

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
総合研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究

研究代表者 藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究分担者 坂 下 雅 文 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
意 元 義 政 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

研究要旨

時代の流れとともにいろいろな疾患が変化するように、本邦の慢性副鼻腔炎もこれまでの好中球浸潤優位型が減少し、好酸球浸潤が著明な好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis: ECRS) が増加してきた。この副鼻腔炎は、難治性でステロイド内服のみが有効であるが、発症機序は不明であり、病態の理解も曖昧であった。H22年に全国11共同研究施設で過去3年間の副鼻腔炎手術症例3014例(うちECRS27.6%)を解析検討し、ECRSに対する整数の重み付け診断基準案を作成した。これは8項目の臨床データからなるが、最終にスコア5点以上がECRSであると術前に判定すると、感度76%、特異度72%となった。次に3014例の副鼻腔・鼻茸粘膜中の浸潤好酸球数別の層別解析を行い、症状の出現率を検討した。両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖、血中好酸球率、アスピリン喘息、薬物アレルギーの陽性率が浸潤好酸球数の増加とともに上昇した。H19～21年のECRSの年間手術数は、福井県、岡山県、広島県において計算し、そこから全国のECRS発症率は10万人対で5.8人、手術件数は毎年7,540人という概算になった。

H23～24年度は、診断基準をもとに代表・分担研究施設の手術症例を対象に、前向き研究を行った。術前に診断基準からECRSを診断後、病理組織結果にて最終確認をし、その有用性を判断するものである。これまで574例の登録があり、うち33.8%がECRSであった。その結果、ECRSでも短期間で再発をきたす重症群と一般的副鼻腔炎のように順調な経過をたどる軽症群に分かれることが判明した。そこで再度、H22年に集めた3014例の予後調査を行い、重症群とそれ以外の違いを統計学的に検討している。

一方で、ステロイド以外に有効な治療手段がないECRSの新しい治療法を確立することも急務である。標的分子として、鼻茸の網羅的蛋白解析から得られたL-plastin、上皮から産生し自然免疫に重要なTSLPとIL-33、マイクロアレーからCCL18とCCL26、Indoleamine 2,3-deoxygenase、IL-17、ヘモオキシゲナーゼが新たに見出された。CTや末梢中好酸球率をベースにした慢性副鼻腔炎分類案なども提案できた。これらの成果は日本鼻科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、日本呼吸器学会、各種研究会で代表者および分担者が発表し啓蒙するとともに、鼻アレルギー診療ガイドライン、喘息予防・管理ガイドラインにも記載した。

A. 研究目的

これまで本邦では、好中球浸潤を主体とする

慢性副鼻腔炎がほとんどであった。この副鼻腔炎に対しては、鼻副鼻腔内視鏡手術とマクロラ

イド少量長期投与の治療法でかなりの成果が得られた。しかし1990年後半ごろから、これらの治療法に抵抗性でかつ容易に鼻茸の再発を繰り返す難治例が増加してきた。その症例を検討すると好酸球浸潤が著しいことが判明し、好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の命名がなされた。そこでH22年に全国12共同研究施設で行った過去3年間の副鼻腔炎手術症例3014例(うちECRS 27.6%)を解析検討し、ECRSに対する診断基準案を作成した。発症年齢、両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖、薬物アレルギー、篩骨洞陰影優位、末梢血中好酸球比率の7項目が多変量解析において有意な因子となり、これらを用いた整数の重み付けによる臨床スコアを作成した(表1)。最終的にスコア5点以上がECRSであると術前に判定すると、感度76%、特異度72%となった。スコア6点だと感度61%・特異度81%、スコア7点だと感度41%・特異度90%となった(表2)。

一方でECRS治療は、鼻内視鏡手術とステロイド内服が唯一の方法となっている。それ以外の治療法を開発することも急務となっている。すなわち死につながらない疾患治療のために長期間ステロイド内服することは、その副反応で受ける被害の方が大きい可能性がある。本研究ではECRS患者から摘出された鼻茸を利用したマイクロアレイや網羅的蛋白解析を行ってきた。その結果、幾つかの分子が標的分子になりえる可能が出て、それら因子の機能解析を行った。またECRS治療のバイオマーカーの樹立も重要である。臨床症状と強い相関を示し、治療効果とともに敏感に反応するマーカーである。本研究では、それらマーカーになりえるものを探索した。

B. 研究方法

3人の医師により、3014例の副鼻腔・鼻茸粘膜中に浸潤する好酸球数を400倍視野で3ヵ所カウントし、3人の1視野あたりの平均好酸球数を計算した。3014例の臨床データベースに入力し、好酸球数による層別解析を行った。好酸球性副鼻腔炎の年間手術件数は、県内すべての内視鏡下副鼻腔手術の件数が判明する3県(岡山県、広島県、福井県)で検討した。

平成23年1月から平成24年12月の間、各施設において行われる副鼻腔炎手術症例において、レントゲン、内視鏡検査、各種聴力検査、細胞診、鼻汁・中耳好酸球検査、末梢血液像、一般採血、CTを行い、完全な臨床データ作り(表3)と診断基準による術前診断を行った。さらに網羅的解析用末梢血と血清を回収した。手術終了後、データシートを回収し福井大学に集め、データを入力、慈恵医大で解析した。好酸球性副鼻腔炎診断の重み付けに則り、各症例のスコアを算出した後、術後の病理診断と最終的に比較検討した。さらに重み付けを適応し、診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。

摘出した鼻茸は、網羅的蛋白解析と次世代シーケンサーによる網羅的RNA発現解析を行った。手術中に鼻茸組織を採取し、すぐに液体窒素中で凍結保存した。RIPAバッファーで蛋白を抽出し、IgG除去キットを用いて蛋白精製を行った。蛋白濃度を一定に揃えた後、DIGE用のバッファーへバッファー変換を行った。Ettan DIGEシステムにより、8cmのゲルを用い、pHレンジを4-7の範囲で、2-DIGE電気泳動を行った。Decyderにより各スポットの発現強度をGeneSpringにより解析した。統計的に有意な変化を示しているスポットについて質

量分析 (mass spectrometry) を行った。ゲルを銀染色し、目的のスポットを Ettan Spot Picker により切り出した後、MALDI-TOFMS: AXIMA-CFR plus を用いて解析、得られた Peptide mass fingerprint を Mascot データベースにより解析した。Mascot で得られた結果と Swiss-2DPAGE のデータが一致した、または複数回の MALDI-TOFMS→Mascot 解析により結果が再現された場合に同定したと判定した。

一方別に保存した鼻茸は、QIAzol を用い AGPC 法によって total RNA を抽出し、Ribo-Zero™Gold Kit を用いて rRNA を除去後、SOLiD™Total RNA-Seq Kit を用いてライブラリーを作成した。次に Emulsion PCR 法にてライブラリーを増幅し、SOLiD™ 5500xl でシーケンシングを行った。Lifescop™ Genomic Analysis Software を用いてゲノムマッピングを行い、Avadis NGS にてデータの解析を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は福井大学医学部倫理委員会および各分担研究者施設での倫理委員会承認を得て行った。鼻粘膜細胞の採取も、患者さんから文書での研究材料使用承諾書を得て行った。

C. 研究結果

好酸球による層別は、1 視野あたり 80 個以上、120 個以上、200 個以上とした。症例数は、それぞれ 1096 例、903 例、606 例であった。表 4 に症状の出現頻度を示す。浸潤している好酸球数が多くなるにつれて割合が増加するのは、両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖、血中好酸球率となっていた。さらに合併症では、アスピリン

喘息、薬物アレルギーであった。いずれの項目も好酸球性副鼻腔炎の症状、合併症であった。

3 県の年間手術数、人口、の慢性副鼻腔炎手術症例数は、福井県 (207 件、人口: 806,314 人、10 万人あたり: 26 人)、岡山県 (455 件、1,945,276 人、23 人)、広島県 (430 件、2,860,750 人、15 人) であった。その結果、3 県の 10 万人対の慢性副鼻腔炎手術症例数は 21 人であった。ここで、仮定として全ての好酸球性副鼻腔炎患者が手術を受けるものとする、好酸球性副鼻腔炎の割合 0.27 から年間の好酸球性副鼻腔炎発症率は 10 万人対で 5.8 人、全国で毎年 7,540 人という概算になった。

前向き研究は、574 例が登録された。うち術前での ECRS 診断は 33.8%であった。H22 の後ろ向き研究の時よりも ECRS の率が約 5% 増加した。血清 528 例、遺伝子解析に用いる全血 515 例、鼻茸 130 例が福井大学に送付され登録番号が付けられ保存された。現在検討中であるが、これまでの結果、短期間で再発をきたす重症群と一般的副鼻腔炎のように順調な経過をたどる軽症群に分かれることが判明した。

網羅的蛋白解析では、アスピリン喘息に伴う鼻茸で高発現をしていた L-plastin が ECRS の鼻茸においても高い発現を示していた。そこで免疫組織化学において、一般的慢性副鼻腔炎鼻茸、気管支喘息を伴う副鼻腔炎鼻茸、アスピリン喘息を合併する副鼻腔炎鼻茸の 3 群で浸潤している好酸球数と L-plastin の発現を検討した。すると一般的慢性副鼻腔炎鼻茸では、好酸球浸潤数は気管支喘息合併例、アスピリン喘息に比べ有意に低値を示した。すなわち気管支喘息を伴う副鼻腔炎鼻茸、アスピリン喘息を合併する副鼻腔炎は ECRS であった。次に

L-plastin 陽性細胞を調べた。すると一般的慢性副鼻腔炎鼻茸と気管支喘息合併鼻茸では、ほとんど差を認めなかった。一方で、アスピリン喘息を合併する副鼻腔炎鼻茸は、両群に比較して有意に L-plastin 陽性細胞が増加していた。L-plastin 陽性細胞は二重染色の結果、ほとんど好酸球であることが判明した。

次世代シーケンサーでは、36579 のゲノムマップングを行い、全サンプルで低発現のものを除去し、ECRS と慢性副鼻腔炎で有意な発現差を認めるものを取り出すと、10 の既知遺伝子と 2 つの新規遺伝子が見つかった。また gene ontology 解析では、17 の候補遺伝子が見出され、線毛に関連するものが多く認められた。

D. 考察

層別解析から好酸球の組織内浸潤が多い方が、好酸球性副鼻腔炎の特徴を有していることが判明した。症状としては、両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖とアスピリン喘息、薬物アレルギーの合併症が組織内の好酸球数と相関することがわかった。

平成 22 年に定めた診断基準は、より ECRS の可能性ある症例を拾い上げるに優れるように作成した。しかしスコアを高くしてもより重症な ECRS が選択されるわけではなかった。

この診断基準を作成した症例の診断は、各施設に任せていた。ECRS と診断した症例、ECRS 以外と診断した症例を集めて 3014 例となっており、ほとんどの施設は病理診断書のコメントに「多数の好酸球を認める」と書かれていること、これまで春名らが提唱してきた臨床所見との一致性から診断がなされていた。すなわち ECRS と診断したものからさらに積み上げて ECRS の診断基準を作成したことになる。

このことは、正式な診断基準が決定していない疾患の疫学調査上、仕方のないことであるが、問題も残る。そこで平成 23 年から 24 年の 2 年間は、鼻茸や鼻粘膜の組織診断を受ける前に、ECRS か慢性副鼻腔炎かどうかを表 1 の診断基準で決定後、術後病理標本で最終診断をするという、前向き研究を行うこととした。さらに ECRS には、①気管支喘息を合併していない群、②通常の気管支喘息合併群、③アスピリン喘息や Churg-Strauss 症候群の合併群、計 3 つの群に分類できることがわかってきた。この中で①気管支喘息を合併していない群は、術後成績が一般的慢性副鼻腔炎とほぼ同等かやや劣っている程度で ECRS では予後が良好であった。②通常の気管支喘息合併群では、成績は明らかに低下し、③アスピリン喘息や Churg-Strauss 症候群の予後は最も不良であった。すなわち②と③が重症 ECRS、もしくは真の ECRS であると言え、この診断基準の作成が最終的に必要となってきた。鼻茸組織における L-plastin 陽性好酸球浸潤は、見事にこの分類と一致していた。最も予後不良の重症 ECRS で L-plastin 陽性好酸球浸潤が多いことを示した。L-plastin は、actin binding protein の一つで、大腸がん細胞に発現し、癌浸潤の関与していることが証明されている。また好酸球の刺激サイトカイン GM-CSF にてリン酸化が起こることも報告されている。T 細胞の活性化や B 細胞のリンパ濾胞形成に重要とされている。これまで我々が行った L-plastin の機能解析では、GM-CSF による細胞移動と走化性、血管浸潤 in vitro モデルにおける血管浸潤の亢進に深く浸潤の方向に関与していることがわかっている。今後更なる研究を行い、ECRS の標的治療分子になりえないか同定していきたい。次世代

シーケンサーでスクリーニングされた遺伝子 12 個と 17 個に関しては、免疫組織化学や細胞株での発現を調べながら、今後機能的解析へと進んでいく予定である。

E. 結論

ECRS にも重症度分類が必要である可能性が臨床的にも、また L-plastin の免疫組織化学を用いた病理組織学的にも判明した。

重症の ECRS が真の難治性 ECRS であると考えられるが、その診断基準は、3014 例の鼻茸再発を基準にした予後調査、また平成 23 年からの前向き研究での予後調査で、作成可能であると考えている。

作成した診断基準や臨床所見は、これまで多くの学会、研究会で発表しているの、かなりの啓蒙活動はできていると思われる。今後プライマリー医師でも、ECRS の可能性が見出せる診断手引きも必要であると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 [Epub ahead of print]

2) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013; 187(1):49-57.

3) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 ; 130(2):410-20.e5.

4) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 2012; 44(11):1222-6.

5) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa

- Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S: Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2012; 33(2):e9-16.
- 6) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M.: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*, 2013; 68(1):92-100.
- 7) Kubo S, Yamada T, Osawa Y, Ito Y, Narita N, Fujieda S: Cytosine-phosphate-guanosine-DNA induces CD274 expression in human B cells and suppresses T helper type 2 cytokine production in pollen antigen-stimulated CD4-positive cells. *Clin Exp Immunol*, 2012;169(1):1-9.
- 8) Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, Kubo S, Susuki D, Tokunaga T, Ogi K, Terasawa Y, Yamashita S, Kayano Y, Masada M, Kimura Y, Fujieda S: Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2012;33(2):e17-22.
- 9) Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130(1):184-94. e11.
- 10) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, Masuyama K, Goto M, Suzaki H, Okamoto Y, Takenaka H.: Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx*, 2012 Dec;39(6):553-6. Epub 2012 Mar 7.
- 11) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M.: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*, 2012;7(1):e29387.
- 12) Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S. CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts. *Cytokine*, 2012;57(2):245-50.
- 13) Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, Ishihara Y, Tsuchida S, Fujieda S: Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in

- Japanese children under two years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012;76(2):189-93.
- 14) 藤枝重治、坂下雅文、鈴木弟、富田かおり、徳永貴広：鼻茸 *JOHNS* 2012; 28:1105-10
- 15) 藤枝重治、坂下雅文：好酸球性副鼻腔炎とアスピリン喘息の治療とステロイドの位置づけ *ENTONI* 2012; 139:73-80.
- 16) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. : Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One*, 2011;6(11): e26987
- 17) Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S.: B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced B₂LyS expression and production in human tonsillar fibroblasts. *Clin Immunol*, 2011;141(3):365-71.
- 18) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K.: Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet*, 2011;7(7):e1002170
- 19) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology.: Japanese guideline for allergic rhinitis. Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int*, 2011;60(2):171-89.
- 20) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S.: Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int*, 2011;60(4):449-57
- 21) Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S.: Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.*, 2011;60(1):87-92.
- 22) 藤枝重治、鈴木弟、扇和弘：副鼻腔炎と合併する気管支喘息の病態と治療戦略を探る。抗体治療時代の気管支喘息治療の新たなストラテジー、大田 健（編）先端医学社、pp86-93、2011.

23) 藤枝重治：鼻副鼻腔炎，今日の治療指針. 2012 山口徹、他(編) 医学書院、pp1258、2011.

2. 学会発表

1) Susuki D, Tanaka Y, Ito Y, Yamada T, Nomi N, Kodama S, Suzuki M, Tsukidate T, Haruna S, Fujieda S. Proteomics analysis of nasal polyps in aspirin intolerant asthma (AIA) and chronic rhinosinusitis (CRS). The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, April,13 , 2012, Kyoto.

2) Fujieda S, Susuki D, Tanaka Y, Tsukidate T, Haruna S, Yamada T. Proteomics analysis of nasal polyps from patients with aspirin intolerant asthma (AIA). Collegium oto-rhino-laryngologicum micitiae sacrum. August 27,2012, Roma.

3) 鈴木 弟：アスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者における鼻茸の相違-網羅的蛋白解析による検討- 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会 シンポジウム 千葉市 2012. 9.28. 千葉

4) Fujieda S： Eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 45th congress of the Korean Rhinology Society. Sepecial lecture Seoul 2013, 3.10

5) 藤枝重治：併存症としての鼻・副鼻腔炎(好酸球性中耳炎を含む) 第 53 回日本期間呼吸器学会 東京 2013.4.21

6) 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の取り扱い 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 札幌 2013.5.16

7) 坂下雅文, 岡野光博, 吉川 衛, 平川勝洋, 池田浩己, 春名眞一, 氷見徹夫, 池田勝久, 石戸谷淳一, 河田 了, 飯野ゆき子, 川内秀之, 浦島充佳, 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の診断および評価基準作成の試み. 全国 12 施設(3015 例)の副鼻腔手術から解析した好酸球性副鼻腔炎の術前診断. 第 40 回鼻科学臨床問題懇話会, 岡山市, 2011 年 12 月

8) Sakashita M, Okano M, Yoshikawa M, Hirakawa K, Ikeda H, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Kawata R, Ino Y, Kawauchi H, Urashima M, Fujieda S： Epidemiological analysis of eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo, Dec 2011

9) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、出原賢治、春名眞一、藤枝重治：鼻茸組織におけるアスピリン不耐症特異的蛋白の検索. アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2011.11. 東京

10) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、出原賢治、春名眞一、藤枝重治：アスピリン不耐症と慢性副鼻腔炎における鼻茸の相違. 第 50 回日本鼻科学会学術講演会 2011. 12. 岡山

11) Fujieda S, Sakashita M, Hirota T, Osawa Y, Harada M, Yoshimoto T, Tamari M: Association between genetic variant of interleukin-33 and seasonal allergic rhinitis in the Japanese population. Collegium Oro-Rhio-Laryngologygicum Amicitiae Sacrum 2011.9. Bruges, Belgium

12) Fujieda S: New clinical marker for allergic rhinitis.14th International Rhinology Society & 30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose 2011.9. Tokyo, Japan

13) Fujieda S: New therapeutic strategy for allergic rhinitis. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2011.12. Kobe, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし