

## 食物アレルギー発症予防と抗原低減化に関する研究

研究分担者 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部  
研究協力者 佐伯 宏樹 北海道大学 大学院水産科学研究院  
森山 達哉 近畿大学 農学部 応用生命化学科  
手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所  
安達 玲子 国立医薬品食品衛生研究所

### 研究要旨

#### (1) 実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究

MLNとPPにおけるCD4<sup>+</sup>T細胞の増殖において、Control群とOVA投与しないBlank群では有意な差は観察されなかった。しかしながらβ-カロテン投与群は対照群と比べて有意に抑制された。脾臓のFACS解析から、control群はBlank群に比べてCD4<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>の割合が有意に増加していた。さらにβ-カロテン投与群はcontrol群と比べて有意に増加していた。

#### (2) 魚卵アレルギータンパク質の構造解析

イクラのアレルギータンパク質、リポビテリンとβ'-cコンポーネント(β'-c)間の交差反応性を調査した。動物抗体とイクラアレルギー患者血清中の特異IgEを用いた競争ELISA、および精製Lvに混在するβ'-cの微量定量の結果から、両アレルギー間には交差反応性は存在しないと判断した。

#### (3) 果実、種子等の抗原解析について

モモではアナフィラキシー患者では明瞭なIgE結合バンドは検出されなかった。これまで大豆食品によるOASとしては、豆乳の場合と同様にGlym4(Betv1ホモログ)が関与していることが判明した。

### A. 研究目的

本研究では、卵白アルブミン特異的TCR TgマウスであるD011.10マウスを用いてβ-カロテン摂取による食物アレルギー発症抑制への影響について検討した。また魚卵、果実等に含まれる主要な食物アレルギーについて解析した。

### B. 研究方法

#### [実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究]

OVA(0.5 mg/mL)を水溶液に調製し、D011.10マウスに3~5日間自由投与し、脾臓細胞、腸間膜リンパ節(MLN)、パイエル板(PP)のCD4<sup>+</sup>T細胞調製し、抗原提示による増殖試験を解析した。β-カロテンは標準粉末飼料に混合(2 mg/100 g)し、OVA投与を開始する2週間前より自由摂取させた。また、Flow Cytometer(FACS)を用いて脾臓の表面抗原(CD4、CD44、CD62L)を測定した。

#### [魚卵アレルギータンパク質の構造解析]

生鮮シロザケ卵より塩抽出、希釈沈殿、硫酸分画およびゲルろ過クロマトグラフィーによってLvを精製した(粗Lv)、さらにアフィニティークロマトグラフィーによってβ'-cを除去し、供試

標品とした(標Lv)。また電気泳動分画装置によって粗LvからLv重鎖(LvH)およびLv軽鎖(LvL)を分離した。これらをウサギ抗β'-c抗体(a-β)、抗リポビテリン抗体(a-Lv)、およびイクラアレルギー患者血清(PS)を用いた阻害ELISAに供した。なお対照抗原には精製したβ'-cを用いた。

#### [果実、種実等の抗原解析について]

モモ、大豆(豆乳)、ヒマワリの種、大豆加工食品などから抽出液を作製し、アレルギーを発症した患者の血清やウサギ等で作製した特異抗体を用いて、イムノブロットング法やELISA法によって原因抗原の探索や検出、変動解析などを行った。

### C. 研究結果

#### [実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究]

MLNとPPにおけるCD4<sup>+</sup>T細胞の増殖において、control群とOVA投与しないBlank群では有意な差は観察されなかった。しかしながらβ-カロテン投与群はcontrol群と比べて有意に抑制された。また、OVA飲水投与3日の脾臓のFACS解析から、control群はBlank群に比べて

CD4<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>の割合が有意に増加していた。さらにβ-カロテン投与群は control 群と比べて有意に増加していた。

[魚卵アレルゲンタンパク質の構造解析]

粗 Lv を用いた検証：

a-βを用いた競争 ELISA では、β' -c は粗 Lv と a-Lv 間の反応を阻害しなかった。一方、粗 Lv は、a-βとβ' -c の反応を阻害したが、この原因は粗 Lv に混入したβ' -c であった。

LvH と LvL を用いた検証：

a-βおよび PS を用いた競争 ELISA では LvH と β' -c 間の交差性は見出されなかった。さらに β' -c は LvL と a-Lv 間の反応を阻害しなかった。

標 Lv を用いた検証：

標 Lv はβ' -c と a-β間の反応を阻害せず、またβ' -c も標 Lv と a-Lv 間の反応を阻害しなかった。一方、100μg/mL という高濃度の標 Lv のみが、β' -c と PS 間の反応を阻害した。しかしこの阻害反応は、標 Lv に混入した極微量 (7.2X10<sup>-6</sup> g/g) のβ' -c による阻害効果と同程度であった。[果実、種実等の抗原解析について]

モモではこれまで報告したようにアナフィラキシー患者では明瞭な IgE 結合バンドはほとんど見られなかった。そこで、IgG 結合性のアレルゲンの可能性を調査するために、IgG 結合分子の検出手法の構築を行った。この系を用いて IgG の関与について検討を進めている。近年流行の柔らかいタイプの豆腐においても発症しうることが判明し、その原因抗原の解析結果から、豆乳の場合と同様に Glym4 (Betv1 ホモログ) が関与していることが判明した。もう一つの大豆の OAS の原因抗原である Glym3 (プロフィリン) の発現に成功し、抗体も得られた。2つの抗体を混ぜることによって各種大豆食品中の Glym3、Glym4 を同時検出することが可能となった。各種大豆加工食品における Glym3、Glym4 の存在レベルや存在様式には多様性があることが判明した。

#### D. 考察

実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究では、β-カロテン摂取を強化することによる MLN と PP における CD4<sup>+</sup>T 細胞の増殖抑制が観察された。強化カロテン摂取は経口抗原感作による腸管免疫系の制御に影響していることが示唆された。魚卵抗原解析では、粗 Lv および標 Lv と a-Lv 間の反応は、β' -c によって阻害され

ないことが確認できた。一方、β' -c と PS 間の反応が標 Lv によって阻害された現象は、標 Lv に混入した極微量のβ' -c によることが明らかとなった。これらの事実は、Lv とβ' -c 間には交叉反応性は存在しないことを示している。また本研究によって、Lv のサブユニットを精製できる分離型電気泳動が、Lv の構造解析に有効な手法であることが確認できた。果実、種実等の抗原解析については、モモによるアナフィラキシーの症例が増加傾向を示しているが、既知の抗原以外の新規抗原または新規発症機序が関与している可能性が示唆され、一つの可能性として IgG 結合性抗原の関与について検討している。実際にいくつかの IgG 結合タンパク質が検出され、現在慎重に検討を進めている。大豆の OAS の原因抗原である Glym3 (プロフィリン) の発現に成功したことから検出・定量系の構築が可能となり、リスク低減化の評価ツールとして使用可能である。また、種間相同性の高い領域を用いた Glym3 の長鎖ペプチド抗体を作製したところ、多くの野菜や果物のプロフィリンと反応する汎植物プロフィリン抗体として使用できることが判明した。

#### E. 結論

β-カロテン強化食が腸管免疫系における制御性 T 細胞の分化誘導に影響をすることが示唆された。魚卵抗原解析では、Lv とβ' -c 間には交叉反応性は存在せず、Lv はβ' -c とは異なる抗原性を持つアレルゲンである。果実、種実等の抗原解析については、近年のモモのアナフィラキシーの原因抗原や発症機序に関しては未だ不明であり、今後は IgG 結合抗原についても検討する。ヒマワリの種の抗原は LTP であった。大豆 (豆乳) OAS アレルギ-の 2 大原因抗原 Glym3、Glym4 の同時検出系を使用してリスク低減化の検討が可能となった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ohgiya Y., Arakawa, F., Akiyama, H., Yoshioka, Y., Hayashi, Y., Sakai, S., Ito, S., Yamakawa, Y., Ohgiya, S., Ikezawa, Z

- and Teshima R., Molecular cloning, expression and characterization of a major 38 kDa cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009;123: 1157-1162.
- 2) 穂山浩, 安達玲子, 手島玲子, 食物アレルギーについて, 都薬雑誌, 2009;31:18-22.
  - 3) Shimizu Y, Nakamura A, Kishimura H, Hara A, Watanabe K, Saeki H. Major allergen and its IgE cross-reactivity among salmonid fish roe allergy. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 57: 2314-2319.
  - 4) Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R, Morishita N, Matsumoto T, Urisu A, Enzyme-linked Immunosorbent assay kit for the determination of soybean protein in processed foods: interlaboratory evaluation, *J. AOAC int.* 2010;93: 243-248.
  - 5) Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Teshima R. Japanese regulations and buckwheat detection, [*Molecular Biological and Immunological Techniques and Applications for Food Chemists*] edited by Bert Popping, John Wiley & Sons, Inc. (2010)
  - 6) 佐伯宏樹. 魚卵の抗原解析, アレルギーの臨床, 28, 625-630, 2008.
  - 7) 佐伯宏樹. 魚卵, 食物アレルギーの原因物質, 「食物アレルギーA to Z」(中村丁次ら編), 第一出版 pp.17-20, 印刷中 2010, 6月刊行予定
  - 8) 清水裕, 佐伯宏樹. 魚卵アレルギーの本体と性状. 「魚介類アレルギーの科学」(塩見一雄編), 恒星社厚生閣, pp.47-59, 印刷中 2010, 3月出版
  - 9) 前田修子, 猪又直子, 守田亜希子, 桐野実緒, 森山達哉, 池澤善郎, 「モモのImmunoCAPが陰性であった, モモによるアナフィラキシーの2例: rPru p 1, 3, 4を含めた抗原解析」アレルギー 58(2), 140-147, (2009)
  - 10) 福本毅, 足立厚子, 上野充彦, 西谷奈生, 藤原規広, 佐々木祥人, 薄木晶子, 日下部圭吾, 田中昭, 森山達哉「モモアレルギー原因抗原の検討: モモによるアナフィラキシーショック例とモモを含む多種の果物に対する口腔アレルギー症候群例との比較」 *Journal of environmental dermatology and cutaneous allergology* 3(1), 23-31, (2009)
  - 11) 森山達哉, 小川正「食物アレルギーの多様性とそのリスク低減化戦略」食品工業, 印刷中(2010)
2. 学会発表
- 1) 森山達哉「食物アレルギーの謎に挑む～抗原解析から低アレルギー食品の開発まで～」東海皮膚アレルギー研究会(名古屋)特別講演 2009年2月
  - 2) 原田晋, 森山達哉, 田中昭, 「おぼろ豆腐や湯葉摂取時のみ症状を認めた豆腐アレルギーの1例: 豆腐と豆乳の抗原性に関する考察と共に」(MS3 アレルギー性疾患に関する症例報告等(救急医療も含む), ミニシンポジウム3, 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会) 2009年5月
  - 3) 森山達哉「最近の食物アレルギー事情～花粉症などとの交差反応性に伴う食物アレルギーとアレルギーを中心に～」(社)大阪生活衛生協会 公開講座 2009年10月
  - 4) 末森祐輔, 中村麻里子, 矢野えりか, 森山達哉, 河村幸雄「大豆中の花粉症関連アレルギー(Glym3, Glym4)のクローニングと特性解析」 2009年度(第48回)日本栄養・食糧学会近畿支部大会(京都) 2009年11月
  - 5) 森山達哉 「OASを中心とした食物アレルギーについて～原因抗原の探索からリスク低減化戦略まで～」 第12回岐阜臨床皮膚科懇話会(岐阜) 2010年1月
  - 6) 森山達哉 「OASを中心とした食物アレルギーについて～原因抗原の探索からリスク低減化戦略まで～」 第9回愛知免疫アレルギーを語る会(名古屋) 2010年2月
  - 7) 末森祐輔, 中村麻里子, 矢野えりか, 森山達哉, 河村幸雄「大豆中の花粉症関連食物アレルギーGlym3, Glym4のクローニングと特性解析」日本農芸化学会 2010年大会(東京) 2010年3月(予定)
  - 8) 藤田真伍, 清水裕, 渡辺一彦, 原彰彦, 岸村栄毅, 佐伯宏樹. プロテアーゼ消化がシロザケ卵黄タンパク質のアレルギー性に及ぼす影響. 日本水産学会平成21年度日本水産学会春期大会講演要旨集, No. 871, 2009.
  - 9) 清水裕, 清木興介, 織田浩司, 原彰彦, 岸村栄毅, 佐伯宏樹. 異種動物由来抗体を併用した食品含有イクラの選択的検知系. 日本水産

学会平成 21 年度日本水産学会春期大会講演  
要旨集, No. 808, 2009.

- 10) 有田未来, 清水裕, 原彰彦, 岸村栄毅, 佐伯宏樹. 加熱処理が魚卵卵黄タンパク質のアレルゲン性におよぼす影響. 日本食品科学工学会第 56 回大会講演集 p. 122, 2009.
- 11) 清水裕, 岸村栄毅, 渡辺一彦, 原彰彦, 佐伯宏樹. イクラアレルゲンタンパク質の一次構造と IgE 結合部位の同定. 日本水産学会平成 22 年度日本水産学会春期大会, No. 875, 2010.
- 12) 有田未来, 清水 裕, 加賀谷 恵, 原 彰彦, 岸村栄毅, 佐伯宏樹. 加熱処理におけるイクラとタラコのアレルゲンタンパク質の挙動. 日本水産学会北海道支部大会講演要旨集, p25, 2009.
- 13) 佐伯宏樹. 「水産食品とアレルギー」食物アレルギーフォーラム in 札幌, 主催: 日本栄養・食糧学会北海道支部, 平成 21 年 10 月 18 日, 2009.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

アミノ酸配列情報の登録: DDBJ: AB453156 (コチニール色素の主要アレルゲン) DDBJ: AB474573  
および AB474574 (いずれもシロザケ $\beta'$ -c の配列)

## 食物アレルギーの免疫療法の開発とその臨床応用

研究分担者 大嶋 勇成 福井大学医学部附属病院小児科 講師  
研究協力者 眞弓 光文 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 教授

### 研究要旨

経口トレランスの誘導により食物アレルギーのアウトグローを計る方法を検討するため、OVAの経口投与で即時型アレルギー性下痢症状を呈する食物アレルギー動物モデルを用い、抗原感作が既に成立状態から免疫寛容を誘導する方法を検討した。オボアルブミン (OVA) で感作が成立した後、オリゴマンノースを結合させたリポソームに OVA を封入 (OVA-OML) し、口腔粘膜投与を行うと、OVA 経口チャレンジにより惹起される IgE 依存性の即時型下痢症状と血清 OVA 特異的 IgE 値の上昇は抑制された。OVA-OML 投与群では非投与群に比べ、腸管膜リンパ節単核細胞の OVA 特異的 IL-10 産生能の増強が観察され、CD8 陽性 CD28 陰性 T 細胞の比率が増加していた。食物抗原をオリゴマンノースを結合させたリポソームに封入し、経口粘膜投与する方法は、食物アレルギーの新規治療法となる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

乳幼児期の食物アレルギー患者の多くは成長とともに原因食物を摂取しても症状が出なくなることが知られている。このアウトグローの機序として消化能力の発達に加え、経口トレランスの成立が関与していると考えられている。食物アレルギーの治療としては原因食物の除去が基本となるが、誤食の危険性や、食事制限による患児や家族への負担が問題となる。そこで、食事制限に代わる治療手段として経口免疫寛容を積極的に誘導することで食物アレルギーのアウトグローを導く方法が期待される。

これまでの研究で、抗原感作が成立して抗原特異的 IgE と抗原特異的 Th2 細胞がする状態でも、アレルギー性下痢症状を抑制する機能を持つ CD8 陽性 T 細胞が、抗原感作を行ったマウスの脾臓中に存在することが明らかとなった。そこで、即時型アレルギー症状発症を抑制する CD8 陽性 T 細胞を *in vivo* で誘導する免疫療法を開発することで、食物アレルギーの新規治療法への応用の可能性を検討した。

### B. 研究方法

IgE 依存性の即時型下痢症状を呈する食物アレルギーモデルとして Brandt ら (JCI 112:1666) が報告した方法に準じ、Balb/c マウスに OVA をアラムと共に腹腔免疫した後、OVA を隔日経口投与して即時型アレルギー性下痢症状を誘発させる食物アレルギーモデルを用いた。

食物抗原の様な外因性抗原が、抗原提示細胞により貪食され MHC class II と抗原ペプチド複合

体として抗原提示される場合、通常は、CD4 陽性 T 細胞の免疫応答が誘導され、CD8 陽性 T 細胞の免疫応答はほとんど誘導されない。そのため、外因性抗原に対して CD8 陽性 T 細胞の免疫応答を誘導するためには、クロスプレゼンテーション機能を利用する必要がある。マンノースレセプターを介して抗原が取り込まれる場合、クロスプレゼンテーションに繋がる抗原処理過程に入りやすくなることから、オリゴマンノースを結合したリポソーム (OML) に抗原となる OVA を封入し、投与する方法を検討した。

抗原感作が成立したマウスに OVA-OML を 5 日間連続で口腔粘膜に投与し、最終投与 3 日目から OVA 経口チャレンジにより誘導される即時型下痢症状が抑制されるか否かを検討した。OVA-OML 投与による抗原特異的 Ig 値の変化や、腸管膜リンパ節単核細胞のサイトカイン産生能、腸管膜リンパ節などにおけるリンパ球表面マーカー発現を解析した。

実験動物の取り扱い、実験方法に関しては、福井大学医学部動物実験委員会での承認を受けた上で実施した。

### C. 研究結果

1) OVA-OML 投与のアレルギー性下痢症状に対する効果

OVA-OML 投与のみでは明らかな症状は惹起されなかった。OVA-OML 非投与群においては、OVA の経口チャレンジ 2 回目から即時型下痢症状を呈するようになるが、OVA-OML 投与群では、即時

型下痢症状の発現が抑制された。一部のマウスでは4回目の投与以降に下痢症状を認めたが、誘発される症状は無処理群に比べ軽い傾向を認めた。

OMLに封入した量に相当する量をOVA溶液としてOVA-OMLの代わりに口腔粘膜投与しても、その後のOVA経口チャレンジにより誘発される下痢症状に対する抑制効果は認められなかった。

2) OVA-OML投与がOVA特異的抗体価に及ぼす影響

OVA経口チャレンジ前のOVA特異的IgE、IgG1、IgG2a抗体価は、OVA-OML投与群と非投与群との間に有意な差を認めなかった。一方、OVA経口チャレンジに伴い、血清中OVA特異的IgE、IgG1、IgG2a抗体価はいずれも上昇したが、OVA-OML投与群では非投与群に比べてOVA特異的IgEの上昇が抑制されるのに対し、OVA特異的IgG1の上昇は亢進していた。OVA特異的IgG2a抗体価の変化には、OVA-OML投与の有無による有意な差は認められなかった。

OVA-OML投与によっても下痢症状を呈するマウスが一部認められたが、OVA-OML投与によっても症状を呈したマウスはOVA-OML投与によって症状が抑制されたマウスよりOVA経口チャレンジ後のOVA特異的IgEが高値で、IgG1が低値を示す傾向を認めた。

3) OVA-OML投与が腸管膜リンパ節単核球のサイトカイン産生能に及ぼす影響

OVA経口チャレンジ後に腸管膜リンパ節単核細胞を分離し、*in vitro*でOVA刺激を行うことでOVA特異的サイトカイン産生能を比較したところ、OVA-OML投与群では非投与群に比べ、OVA特異的IL-4産生は減弱し、IL-10産生は逆に増加していた。OVA特異的IFN- $\gamma$ 産生能は両群で差を認めなかった。

4) OVA-OML投与が腸管膜リンパ節T細胞サブセットに及ぼす影響

OVA経口チャレンジ後に腸管膜リンパ節単核細胞を分離し、T細胞のサブセット比率をフローサイトメーターにより測定したところ、OVA-OML投与群では非投与群に比べCD8陽性T細胞の比率が増加し、中でもCD28陰性CD8陽性T細胞の比率の増加が確認された。調節性CD8陽性T細胞のマーカースとして報告されているCD122、LAG2、FasL、あるいはパーフォリンの発現に関しては、OVA-OML投与の有無による有意な差は認めなかった。また、CD4陽性CD25陽性T細胞の比率に

も有意な差を認めなかった。

#### D. 考察

オリゴマンノース結合リポゾームに食物抗原を封入し口腔内に投与する方法は、即時型アレルギー下痢症状の発症抑制する新たな免疫療法となる可能性が示唆された。また、その作用機序にはOVA特異的IgE産生亢進反応の減弱とIgG1産生の増強、腸管膜単核細胞のサイトカイン産生パターンの変化が関与することが考えられた。OVA-OML投与による抗原特異的抗体価の変化が不十分となった場合には、症状抑制効果も減弱していることから、抗原特異的抗体価の変化がOMLを用いての免疫療法の治療効果を予測する上で有用と考えられた。

OVA-OMLがマンノースレセプターを介して取り込まれ、クロスプレゼンテーションによりOVA特異的CD8陽性T細胞を実際に誘導したか否かは現時点では不明であるが、腸管膜リンパ節のCD8陽性T細胞サブセット比率に変化を認めたことからOVA-OML投与がCD8陽性T細胞の応答に何らかの影響を与えた可能性が考えられた。

調節性CD8陽性T細胞のマーカースとしては、CD28、CD122、LAG2、FasL、パーフォリンなどが報告されているが、食物アレルギー症状を抑制する調節性CD8陽性T細胞の特異的マーカースは依然不明のままである。CD28陰性CD8陽性T細胞は、他の実験系において調節機能を持つことが報告されているが、OVA-OML処理によりCD28陰性CD8陽性T細胞の比率が増加したことから、CD28が食物アレルギーにおいても調節性CD8陽性T細胞のマーカースの一つとなる可能性が考えられ、CD28陰性CD8陽性T細胞の機能解析を行っていくことが重要と考えられた。

#### E. 結論

抗原封入マンノース結合リポゾームの口腔粘膜投与は、即時型食物アレルギーに対する新たな免疫療法となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報  
特になし

#### G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Yamada A, Ohshima Y, Yasutomi M, Ogura K, Tokuriki S, Naiki H, Mayumi M. Antigen-primed splenic CD8+ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea. J Allergy Clin Immunol 123:888-94 (2009)
- 2) 大嶋勇成 小児アレルギー 喘息、湿疹、ポリシーが必要だ. 内科 103:577-582(2009)
- 3) 大嶋勇成 衛生仮説 2009 小児科診療 72:1219-1224 (2009)
- 4) 安富素子、大嶋勇成、眞弓光文 内分泌攪乱物質とアレルギー臨床免疫・アレルギー科 53:69-73 (2010)
- 5) 大嶋勇成 食物アレルギーと腸管免疫 小児科診療 (in press)
- 6) 大嶋勇成 食物アレルギーの治癒機転 アレルギー・免疫 (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 大嶋勇成 シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考 調節性 T 細胞と即時型反応 第 46 回日本小児アレルギー学会 2009. 12. 5, 6 福岡
- 2) 大嶋勇成、眞弓光文、安富素子、住本真一、福井徹哉、清益功浩、桶垣泰伸、南部光彦、谷口義弘 ミニシンポジウム 小児気管支喘息の病態と治療 JPGL の乳児喘息の診断基準の妥当性と問題点の検証 (第 2 報) 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 4-6 岐阜
- 3) 大嶋勇成、安富素子、白崎仁幸子、小倉一将、眞弓光文 ミニシンポジウム 気道上皮細胞/線維芽細胞/血管内皮細胞とアレルギー病態 1 IL-17/IL-17F が線維細胞機能におよぼす影響第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009. 10. 29-31 秋田
- 4) 中村利美、足立雄一、村上功啓、大嶋勇成、谷内江昭宏、眞弓光文 PASS (Pediatric Asthma Support System) の導入によるガイドラインに沿った小児の喘息治療の推進 第 46 回日本小児アレルギー学会 2009. 12. 5, 6 福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

