

幼児-思春期を中心とした小児の好酸球性消化管疾患の診断治療法開発・病態
解明に関する研究

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）は好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、腸炎（EC）に大別される。アレルギー性炎症が主たる病態と言われている。診断には生検が必要である。これまで研究分担者らは小児EoEを中心に研究を行ってきた。平成24-25年度からはさらに新生児から成人までを検討することとなり、分担研究として幼児から思春期でのEGIDを中心に研究を行っている。食道以外の消化管では生理的好酸球の存在のためEGIDの診断が困難なことがあり、好酸球数の正確な測定やMBP、EDN、eotaxin-3、肥満細胞トリプターゼなど関連分子による染色を用いることでより明確な分類・評価が可能と考え検討した。またTh2病勢マーカーとして最適な分子を探るための基礎的検討を行った。さらに幼児から思春期の年齢層のEGE患者7名、また2名のEoE疑い（EoEではなかった）とプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多（PPI-REE）の1例の診療を行い、臨床情報を収集した。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者6名について詳細をまとめた。またEGE症例4名において多種抗原除去療法（MFED）等の食事療法が奏効し、MFEDはステロイド漸減中止にも有用であった。さらに2次性EGIDでは好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）に関連したものが重要であり、その原因として知られているFIP1L1-PDGFRα融合遺伝子発現等の検討をHES疑い患者4名で行い、陰性であった。アレルギー疾患の増加からも今後、EGID患者増加が予測される。EoEに関しては研究の先行する欧米との比較検討が重要であり、EGEに関しては、患者数が多い本邦での十分な検討が必要と考えている。

A. 研究目的

好酸球が関与する消化管疾患は好酸球性消化管疾患（Eosinophilic Gastrointestinal Disorders [EGID]）として総称されており、好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）、大腸炎（eosinophilic Colitis [EC]）に大別される。診断には生検が必要とされている。EGIDの主な原因はIgE型と非IgE型の間位置するアレルギーとされており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。また好酸球増多症候群（Hypereosinophilic syndrome [HES]）をはじめ、他の好酸球性疾患に続発して発見されることも多い。これまで研究分担者らは本研究班の研究者の多くとともに難治性疾患克服研究事業として小児EoEおよび新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸炎の研究を行ってきた。平成24-25年度はさらに研究を進展させ、班全体としては新生児から成人までを検討することとなった。その中で幼児から思春期までのEGIDの研究を深めることを中心にEGIDの現状把握、病態解明、検査法開発等を行うことを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 小児好酸性消化管疾患（EGID）の実態調査

本邦でのEGEの報告は多いので、医学中央雑誌を中心とした検索から報告症例を見つけ、重症度などを後方視的に検討した。

2. EGID患者検体での免疫染色

Eotaxin-3、肥満細胞トリプターゼ（MCT）、MBP、EDNについて検討している。生検診断時に作成したホルマリン固定パラフィン包埋材料から、新たに切片を作成し、免疫組織化学的にeotaxin-3とMCTを染色した。また抗MBPモノクローナル抗体、高親和性抗MBP抗体、抗EDN抗体を用いての染色についても検討に向けて準備を整えた。またH&E染色での安定した組織好酸球数の測定に向けて準備を行った。

3. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

ケモカインレセプターなどがTヘルパー2型細胞（Th2）およびTヘルパー1型細胞（Th1）の指標として報告されている。最も有用なTh1/Th2の指標になりうる分子を探るため、末梢血単核細胞を分離してCD4陽性リンパ球でのCCR3,4,5,7,8、CXCR3、CRTH2の発現、細胞内サイトカインの発現、また制御性T細胞（Treg）、Tヘルパー17細胞（Th17）でのこれらの発現をフローサイトメーターで検討し

た。また末梢血全血を用いての検討を行った。

4. 実際のEGID症例

幼児から思春期までのEGID患者について検討した。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者について検討した。

5. 小児EGEでの多種抗原除去療法(MFED)の検討

EGE患者において施行した。食事療法として6種抗原(卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類)とこれまでに症状を誘発した食品群の除去(MFED)を行い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入した。またMFEDのステロイド減量効果についても検討した。

6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

好酸球性消化管疾患患者の生検組織からRNAを抽出しマイクロアレイ(発現アレイ)を用いて研究代表者施設にて検討している。

7. 抗原リンパ球刺激試験(ALST)の検討

研究代表者施設にて乳関連抗原について系が確立されており検討した。

8. 好酸球増多症候群(HES)との鑑別のための遺伝子スクリーニング

HESを疑われた患者において、好酸球増多に関連した骨髄増殖性新生物の検索としてFIPIL1-PDGFRα融合遺伝子、JAK2変異、TEL-PDGFRβ融合遺伝子について検討した。

(倫理面への配慮)

群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 小児好酸性消化管疾患(EGID)の実態調査

これまで報告のある症例について後方視的検討を行った。具体的には医学中央雑誌を中心とした検索で2005年以降に本邦で100例近くの報告があった。これまでの報告からの情報をもとに、20数例の重症症例を抽出した。

2. EGID患者検体での免疫染色

最終的にEGID患者(胃腸炎8名、腸炎3名、食道炎7名[2次性EGIDを含む])(および疾患対照群)の病理診断のために採取された消化管生検標本が準備できた。好酸球遊走性ケモカインであるeotaxin-3、肥満細胞トリプターゼ(MCT)、高親和性MBP抗体、高親和性EDN抗体での検討に向けて準備を行った。eotaxin-3、MCTについては研究協力者の平戸純子を中心にこれまでの検体を用いて条件設定を行い、系を確立した。また抗MBP抗体、抗EDN抗体

での検討については、この両抗体を保有している米国メイヨークリニックHirohito Kita博士と、実際にその抗MBP抗体を用いて検討し、論文報告している群馬県立小児医療センター加藤政彦博士との共同研究により、本邦のEGIDでの検討を行う準備を進めている。Kita博士の教室での免疫染色プロトコールに従い、抗MBPモノクローナル抗体を用いた染色の条件設定を行った。高親和性の抗MBP抗体、抗EDN抗体を用いた検討についても、入手でき次第、同時に検討を行う予定である。またH&E染色での組織好酸球測定は4人の臨床検査技師に病理医の指導のもと好酸球数が既存の検体を用い独立的に測定し、大きな測定誤差が見られた場合には供覧し標準化をはかった。

3. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

群馬大学村上博和博士との共同研究として、Th1、Th2マーカーとして最適な分子を探るため、ケモカインレセプターを中心に検討した。健常成人ボランティア血を用いて行った。CD4陽性リンパ球でのCCR3,4,5,7,8、CXCR3、CRTH2の発現をフローサイトメーターで検討した。Th17やTregで発現率の高いレセプターはTh1、Th2それぞれにおいて細胞内サイトカインとの相関は低く、Th17やTregとオーバーラップのあるケモカインレセプターはTh2疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられた。さらに時間と検体量を節約できる全血を用いた検討を行った。全血検体においてもこれまでの検討とほぼ同様の結果が得られた。他施設からの検体の受け入れや小児の検討に使用が可能と考えている。

4. 実際のEGID症例

幼児から思春期でのEGE患者7名(疑い除く)が群馬県立小児医療センターで診療を受けた。また2名でEoEを疑い精査したがEoEの診断とはならなかった。また一次性に食道好酸球増多を認めた1例はプロトンポンプ阻害薬(PPI)の反応が良好で、プロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多(PPI-REE)と診断した。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者はこれまで累計で6名となった。6名全例にアレルギーの関与があり、PPIが奏功した症例、またステロイドが奏功した症例が存在した(Yamada Y et al. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013に発表)。

5. 小児EGEでの多種抗原除去療法(MFED)の検討

EGE患者4名、EGEが疑われた症例1名(生検されていない)において食事療法(除去食)を行った。1例は2度のMFEDを行い、さらに再燃したが、その後は乳製品のみで寛解している(Yamada Y et al. *Allergol Int*, 2014に発表)。また1名は当初、合併した蛋白漏出性胃腸症のため血清蛋白・アルブミンが

著明に低下していたが、MFEDにより症状も検査値も改善し、再導入後は原因と考えた乳と卵の除去のみで寛解を維持している。また1名はプレドニゾン投与・成分栄養により寛解を維持していたが比較的ステロイド依存性が強く成分栄養からQOLを上げるためMFEDに変更した後、ステロイドの漸減途中からは再導入をすすめ完了した。また1名は一週間程度の絶食により症状が改善し、現在は普通食となっている。いずれの症例でも入院を必要とするなど、QOLでの問題を認めた。またMFED併用はステロイド減量にも有効となる可能性が考えられた。

6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

2名のEoE疑い（結果的に2名ともEoEは否定的）とEGE患者5名（7回）の病理検査時に採取した消化管生検検体（上下消化管複数箇所）を研究代表者施設にて検討中である。

7. 抗原リンパ球刺激試験（ALST）の検討

一次性EGEと診断した4名において、研究代表者施設にて乳関連抗原について検討された。2名が乳関連抗原に対して陽性反応を示した（1例の陰性は参考値）。

8. 好酸球増多症候群（HES）との鑑別のための遺伝子スクリーニング

EGID診療でのHESのスクリーニングとして対応している。（*JAK2*変異、*PDGFRB*遺伝子再構成・変異については岡山大学小児科 嶋田明博士との共同研究である）新規に4名のHES疑い患者の検討を行ったが陰性であった。また対照として2名、肺癌、大腸癌の細胞株、陽性コントロールとしてEoL-1を使用した。加えてさらに広く*FIP1L1-PDGFR*A融合遺伝子発現を検出できるように新規にプライマーを設定した。EoL-1の陽性コントロールでは検出できたが、以前の検体についても再度、検討したがこれまでのプライマーと同様にいずれも陰性であった。

D. 考察

これまでの我々の調査で本邦小児では好酸球性食道炎（EoE）が欧米に比べて、かなり少ないことが判明した。それに対して、好酸球性胃腸炎（EGE）の学会報告などが本邦では多く、小児消化器科以外の小児科医が診療していることも多い。成人の研究でも本邦ではEGEが多いとされていたが、年々、成人EoEは増加している様である。EoEの疾患概念の啓蒙とともに今後の継続した調査が重要と考えられる。また重症度に関しては急性期症状のみでなく、慢性期での病脳期間の長さも重要な指標であると考えられた。

食道では本来好酸球が存在しないために組織好

酸球数そのものが、診断や治療指標として有用であることが示されている。しかしその他の消化管では生理的な状態ですでに好酸球が存在しており生理的な状態と病的な状態の区別がしばしば困難であることから、免疫染色での分類を検討している。一つにはH&Eを補完する抗MBPモノクローナル抗体による好酸球数測定であり、これまでも使用された報告がある。また加えてこれまで加藤らが報告（*Anat Rec* 1998）しているように、高親和性の抗MBP抗体が様々な臓器での好酸球および好酸球脱顆粒の染色に使用されてきた。さらに近年、EoEにおいて非常に親和性の高い抗EDN抗体を用いることにより、H&E染色での好酸球の存在とEDN染色陽性部位の時相差が報告されている（Kephart GM, et al. *Am J Gastroenterol*, 2010）。つまり好酸球があまり存在していない状態でも脱顆粒所見の残存がみられるということである。このことを応用することで、EGEにおいて組織好酸球数では判断の難しい診断や病勢の把握がより正確に出来るのではないかと考えている。欧米でもEGEに関しては検討が少なく国際的にも新知見となると考えている。またeotaxin-3はEoEではとくに重要な分子として知られており、肥満細胞トリプターゼ（MCT）は好酸球と密接な相互作用のある肥満細胞の指標である。MBP、EDNに加え、eotaxin-3、MCTに関する免疫染色を行い組織好酸球数のみでは区別できない病態をより詳細に把握できるのではないかと考えている。

また組織好酸球数の測定には機器と測定者の標準化が必要であり、病理の指導のもと、機器の扱いに対して十分な背景のある臨床検査技師に測定法を取得してもらい標準化を測った。

これまでにEoEで様々な血清マーカーや細胞表面マーカー、好酸球形態変化などの指標が検討されている。しかしmRNAレベルでのeotaxin-3以外は明らかな有用性のある診断指標は確立されていない。診断的な検査指標の開発は発現アレイの検討にて現在進行中であるが、一方で組織好酸球以外の簡便な病態指標の開発も重要な課題である。かなり以前から、時間と検体量を要する細胞内サイトカインやサイトカイン産生の測定の代用として、Th1/Th2の分類に有用なケモカインレセプターやCRTH2の発現が報告されている。現在ではTh1/Th2に加えTh17やTregの研究が進み、これらもケモカインレセプターを発現していると報告されており重複する受容体が無視できない可能性があった。そこでこれらをふまえて最も有用なTh1/Th2指標になりうる分子を探すための基礎的検討を行なった。今回の検討からTh17やTregとオーバーラップのあるケモカインレセプターはTh2疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられたので、これらTh17やTregに発現の少ない指標を用いて、EGIDの病勢指標として用いることが出来るかどうか実際の患者検体

での検討をすすめている。さらに全血を用いた検討を行い確認した。これにより小児や貴重検体での検討も可能になると考えており、臨床応用に近づけることができた。

我々は先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多について注目している。群馬県立小児医療センターでは先天性食道閉鎖症術後狭窄などでの好酸球性炎症を高率に確認している。このことが狭窄の結果なのかどうかは不明である。マウスの好酸球性食道炎の系では経気道的な暴露が重要とも言われており、先天性食道閉鎖症術後に狭窄部位に抗原が停滞することで狭窄が増悪していると、単純には考えられない。我々の検討ではほぼ全例に何らかのアレルギー疾患の関与がみられた。そのアレルギー疾患の重症度は様々ではあるが、何らかの引き金になっている可能性を考え、アレルギーに関する問診やスクリーニング検査を行う様にしている。また治療上では後方視的ではあるがPPIにより好酸球数が著減している症例もあり、PPI-REEのような好酸球増多がこの患者群で存在している可能も考えている。

群馬県立小児医療センターで診療を行ったEGE症例のほとんどが複数の食物や吸入抗原に対する特異的IgEが陽性であった。しかしながらいずれの症例でも即時型のみでは説明が付けにくい症状であり、これまでの報告と同様にIgEと非IgEの混合型アレルギーであると思われた。そこで、抗原除去による治療の可能性を考え食事療法を行った。EoEでは除去食は局所ステロイドと同等の効果があるとされており、かつ根本的な治療となる可能性が示唆されている。EGEにおいてもこれまでに成分栄養等の治療が有用であったとの報告はあるが少ない。そこでEoEで報告されている6種抗原（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類）除去あるいは成分栄養のEGEでの効果の検討を行なった。我々は経験的な除去食（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類とこれまでに症状を誘発した食品群の除去）とその後の再導入を行う多種抗原除去療法（MFED）を行なった。食物アレルギーの診療は小児では需要が多く、普段から定期的に食物負荷試験等を行っており、食事療法の導入そのものは比較的容易であった。症例によっては自宅での除去療法が困難であり、入院して管理栄養士により確実に除去・再導入を行うことで、最終的な寛解を維持することができた。またMFEDのステロイド減量効果も確認できた。しかし患者やその家族のストレスはかなり強く、患者とその家族の両方に対して、必要時は臨床心理士に介入を依頼し、精神面でのサポートも行った。

新たな関連分子の検索として発現アレイによる組織のマイクロアレイの検討が研究班として研究代表者を中心に行われている。

また幼児以降や成人でもミルク抗原によるリンパ球刺激試験が樹立され、研究代表者施設で行った。今回の少数例でも実際の負荷の結果と一致する症例も存在し、有用と考えている。

HESの一臓器症状としてEGIDを発症した場合には、HESとしての治療を行う必要がある。2003年に骨髄増殖型HES患者の多くで*FIP1L1-PDGFR*融合遺伝子の発現が確認され、イマチニブ感受性であったことから予後の劇的な改善が見られた。HESとEGIDはステロイドなどの共通した治療もあるが、このような分子標的を見つけることが重要と考えられるようになり、WHOの骨髄増殖性新生物(MPN)の分類でも好酸球増多を伴うMPNは独立したカテゴリーに分類された。特に*PDGFR*や*PDGFRB*の遺伝子再構成は見落としないようにしたい。このことから好酸球性消化管疾患患者が慢性的に高度な末梢血好酸球増多を伴っている場合には、これらのスクリーニングが重要と考える。小児での報告は少ないが、末梢血好酸球増多を伴ったEGID患者では検索が必要な項目である。

E. 結論

欧米でのEoEの増加に伴い、消化管の好酸球性炎症の研究が進んできた。本邦での実態と欧米との共通点と相違点が、当研究班の研究を含めた数年の研究で少しずつ明らかになってきた。EGEは本邦で比較的多く、本邦での研究の進展が国際的にも重要と考えている。診断は臨床と病理の両面からのアプローチを必要とし、病態を考える上では、これまでのエビデンスの蓄積があるIgE型の知見と非IgE型の概念に基づいたアプローチを要すると考えている。未解決の部分がみえてきており、今後、班全体の登録システムにより多数かつ幅広い年令の患者が登録されることにより分類や疾患概念の整理がすすみ研究も加速すると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int*, 2014 in press
- 2) Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life. *Allergol Int*, 2014 in press
- 3) Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 161 suppl 2, 2013 159-163
- 4) Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 161 suppl 2, 2013 129-137

- 5) Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matsushita I, Hirato J, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 158 Suppl 1:83-86.
- 6) Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME. Mouse Model of Chronic Eosinophilic Leukemia. In: Lee J, J., Rosenberg H, F., eds. *Eosinophils in Health and Disease*: Elsevier; 2012:562-567.
- 7) 山田佳之. 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょう? 小林陽之助 兵庫食物アレルギー研究会編 0・1・2・3歳の食物アレルギー相談対応マニュアル東京 診断と治療社. 2013;10-13
- 8) 山田佳之, 中山佳子. 小児における好酸球性消化管疾患の診断. *胃と腸 医学書院* 第48巻第13号, 2013; 1904-1910
- 9) 山田佳之. 最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎小児科診療. 第76巻2号, 2013; 297-301
- 10) 山田佳之. 消化管アレルギーとは 小林陽之助 兵庫食物アレルギー研究会編 保護者と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識(改訂第2版). 東京 診断と治療社. 2012;40-42
- 11) 山田佳之. 好酸球性胃腸炎・腸炎・食道炎. *小児内科* Vol.44 増刊号 小児疾患の診断治療基準 第2部疾患. 2012;174:390-391
- 12) 山田佳之. 好酸球顆粒蛋白は何をしているのか. *分子消化器病* Vol. 9 no. 3. 先端医学社 2012;201-206

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Ohtsuka Y, Nomura I, Matsumoto K, Ida S, Taguchi T. A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan. 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 第40回日本小児栄養消化器膵臓学会 東京 2013.11.1
- 2) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Chemokine Receptors On Regulatory T Cell Surface, Surrogate Markers For Intracellular Th1 and Th2 Cytokines. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 3) Nomura I, Matsuda A, Shoda T, Morita H, Arai K, Shimizu H, Yamada Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin Are Preferentially Elevated In The Sera Of Infants With Eosinophilic Gastroenteritis. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 林 泰秀. 主要食物抗原除去が奏功した好酸球性胃腸炎. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.20
- 5) 山田佳之, 加藤政彦. 好酸球性胃腸炎に対する多種主要食物抗原除去療去. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2013.5.11
- 6) 山田佳之, 土岐文彰, 西 明, 山本英輝, 磯田有香, 中里美早紀, 神保裕子, 鈴木則夫, 加藤政彦, 平戸純子. 多種主要食物抗原除去療去にて寛解した好酸球性胃腸炎. アレルギー・好酸球研究会 2013, 東京, 2013.6.15
- 7) 山田佳之, 加藤政彦. 経口中にプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の1例. 第50回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2013.10.20
- 8) 山田佳之, 加藤政彦. プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013.11.30
- 9) 山田佳之, 野村伊知郎, 松本健治, 滝 智彦, 鈴木則夫, 林 泰秀. 本邦での小児好酸球性食道炎 食道好酸球浸潤に関する実態調査. 第115回日本小児科学会学術集会 福岡, 2012.4.20
- 10) 山田佳之, 西 明, 藤野真子, 小室広昭, 黒岩 実, 池田 均, 田口智章, 鈴木則夫. 本邦での小児の好酸球性食道炎に関する後方視的調査. 第49回日本小児外科学会学術集会 神奈川, 2012.5.14
- 11) 山田佳之. 先天性食道狭窄症・狭窄症に関連した食道好酸球増多. 第39回日本小児栄養消化器膵臓学会 大阪, 2012.7.15
- 12) 山田佳之, 山田佳之, 西 明, 平戸純子, 加藤政彦, 鈴木則夫. 先天性食道狭窄症・狭窄症における食道好酸球性炎症. アレルギー・好酸球研究会 2012, 東京, 2012.6.23
- 13) 石岡大成, 山田佳之, 加藤政彦. R/Sウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討. アレルギー・好酸球研究会 2012, 東京, 2012.6.23
- 14) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患 「わかりにくい免疫疾患をわかりやすく」. 第49回日本小児アレルギー学会 大阪, 2012.9.16
- 15) 加藤政彦, 山田佳之. 好酸球性顆粒蛋白によるウイルス感染気道上皮細胞傷害とそのメカニズム. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 大阪, 2012.11.29
- 16) 山田佳之, 加藤政彦. 食道の好酸球性炎症を認めた先天性食道狭窄症(休後)・狭窄症. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 大阪, 2012.11.29

3. 講演

- 1) 山田佳之. 好酸球性消化器疾患の現状と病態について. 第10回山形小児アレルギー研究会, 山形, 2013.7.19
- 2) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患について. 第16回埼玉小児アレルギー研究会, 大宮, 2013.10.3
- 3) 山田佳之. 好酸球の様々の疾患での役割. 第17回出雲分子消化器病研究会. 島根, 2013.2.1

G. 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