

研究代表者 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究要旨

スギ花粉症に対して、免疫療法を用いた早期介入による発症予防効果を検討し、さらに花粉症を含むアレルギー性鼻炎の治療内容、費用、効果、問題点を明らかにして、免疫療法の確立に向けたガイドラインの作成に取り組むことを目的に、本年度は以下の検討を行った。

(1) 研究班にて作成したアレルギー性鼻炎治療の内容、費用、効果などから問題点を問うアンケート用紙を用いて患者への調査をおこなった。また、アレルギー性鼻炎患者を診察する機会を有する耳鼻咽喉科医、内科医、小児科医を対象に現在の治療法の評価、舌下免疫療法への関心や実施に関するアンケート調査を行った。現在のアレルギー性鼻炎の治療に対する満足度は成人、小児患者ともに低く、免疫療法への一定の期待がみられた。医師の免疫療法への関心は高く、実施希望者もすべての科の医師に比較的高い割合でみられた。

(2) スギ花粉感作陽性でかつ未発症者を対象に、スギ花粉エキスによる舌下免疫療法を用いた「発症予防」についての介入試験を、プラセボエキス（溶剤）を対照とした2重盲検試験を行った。4施設での参加症例は平成25年4月末では230例で、3施設では実薬群に有意に発症抑制効果が認められ、実薬群では特異的な制御性T細胞の増加も確認された。

(3) スギ花粉症患者群、感作陽性未発症者群、非アレルギー群からなる参加者を対象に、発症に及ぼす好塩基球、T細胞、鼻粘膜上皮細胞の検討を行った。好塩基球の抗原に対する反応性、および血清IgEとFcRとの反応性は発症者と比較して感作陽性未発症者では低い傾向がみられた。発症者では大量のTh2サイトカインを産生するCD4陽性メモリーT細胞が存在した。また、発症者ではCystatin SNが高発現しており、発症マーカーになる可能性が示唆された。

(4) ヒノキ花粉症の特徴とスギ花粉エキスを用いた免疫療法の有効性について花粉飛散室を用いた検討を行った。ヒノキ花粉症症状は同じ濃度のスギ花粉曝露に比較して誘導する鼻症状は軽く評価を困難にしているが、T細胞の反応性の検討からはスギ花粉免疫療法に対しては一定の効果が期待される結果であった。

(5) 舌下免疫療法のアジュバントとしてNKT細胞のリガンドであるマウスで確認された。 有効性について

(6) アレルギー性鼻炎/花粉症患者のQOL調査票の最小変動値の有効性について検討を行い、明らかにした。

研究分担者

藤枝 重治	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授	山本隆三朗	千葉大学大学院医学研究院 先進気道アレルギー学寄附講座 特任助教
竹内 万彦	三重大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授	櫻井 利興	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
大久保公裕	日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学 分野 教授	新井 智之	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授	坂下 雅文	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教
岡野 光博	岡山大学大学院医歯総合研究科 耳鼻咽喉科学 准教授	意元 義政	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教
櫻井 大樹	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師	野山 和廉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
研究協力者		森田 慶紀	千葉大学大学院医学研究院小児病態学 大学院生
黒野 裕一	鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科 教授	増田佐和子	国立病院機構三重病院 耳鼻咽喉科 医長
増山 敬祐	山梨大学大学院医学工学総合研究部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授	坂井田 寛	三重大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
米倉 修一	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教	水谷 仁	三重大学大学院医学系研究科 皮膚科 教授
		山中 恵一	三重大学大学院医学系研究科 皮膚科 講師

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎/花粉症は一旦発症すると中高年者を除き自然改善は非常に少ない。花粉症を含めて、アレルギー疾患の自然経過を改善させる可能性を有するのは、現在のところは唯一アレルギー免疫療法のみである。このアレルギー免疫療法によって新規感作の予防も図れることが欧米で報告され一定のエビデンスがあるものと評価されている。しかし、アレルギー免疫療法が発症の予防効果を有するかどうかについての検討、報告はこれまでない。スギ花粉に感作陽性ながら未発症者は「発症予備軍」として捉えられ、感作陽性者の小学生では約70%、青壮年で約50%に達する。そこで、感作陽性者の発症予防の検討、すなわち花粉症発症に対するアレルギー免疫療法による2次介入の有効性を、このような感作陽性ながら未発症者を対象に検討する。これまでの検討で安全性を確認した舌下免疫療法を用いて、プラセボ対照二重盲検試験から発症予防効果を明らかにし、かつスギ花粉症発症の免疫学的機序についても検討を行う。

一方、今後花粉症治療に期待される舌下免疫療法であるが、医師の舌下免疫療法に対する対応、期待について、また、患者の新規治療に対する期待についてアンケート調査を行う。患者への調査にはバイアスがかからないように住民検診、学校健診参加者の中でアレルギー性鼻炎患者を対象に調査を進める。また舌下免疫療法の確立に向け、作用機序、バイオマーカー、効果予測因子について検討をさらに進めると共にガイドラインの作成に活用できる内容として取り組む。

B. 方法

- (1) 研究班にて作成したアレルギー性鼻炎治療に関して内容、費用、効果などから問題点を問うアンケート用紙を用いて、学校健診、あるいは疫学調査など直接受療と関係なく医療機関を訪れたアレルギー性鼻炎患者に対して調査を行った。また、アレルギー性鼻炎患者を診察する機会を有する耳鼻咽喉科医、内科医、小児科医を対象に現在の治療法の評価、舌下免疫療法への関心や実施に関するアンケート調査を行った。
- (2) スギ花粉感作陽性でかつ未発症者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法の発症予防についての介入試験を、プラセボエキス(溶剤)を対照とした2重盲検試験を行った。対象者は、スギCAP-RASTスコアが2以上の18歳以上でスギ花粉に感作陽性ながらこれまでスギ花粉症の発症がなく、かつスギ抗原ディスクを用いた鼻粘膜抗原誘発試験で陰性であることを確認した感作陽性未発症者である。平成23年12月から平成24年4月末まで、あるいは平成24年12月から平成25年4月末まで

それぞれ半年間、連日トリイ スギ花粉エキス® 2000 JAU/ml を毎朝1日1回の投与をおこなった。発症の確認はシーズン終了後にスギ抗原ディスクを用いた誘発試験による陽性反応により行った。データを固定後に平成25年8月にキーオープンを行った。スギ特異的IgE抗体値、総IgE値、スギ特異的制御性T細胞数の変動についても検討を行った。

- (3) スギ花粉症患者17名、スギ感作陽性未発症者9名、健常者(スギ花粉非感作非発症者)9名を対象に、末梢血を用いてbasophil activation test(BAT)による好塩基球のスギ抗原反応性を検討した。また、RS-ATL8細胞を用いたIgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE)法を用いてIgE抗体とFc受容体との反応性について比較検討を行った。
- (4) スギ花粉症患者群、感作陽性未発症者群、非アレルギー群からなる参加者を対象に、スギ花粉飛散時期に鼻粘膜を擦過し、抽出したRNAサンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。得られた候補遺伝子を、アレルギー性鼻炎患者由来の下甲介粘膜を用いて発現部位を確認し、同時に培養した鼻粘膜上皮細胞と線維芽細胞において同定した候補遺伝子がどのような刺激により誘導されるかを確認し、機能解析を行った。
- (5) 18ヶ月間、連日スギ花粉エキス投与による舌下免疫療法の有効性を検討したプラセボ対照2重盲検試験に参加したスギ花粉症患者40名を対象に、舌下免疫療法の有効性を示すバイオマーカー、効果予測因子としてスギ花粉特異的Th2細胞、特異的制御性T細胞、EXiLE法によるIgEの反応性、BAT法による好塩基球の反応性、特異的IgE抗体価/総IgE抗体価についての有用性の検討を行った。
- (6) スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のヒノキ花粉症に対する有効性について、舌下免疫療法参加者を対象に花粉飛散室を用いたヒノキ花粉曝露、スギ花粉曝露から検討を行った。また、花粉飛散室でみられる症状とスギ、あるいはヒノキ花粉特異的Th2細胞の変動との関連について解析を行った。
- (7) アレルギー性鼻炎モデルマウスを用い、NKT細胞のリガンドである
を感作後のマウスの口腔底に投与した。抗原点鼻による症状誘発を行った後、鼻症状・免疫学的パラメーターの解析、症状抑制機序の検討を進めた。
- (8) 舌下免疫によるスギ花粉症の治療研究に参加している患者のQOL調査を行った。また、薬物治療も含めたスギ花粉治療の臨床試験に参加したスギ花粉

症患者の日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) のフェイススケールのデータを基に、QOL スコアの最小変動値 (Minimal clinically important difference: MCID) の検出を行った。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、アンケート調査対象患者、検診対象者には十分な説明を行い了解を得て行われた。小児では保護者から了解を得て行われた。舌下免疫療法を用いた臨床で試験の実施にあたっては、厚生労働省の臨床研究に関する指針を遵守して、学内倫理委員会の許可を得た後に十分な説明をして、文書による同意を得た方を対象に実施した。同意の取得にあたっては不参加でも不利益は全く受けないこと、同意後も撤回は可能であることを説明した。使用したスギ花粉エキスについては非常に高額になるため、公正取引委員会へ申請し、許可が得られた後に製造企業より提供を受けた

C. 結果

- (1) 舌下免疫療法による介入によりスギ花粉症発症予防の有効性を検討する 2 重盲検試験には全体で 230 名が完了した。プラセボ群 107 名では 32% が発症し、実薬群 123 名では 22% が発症した ($p=0.09$)。千葉大学では 91 名が参加し、プラセボ群 40 名中 37.5% が、実薬群 51 名中 17.7% が発症した ($p=0.03$)。未発症者ではスギ花粉 (Cry j) 特異的制御性 T 細胞数が有意に高値であった。一方、発症者では花粉飛散シーズン後の特異的 IgE 値が高く、シーズン前の特異的 IgE 値/総 IgE 値が低い傾向がみられた。三重大学では 33 名が参加し、プラセボ群 17 名では 47%、実薬群 16 名では 25% に発症を認めた。実薬群では IL-10 産生 T 細胞、B 細胞、単球がいずれも増加した。

鹿児島大学では 10 例中、プラセボ群の 1 名のみが発症していた。一方、福井大学では 84 名が参加したが、プラセボ群 39 名中 26%、実薬群 45 名中 31% が発症した。

- (2) 末梢血の BAT 法、EXiLE 法の検討から感作陽性未発症者において、好塩基球の反応性は特異的 IgE の濃度に依存する結果であったが、好塩基球の抗原に対する反応性、および血清 IgE と Fc R との反応性は発症者と比較して感作陽性未発症者では低い傾向がみられた。
- (3) マイクロアレイ解析で、スギ花粉症患者群と非アレルギー群との間で最も発現に違いがあった Cystatin SN (CST-1) は花粉症患者で 151.4 倍増加していた。コントロール群と感作陽性未発症者には有意な変化は認めなかった。3 群間でのスギ抗原に対する皮内反応の陽性者と陰性者間では皮内反応陽性者では有意に陰性者より Cystatin SN が高発現していた。

Cystatin SN は鼻粘膜上皮に存在していることが免疫染色で確認され、培養鼻粘膜上皮細胞では、Cystatin SN はスギ花粉 (粗抗原) と protease 活性を有する papain、その他スギ花粉、IL-4 と IL-13、IL-25 と TSLP との共刺激により誘導された。鼻粘膜にスギ花粉投与を行うと、スギ花粉のみの刺激では鼻粘膜の ZO-1、claudin-1 の mRNA が減少したが、花粉を前もって Cystatin SN と培養したものでは発現減少が抑制された。

- (4) 舌下免疫療法の作用機序として EXiLE 法による検討から、プラセボ群では花粉飛散期にスギ IgE 値および max EXiLE 値が増加したが、実薬群では IgE のみ上昇を認め、max EXiLE 値の上昇は抑えられていた。実薬群における IgE 値の上昇と max EXiLE 値の変動に関連は認めなかった。
- (5) スギ花粉症患者 25 名に花粉飛散室でスギ花粉 8000 個/ m^3 の濃度で 3 時間、ヒノキ花粉 8000 個/ m^3 ならびに 12000 個/ m^3 の濃度で 3 時間の曝露試験を行ったが、いずれもヒノキ花粉に比較して有意に強い鼻症状がスギ花粉曝露で認められた。ただ、喉頭症状はヒノキ花粉曝露で強く認められた。
- (6) 次にヒノキ花粉 12000 個/ m^3 の濃度で 2 日連続で 3 時間の花粉曝露を行いその前後で末梢血中のヒノキならびにスギ花粉特異的 Th2 細胞数を ELISPOT 法により解析したところ症状が強く発現した症例ではヒノキ特異的 Th2 細胞が有意に上昇し、また同時にスギ花粉に対する Th2 細胞数も増加していた。一方、曝露前の特異的 Th2 細胞数には曝露症状の強弱での差は認めなかった。
- (7) 鼻アレルギーモデルマウスの検討から、
と共に口腔底に投与すると有意な改善を認め、特異的 IgE 値の低下、リンパ節 T 細胞からの Th2 型サイトカインの産生抑制、IFN- γ 産生増加を認めた。
- (8) 昨年に続いてアレルギー性鼻炎の治療内容に関するアンケートによる調査を対象患者を増やして行った (2810 名)。成人患者では最近受けた治療は、花粉症患者では病院での治療が 64% であったが、通年性では 45% 程度で無治療患者も 39% と多かった。治療に対する満足度は、通年性・花粉症とも満足、やや満足を含わせてもその割合が 20% 台にとどまった。治療に対する不満の理由は効果不十分が半数を越えて最も多く、眠気などの副作用も 40% 程度あった。今後希望する治療としては病院治療が花粉症でも 40% 程度と低かった。小児患者では通年性アレルギー性鼻炎患者の無治療者は少なかったが、治療に対する保護者の満足度はやや満足以上で 20% 前後と成人患者に比べてもさらに低値であった。一方、抗原特異的免疫療法への期待度は 25% 程度で、無回答者も多く免疫療法に対する患者の認知度は低い結果であった。
- (9) 医師へのアンケート調査では、患者が現在の治療に満足、あるいはほぼ満足していると考えている医師は耳鼻咽喉科医で 45%、内科医で 26%、小児科医で 36% であり、舌下免疫療法に関心のある医師は 80-90% に達し、病院勤務医、診療所医師に関わらず期待が高かつ

た。舌下免疫療法を実施する、検討するといった医師は70%を越えていたが、実施に当たっては一定の講習会など教育の必要性の指摘が半数以上を占めた。

(10) JRQLQ のフェイススケール1変動に対応する総QOLスコアの変化値であるMCIDは5年間の花粉飛散シーズンでの検討から平均で6.804で1項目当たりでは0.400であった。年ごとの変化は少なく、抗原曝露量、あるいは治療薬の影響も少なかった。

(11) 舌下免疫療法を行っているスギ花粉症患者の経年的なQOL調査からは花粉飛散が多いと2年間の施行症例では3年以上の症例と比較してQOLスコアが高かった。

D. 考察

スギ花粉感作陽性ながら未発症者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法による介入が発症抑制に作用するかどうかを明らかにするべく、プラセボ投与を対照にした2重盲検試験を多施設共同試験として行った。その結果、230名の解析が可能で、実薬投与群で発症が抑制される傾向にあった。試験参加3施設では有意に実薬群に高い抑制効果が確認されたが、1施設の症例では差がみられなかった。舌下免疫療法については従来から治療脱落率が高いことが報告されており、今後、アレルギー疾患治療における舌下免疫療法を普及させるうえで大きな課題とされる。特に今回のような発症予防試験では実際にエキスの投与を続けているのか定期的な確認、検証が必要と考えられた。一方、発症機序に関する解析からは、制御性リンパ球の関与が示された。実薬投与群で増加がみられたことは客観的にも予防投与の意義を示していると考えられる。さらに平成25年度も新たに100名の感作陽性未発症者が参加して試験を行っており、検証とさらに詳細な解析を進めている。

また、スギ花粉症の感作・発症に関連するマーカーとして、抗原特異的制御性T細胞以外にprotease inhibitorであるCystatin SNが期待される。Cystatin SNはスギ花粉症患者だけでなく、抗原に対する皮内反応が陽性になる過程で誘導される遺伝子で発症関連マーカーの一つとして期待される。その他、感作陽性未発症者では発症者と比較して好塩基球とスギ花粉との反応性、血清IgE抗体とFc受容体との反応性が低値であった。

スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のヒノキ花粉症への効果については、これまでの自然飛散期での検討では結果は一致せず、効果を認めるシーズンもあれば花粉飛散が少ない年にはヒノキ花粉症への効果が明らかではないシーズンもあった。花粉飛散室を用いた検討では、ヒノキ花粉飛散数をスギ花粉飛散数の1.5倍に増やしても誘発される鼻症状はスギ花粉曝露による症状よりも軽い結果であった。ヒノキ花粉曝露により誘発される症状では舌下免疫療法の実薬群とプラセボ群の差は明らかではなかつ

た。症状が弱いことが解析を困難にしている可能性がある。一方、ヒノキ花粉曝露により強い症状が出現する症例ではヒノキ花粉特異的Th2細胞数が花粉曝露前に比較して増加し、かつスギ花粉特異的Th2細胞も同時に増加がみられた。このことは、ヒノキ花粉曝露で誘導されるヒノキ花粉特異的Th2細胞はスギ花粉も認識することを示すものと考えられ、スギ花粉エキスをを用いた免疫療法は、ヒノキ花粉症にも一定の効果は期待出来るものと考えられる。

一方、免疫療法の新たなアジュバントとしてNKT細胞免疫系の活用が期待される。

アレルギー性鼻炎患者に対する治療内容に関するアンケート調査からは、これまで報告されている医療機関での受診患者を対象にした治療、あるいはインターネットを利用した調査に比較して、医療機関、市販薬による治療に対する満足度は非常に低値であった。アレルゲン免疫療法は患者QOL、満足度が高いことが報告されている。今回QOLスコアの変化の意味づけが明らかになった事は今後の免疫療法の評価、普及に役立つものと期待される。ただ一方で、免疫療法そのものについての患者の認知度は低い。実際の免疫療法の実施に当たっては内容、メリット、デメリットについての十分な情報提供が必要である。医師を対象としたアンケート調査からも医師教育の必要性が強く示されている。

E. 結論

舌下免疫療法によってアレルギー性鼻炎の治療は大きく変わることが想定される。正しい普及を目指したガイドラインの作成を進めていく必要がある。舌下免疫療法は患者満足度を高める治療としてのみならず、発症の危険がある感作陽性未発症者に2次介入の手段として舌下免疫療法を活用できる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) [Okamoto Y](#), [Ohta N](#), [Okano M](#), [Kamijo A](#), [Gotoh M](#), [Suzuki M](#), [Takeno S](#), [Terada T](#), [Hanazawa T](#), [Horiguchi S](#), [Honda K](#), [Matsune S](#), [Yamada T](#), [Yuta A](#), [Nakayama T](#), [Fujieda S](#). Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2013;41:1-5.
- (2) [Yonekura S](#), [Okamoto Y](#), [Yamamoto H](#), [Sakurai T](#), [Iinuma T](#), [Sakurai D](#), [Hanazawa T](#): Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis.

Int Arch Allergy Immunol 2013;162:71-8

- (3) Hamasaki S, Okamoto Y, Yonekura S, Okuma Y, Sakurai T, Iinuma T, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Yokota M.: Characteristics of the Chiba Environmental Challenge Chamber. Allergol Int.2013 (in press)
- (4) Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K.:Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis patients.Allergol Int.2013; 62:487-93
- (5) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of matrix metalloproteinase-12 gene polymorphisms and asthma in a Japanese population. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160(3):287-96.
- (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) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. Allergol Int 61; 295-304, 2012
- (8) Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Analysis of factors influencing sensitization of Japanese cedar pollen in asymptomatic subjects. Auris Nasus Larynx. 2013 ;40(6):543-7.

2、総説

- (1) 岡本美孝、鈴木五男. 小児通年性アレルギー性鼻炎に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の多施設共同、二重盲検無作為化、プラセボ対照試験. 耳鼻臨.2013;106:1045-1057.
- (2) 岡本美孝. 花粉症、通年性アレルギー性鼻炎.今日の処方 2013. 浦部晶夫、大田健編, pp641-647、メディカルレビュー社
- (3) 岡本美孝. アレルギーをめぐるトレンド. 舌下免疫療

法. 皮膚アレルギーフロンティア. 2013;11:172-173.

- (4) 岡本美孝、稲嶺絢子. 粘膜アジュバントとしての乳酸菌. 医学のあゆみ. 2013;247:12-13.
- (5) 岡本美孝.医学の窓、各科の話題. 本年改訂されたアレルギー性鼻炎診療ガイドライン.千葉県医師会雑誌. 2013;65:485.
- (6) 意元義政、藤枝重治: スギ花粉症に関する鼻上皮細胞の網羅的遺伝子解析 耳鼻免疫アレルギー 29(3):201-207,2011
- (7) 意元義政、藤枝重治:網羅的遺伝子解析によるスギ花粉症発症に関する遺伝子解析 臨床免疫・アレルギー科 57: 39-44,2011
- (8) 岡野光博:こどものアレルギー性鼻炎. 耳鼻咽喉・頭頸部外科 84: 23-28, 2012.
- (9) 岡野光博:序~真菌とアレルギー・炎症~. アレルギー・免疫 19: 1041-1042, 2012.
- (10) 岡野光博:アレルギー性鼻炎における治験の問題点. アレルギー・免疫 19: 1693-1700, 2012.
- (11) 岡野光博:スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 臨床免疫・アレルギー科 58: 689-696, 2012 .

2.学会発表

- (1) 櫻井利興、稲嶺絢子、飯沼智久、米倉修二、櫻井大樹、石井保之、中山俊憲、岡本美孝. GalCer Ag DCの口腔粘膜下投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012年. 大阪市.
- (2) 櫻井利興、稲嶺絢子、船越うらら、米倉修二、櫻井大樹、岡本美孝. GalCerパルスDCの口腔粘膜投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.2013年.倉敷市.
- (3) 森田慶紀他 .千葉市内中学生を対象とするアレルギー性鼻炎の治療法とその効果に関するアンケート調査 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年. 大阪市.
- (4) 竹内万彦、坂井田 寛、増田佐和子、岡本美孝.小中学生を対象としたアレルギー性鼻炎に対する治療の実態と治療に対する満足度調査.第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.2013年.倉敷市.
- (5) 坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦. 鼻汁中のスギ特異的IgE抗体測定を試み. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.2013年.倉敷市.
- (6) 坂井田 寛、岩田賢治、山崎皓亮、増田佐和子、竹内万彦. スギ花粉症未発症者におけるスギ花粉の感作に及ぼす因子の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会.2012年.大阪市.

(7) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012年(シンポジウム).

(8)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし