

20. 好酸球性消化管疾患研究室

室長：野村 伊知郎

【ミッション・目標】

当研究室は、西暦 2000 年頃より急激な増加を見せている、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症（消化管アレルギー）、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎を研究対象としている。いずれも、厚生労働省指定難病である（指定難病 98）。新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症は、出生前、胎児期から消化管の炎症がスタートしていると考えられており、壊死性腸炎、栄養障害から神経発達症を起こす場合もあり、健康に生まれたと安堵していた保護者らをパニックに陥れる。好酸球性胃腸炎は、その 75%は持続型であり、生涯、炎症が続くと考えられている。世界的には数百万人程度の患者が存在すると概算される。我が国はこれらの疾患の増加に早くから直面しており、重症患者も多い。このため患者を救うための有効な手段を世界に先駆けて開発し、貢献すべきであると考えます。

これらの疾患を正確に診断するとともに、新たな治療法を開発すること、病態の解明をすること、炎症のなりたちを分子生物学的に明らかにすること、疫学調査、最良の診療ガイドラインを作成すること、わかりやすい情報公開をすることにより、日本の、世界の患者の幸福を守ることが本研究室のミッションである。

1. **幼児～成人の好酸球性消化管疾患（EGID）**は、好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（non-EoE EGID）に大きく分かれる。好酸球性胃腸炎は、日本に多く、胃、小腸、大腸と、広範囲の消化管が障害される。栄養吸収障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、腹水、血便などが長期にわたって起きるため、QOL の低下が著しい。当教室が行った全国調査の結果、小児期の発症が全体の 40%を占めていた。しかも重症度が高く、生涯炎症が続く持続型の患者が 75%を占めることがわかった。好酸球性胃腸炎は、経口ステロイド内服が標準治療であるが、生涯内服を続けるとなると、うつ状態、骨粗鬆症、肥満、糖尿病、易感染性が必発である。このため新規治療の開発が必須である。このため、室では①2010 年から開発を行ってきた新規食事療法（Rainbow 食事療法）を完成させるとともに、②局所ステロイド内服治療の開発、③抗 IL13 抗体、抗 IL4/13 受容体抗体の企業治験実施を推進している。④また、有望な新規薬物について、東京大学との共同研究を行っている。当センター病院において 250 名の患者の診断治療を成功させ、血清サイトカイン/ケモカインの上昇分子の特定、消化管組織発現マイクロアレイ解析による Precision medicine を実施しており、疾患特異的発現パターンの特定に成功するとともに、中核となる免疫細胞の特定に近づいている。
2. **新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症（慢性型）**は 2000 年前後から急増している。全国の新生児集中治療室などで死亡症例、消化管の栄養吸収障害から神経発達症を発症した症例があいつぎ、原因不明の疾患あるいは食物特異的 IgE 抗体が検出されない食物に対する炎症反応として扱われていた。これに対し 2007 年、病名を制定し、診断ステップ、食物除去の方法を、診断治療指針として公開することにより、全国の医師に周知してもらい、重大な事故を防いできた。現在まで発症時の暫定的サブグループ名付与（クラスター分類）、全国の罹患率算出、国際 FPIES アソシエーションに所属して国際ガイドライン 2017 の作成を行ってきた。血清サイトカイン/ケモカインの上昇分子の特定、消化管組織発現マイクロアレイ解析による Precision medicine の実施、論文文化も行ってきた。2019 年には Minds 準拠診療ガイドラインを総括委員長として作成した。これまでに、当センター病院において 1000 名を超える患者の診断治療を成功させてきた。難治症例の離乳食として Rainbow 食事療法が全症例に効果が認められることも明らかになってきた。今後は、負荷試験によって確定された患者のコホート研究（NICHOLAS コホート）により、国際的に認められるサブグループ疾患名の策定、発症リスク因子の同定を行うとともに、トランスクリプトーム、空間トランスクリプトーム研究により、エンドタイプ特定、中核となる免疫細胞の特定を行い、好酸球性胃腸炎との相同性を明らかにしてゆきたい。
3. **急性 Food-protein induced enterocolitis syndrome（Acute FPIES）**は、2017 年頃から急激に本邦で増加してきた。乳児から成人まで患者が存在し、誤食時は循環血液量減少性ショックを起こす。この社会的な認知を新聞、WEB などを通じて広め、救急現場で正確な診断治療が行えるよう、アクションプランを作成し、一般公開を行った。本症についても、疾患コホートにより、発症リスク因子、trajectory を見るために症例を集積しつつある。また、成人における成人 FPIES は、小児期発症とは大きく異なる表現型を持つてお

り、原因食物も異なることを明らかにした。

4. **遺伝子変異による重症アレルギー疾患** 遺伝子の異常により好酸球性胃腸炎、重症湿疹、気管支喘息などを起こす疾患群である。乳児期から重症の好酸球性胃腸炎を示すことが多いため、適切な食事療法を行わないと、救命さえ難しい患者も存在する。我々は当センター病院においてこれまで 10 名の遺伝子異常患者の診断治療にあたり、うち 4 名では IRUD-P によって、それぞれ単一遺伝子の世界初の異常を発見した。

【研究プロジェクト】

1. **好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) と好酸球性食道炎 (EoE)**

- a. 当センターにおける重症者の診断治療
- b. 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備
- c. Minds 準拠診療ガイドラインの作成 (5 年ごと改訂)
- d. 疫学
- e. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- f. 血清診断法の開発
- g. 新規治療法開発 (Rainbow 食事療法)
- h. 新規治療法開発 (局所ステロイド内服)
- i. 新規治療法開発 (抗 IL13 抗体、抗 IL13 受容体抗体の企業治験援助)
- j. 発症リスク因子の解明 (疾患コホート研究)
- k. 情報の一般公開
- l. 難病の政策への貢献

2. **新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症 (慢性型)**

- a. 当センターにおける、重症者の診断治療、PICU、NICU からの壊死性腸炎、ショック、生体肝移植後の発症者
- b. 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備、決定する
- c. Minds 準拠診療ガイドラインの作成 (5 年ごと改訂)
- d. 疫学
- e. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- f. 血清診断法の開発
- g. 発症リスク因子の解明 (疾患コホート研究)
- h. 情報の一般公開
- i. 難病の政策への貢献

3. **急性 Food-protein induced enterocolitis syndrome (Acute FPIES)**

- a. Minds 準拠診療ガイドラインの作成
- b. 疫学
- c. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- d. 血清診断法の開発
- e. 救急診療アクションプラン作成
- f. 発症リスク因子の解明 (疾患コホート研究)
- g. 情報の一般公開
- h. 難病の政策への貢献

4. **遺伝子変異による重症アレルギー疾患**

- a. 新規遺伝子異常の発見

〔医療・社会への貢献〕

1. 疾患情報のわかりやすい WEB 公開、患者向けオンライン教室
2. 難病政策への貢献、医療補助システムの構築援助
3. 若手研究者の育成
4. 国際連携と情報発信

【研究体制】

室 長：野村伊知郎
研 究 員：楠田理奈 (R3 年 5 月～)

共同研究員：鈴木啓子（H30 年 11 月～）、永嶋早織（H30 年 11 月～）、渡辺翔（R4 年 8 月～）
 事務：石井美穂（R4 年 4 月～）

【国際共同研究】

1. アメリカ、アンナ・ノヴァク教授（ニューヨーク、マウントサイナイ病院）が代表を務める国際 FPIES Association：野村はメンバーとして Acute FPIES の国際ガイドライン制定などに参加している。
2. アメリカ、マーク・ローゼンバーグ教授（Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio）らが代表を務める Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers：野村はメンバーとして、国際 EGID サブグループ名制定会議などに出席してきた。

【成育医療研究センター、好酸球性消化管疾患の診断治療と Precision medicine を行うチームを形成】

センター病院：これまでに 1100 名程度の好酸球性消化管疾患の診断治療を成功させてきた。現在も常時、入院患者 10-15 名の診療を行っており、高度な問題にも対応可能

1. アレルギーセンター：大矢幸弘センター長（R6 年 3 月まで）、福家辰樹診療部長、山本貴和子診療部長、樺島重憲医師、佐藤未織医師、豊國賢治医師、フェロー先生方
2. 消化器科：新井勝大診療部長、清水泰岳医師、竹内一朗医師、フェロー先生方
3. 周産期診療部新生児科：伊藤裕司診療部長、諫山哲哉診療部長、塚本桂子医長、他の先生方
4. 総合診療部：総合診療科、救急診療科、教育研修センターの先生方
5. 小児外科：米田光宏診療部長、石丸哲也診療部長、他の先生方
6. 移植外科：笠原群生病院長、他の先生方
7. 手術・集中治療部の先生方
8. 放射線診療部：野坂俊介統括部長、堤義之診療部長他の先生方
9. 免疫科：河合利尚診療部長
10. 病理診断部：義岡孝子統括部長他の先生方
11. 栄養管理部：宮本室長、戸村管理栄養士他の皆さん

研究所：正確な病態、疾患サブグループを把握するための Precision medicine、遺伝子異常の発見をチームとして行った。

1. 免疫アレルギー・感染研究部：松本健治部長、森田英明室長、斎藤博久副所長（元）、他の皆様
2. 周産期病態研究部：中林一彦室長
3. 再生医療センター：梅澤明弘所長、阿久津英憲部長、他の皆様
4. ゲノム医療研究部：要匡部長、柳久美子研究員、五十嵐ありさ研究員、他の皆様
5. システム発生再生医学研究部：高田修治部長
6. 成育遺伝研究部：小野寺雅史部長、内山徹室長

【国内共同研究】

<厚生労働省難治性疾患政策研究班>

1. 国立成育医療研究センター：野村伊知郎室長（研究代表）
2. 東海大学医学部総合診療学系小児科学：山田佳之教授
3. 島根大学 医学部内科学第二：石原俊治教授
4. 島根大学 医学部内科学第二：石村典久准教授
5. 順天堂大学医学部：工藤 孝広先任准教授
6. 国立成育医療研究センター：福家辰樹診療部長
7. 国立成育医療研究センター：山本貴和子室長
8. 国立成育医療研究センター：宮本佳世子室長
9. 国立成育医療研究センター：新井勝大診療部長
10. 名古屋市立大学・大学院医学研究科環境労働衛生学：大矢幸弘特任教授
11. 国立成育医療研究センター：松本健治部長

<NICHOLAS コホート（多施設共同研究）>

1. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長（研究代表）
2. 宮城県立子ども病院・アレルギー科：三浦克志科長

3. 宮城県立子ども病院・アレルギー科：堀野智文部長
4. 順天堂大学・小児科学講座：工藤孝広先任准教授
5. 順天堂大学・小児科学講座：稲毛英介助教
6. 昭和大学・小児科学講座：今井孝成教授
7. 昭和大学・小児科学講座：宮沢篤生准教授
8. 昭和大学・小児科学講座：岡田祐樹講師
9. 昭和大学・小児科学講座：本多愛子助教
10. 昭和大学・小児科学講座：大川恵助教
11. 東京慈恵医科大学第三病院・小児科：勝沼俊雄教授
12. 東京慈恵医科大学第三病院・小児科：相良長俊助教
13. 東京慈恵医科大学第三病院・小児科：奥井一成助教
14. 東京慈恵医科大学第三病院・小児科：鈴木亮平助教
15. 杏林大学・小児科：成田雅美教授
16. 東邦大学（大橋・大森）・小児科学講座：渡邊美砂講師
17. 東邦大学（大橋・大森）・小児科学講座：早乙女壮彦助教
18. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授
19. 広島大学病院・小児科：岡田賢教授
20. 広島赤十字原爆病院・小児科：村上洋子副部長
21. あいち小児保健医療総合センター・アレルギー科：伊藤浩明センター長
22. あいち小児保健医療総合センター・アレルギー科：高里良宏医長
23. 山口大学・小児科学講座：長谷川俊史教授
24. 群馬小児医療センター・アレルギー・リウマチ科：清水真理子部長
25. 群馬小児医療センター・アレルギー・リウマチ科：野村 滋診療科長
26. 国立病院機構三重病院・臨床研究部：長尾みづほ部長
27. 大阪母子医療センター・呼吸器・アレルギー科：錦戸知樹主任部長
28. 大阪母子医療センター・消化器・内分泌科：萩原真一郎：副部長
29. 高知大学病院・小児科：大石拓外来医長

＜Minds 準拠診療ガイドライン作成委員、5 分冊＞ 野村伊知郎（統括作成委員長）

1. EoE(成人・小児)グループ

1. 島根大学医学部・内科学講座第二：石原俊治教授
2. 島根大学医学部・内科学講座第二：石村典久准教授
3. 大阪公立大学・消化器内科学：藤原靖弘教授
4. 埼玉医科大学・消化管内科：今枝博之教授
5. 秋田大学・第一内科：飯島克則教授
6. 国立成育医療研究センター・消化器科：新井勝大診療部長
7. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授
8. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長
9. 順天堂大学・小児科：工藤孝広先任准教授
10. 信州大学・小児医学：中山 佳子教授
11. 川崎医科大学・総合医療センター・検査診断学中央検査科：眞部紀明教授
12. 群馬大学医学部附属病院・消化器・肝臓内科：栗林志行病院講師
13. 山形大学医学部附属病院・光学医療診療部/第二内科：阿部靖彦准教授
14. 東北大学病院・内科消化器内科：小池智幸准教授
15. 日本医科大学・消化器内科学：川見典之講師 外来医長
16. 川崎市立川崎病院・内視鏡センター：正岡建洋センター長・慶応義塾大学客員教授
17. 虎の門病院・消化器内科：鈴木悠悟医員
18. 千葉大学・消化器内科学：松村倫明診療准教授
19. 弘前大学医学部附属病院・病理部：明本由衣助教

2. Non-EoE-EGID（成人）

1. 島根大学医学部・内科学講座第二：石原俊治教授
2. 島根大学医学部・内科学講座第二：石村典久准教授
3. 大阪公立大学・消化器内科学：藤原靖弘教授
4. 岩手医科大学・消化器内科消化管分野：松本 主之教授 診療科部長
5. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長
6. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授

7. 順天堂大学・小児科：工藤孝広先任准教授
8. 兵庫県立はりま姫路医療センター・消化器内科：佐貫毅診療科長
9. 北里大学・新世紀医療開発センター 横断的医療領域開発部門 下部消化管内視鏡学：小林清典教授
10. 九州大学病院・国際医療部：森山智彦准教授
11. 防衛医科大学・内科学講座：穂苅量太教授
12. 埼玉医科大学・消化管内科：今枝博之教授
13. 岩手医科大学・内科学講座 消化器内科分野：鳥谷洋右講師
14. 福岡大学筑紫病院・消化器内科：久部高司准教授
15. 弘前大学医学部附属病院・病理部：明本由衣助教

3. Non-EoE-EGID (小児)

1. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長
2. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授
3. 順天堂大学・小児科：工藤孝広先任准教授
4. 済生会横浜市東部病院・小児肝臓消化器科：十河剛部長
5. 済生会横浜市東部病院・小児肝臓消化器科：青木真史サポートメンバー
6. 東京都立小児総合医療センター・消化器科：細井賢二医長
7. 国立成育医療研究センター・研究所免疫アレルギー・感染研究部：森田英明室長
8. 群馬大学大学院・医学系研究科小児科学：石毛崇講師
9. 信州大学・小児医学：中山佳子教授
10. 筑波大学・医学医療系小児科：今川和生講師
11. 宮城県立こども病院・総合診療科 消化器科：角田 文彦部長
12. 大阪母子医療センター・消化器・内分泌科：萩原真一郎：副部長
13. 大阪医科薬科大学・小児科：梶恵美里助教
14. 久留米大学・小児科：水落建輝准教授
15. 順天堂大学・小児科：神保圭佑助教
16. 順天堂大学・小児科：新井喜康サポートメンバー
17. 弘前大学医学部附属病院・病理部：明本由衣助教

4. Acute FPIES

1. 慶應義塾大学・小児科：明石真幸専任講師
2. 国立成育医療研究センター・アレルギーセンター：佐藤未織医師研究員
3. 国立成育医療研究センター・アレルギーセンター：豊國 賢治医師
4. 自治医科大学附属さいたま医療センター・小児科：牧田英士学内講師
5. 国立成育医療研究センター・アレルギーセンター：山本貴和子室長
6. 国立成育医療研究センター・研究所免疫アレルギー・感染研究部：森田英明室長
7. 千葉大学・大学院医学研究院総合医科学：井上 祐三朗特任准教授
8. 順天堂大学医学部附属順天堂医院・小児科：稲毛英介助教
9. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長
10. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授
11. 順天堂大学・小児科：工藤孝広先任准教授
12. 草加市立病院・消化器内科：渡辺 翔医長

5. Chronic FPIES およびその他 (chronic FPIES, FPE, FPIAP, 分類不能)

1. 国立成育医療研究センター・好酸球性消化管疾患研究室：野村伊知郎室長
2. 東海大学・総合診療学系小児科学：山田佳之教授
3. 順天堂大学・小児科：工藤孝広先任准教授
4. 順天堂大学・小児科：神保圭佑助教
5. 順天堂大学・小児科：新井喜康サポートメンバー
6. 昭和大学・小児科学講座：宮沢篤生准教授
7. 大阪母子医療センター・消化器・内分泌科：萩原真一郎：副部長
8. 順天堂大学・小児科：宮田恵理助教

<新規薬物開発、免疫学的研究、動物実験>

1. 東京大学 定量生命科学研究所 免疫・感染制御研究分野、新藏礼子教授、森田直樹助教 古谷弦太助教、成田真一学術支援職員

【研究の概要】

1. 好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) と好酸球性食道炎 (EoE)**1-a 成育医療研究センターでの診療**これまでの研究成果

全国の大学病院、小児病院、基幹病院などから紹介を受けて、アレルギーセンターにおいて、消化器科の援助をいただきながら、これまでに 200 名程度の診断治療を行った。

令和 5 年・6 年の成果

引き続き、全国の大学病院、小児病院、基幹病院などから紹介を受けて診断治療を行った。特に 6 種食物除去にても寛解導入が不可能であった患者についても、Rainbow 食事療法によって全症例を寛解導入させることができた。栄養管理部と綿密な協力のもと、満足度の高い食生活を構築できた。認知行動療法による家族関係調整を同時に行う必要がある患者が多かったが、有効であり、良好な家族関係、不登校の消失を高率に達成することができた。

1-b 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備これまでの研究成果

2021 年に世界各国から 90 名が参加し、国際会議が開かれた。日本からは、野村が研究代表を務める厚労省政策研究班から 6 名が参加、分類をデルファイ法で決定した (Dellon, Nomura, Aceves et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2022)。一方この正しさを確かめるために、我々が行った日本の全国調査論文結果と照らし合わせたところ、この分類方法で、症状、消化管組織所見、血液検査らが整合性をもって、分類できることがわかったため、これを全面的に採用することとした。今後はこの分類によって、日本も含めた国際的な論文発表が行われることになった。

令和 5 年・6 年の成果

上記命名法を学術会議などで、発表を行い、周知させることができた。

1-c Minds 準拠診療ガイドラインの作成 (5 年ごと改訂)これまでの研究成果

野村は、代表を務める厚労省政策研究班を中心に全国の学会選出医師とともに、作成統括委員長として作成を行い、2020 年一般公開を行った。

(https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/EGIDs_guideline.pdf)

令和 5 年・6 年の成果

厚労省政策研究班において、次回改訂への議論を重ねている。好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎と、冊子を分けることとし、それぞれに作成委員を選出した。現在 Minds 準拠ガイドライン作成方法に則って、作成を行っている。前回のものからは大幅に改定する。

1-d 疫学これまでの研究成果

2018 年に日本での全国調査を行い、解析の結果、①全国に 5700 名程度の患者の存在が推定された。②好酸球性胃腸炎はその 64% が持続型であり、自然寛解は見込めないことが分かった (世界初)。③5-17 才の小児期の患者が最も持続型が多く 75% 以上であった。また、重症度も高く、QOL の低下が著しいことがわかった (世界初: 山本真由研究員、永嶋研究員)。これらの患者は成長期にあるため、標準治療薬であるステロイド内服の副作用が懸念される。このため、新規の治療開発が急務であることがわかった。結果は米国免疫アレルギー学会雑誌に掲載された (Yamamoto, Nagashima, Nomura et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021)。のちに特に選ばれて、患者向けの WEB サイトである Latest Research Summaries にも掲載された。本邦においても、プレスリリース、新聞、Web ページにおいて多数報道された。

令和 5 年・6 年の成果

上記の結果、特に小児に患者が多く、その 75% が持続型であるとの発表から、製薬企業 2 社の臨床研究が行われた。また、東京大学において、新薬の開発が企画されることになった。

1-e 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicineこれまでの研究成果

消化管粘膜の発現マイクロアレイ解析、血清サイトカインアレイ測定のために、倫理委員会を通して多くの患者の検体と臨床情報をシステムティックに保存、測定を行い、Allergol Int 2015, J Allergy Clin Immunol 2016, J Allergy Clin Immunol Pract 2017, J Allergy Clin Immunol 2017

など多くの報告を行ってきた。

令和5年・6年の成果

好酸球性胃腸炎の中でも、胃に炎症が集中している好酸球性胃炎（EoG）について、発現マイクロアレイ解析を行った。①EoGのすべての患者が炎症期において、均一の mRNA 発現パターンを示した（比較対照はクローン病と非炎症対照患者）。②すべてのサイトカインのうち、IL13のみが、有意な上昇を示していた。③食物除去治療において炎症の特徴が消失した（世界初、楠田研究員）。このことにより、原因食物が、炎症を起こす主体である可能性が高まった。④また、治療後も発現が高値を持続していた遺伝子グループが、Cell cycle 関連とリモデリング（繊維化）関連であった。これを消化管組織像において、観察したところ、胃の単層円柱上皮において、細胞核の幼若さと粘液産生の低さが発見された。最終的に、胃粘膜で Cell cycle と繊維化について組織染色を行って、論文化を行うことにしている。

一方、やはり EoG において、血清サイトカイン、ケモカインアレイにおいては、IL5をはじめとする 10 以上の分子が EoG 疾患特異的な上昇をするが、IL5のみが食物除去開始とともにすみやかにゼロレベルに低下し、原因食物開始とともに数日で上昇開始することが判明した（世界初、永嶋研究員）。IL13 と IL5 は、同一の免疫細胞が産生することが EoE の先行研究でわかっていることから、EoG の病態理解が一举に進む可能性が出てきた。論文投稿中である。2025 年度からは、これらのサイトカイン産生免疫細胞を特定するために、空間トランスクリプトーム（Xenium）を実施予定である

1-f 血清診断法の開発

これまでの研究成果

血清サイトカイン、ケモカインアレイで、乳児期の好酸球性胃腸炎（J Allergy Clin Immunol 2016）、学童期の好酸球性胃腸炎（AAAAI: Apfed 米国患者団体 Award 受賞）などを報告してきた。2 型の自然免疫系、獲得免疫系の複数分子の上昇があった。IL5 が、1-d で記したように、食事療法により低下し、原因食物負荷によって上昇することを解明した（永嶋研究員）。

令和5年・6年の成果

論文投稿中である。

1-g 新規治療法開発（Rainbow 食事療法）

これまでの研究成果

現在、世界的において、実施可能な最も先進的な食事療法は、“6 種食物除去”とされている。

全国各地から標準治療にて改善しない重症者を受け入れ、病院アレルギーセンターにおいて診療を行ってきた。重症者に行う 6 種食物除去にても改善しない患者に対し、新規の食事療法として、エレメンタルダイエット、野菜、果物、芋類、限定した調味料のみを使用する“Rainbow 食事療法”を開発し、多くの患者の症状を改善させてきた。また、本療法を家庭で無理なく行えるよう、クッキングサイトを Web 上に構築した（森脇研究補助員、石井事務補助員）。レシピは 60 に上り、患者保護者の日々の料理をサポートしている。

令和5年・6年の成果

これまでの結果を日本アレルギー学会英文誌に報告し（Nagashima, Nomura et al, Allergol Int, 2023）プレスリリース、新聞、WEB ページなどで紹介された。ヨーロッパアレルギー学会（ハンブルグ、ドイツ、EAACI2023）のシンポジストに選出され、Rainbow 食事療法の理論と効果について発表を行い、満場の賛同を得ることができた。

新たに当センターにおいて 20 名程度に実施し、寛解導入、寛解維持を行うことができた。特に、“6 種食物除去”の効果がないとのことで紹介入院となった重症患者も全例、寛解導入することができた。現時点で、世界で最も効果の高い食事療法であると考えられた。特に、壊死性腸炎後、短腸症候群、腸内腔の狭窄、栄養障害などを起こした、失敗の許されない患者においては、このすぐれた効果の意義が感じられた。Rainbow 食事療法は、各患者の好みを反映する必要があるが、本期間は、ニュージーランド、中国、メキシコからの重症患者に実施し、それぞれの国の食文化の特徴を反映させることによって、食事を楽しむことができた。

今後は、食品企業において、本食事療法に有用な食品を作成いただくことを考えており、2024 年 11 月、一社目と交渉を開始した。

1-h 新規治療法開発（局所ステロイド内服）

これまでの研究成果

好酸球性胃腸炎の標準治療は経口の全身性ステロイドであり、副作用に苦しんでいた。また、

食事療法が成功した場合でも、やはり多くの食物種類を除去しなければならない患者においては、QOL が低いため、新たな薬剤の候補を作る必要があった。局所ステロイドであるゼンタコートの脱カプセル、破碎したものは胃に効果を示す可能性がある。未承認薬委員会の承認を得て実施し効果を確かめた（豊國医師、日本アレルギー学会 2022）

令和 5 年・6 年の成果

合計、5 名において治療実施した。全例に一定の症状および組織学的改善を認めることができた。しかし、2 名において、多毛、クッシング様外観変化、全身性皮膚真菌感染症が見られた。患者によっては副作用が起きることが判明した。論文執筆中。

1-i 新規治療法開発（抗 IL13 抗体、抗 IL13 受容体抗体の企業治験援助）

これまでの研究成果

重症持続型の好酸球性胃腸炎の新たな治療薬が望まれていた。セルジーン/ブリストルマイヤーズスクイブ社が開発中の抗 IL13 抗体の phase3 治験について、開始前からアドバイザーとして加わり、2022 年開始された。また、EoE に対して米国で認可されている抗 IL4/13 受容体抗体（サノフィ）について、治験の可能性についての話し合いを開始した。

令和 5 年・6 年の成果

セルジーン/ブリストルマイヤーズスクイブ社が開発中の抗 IL13 抗体の phase3 治験は終了し、明瞭な効果が確かめられた。2025 年に英語論文発表、米国学会、国内学会で発表を行う予定である。サノフィ社は、現在治験を行っている。

1-j 発症リスク因子の解明（疾患コホート研究）

これまでの研究成果

好酸球性胃腸炎の発症リスク因子の先行研究は報告されていない。

令和 5 年・6 年の成果

リスク因子の候補をリストアップして、班会議で疾患コホートを実施すべく計画を練っている。

1-k 情報の一般公開

これまでの研究成果

野村が代表を務める厚労省政策研究班は、日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会と共同して 2020 年に Minds 準拠診療ガイドラインを作成し、一般公開した。全国で使用されている。医師向けだけでなく、患者に向けた情報公開を行った。①病気の症状、そのしくみ、治療法についてわかりやすく解説した。

<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/egc.html> （厚労省政策研究）②全国各都道府県で最寄りの信頼できる病院リストを作成した（厚労省政策研究班、日本消化器病学会、日本栄養消化器肝臓病学会）。

<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/hospitals.html#3tab> ③新聞紙上、報道機関 WEB ページニュースで取り上げられ、周知に貢献した。

令和 5 年・6 年の成果

Minds ガイドライン改訂に注力している。

1-l 難病の政策への貢献

これまでの研究成果

厚労省指定難病への編入を行った。医療費助成の援助のシステム作りに貢献した。一定の重症度以上の患者に助成が行われるよう症状スコアで規定した。小児慢性特定疾患への編入も実現させた。

令和 5 年・6 年の成果

上記を維持するための各種作業を続けた。

2.新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎症（慢性型）

2-a 成育医療研究センター病院での診療

これまでの成果

2003 年に以後、急激に増加しつつあった本症の診療を、アレルギーセンター医師として、率先して行い、NICU、PICU、総合診療部、消化器科、移植外科など各科から、また全国の医療機関から患者紹介を得て、約 1000 名の患者の診断治療を成功させてきた。

令和 5 年・6 年の成果

引き続き、アレルギーセンターを中心に、内視鏡検査や炎症性腸疾患をはじめとする鑑別が必要な場合消化器科の援助をいただき、NICU、PICU、小児外科、総合診療部、移植外科、放射線診断部、病理診断部、栄養科、の強力なチームを形成して診療を行い、新たに 80 名程度の診断治療を成功させた。PICU を経由して入院となった最重症患者の離乳食は、Rainbow 食事療法を応用した、Rainbow 離乳食とでも言うべき内容であり、全例が症状、組織学的寛解維持を行うことができた。

また、生体肝移植後の患者は、5%の高率で本症を発症する(Mitsui, Shoda, Nomura et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2017 他多数)。生命に関わる病態の治療のために、肝移植を成功させたのちに、更に消化管アレルギーによって消化管壊死を起こすことがあれば、生体肝移植を受ける患者にとって大きな不安材料となり、移植事業自体の信頼を損なう可能性がある。アレルギーセンターは移植外科から紹介を受けて、患者、保護者の心理的負担、生活上の負担が起きないように、細心の注意を払って診療を行い、全症例の寛解維持を続けることができた。

2-b 疾患サブグループを国際的に整備する

これまでの研究成果

本症は、嘔吐、食欲不振、下痢、血便、体重増加不良、栄養障害など症状が多岐にわたる。世界的に包括的に定められた病名は、non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy (non-IgE-GIFA)であるが、各サブグループの分類は混んとしている。このため我々は、発症から一か月以内の暫定的サブグループをクラスター分析によって見出した (Nomura et al. J Allergy Clin Immunol 2011)。これはクラスター1-4として、それぞれに炎症消化管部位が略特定できるため、臨床の最前線で使用され、すみやかな診断と治療に役立っていた。しかし、2015-2017年に米国の研究グループが提出した権威ある総説およびガイドラインが上梓されると、嘔吐の chronic FPIES、体重増加不良、慢性下痢の FPE、血便の FPIAP というサブグループ名が、日本においても主に使用されるようになった。実を言うと、この3つのサブグループ名称は、非常に狭い、確固たる定義を持っており、正確な運用は臨床現場ではかなり難しい。更に、これらの定義から逸脱している患者が日本では半数以上を占めているため、臨床の最前線は混乱を極めている。chronic FPIES は食物負荷試験で、1-4 時間以内の反復嘔吐を示すことが条件である。FPE は消化管組織検査で単核球の浸潤を確かめるとともに、好酸球の集積はあってはならないし、末梢血においても、好酸球増多はあってはならない。FPIAP は、非常に軽症で、大腸出口部分に炎症が限局したものを呼ぶが、日本の患者は往々にして全結腸に炎症があり、下痢や体重増加不良を伴う重症感を示す。

令和 5 年・6 年の成果

以上を改善するために、世界から認められる疾患サブグループを制定するために、疾患コホート研究を立ち上げることとした。特に負荷試験において、正確に診断された患者を対象とし、NICHOLAS コホート (マルチセンター、国内の 16 施設の小児病院、大学小児科を含む)を開始した。これによって、日本で正しく診断治療した情報が世界に届けられるよう企図している。結果が出て論文公表がなされたら、この分野の国際コンソーシアム (野村もメンバーの一人、Anna Nowak 教授代表)に諮り、英語名称を refine して、世界での認知を広めていく。

2-c Minds 準拠診療ガイドライン作成

これまでの研究成果

野村が代表を務める厚労省政策研究班は、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会と共同して 2019 年に Minds 準拠診療ガイドラインを作成し、一般公開した。全国で使用されている。

https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001047/4/non-IgE-mediated_gastrointestinal-food-allergy.pdf

令和 5 年・6 年の成果

上記ガイドラインの改訂のために、大幅な改訂作業を行っている。

2-d 疫学

これまでの研究成果

厚労省政策研究班の全国調査により、発症率は 0.21%と判明している。

令和 5 年・6 年の成果

全国調査の論文を公開した (Suzuki H., Nomura I. Allergol. Int2024)。発症率は 0.20%であり、嘔吐と血便を同時に見るクラスター1 だけは、新生児期に発症が集中しており、特に注意を

要することがわかった。また、牛乳、大豆、米、鶏卵などの原因食物順位も明らかになった。プレスリリース、各種新聞紙上でも紹介された。本論文においても、chronic FPIES、FPIAPなどのサブグループ病名に当てはまらない患者が半数以上であった。

2-e 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine

これまでの研究成果

血清及び消化管組織（食道、胃、十二指腸、回腸、横行結腸、S状結腸）を倫理委員会を通過して、システマティックに保存している。これを利用した研究として、血清の自然免疫系サイトカイン上昇を明らかとし（Shoda, Matsumoto, Nomura et al, J Allergy Clin Immunol 2016）、リンパ球刺激試験研究（Morita, Nomura, Matsumoto et al, J Allergy Clin Immunol 2013, 2017）、便 EDN の有用性（Nomura et al, AAAAI）を報告してきた。また、出生前から胎児に消化管炎症があることを臍帯血好酸球数と胎児 MRI 撮影によって証明した（Suzuki, Matsumoto, Nomura et al, Allergol Int 2020）。

令和5年・6年の成果

1-d で述べた、好酸球性胃腸炎の S 状結腸と、クラスター1 の新生児期の S 状結腸のトランスクリプトームを比較することを行っている。両者の類似性と、クローン病、潰瘍性大腸炎、非炎症対照との非類似性を示すことにより、本症が、好酸球性胃腸炎の類縁疾患であり、同じ免疫メカニズムであることを証明することを企図している。

2-f 発症リスク因子の解明

これまでの研究成果

本症の発症リスク因子について、報告はない。

令和5年・6年の成果

疾患コホート（豊國、佐藤、山本貴、野村）で出生前の母体因子をはじめとするリスク因子を調査するために、現在データクリーニングを行っている。また、NICHOLAS コホートで最終的に負荷試験による診断確定症例について解析を行い、発症リスク因子を同定する予定である。

2-g 情報の公開

これまでの研究成果

2009 年から、診断治療指針を公開するなど、多くの情報を発信し、全国で正しい診断治療が行えるよう、整備してきた。WEB サイトを構築した。

https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal_allergy.html#section1

令和5年・6年の成果

全国調査結果のプレスリリースを行った。日本小児アレルギー学会雑誌 2024 に総説を載せて（野村伊知郎：新生児—乳児食物蛋白誘発胃腸症の最新情報）、臨床医に対してわかりやすい説明を行った。

3. Acute FPIES (Acute food-protein-induced enterocolitis syndrome)

3-a Minds 準拠ガイドラインの作成

これまでの研究成果

2019 年に我々が作成した診療ガイドラインには、作成時に国際ガイドラインの診断基準が反映されていないため、変更の必要があった。

令和5年・6年の成果

Acute FPIES 単独の冊子を作成することになり、新生児-乳児については、国際診療ガイドラインに基づいた改訂作業を行っている。また、成人 FPIES についても追加していく。

3-b 疫学

これまでの研究成果

本症は、2017 年から急激に増加しつつある。2015 年の全国調査では、発症率は 0.04% 程度であった。

令和5年・6年の成果

全国を対象とした疫学研究は未施行であり、計画中である。アレルギーセンターでは年間 100 名の新規患者を受け入れている。

3-c 病態の解明

これまでの研究成果

リンパ球刺激試験 (Morita, Nomura, Matsumoto et al. J Allergy Clin Immunol 2017) において、特徴的なサイトカイン産生パターンと、寛解時期が遅いことを報告している。

令和5年・6年の成果

2017年から急増している原因食物は卵黄が圧倒的に多く、卵白は少ない。卵黄は脂質がほとんどであり、卵白はたんぱく質が多い。通常免疫反応はたんぱく質に対して起きるとされている。なぜ脂質がほとんどを占める卵黄で反応が起きるのかは大きな疑問点である。これを解決するために、キューピー株式会社と提携して、卵黄脂質成分と、卵黄蛋白成分の分画を作成していただき、倫理委員会を通して、負荷試験を行っている (佐藤、山本貴、野村)。データが蓄積されてきたが、論文化に十分とは言えないため、引き続き実施する。

また、年間60名程度行っている入院負荷試験の負荷前、負荷後の血清を保存してきた。これについて次年度以降サイトカイン/ケモカインアレイ測定を行い、病態の解明と、血清診断方法の確立を行う。

3-d 救急アクションプランの作成

これまでの研究成果

Acute FPIES は発作時の反復嘔吐、体液の腸管、腸液への移行が起き、循環血液減少性ショックを起こすことから救急医療の対象である。しかし、救急医や、保護者が利用できる救急アクションプランはない。遠藤クラム、佐藤、山本貴、野村らは、救急医植松医師、厚生省政策班のメンバーとともにアクションプランを作成した (AAAAI2022)。初版を保護者、医師に実際に使用してもらい、意見を反映させて、デルファイ法で合意に達した最終形を決定し、論文投稿を行った。

令和5年・6年の成果

論文は受理された (Kram, Sato, Yamamoto-Hanada,,Nomura, WAO journal2023)。アクションプランは全国の患者が使用できるように公開された

<https://www.ncchd.go.jp/press/2023/FPIES.pdf>。
プレスリリースも行った <https://www.ncchd.go.jp/press/2023/0510.html>。

3-e 成人 Acute FPIES の調査

これまでの研究成果

成人の FPIES は認知されておらず、診断基準もなかった。2021年になって、スペインを中心とした欧米から成人 FPIES の初期の診断基準が報告され始めた。渡辺研究員は、草加市立病院の特にエビ、カニに対する反応をもつ成人患者に、アンケート調査を行い、即時型食物アレルギー60名に対して8名の FPIES を見出した。即時型と比して、反応潜時、腹痛の種類、重症度が異なり、明らかに区別できることがわかった。

令和5年・6年の成果

上記結果の論文は受理された (Watanabe,,Nomura, Ann Allergy Asthma Immunol 2023)。続いて、患者数を増やし、症状の特徴を明らかにした第2論文を発表 (Watanabe,,Nomura, Allergol Int 2024)した。それぞれプレスリリースも行った。成人 FPIES の診断スコアを開発した第3論文も公開された (Watanabe,,Nomura, Ann Allergy Asthma Immunol 2024)。

3-f 発症リスク因子の解明

これまでの研究成果

発症リスク因子に関する研究は報告されていない。

令和5年・6年の成果

豊國、佐藤、山本貴、野村らは疾患コホートを実施し、100名のデータが蓄積されている。発症リスク因子を解析してゆく。現在データクリーニング中である。

3-g 情報の一般公開

これまでの研究成果

Acute FPIES については、Minds 準拠ガイドライン、診断治療指針で医師向けに情報を公開するとともに、患者向けに WEB ページで情報発信し、新聞紙上でも発表を行ってきた。卵黄の Acute FPIES が急増したことを受けて、WEB ページで新たにページを作成し、情報公開している

https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal_allergy.html。また、WEB 公開講座を全国の患者保護者に向けて、2021年 (野村)、2022年 (佐藤) 行ったところ、反響を得て、たまひよクラブに記事が公開され <https://st.benesse.ne.jp/ikuji/content/?id=112844>、Yahoo ニュース、新聞各紙でも取り上げられ

た。

令和5年・6年の成果

日本小児アレルギー学会雑誌 2024 に総説を載せて（野村伊知郎：新生児—乳児食物蛋白誘発胃腸症の最新情報）、臨床医に対してわかりやすい説明を行った。

3-h 難病政策への貢献

これまでの研究成果

厚労省指定難病への編入を行った。

令和5年・6年の成果

上記の維持作業を行った。

4. 遺伝子変異による重症アレルギー疾患

4-a 新規遺伝子異常の発見

これまでの研究成果

野村は、アレルギーセンター医師、消化器科、皮膚科、小児外科、循環器科の協力のもと、10名の遺伝子変異と考えられる患者の診療を行っている。いずれも乳児期に生命にかかわる重症の好酸球性胃腸炎を有し、特別な食事療法なしには救命できないことが多い。IRUD-Pに依頼し、遺伝子異常の有無を検査いただいている。

令和5年・6年の成果

本期間中に4名について、世界で初めての遺伝子異常が発見された。①重度の湿疹と好酸球性胃腸炎をもつ男児、STAT6の機能亢進遺伝子異常が発見され（要部長、柳研究員）、内視鏡にて異常なリンパ濾胞形成が判明（新井診療部長、竹内医師）、細胞遺伝学的研究、動物実験（森田室長、松本部長、高田部長、五十嵐研究員他）にてSTAT6の機能異常が解明された。野村は主治医として児の治療と血清サイトカイン測定、消化管粘膜マイクロアレイ解析を行い、全身の各種症状がSTAT6に関して起きていることを明らかにした。結果はJ Allergy Clin Immunol にアクセプトされた。②外科で数回の救命的回復術が行われた男児において、食事療法を行い、重症発作の防止を行った。IRUD-Pにて遺伝子KIF26Aの異常が発見された。本遺伝子の発見者である研究者と連絡を取り、世界初の発見であり、今後機能解析を行う予定である。③重度の皮膚炎、栄養障害の男児において、やはり我々の食事療法によって救命、神経発達症の防止を行なった（野村、佐藤）。児はNetherton syndromeと診断され（吉田診療部長）、IRUD-Pにて（要部長、柳研究員）世界初の形のdeletionが起きていることが証明された。現在論文投稿中である。

【医療・社会への貢献】

好酸球性消化管疾患の治療、全国での適切な治療が行える環境を整備

これまでの研究成果

全国で適切な診療が行えるよう、診断治療指針、診療ガイドラインの一般WEB公開を行ってきた。

令和5年・6年の成果

1. Rainbow クッキング WEB ページ レシピ 80 に増加 厚労省研究班参加施設の患者にのみ公開

プレスリリース

1. 鈴木啓子、野村伊知郎 他、新生児、乳児の消化管アレルギーの全国調査結果～約半数が生後1ヶ月までに発症し、早期の診断治療、栄養管理が重要～ 2023.11.30 <https://www.ncchd.go.jp/press/2023/1130.html>
2. 野村伊知郎、濱口冨香、新生児や早期乳児の腹部膨満は、アシドーシスを伴う FPIES（食物蛋白誘発性胃腸炎）の特徴であることが明らかに 2024年6月 <https://www.ncchd.go.jp/press/2024/0605.html>
3. 森田英明、竹内一朗、新井勝大、要匡、柳久美子、野村伊知郎、遺伝子変異に起因した重症アレルギー疾患患者の特徴を明らかに 新たな疾患概念である“STAT6 機能獲得型変異疾患”の診断に貢献、2024.3.4 <https://www.ncchd.go.jp/press/2024/0304.html>
4. 渡辺翔、野村伊知郎、魚介類による成人食物誘発性胃腸炎の特徴的症状と原因食材を解明、2024.2.29 <https://www.ncchd.go.jp/press/2024/0229.html>
5. 渡辺翔、野村伊知郎、成人の繰り返す重症胃腸炎の原因に食物蛋白誘発性胃腸炎がある ～原因食材を食べて数時間後の繰り返す腹痛や下痢には注意が必要～ <https://www.ncchd.go.jp/press/2023/0621.html> 2023年6月公開

マスコミ発表

1. 日経メディカル 野村伊知郎、乳児の消化管アレルギー、約半数が新生児期に発症、嘔吐と血便を伴う重症例の発症日齢は中央値 7 日、2024.4.16
2. 日経バイオテク ONLINE、野村伊知郎、濱口冨香、新生児や早期乳児の腹部膨満は、アシドーシスを伴う FPIES（食物蛋白誘発性胃腸炎）の特徴であることが明らかに 2024.6.6
3. Care Net：小児の消化管アレルギー患者の半数は新生児期に発症/国立成育医療研究センター、2023.12.20
4. 日経バイオテク ONLINE：国立成育医療研究センター、新生児、乳児の消化管アレルギーの全国調査結果 ～約半数が生後 1 ヶ月までに発症し、早期の診断治療、栄養管理が重要～、2023.11.30
5. メディカルトリビューン：生後 7 日で重症も！乳児消化管アレルギー、2023.12.5
6. 医療ニュース QLifePro：新生児／乳児の消化管アレルギー、約半数は生後 1 か月までに発症ー成育医療センターほか、2023.12.5
7. WEB 記事 zakzak、医療新世紀、どの年齢でも発症する「好酸球性胃腸炎」子供なら低体重・低身長などの影響 薬剤多様化など治療の進歩で「早期に対処すれば十分な成長が期待」2023.3.12.
<https://www.zakzak.co.jp/article/20230312-LCP6DVO7GBIMNJ3BBB3PBXU5VM/>

新聞

1. 読売新聞 医療・健康・介護のニュース・解説 乳幼児が食事をすると嘔吐や血便「消化管アレルギー」かも...国立成育医療研究センターが行動指針
<https://yomidr.yomiuri.co.jp/article/20230619-OYTET50012/> 2023.7.1
2. 毎日新聞：消化管アレルギー、全新生児の発症率は推定 0.2%、初の全国調査、2023.12.2
3. 毎日新聞他、地方紙各紙 どうすれば安全安心 子どもの「好酸球性胃腸炎」早期治療で成長十分に 2023.3.9

・ 若手研究者の育成

本年の研究成果

1 名の論文博士取得希望者、1 名の大学院進学希望者、2 名のポスドクの研究指導を行った。

・ 若手医師の育成

本年の研究成果

アレルギーセンターの週 2 回の病棟カンファレンス、週 2 回の野村外来、常時 5-15 名存在する入院患者についてフェロー先生方と連日数名の患者診断治療について連絡を受け、指導を続けた。特に、好酸球性消化管疾患の診断治療方法、組織学的評価方法、体液管理、栄養管理方法、患者家庭の関係性の改善、行動科学を用いた摂食障害の解除、認知行動療法を用いた、不登校の解除について、入念に指導を行った。

月 1 回のアレルギーセンター/消化器科合同カンファレンスにおいて、入院患者について、同上の指導を行った。

全国の施設とメールや電話、WEB 会議にて診療の相談を行った。全国の施設から患者紹介を受けて、正しく治療を行った。

・ 国際連携と情報発信

1. アメリカ、アンナ・ノヴァク教授（ニューヨーク、マウントサイナイ病院）が代表を務める国際 FPIES Association：野村はメンバーとして Acute FPIES の国際ガイドライン制定に参加中。
2. アメリカ、マーク・ローゼンバーグ教授（Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio）らが代表を務める Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers：野村はメンバーとして参画。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著

1. Watanabe S, Sato A, Uchida H, Kusuda R, Suzuki H, Nagashima S, Yauchi T, Matsumoto K, Ohya Y, Nomura I. Comparison of Adult Food-Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Crustaceans and Immediate-Type Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Jun 15:S1081-1206(23)00411-8.
 2. Kram YE, Sato M, Yamamoto-Hanada K, Toyokuni K, Uematsu S, Kudo T, Yamada Y, Ohtsuka Y, Matsumoto K, Arai K, Fukuie T, Nomura I, Ohya Y. Development of an action plan for acute food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *World Allergy Organ J*. 2023 May 9;16(5):100772.
 3. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Sato M, Miyaji Y, Mezawa H, Nishizato M, Yang L, Kumasaka N, Nomura I, Ohya Y; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Prenatal antibiotic use, caesarean delivery and offspring's food protein-induced enterocolitis syndrome: A National Birth Cohort (JECS). *Clin Exp Allergy*. 2023 Jan 20.
- (3) 和文原著
1. 高橋 達也、清水 泰岳、義岡 孝子、吉年 俊文、藤田 貴子、山本 陽子、宮田 恵理、藤川 皓基、竹内 一朗、石黒 精、野村 伊知郎、新井 勝大、プロトンポンプ阻害薬による長期治療を要した十二指腸潰瘍合併好酸球性胃腸炎の3例、日本小児科学会雑誌 127 巻 6 号 Page 866-873
 2. 濱口 冴香、山本 貴和子、佐藤 未織、大海 なつき、隈元 麻里子、小川 えりか、野村 伊知郎、山本 康仁、生後3ヵ月時に軽症で発症し、食物経口負荷試験にて急激な意識障害とアシドーシスを伴う重症症状を呈した乳児による acute FPIES(Food protein-induced enterocolitis syndrome)の1例 日本小児アレルギー学会誌 37 巻 2 号 Page132-37(2023.06)
 3. 鈴木 大地、齋藤 麻耶子、松本 恭明、梅沢 洸太郎、高田 数馬、豊國 賢治、石川 史、平井 聖子、佐藤 未織、宮地 裕美子、森田 英明、濱口 冴香、樺島 重憲、福家 辰樹、野村 伊知郎、山本 貴和子、大矢 幸弘 重症喘息として加療されていたが、精査による誘発性喉頭閉塞症の診断と治療的呼吸法指導が有効であった1例 アレルギー、72 巻 1 号 Page44-48 (2023.02)
- (4) 和文総説
1. 野村 伊知郎、【How to Follow-up-ハイリスク児フォローアップの必修知識 2023】疾患別・領域別のフォローアップ 退院時にみられる疾患・合併症のフォローアップ アレルギー疾患 新生児・乳児消化管アレルギー、周産期医学(0386-9881)53 巻 4 号 Page625-629 (2023.04)
 2. 渡辺 栄一郎、川島 祐介、柿原 知、設楽 佳彦、齋藤 傑、香川 礼子、紺野 亮、石川 将己、高見 尚平、清水 泰岳、松本 恭明、福家 辰樹、高澤 慎也、西 明、新井 勝大、野村 伊知郎、岡田 賢、高橋 尚人、小原 収、藤代 準 腸内細菌を学ぶ 便プロテオーム解析、小児外科 55 巻 2 号 Page150-157(2023.02)
2. 学会発表
- (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
国際学会招聘講演
1. Ichiro Nomura. Clinical features and natural histories of eosinophilic gastrointestinal disorders in a nation-wide survey in Japan. EAACI (欧州アレルギー学会、シンポジウム). ハンブルグ、ドイツ. (口頭) 2023. 6. 10
- (2) 国際学会一般演題発表
1. Kenji Toyokuni, Kiwako Yamamoto-Hanada, Miori Sato, Shigenori Kabashima, Tatsuki Fukuie, Katsuhiro Arai, Ichiro Nomura, Yukihiro Ohya. Crushed enteric-coated budesonide for children with eosinophilic gastritis and duodenitis: A report of two cases. EAACI (欧州アレルギー学会). ハンブルグ、ドイツ. (ポスター) 2023. 6. 9
 2. Sayaka Hamaguchi, Kiwako Yamamoto-Hanada, Miori Sato, Tatsuki Fukuie, Yasuhito Yamamoto, Ichiro Nomura, Yukihiro Ohya, The features of severe food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) with acidosis. EAACI (欧州アレルギー学会). ハンブルグ、ドイツ. (ポスター) 2023. 6. 9
- (3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演
1. 野村伊知郎, 食物アレルギーの新たな展開 消化管アレルギー (食物蛋白誘発胃腸症) .

- 第 60 回日本小児アレルギー学会シンポジウム 9. 京都市勧業館みやこめっせ、京都市.
(口頭) 2023.11.19
2. 野村伊知郎. 食物蛋白誘発胃腸症の最新知見、第 39 回日本小児臨床アレルギー学会学術大会、教育講演. 福岡国際会議場、福岡. (口頭) 2023.7.15
 3. 野村伊知郎. 好酸球性消化管疾患、何がおきているのか？病態解明と治療法開発の最前線. 成育アレルギー中心拠点病院セミナー/免疫アレルギー Terakoya 勉強会. 研究所 2F セミナールームと Zoom ハイブリッド開催. (口頭) 2023. 7. 27
 4. 野村伊知郎. 好酸球性胃腸炎 食道炎の診断治療の最前線～炎症の本態を知って消炎 整腸を行う～. 荒川区医師会学術講演会. 荒川区医師会館 東京都. (口頭) 2023. 9. 15
 5. 野村伊知郎. 基礎から理解する新生児・乳児消化管アレルギー (食物蛋白誘発胃腸症). 免疫アレルギー Terakoya 勉強会/成育アレルギー中心拠点セミナー⑩. (口頭, WEB 開催) 2023. 1. 19
- (4) 国内学会一般演題
1. 永嶋早織, 山本真由, 松本健治, 野村伊知郎. 好酸球性消化管疾患 (好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎) の全国調査. 6NC (6 National Center) リトリートポスターセッション第 31 回日本医学会総会. 東京国際フォーラムガラス棟 G701. (ポスター) 2023. 4. 22
 2. 森脇太郎, 天笠俊介, 鈴木大地, 大西志麻, 内田佳子, 松本正太郎, 植松悟子, 野村伊知郎. 重度の代謝性アシドーシスを呈した食物蛋白誘発胃腸症の新生児例. 第 50 回集中治療学会. 国立京都国際会館. (口頭) 2023.3.2
 3. 竹内一朗, 柳久美子, 高田修治, 内山 徹, 五十嵐ありさ, 本村健一郎, 林 優佳, 長野直子, 松岡 諒, 杉山弘樹, 義岡孝子, 斎藤博久, 河合利尚, 大矢幸弘, 清水俊明, 松本健治, 野村伊知郎, 要 匡, 森田英明, 新井勝大. リンパ濾胞過形成を伴う好酸球性消化管疾患の発症に関与する新規 STAT6 機能獲得型変異. 第 23 回日本小児 IBD 研究会. 久留米シティプラザ. (口頭) 2023. 3. 5

【令和 6 年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Suzuki H, Morisaki N, Nagashima S, Matsunaga T, Matsushita S, Iino A, Tanaka Y, Nishimori H, Munakata S, Kemmochi M, Murakami Y, Sato M, Toyokuni K, Yamamoto-Hanada K, Morita H, Fukuie T, Yamada Y, Ohtsuka Y, Arai K, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. A nationwide survey of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. *Allergol Int.* 2024 73:264-274.
 2. Watanabe S, Sato A, Shibuya K, Kusuda R, Suzuki H, Nagashima S, Yauchi T, Fukuie T, Yamamoto-Hanada K, Ohya Y, Nomura I. Formulation of adult food-protein-induced enterocolitis syndrome diagnostic scoring system differentiating from immediate-type food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024 Oct 5:S1081-1206(24)01555-2.
 3. Hamaguchi S, Yamamoto-Hanada K, Ogawa E, Uematsu S, Ohnishi S, Ito Y, Toyokuni K, Sato M, Fukuie T, Ohya Y, Nomura I. Characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome with metabolic acidosis: A case-control study. *Allergol Int.* 2024 Oct;73(4):603-606.
 4. Kabashima S, Yamamoto KH, Miyaji Y, Kram YE, Shimada M, Hirai S, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Yasudo H, Fukuie T, Nomura I, DunnGalvin A, Ohya Y. Japanese version of the food allergy quality of life questionnaire 10: An easy-to-use instrument. *World Allergy Organ J.* 2024 Oct 24;17(11):100979.
- (2) 英文総説
 1. STAT6 Gain-of-Function International Consortium (Mehul Sharma, Narissara Suratannon, Daniel Leung, Safa Baris, Ichiro Takeuchi, Simran Samra, Kumiko Yanagi, Jaime S. Rosa Duque, Mehdi Benamar, Kate L. Del Bel, Mana Momenilandi, Vivien Béziat, Jean-Laurent Casanova, P. Martin vanHagen, Katsuhiko Arai, Ichiro Nomura, Tadashi Kaname, Pantipa Chatchatee, Hideaki Morita, Talal A Chatila, Yu Lung Lau, and Stuart E Turvey) Human germline gain-of-function in STAT6: from severe allergic disease to lymphoma and beyond. *Trends Immunol* 2024 Feb;45(2):138-153.

(3) 和文総説・著書

日本語総説（査読あり）

1. 野村伊知郎、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症（消化管アレルギー）の最新情報 日本小児アレルギー学会誌 38 (2), 187-195、2024 年 6 月

(4) 和文原著

1. 荻田 博也、野村伊知郎、宮城 俊雅、木口 智之、犬塚 祐介、豊國 賢治、苛原 誠、石川 史、佐藤 未織、齋藤麻耶子、宮地裕美子、樺島 重憲、山本貴和子、福家 辰樹、竹内 一朗、新井 勝大、大矢 幸弘、プロトンポンプ阻害薬にステロイド局所療法を追加し奏功した 小児好酸球性食道炎の 2 症例、日本小児アレルギー学会雑誌、36 : 224-233, 2022

2. 学会発表

(1) 国際学会一般演題発表

1. Daisuke Harama, Kotaro Umezawa, Seiko Hirai, Kenji Toyokuni, Ichiro Takeuchi, Hirotaka Shimizu, Katsuhiko Arai, Kiwako Yamamoto-Hanada, Tatsuki Fukuie, Yukihiro Ohya, Ichiro Nomura, Efficacy of dupilumab in eczema and eosinophilic gastrointestinal disease with STAT6 gain-of-function mutation: a case report. Out standing abstract, International Pediatric Allergy Symposia. Nagoya.(口頭) 2024.11.2
2. Ichiro Nomura, Rina Kusuda, Sho Watanabe, Saori Nagashima, Hideaki Morita, Katsuhiko Arai, Yukihiro Ohya, Kenji Matsumoto. Transcriptomic analysis of gastric tissue in pediatric eosinophilic gastritis. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology. Washington DC, USA. (ポスター) 2024. 2. 25

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 野村伊知郎. 好酸球性消化管疾患の診断と治療～食物アレルギーとの接点も含めて. シンポジウム 3 消化管アレルギーを極める. 日本小児アレルギー学会. (口頭・WEB 配信) 名古屋. 2024.11.2
2. 野村伊知郎. 食物アレルギーとしての好酸球性消化管疾患 成育アレルギー中心拠点病院オンラインセミナー 免疫アレルギーTerakoya (口頭・WEB 配信) 2024. 11. 29
3. 野村伊知郎. 好酸球性消化管疾患、慢性炎症の原因特定のための食物負荷試験標準化に関する研究. ニッポンハム食の未来財団 2023 年度研究助成事業成果報告会. AP 品川 アネックス.(口頭) 2024. 10. 8
4. 野村伊知郎. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症, 何がおきているのか? 病態解明の最前線. 免疫アレルギーTerakoya 勉強会. 成育医療研究センターセミナールーム 東京都 (口頭・WEB 配信) 2024. 1. 25
5. 野村伊知郎. そよ風分教室「アレルギー疾患」研修会. そよ風分教室 国立成育医療研究センター. 東京都.(口頭) 2024.1.29
6. 野村伊知郎. 消化管アレルギーの最新知見. 第 13 回宮城県食物アレルギーフォーラム. 宮城県. (口頭・WEB 配信) 2024.2.1

(3) 国内学会一般演題

1. 渡辺翔, 矢内常人, 大矢幸弘, 野村伊知郎. 魚介類に対する成人の食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) の疫学的研究. 日本アレルギー学会. 京都国際会議場. (口頭) 2024.10.19
2. 谷口智城, 豊國賢治, 神保智里, 大森茉令, 原間大輔, 萩野 紘平, 松本恭明, 鈴木大地, 梅沢洸太郎, 石川史, 平井聖子, 山本貴和子, 福家辰樹, 大矢幸弘, 野村伊知郎. 好酸球浸潤を伴う難治性再発性十二指腸潰瘍の男児例. 日本小児アレルギー学会. 名古屋. (e-poster) 2024.11.2

国際ガイドライン作成委員会

1. 野村伊知郎、食物蛋白誘発胃腸症、国際ガイドライン委員会 International MAB 会議、2024.8.17、WEB 会議
2. 野村伊知郎、食物蛋白誘発胃腸症、国際ガイドライン委員会 International MAB 会議、2024.1.19、WEB 会議
3. 野村伊知郎、食物蛋白誘発胃腸症、国際ガイドライン委員会 I-FPIES 2024.2.24、Washington DC, USA.

【研究費】

令和5年

公的研究費（研究代表者）

〔文部省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）
研究課題名「好酸球性消化管疾患の原因食物負荷時に上昇する血清サイトカインの特定」（2022年度～2024年度）
1,690千円；間接経費含む（2023年度）

〔厚労省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 難治性疾患等政策研究事業
研究課題名「好酸球性消化管疾患、診療ガイドラインの改訂と、国際的な疾患サブグループ名の整備に関する研究」（2023年度～2025年度）
8,000千円；間接経費含む（2023年度）研究班全体

公的研究費（研究分担者）

〔文部省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「卵黄による急性食物蛋白誘発胃腸炎（acute FPIFS）原因成分の検討」
研究代表者：佐藤 未織（成育医療研究センター）（2022年度～2027年度）
115千円；間接経費含む（2023年度）
2. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「一般医療機関で実施可能な食物蛋白誘発胃腸炎に対する経口負荷試験プロトコール開発」研究代表者：豊國 賢治（成育医療研究センター）（2023年度～2025年度）13千円（2023年度）

私的研究費（研究代表者）

1. 野村伊知郎 公益財団法人ニッポンハム食の未来財団 2023年度 共同研究助成金
研究課題名「好酸球性消化管疾患、慢性炎症の原因特定のための食物負荷試験標準化に関する研究」
6,000千円；総額 研究班全体

令和6年

公的研究費（研究代表者）

〔文部省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）
研究課題名「好酸球性消化管疾患の原因食物負荷時に上昇する血清サイトカインの特定」（2022年度～2024年度）
1,888千円；間接経費含む（2024年度）

〔厚労省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 難治性疾患等政策研究事業
研究課題名「好酸球性消化管疾患、診療ガイドラインの改訂と、国際的な疾患サブグループ名の整備に関する研究」（2023年度～2025年度）
8,000千円；間接経費含む（2024年度）研究班全体

〔成育医療研究開発費〕

1. 野村伊知郎 2024B-26 野村 研究課題名「新生児・乳児消化管アレルギー、エンドタイプ特定のための研究」（2024年度～2026年度）
220千円（2024年度）

公的研究費（研究分担者）

〔文部省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）研究課題名「卵黄による急性食物蛋白誘発胃腸炎（acute FPIFS）原因成分の検討」研究代表者：佐藤 未織（成育医療研究センター）（2022年度～2027年度）110千円；間接経費含む（2024年度）
2. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）研究課題名

「一般医療機関で実施可能な食物蛋白誘発胃腸炎に対する経口負荷試験プロトコール開発」研究代表者：豊國 賢治（成育医療研究センター）（2023 年度～2025 年度）10 千円（2024 年度）