC2 や抗原特異的 Th2 細胞の関与について、末梢血や組織の細胞を抗体で染色し、flow-cytometry にて計測開始した。

2016 年度の成果

乳児体重増加不良タイプと各種疾患対照の血清において、37 種類のサイトカイン、ケモカインを同時に測定し、TSLP, IL33 が本症に特異的に上昇していることを発見し、論文化した (Shoda T, Nomura I et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016)。この発見について、特許申請を行った。また、疾患コントロールを増やし、気管支喘息患者 23 名、アトピー性皮膚炎 39 名の測定を行ったが、乳児体重増加不良タイプで見られたような上昇はなく、乳児体重増加不良タイプの疾患特異性が明らかとなった。TSLP, IL33 について、各患者の長期の経過を追ったところ、症状寛解後、数か月にわたり高値を持続する患者が存在した。

Innate lymphoid type 2 (ILC2) や抗原特異的 Th2 細胞の関与について、計測開始し、データが出始めている。

好酸球性食道炎 (EoE) の発現マイクロアレイ解析により、新たな疾患概念創出につながった。これまで別疾患と思われていた、プロトンポンプ阻害薬に反応性の食道好酸球浸潤と反応しない EoE とが、炎症の分子発現パターンに差がないことを証明した (Shoda T, Kinoshita Y et al, *J Allergy Clin Immunol* 2017)。EGE のサブタイプと考えられる好酸球性胃炎についても、炎症分子発現パターンを検出し、潰瘍を起こすタイプと隆起病変を持つタイプで、炎症に本質的な差がないことを証明した (Sato M, Shoda T et al, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017)。

考察及び今後の展望

TSLP, IL33 の有用性は明らかとなり、特許申請を行った。今後は、検査会社の選定、検査薬の開発、治験の実施を目標として研究を続ける。TSLP, IL33 が、寛解後も異常高値を持続することに関しては、この分子の生物活性を測定し、活性フォームか、不活性フォームかを判定したいと考えている。このことを通じて、TSLP, IL33 の分子動態が明らかとなり、より有用な検査マーカーとなることが期待される。Innate lymphoid type 2 (ILC2)や抗原特異的 Th2 細胞の関与について、末梢血や組織の細胞で計測することにより、証明したいと考えている。消化管組織マイクロアレイについては、疾患特異的発現パターンを特定し、病理診断困難症例の診断に寄与させたい。

Summary

Dr. Ichiro Nomura (Senior Researcher, National Center for Child Health and Development), cooperating with Dr. Kenji Matsumoto and the other investigators in this Research Project, found that quantitative measurement of serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and Interleukin-33 (IL33) is useful for the diagnosis of “weight loss type” of non-IgE mediated gastrointestinal food allergy (GI allergy) in neonates and infants.

Aim

“Weight loss type” of GI allergy show no apparent GI symptoms like projectile vomiting nor bloody stool, and it remains difficult to diagnose. Thus, patients often develop growth and mental retardation due to nutritional insufficiency. When endoscopic examination was done, patients can be diagnosed from accumulation of eosinophils in the GI mucosa. But it is difficult to perform endoscope in the small infants. So, development of easier and safer way of diagnosis is required.

Since there are no useful serum marker also for the diagnosis of Eosinophilic Gastroenteritis (EGE), it is needed to find diagnostic biomarkers in EGE.

Because cellular and molecular mechanisms of inflammation in EGIDs is unknown, we want to clarify about participation of innate lymphoid type 2 (ILC2) and antigen-specific Th2.

Methods

Cytokine and chemokine levels were determined using serum of “weight loss type” of GI allergy, EGE and EoE. Expression microarray analysis of gastrointestinal mucosa was also performed to support serum data. To estimate about involvement of ILC2 and antigen-specific Th2 cells, peripheral blood and GI mucosal cells were treated with antibodies and measurement was started by flow-cytometry.

Achievement of 2016

Thirty-seven kinds of cytokines and chemokines were simultaneously measured in the sera of GI allergy “weight-loss type” and various disease controls, found that TSLP and IL33 were specifically increased in this disease (Shoda T, Nomura I et al. J Allergy Clin Immunol 2016). For this discovery, we applied for a patent. In addition, disease control was increased and 23 patients with bronchial asthma and 39 patients with atopic dermatitis were measured, but there was no rise as seen in “weight-loss type” GI allergy, and the disease-specificity was confirmed.

Expression microarray analysis of eosinophilic esophagitis (EoE) led to the creation of new disease concept. There was no difference in the expression pattern of inflammatory molecules between EoE and esophageal-eosinophilia which respond to proton pump inhibitor (Shoda T, Kinoshita Y et Al, J Allergy Clin Immunol 2017). For eosinophilic gastritis, a subtype of EGE, expression pattern in inflammatory molecules was detected, and it

was proved that there was essentially no difference between ulceration-type and papular-lesion type (Sato M, Shoda T et al, J Allergy Clin Immunol Pract 2017).

Discussions and future prospects

The usefulness of TSLP, IL 33 was clarified and a patent application was made. From now on, we will continue our project, selecting laboratories, developing test drugs, and conducting clinical trials.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 18 件、国際誌 34 件)

国内誌

1. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー、日本医師会雑誌 第 145 号、特別号 (1) アレルギー疾患のすべて 2016 年 6 月 15 日発行 p 248-250.
2. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方. 小児科. 2016;57(11):1369-75.
3. 野村伊知郎、【新たな指定難病としてのアレルギー関連疾患】好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 2016;65(1):35-40.
4. 野村伊知郎、シンポジウム 3、新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類～有効性と有用性～、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について、日本小児アレルギー学会雑誌、第 30 巻第 1 号 (平成 28 年 3 月発行) p27-32.
5. 野村伊知郎、アレルギー用語解説シリーズ、新生児-乳児消化管アレルギー、アレルギー-Vol. 65 (2016), p77-78.
6. 野村伊知郎、【特集アレルギー-Next Stage】消化管アレルギー;新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎. 小児内科 2017;49(1):35-40. 89-93.
7. 木下芳一、沖本英子、石村典久、好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎-小児と成人を含めて-。別冊日本臨牀 免疫症候群 (第 2 版). 35 : 203-207, 2016.
8. 木下芳一、好酸球と消化管障害-その分子機構にせまる: 序. GI Research 24: 145-146, 2016.
9. 石原俊治、木下芳一、Helicobacter pylori 感染陰性時代の消化管疾患: 好酸球性消化管疾患. 日本内科学会雑誌 106 : 58-63, 2017.
10. 木下芳一、好酸球性消化管疾患. In: 消化器疾患最新の治療 (小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之編), 南江堂, 東京, 2017, pp285-288
11. 石川智士、二宮風夫、平井郁仁、好酸球性胃腸炎. 炎症性腸疾患 Imaging Atlas , 日本メディカルセンター. 2016; p212-213
12. 山田佳之、【消化管アレルギー】消化管アレルギーの分類と鑑別 好酸球性食道炎. 小児内科 48 巻 9 号 1292-1296, 2016.
13. 山田佳之、【好酸球と消化管障害-その分子機構にせまる】 幼児・小児の好酸球性消化管疾患の分子機構. G.I.Research 24 巻 3 号 187-192, 2016.
14. 山田佳之、知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-1. 日本小児アレルギー学会誌 30 巻 2 号 212-213, 2016.
15. 山田佳之、知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-3. 日本小児アレルギー学会誌 30 巻 2 号 214-215, 2016.
16. 山田佳之、消化管アレルギーとその関連疾患. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 156-165, 2016.
17. 山田佳之、その他の食物アレルギー関連疾患(消化管アレルギーを含む). 食物アレルギー研究会会誌 Vol.16 No.2 79-85, 2016.
18. 山田佳之、IgE に依存しない新生児・乳児の消化管アレルギー. Medical Tribune Vol.49 No.19 7, 2016.

1. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Nomura I et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Allergy Clin Immunol*. 2017 In Press.
2. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017, In Press.
3. Masamichi Sato, Tetsuo Shoda, Hirotaka Shimizu, Kanami Orihara, Kyoko Futamura, Akio Matsuda, Yoshiyuki Yamada, Rie Irie, Takako Yoshioka, , Toshiaki Shimizu, Yukihiro Ohya, Ichiro Nomura, Kenji Matsumoto, Katsuhiko Arai, Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. *J Allergy Clin Immunol In Practice* 2017, In Press.
4. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol*. 2016 Nov; 43(11):1283-1292.
5. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, in press.
6. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiya Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion*. 2014; 90(1): 49-57.
7. Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Digestive Endoscopy* 28: 139-144, 2016.
8. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S. Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review. *Digestion* 93: 7-12, 2016.
9. Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation. *PLoS One* 11(1): e0146191, 2016.
10. Noothalapati H, Uemura S, Oshima N, Kinoshita Y, Ando M, Hamaguchi H, Yamamoto T. Towards the development of non-biopic diagnostic technique for eosinophilic esophagitis using Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy* 85: 7-10, 2016.
11. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker(P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 111: 1203-1204, 2016.
12. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, Kinoshita Y. 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*. 52: 203-210, 2017.
13. Kinoshita Y, Ishimura N, Mishiro T, Ishihara S, Adachi K. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan. *Esophagus* 14: 66-75, 2017.

14. Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita Y. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endoscopy* 29: 49-56, 2017.
15. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Genome-wide transcriptome analysis of mucosal biopsy specimens showed no major differences between eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *J. Allergy Clin Immunol* in press
16. Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis. *Esophagus* in press
17. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. *J. Gastroenterol Hepatol.* in press.
18. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J. Surg Pathol.* in press.
19. Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y. Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. *J Gastroenterol.* 52: 185-193, 2017
20. Yano Y, Matsui T, Matsushima Y, Takada Y, Kinjo K, Shinagawa T, Yasukawa S, Yamasaki K, Okado Y, Sato Y, Koga A, Ishihara H, Takatsu N, Hirai F, Hirano Y, Higashi D, Futami K. Time trend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan. *J Colitis Diverticulitis.* 1(2): 1000107, 2016
21. Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T. Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 10: 1-9, 2016
22. Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, Esaki M, Kawaguchi T, Takazoe M, Matsumoto T, Matsui T, Tanaka H, Motoya S, Suzuki Y, Kiyohara Y, Kitazono T, Kudo M. Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 51: 672-681, 2016
23. Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for Pregnant women with IBD. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res.* 14(2): 139-145, 2016
24. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained Acid Suppression by Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) May Be An Attractive Treatment Candidate for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1203-4.
25. Suzuki K, Kato M, Matsuda S, Nukag M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. IP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma. *Tokai J Exp Clin Med.* 41(4):210-217. 2016.

26. Sato M, Shoda T, Shimizu S, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 in press.
27. Yamazaki S, Ohtsuka Y, Yokokura T, Yokota R, Honjo A, Inage E, Baba Y, Mori M, Suzuki R, Iwata T, Shimizu T. Eosinophilic gastroenteritis in a patient with Bruton's tyrosine kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):417-419.
28. Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2017 Jan 6.
29. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
30. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016 Nov;84(2):144-148.
31. Aoki S, Hashimoto K, Ikeda N, Takekoh M, Fujiwara T, Morisaki N, Mezawa H, Tachibana Y, Ohya Y. Comparison of the Kyoto Scale of Psychological Development 2001 with the parent-rated Kinder Infant Development Scale (KIDS). *Brain Dev.* 2016 May;38(5):481-90.
32. Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Kawakami Y, Nakasaki T, Nakasaki M, Matsumoto K, Choi YS, Kawakami T. Defective natural killer cell activity in a mouse model of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul 29.
33. Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, Shoda T, Okada N, Igarashi A, Inoue E, Kitazawa H, Nakae S, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Platelets constitutively express IL-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1395-1403.e6.
34. Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, Izuhara K. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):459-467.e2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国内

1. 佐藤真教, 正田哲雄, 清水泰岳, 野村伊知郎, 竹内一朗, 清水俊明, et al. 小児の好酸球性胃炎における内視鏡所見とマイクロアレイ解析の検討. 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 2016年9月16-18日、茨城県つくば市.
2. 佐藤未織, 野村伊知郎, 吉田明生, 清水愛, 宮田真貴子, 三井元子, et al. 好酸球性胃腸炎に対する6種食物群除去を含めた治療効果の検討. 第53回日本小児アレルギー学会 2016年10月8-9日、群馬県前橋市.
3. 森田英明, 正田哲雄, 野村伊知郎, 松本健治. 新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ 消化管アレルギーの分子病態. 第53回日本小児アレルギー学会 2016年10月8-9日、群馬県前橋市.

4. 成田雅美, 堀向健太, 森田久美子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 松本健治, et al. アトピー性皮膚炎の難治化と対策 皮膚バリア機能障害とプロアクティブ療法. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
5. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～、第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2016 年 7 月 16 日、仙台国際センター
6. 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 泉 大輔, 三上博信, 谷村隆志, 大嶋直樹, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一. ワークショップ 5: 日本における消化管希少疾患の実態; PPI 反応性食道好酸球浸潤 (PPI-REE) に対する PPI の長期効果に関する検討. 第 13 回日本消化管学会総会学術集会, 名古屋, 2017.02.17.
7. 岡田真由美, 石村典久, 三上博信, 沖本英子, 大嶋直樹, 宮岡洋一, 藤代浩史, 石原俊治, 木下芳一. ワークショップ 8: 食道胃接合部癌の診断と治療の最先端; 下部食道に発生する食道癌の周在性と臨床的特徴に関する検討. 第 13 回日本消化管学会総会学術集会, 名古屋, 2017.02.17.
8. 三代 剛, 石村典久, 石原俊治, 木下芳一. シンポジウム: 消化器疾患の Up-to-date: 発癌メカニズムから最新の治療戦略まで; 好酸球性消化管障害の診断と治療. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.03.16.
9. 石川智土, 二宮風夫, 小野陽一郎, 八尾建史, 松井敏幸, 植木敏晴. 胸痛を主訴に発見された好酸球性食道炎の 1 例. 第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2016 年 6 月 25 日. ホテルグランデはがくれ
10. 山田佳之、加藤政彦. 好酸球性胃腸炎の経験的主要抗原除去療法での原因抗原の推定. 第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016.5.14.
11. 山田佳之、加藤政彦、磯田有香、西明、山本英輝、鈴木完、神保裕子. 好酸球性胃腸炎の初発時と寛解後での原因食物の検討. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会(ミニシンポジウム)、東京、2016.6.17.
12. 鈴木一雄、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. IP-10 は非アレルギー感作の小児ウイルス感染喘息発作時において特異的に亢進する(ミニシンポジウム). 第 65 回日本アレルギー学会学術大会. 東京、2016.6.19.
13. 山田佳之、渡部 悟. 小児好酸球性胃腸炎での治療効果判定指標の検討. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会、神戸、2016.9.3.
14. 関根和彦、羽鳥麗子、山田佳之、西明、龍城真衣子、五十嵐淑子、石毛崇、友政剛、荒川浩一. 本邦小児における好酸球性消化管疾患と好酸球性食道炎の臨床的特徴. 第 43 回日本小児栄養消化器膵臓学会、つくば、2016.9.18.
15. 佐藤絵里子、山田佳之、鎌 裕一、清水真理子、加藤政彦. 新生児・乳児の非 IgE 型消化管アレルギーに対する負荷試験の検討. 第 53 回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.
16. 五十嵐淑子、羽鳥麗子、小泉武宣、石毛崇、関根和彦、龍城真衣子、西明、山田佳之、友政剛、荒川浩一. 胃食道逆流症を合併し、診断に難渋した好酸球性食道炎の 1 例. 第 53 回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.9.
17. 山田佳之. 「小児アレルギーの実際と検査」(教育講演). 第 23 回関東甲信支部・首都圏支部免疫血清検査研修会、軽井沢、2016.6.12.
18. 山田佳之. 「新生児・乳児消化管アレルギー ～診断・分類・治療～」(教育講演座長). 第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、仙台、2016.7.16.
19. 山田佳之. 「新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ」(シンポジウム座長). 第 53 回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.

国外

1. Motoko Mitsui, Tetsuo Shoda, Osamu Natsume, Miori Sato, Akio Yoshida, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Ichiro Nomura, Masami Narita, Akinari Fukuda, Seisuke Sakamoto, Mureo Kasahara, Yukihiro Ohya, Eczema in Younger Childhood Is a Risk Factor for Development of Food Allergy after Liver Transplantation, 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
2. Kanami Orihara, Ichiro Nomura, Tetsuo Shoda, Hiroko Suzuki, Hideaki Morita, Akio Matsuda, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto. Stool Edn Levels in Different Clusters of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
3. Miori Sato, Akio Yoshida, Motoko Mitsui, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Katsuhiko Arai, Kenji Matsumoto, Yukihiro Ohya, Ichiro Nomura. Effectiveness of Elimination Diets in Treating Eosinophilic Gastroenteritis. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
4. Ichiro Nomura, Invited lecture, Concurrent session V; Non-IgE mediated GI food allergy: clinical features and biomarkers. 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, October 5-8, 2016, Montreal Canada.
5. Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Th2-related chemokine receptors do not always reflect Th2 cells under physiological conditions. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.5.
6. Kato M, Matsuda S, Suzuki K, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Viral detection and cytokine profile in early transient wheeze and childhood asthma. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.6.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 野村伊知郎、大塚宜一：『発育不良 アレルギーかも—食事から症状出るまでに時間』：朝日新聞（2016年6月15日版31面、医療）掲載

(4) 特許出願