

201023038A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療
総合研究事業

食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と
治癒メカニズムの解明に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩田 力

平成23（2011）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究 岩田 力	3
II. 分担研究報告	
1. 急速経口免疫療法 多施設共同ランダム化比較試験のプロトコール作成と登録症例について 五十嵐 隆	11
2. 食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究 竹森 利忠	15
3. 経口免疫療法における安全性の評価および治癒過程におけるエピジェネティクスの役割に 関する研究 荒川 浩一	17
4. 経口免疫療法における唾液中食物アレルギー特異免疫グロブリン測定の意義に関する研究 下条 直樹	21
5. 経口免疫療法における好塩基球活性化反応の定量に関する研究 藤澤 隆夫	25
6. 食物（鶏卵）アレルギーにおける耐性獲得の指標に関する臨床検討 吉原 重美	29
7. Component Resolved Diagnostics(CRD)によるピーナッツアレルギー患児の検討 北林 耐	37
III. 食物アレルギーにおける急速経口免疫療法多施設共同ランダム化比較試験 研究実施計画書	41
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	79

I. 総括研究報告書

食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究

研究代表者 岩田 力 東京家政大学 家政学部児童学科 教授

研究要旨

適切な根本療法が確立されていない食物アレルギーでは、長期にわたる厳格な食物除去によって患者とその家族は生活の質の著しい低下を余儀なくされている。本研究では我が国において初となる同一プロトコルによる多施設共同ランダム化比較試験により、新規根本的治療法としての経口免疫療法の確立を目指した。同時に本療法中の患者検体を一括保存し、多種類の因子を測定しその結果を患者背景との相関を見ることにより、食物アレルギーの発症・治癒・予後に関わる因子や経口免疫寛容機構の解明を企図した。鶏卵、牛乳、ピーナッツアレルギーを対象とした3年計画の初年度として今年度は鶏卵アレルギーに対する治療を行った。統計学的計算による目標症例数は治療群20例、対照群20例の計40例である。

各臨床施設における倫理委員会の承認を得た後、delayed control trialによるランダム化比較試験を実施した。対照群は、割り付け後3カ月間の除去食を継続した後に免疫療法に入るが、両群をあわせた45例中40例（88.9%）が維持期に到達できた。負荷試験における症状誘発閾値は乾燥粉末卵白10～300mgから全例1,000mgと明らかな上昇を認めた。さらに治療前後の比較で、特異IgGおよび特異IgG4抗体、そして特異IgA抗体の上昇を認めた。また、好塩基球の活性化状態の低下も明らかであった。

一方、脱落症例は5例であったが、内訳はアナフィラキシーショック1例、アレルギー性胃腸炎2例、増量困難による脱落2例であった。本年度末に経験したアナフィラキシーショックの発生を受け、直ちに外部モニタリング委員会へ報告し審査を依頼した。同時に再発防止のために免疫療法期における増量法についてのプロトコル一部改訂を行った。

各研究分担者による個別研究は、保存検体を用いたmicroarrayによる網羅的解析、エピゲノム解析など基本条件の設定と実施を検体採取終了後に行う予定のものもあるが、上記の特異抗体の変化と好塩基球活性化状態の変化は、免疫療法の効果とその機序の解明に有用な手がかりを与えるものであった。また免疫療法中に生じたアレルギー性胃腸炎は、その程度から脱落を余儀なくさせられたが、他の即時型反応とは成因が異なる可能性もあり、より早期に発見し予防することが重要である。その手がかりとしての超音波エコー法による画像診断の有用性も示された。

本年度研究による鶏卵アレルギーに対する急速経口免疫療法の有効性が証明された。本邦初である多施設共同ランダム化比較試験を実施することにより得られた経験、組織運営法は次年度予定の牛乳アレルギーに対する経口免疫療法確立を目指した研究の礎石となった。

研究分担者：

竹森 利忠（理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター グループディレクター）

荒川 浩一（群馬大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

下条 直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授）

藤澤 隆夫（国立病院機構三重病院臨床研究部 部長）

吉原 重美（獨協医科大学医学部小児科 准教授）

北林 耐（山王病院小児科、国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授）

五十嵐 隆（東京大学医学部小児科 教授）

研究協力者：

伊藤 直香（東京大学大学院医学系研究科 大学院生、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研修生）

足立 雄一（富山大学医学部小児科 講師）

亀田 誠（大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科 部長）

伊藤 浩明（あいち小児保健医療総合センターアレルギー科 部長）

斎藤 博久（成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 部長）

木戸 博（徳島大学疾患酵素学研究センター 教授）

統計解析・割り付け担当・データセンター：

NPO法人日本臨床研究支援ユニット（理事長 東京大学大学院医学系研究科 大橋 靖雄）

外部モニタリング委員会：

向山 徳子（東邦大学医学部小児科）

早川 浩（早川医院）

森田 智視（横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学）

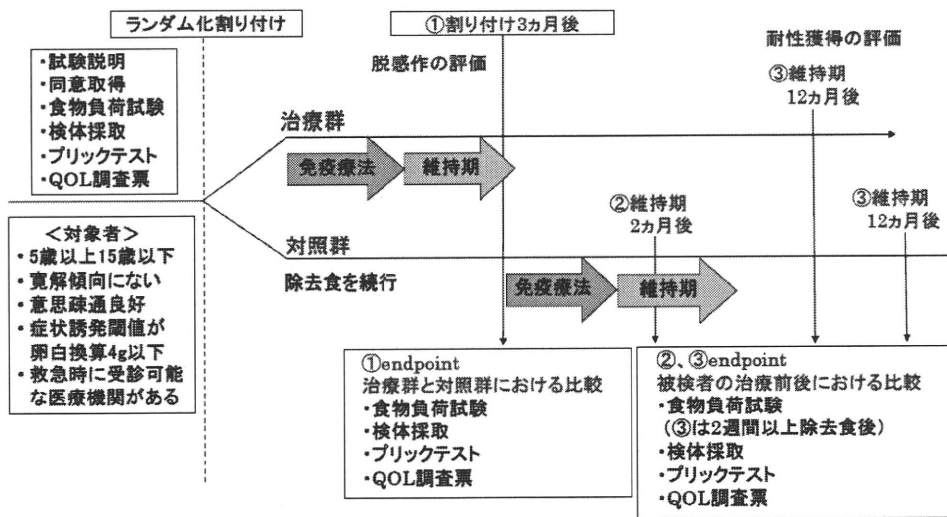
A. 研究の目的

食物アレルギーは小児の約5%に見られ、頻度の高い疾患である。幼児期から小児期へ移行する際に自然寛解を得る場合もあるが、根本的治療法は確立されていない。抗原となる食物を連日除去することを強いられる患者と家族は、毎日の生活において多大な負担を抱えている。一方、新規治療法として経口免疫療法が試みられているが、各報告によってその実施方法が異なり、重篤な全身性副作用が見られるなど、普遍的に応用可能な治療法の確立は喫緊の課題である。さらに治療法の確立にともない、その治癒機構の解明も不可欠である。本研究ではこれまで国内外を通じてなし得ていない全国10施設以上の小児アレルギー基幹病院が共同で対照群ももうけたランダム化比較試験を行うことにより、免疫療法を安全性と有効性を兼ね備えた食物アレルギーに一般的に適用できる新規根本療法として確立すること、及びその機序を解明することを目的とした。

B. 研究方法

既の実績をあげた伊藤らによる独自プロトコールをもとに図に示すシエマを基本とした臨床研究計画を研究参加者による討議をへて作成した。（岩田、藤澤、下条、伊藤（直））

食物アレルギーの経口免疫療法としては、わが国初のランダム化比較試験（RCT）である。登録後、対象者を治療群と対照群にランダム割り付けをして、対照群はそれまでの除去食を継続、治療群は急速免疫療法（入院）とそれに引き続く維持療法（外来）を行った。しかし、治療を強く希望する患者への倫理的配慮より、対照群も3ヶ月後の再度の負荷試験後からは治療を開始するDelayed controlの形式とした。したがって、プライマリーエンドポイントは割り付け3ヶ月後における負荷試験誘発閾値の治療群と対照群間での比較とした。セカンダリーエンドポイントは、割り付け3ヶ月後の皮膚反応（プリックテスト）、アレルギー特異的IgE、IgG、IgG4、IgA抗体、QOLなどの2群間比較、さらに、delayed control例を含む全例における上述の項目に関する治療開始前後での比較である。



図：臨床計画の基本シエマ

各ポイントで得られる臨床検体は、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（検体保存、microarray解析）及び国立病院機構三重病院（好塩基球CD203c発現解析）へ送付される体制を確立した。（一部の検体は研究協力者である徳島大学木戸教授

のもとへ送付され、唾液中特異抗体の測定を行った。）一括保存された血漿を用いて、特異IgE、IgG、IgG4、IgA抗体を定法（ImmunoCAP法）によって測定した。また好塩基球活性化マーカーであるCD203cの発現はフローサイトメトリー法にて測定した。

(倫理面と安全性への配慮)

作成されたプロトコールにより、各臨床施設における倫理委員会へ審査を申請し、またそれぞれの参加研究者の利益相反についても各施設利益相反委員会へ審査を申請した。

臨床試験実施中に生ずる可能性のある有害事象については、逐一外部のデータセンターから報告をあげ、必要に応じて外部モニタリング委員会での審議を依頼する体制を確立しそれを用いた。重大であると思われる有害事象についてはさらに直接本部(岩田、藤澤、下条、伊藤(直))へ連絡する体制を確立しそれを用いた。

C. 研究結果

統一したプロトコール(資料参照 SOTI計画書第20版)を用いて、鶏卵アレルギー患者に対する経口免疫療法を多施設共同ランダム化比較試験にて実施した。統計学的に導きだされた目標症例数(治療群20例、対照群20例)を越える45症例が登録割り付けされた。治療群23例、対照群22例である。また男児は32例、女児は13例で年齢は5～13歳であった。治療群23例中、3例は副反応のために治療中止となった。プライマリエンドポイントである割り付け3ヶ月後の負荷試験誘発閾値は、対照群は治療前が乾燥粉末卵白10～300mgのレベルにとどまり変化がなかったの対して、到達できた治療群20例については全て1,000mg以上と有意な上昇を認めた。3ヶ月後から対照群も治療を開始したが、維持期((乾燥粉末卵白1,000mgに加えて半加熱鶏卵を食べることができる)に到達できたのは全体で40例(88.9%)となった。これまでの海外からの経口免疫療法の治療と成功率(30～70%)と比べて、きわめて高い効果と考えられた。

治療中止は5例となったが、内訳はアナフィラキシーショック1例、アレルギー性胃腸炎2例、誘発症状連続による増量困難2例であった。

とくに、急速経口免疫療法に際して発生したアナフィラキシーショックの例については、直ちに外部モニタリング委員会に報告し、審査を依頼した。本有害事象発現時は、既に年度末に至っており、事実上新規に登録される症例はなかったが、審議結果がでるまでは新規登録を中止し、かつ、再発防止のために免疫療法期における増量法についてのプロトコール一部改定についても審議を依頼、承認された。

臨床試験の進捗状況は外部のデータセンターにて監視され、モニタリングレポートが作成された。

臨床検体からこれまでに得られた結果は以下の如くである。卵白に対する特異IgG抗体及び特異IgG4抗体は、治療群において有意に上昇した。オボムコイドに対する特異IgG抗体及び特異IgG4抗体は治療群において明らかに上昇した。卵白に対する特異IgA抗体

も明らかに上昇したが、症例によっては変化の見られないものもあった。卵白に対する特異IgE抗体は対照群、治療群ともに減少したが、治療群においてより減少度が強い傾向であった。卵白抗原刺激による好塩基球CD203c発現は、治療群において有意に低下した。

各研究分担者による個別研究の結果を以下に概括する。

1. 臨床検体の一括保管

理化学研究所に各ポイントで得られる臨床検体を集約し、一括保管するシステムを構築した。検体からの血漿、有核細胞分離とその保存を行った。免疫療法開始前登録時48検体、7日目41検体、終了時38検体、治療維持期2カ月34検体である。これらの保存有核細胞を用いたMicroarray解析を行う予定である。(竹森)

2. 副反応としての消化管症状の客観的評価

急速経口免疫療法を実施する上で、軽微な副反応はしばしば体験される。消化器症状としての腹痛は自覚症状であり、その重症度を客観的に評価する方法は無い。共通プロトコールによる本研究を行うなかで、強い腹痛、嘔吐などの消化器症状のために脱落せざるを得なかった症例がある。鶏卵摂取前、摂取後0分、20分、60分、8時間後に胃、小腸、直腸の全層を超音波検査にて測定したところ、摂取の時間に応じた粘膜層の肥厚が胃前庭部前壁、直腸で明らかに認められ、8時間後には前値に戻る変化を得た。消化管症状の重症度を把握するために有用と考えられた。(荒川、伊藤(浩))

3. 唾液中の食物アレルギー特異免疫グロブリン測定

食物アレルギーを治療するための経口免疫療法の奏功機序は未だ不明である。粘膜免疫に重要であるIgA抗体が何らかの役割をしている可能性がある。アレルギーチップによる特異免疫抗体測定システムを用いて血中及び唾液中の食物抗原特異抗体を測定するシステムを確立した。免疫療法開始前と開始3カ月後の血漿中及び唾液中の卵白特異抗体を測定し、無治療の対照群と比較した。対照群では抗体価の変動はなかったが、免疫療法群では、血漿中の卵白特異IgG、IgG4、IgA抗体が有意に増加し、卵白特異IgEは有意に低下した。唾液中の特異抗体は多くの患者において測定限界以下であり、免疫療法の前後での変化もなかった。(下条、木戸、井上)

4. 好塩基球活性の変化

好塩基球活性化マーカーとして抗原刺激によるCD203c発現を治療前後で定量した。卵白抗原、オボムコイド抗原による活性化は、対照群で有意な変化がなかったのに対して、治療群では有意に低下した。本法は全血に抗原を添加する反応系であるが、別の検討で単離した好塩基球のヒスタミン遊離は変化しないことを確認しており、治療による変化は好塩基球自体

ではなく、血漿に含まれる何らかの抑制因子によると考えられた。(藤澤、長尾)

5. 経口免疫療法による治療課程におけるエピジェネティクスの役割

急速経口免疫療法が奏功する機序を解明するために、各ポイントで採取される血液からCD4陽性T細胞を分離し、ゲノムDNAからメチル化プロファイルを解析することによって、エピジェネティクスの役割を検討する予定である。(荒川)

6. 抗原コンポーネントに対する特異抗体の検討

従来の特異抗体測定は、祖抗原に対する反応を見る方法が一般化しているが、各抗原中のタンパク質成分に対する特異抗体を測定することによって、より詳しいプロファイル解析が可能である。本臨床研究への応用目的で、既存の患者検体を用いて、卵白及びピーナッツのコンポーネントに対する抗体測定を行った。鶏卵アレルギー患者では、卵白中の複数のコンポーネントに対する特異IgG4抗体は、耐性獲得群において高値を示す傾向があった。ピーナッツアレルギー患者では、Ara h2以外の複数の感作パターンが存在した。(吉原、北林)

D. 考察

本研究は、本邦で初めて行われた多施設共同ランダム化比較試験である。この科学性を担保した臨床試験により、急速経口免疫療法の効果を明確に証明することができたことはきわめて画期的と考える。微量のアレルゲン摂取でアナフィラキシーを起こしていた症例が、急速免疫療法によって短期間のうちに通常量(鶏卵1個以上)を摂取できるようになったわけであり、本試験ではその到達率は約9割に達した。これまでの諸外国からの報告と比べても高い成功率である。

一方で、約10%の患者では維持量に達することができなかったが、今後はこれらの症例に対して異なる方法を用いると治療が可能であるのか、あるいは治療不応であるならば、開始前に予測可能であるのかなどを検討していく必要がある。さらに1例(2.2%)でアナフィラキシーショックが発生したが、本来、良性疾患である食物アレルギーの治療では必ず避けなければならない有害事象であり、今後はより安全なプロトコルの開発に加え、重篤反応の予測因子の解明が必要とされる。すでに我々は本症例の経過を班員で詳細に検討して、再発防止のためのプロトコル改訂を行ったところであるが、次の牛乳アレルギーに対する治療に向けて、さらに改善していく予定である。また、多施設共同ランダム化比較試験を安全に実施していくための体制整備(本部機能の強化、研究参加者間での細部にわたる症例情報の共有など)も実現した。

免疫療法の機序解明に関しては、今年度研究で得られ一括保存をしている検体の解析が必要であるが、少なくとも、治療効果と好塩基球活性化状態の低減、特異IgG4抗体の増加は明らかであった。それらの変化を生じさせる機序の解明がさらに必要であり、特異IgG4抗体の役割についても細胞側の要因の解析とあわせて行う予定である。また、未知の抑制因子の探求にも着手した。

E. 結論

鶏卵アレルギーに対して、急速経口免疫療法が有効であることが示された。機序に関わる要素として、特異IgG4抗体の上昇と、好塩基球活性化状態の低減が観察された。今後細胞側の要因も含め網羅的な解析を行う予定である。本邦初となる食物アレルギーに対する急速経口免疫療法を多施設共同ランダム化比較試験で実施した経験は、次年度に予定される牛乳アレルギーを対象とする臨床試験を成功させるためにきわめて貴重なものである。

F. 健康危険情報

アナフィラキシーショックを経験するも、既知の反応であり、健康危険情報に該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 59; 43-51, 2010.

小林靖子、相澤明、荒川浩一: アレルギー疾患とエピジェネティクス - 遺伝子の発現における環境因子の作用性 - 臨床免疫・アレルギー科2010; 53: 48-54. 2010

荒川浩一: アレルギー疾患の予知、予防を目指して。日本小児アレルギー学会誌2010; 24: 105-112.

小林靖子、相澤明、山田思郎、荒川浩一: アレルギー疾患と自己免疫疾患 - 環境因子とエピジェネティクス - 実験医学2010; 28: 209-216.

Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Wada H, Wada, H.Nobori, T.Fujisawa, T. Differential activation of eosinophils by 'probiotic' *Bifidobacterium bifidum* and 'pathogenic' *Clostridium difficile*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:83-9.

藤澤隆夫 食物アレルギー 今日の治療指針 2011年版(山口徹、北原光夫、福井次矢 編) p711-13, 2011 医学書院

藤澤隆夫 食物アレルギーが疑われるとき 小児科診療 74:206-211, 2011

岩田 力 序～消極的治療から積極的治療へ～ 特集 食物アレルギー アップデート アレルギー・免疫 17(6): 9-10, 2010

2. 学会発表

亀村典生、鈴木宏一、多田仁美、窪田賢司、市岡隆男、米田孝司、木戸博. 高感度アレルギー診断蛋白チップを用いた各種抗原特異的抗体によるアレルギー診断法、第22回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2010年5月8日)

重田 誠、小山晴美、村松礼子、八木久子、荒川浩二: 開業クリニックにおける低用量食物負荷試験の検討、日本小児アレルギー学会 (第47回) (2010年12月4～5日、横浜)

金子真理、八木久子、小山晴美、中嶋直樹、村松礼子、荒川浩一: 果実による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの3例、日本小児アレルギー学会 (第47回) (2010年12月4～5日、横浜)

八木久子、小山晴美、村松礼子、中嶋直樹、石毛崇、荒川浩一、金子真理: 当院で経験した新生児・乳児消化管アレルギー8症例の検討、日本小児アレ

ルギー学会 (第47回) (2010年12月4～5日、横浜)
谷田寿志、長尾みづほ、徳田玲子、細木興亜、藤澤隆夫 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法: 三重病院での試み 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月25～27日、東京

谷田寿志、長尾みづほ、徳田玲子、細木興亜、藤澤隆夫 急速経口免疫療法の経過について: 第47回日本小児アレルギー学会 2010年12月4～5日、横浜

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

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）
食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究
分担研究報告書

急速経口免疫療法 多施設共同ランダム化比較試験のプロトコール作成と登録症例について

研究分担者 五十嵐 隆 東京大学医学部小児科 教授
研究協力者 伊藤 直香 東京大学医学部小児科

研究要旨

食物アレルギーは小児の約5%と頻度の高い疾患であるが、根本的治療法は確立されておらず、患者と家族は毎日の生活において多大な負担を抱えている。本研究では、現状では、各施設で適応や方法が異なり、未確立であるが根本的治癒を得られる可能性のある経口免疫療法について、全国10施設以上の小児アレルギー基幹病院が共同で、鶏卵、牛乳、ピーナツという異なる反応性を持つ食物に対して、共通プロトコールにて経口免疫療法を行うことにより、本療法の安全性と有効性を客観的に評価し、より良い治療法を開発すること、また、本療法中の患者検体を解析することにより食物アレルギーの発症、治癒メカニズムを明らかにすること、このふたつを目的としてこれまで準備、実施をしてきた。より客観的で科学的な研究を行うために、臨床研究実施施設、解析研究実施施設、外部割付担当・データセンター、臨床統計専門家がチームとなって本研究を実施し、また、独立した外部モニタリング委員会を設け、安全性、有効性、統計学的妥当性等について外部からの監視も行う形式とした。本年度7月に本研究班におけるプロトコールを完成させ、7月末より鶏卵症例の登録を開始した。登録開始後半年以内である現時点で目標症例数を上回る症例登録を得ており、本年度中に中間解析結果を得られる予定である。臨床検体採取率も良好である。今年度得られた知見を次の牛乳症例を対象としたプロトコールへと活かし、より安全性、有効性の高い治療法の開発を目指す所存である。

A. 研究目的

食物アレルギーは、小児の約5%を占める重要な疾患である。患者数は増加している一方、現在の治療法は連日除去食を続けながら自然な耐性獲得を待つのみである。患者とその家族は長期にわたり、身体的、精神的、経済的な負担を強いられている。また、学童期以降における食物アレルギーの自然寛解率は低く、成人期以降も除去食を要する症例も多い。従って、本疾患に対する安全で有効性の高い根本的治療法の確立は急務の課題として望まれている。また、食物アレルギーではその発症、治癒メカニズムが未だ不明となっている。

近年、根本的治癒を得られる可能性のある経口免疫療法が報告され始めたが、各施設で適応や方法が異なる上、重篤な全身性副作用を認め、確立された治療法は得られていない。研究協力者である伊藤らも経口免疫療法の独自プロトコールを開発し、その方法は他の報告とは違った急速法であり、他の報告に比べて安全性、有効性が高い結果

に思われたが、症例数が少なく、1施設内のみでの実施であった。

よって、本研究班では、全国10施設以上の小児アレルギー基幹病院が共同で、急速法の共通プロトコールを用いて対照群を設けたランダム化比較試験を行い、本急速経口免疫療法の安全性と有効性を客観的に評価し、より良い治療法を開発することを目的とする。また同時に、本療法中に得られた患者検体の解析を行い、これまで未知である食物アレルギーの発症、治癒に関わる因子やヒトにおける経口免疫寛容のメカニズム解明を目指す。

B. 研究方法

本研究班は、臨床研究実施施設、解析研究実施施設、外部割付担当・データセンター、臨床統計専門家によって構成されており、より客観的で科学的な研究の実施が可能となるチームとした。また、独立した外部モニタリング委員会を設けることにより、安全性、有効性、統計学的妥当性等に

ついて外部からの監視を行うこととした。



これまでの報告、知見、班会議における議論などから、以下のプロトコールを作成した。

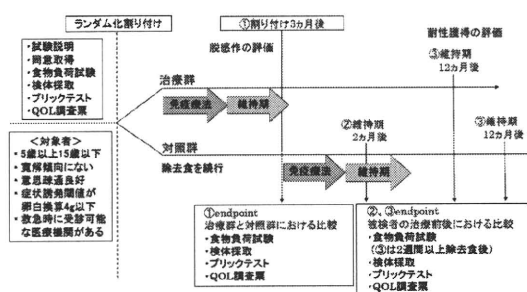
対象症例：

今後自然寛解する可能性が低いと考えられる、5歳以上15歳以下の男女。2重盲検食物負荷試験にて実食物でのみ他覚的症状が出現することを確認、症状誘発閾値を判定後、登録を行った。積極的介入が必要と考えられる重症症例を対象とするために、症状誘発閾値の上限を設け、少量摂取にてアナフィラキシー等の他覚的症状が起こることを確認した症例のみを対象とした。例えば、鶏卵においては、症状誘発閾値が卵白にて4g以下の症例に限った。また、安全性を考え、救急時に受診可能な医療機関がある症例を対象とした。

対象食物：

食物側因子により異なる免疫応答となる、すなわち、本療法の有効性は食物によって異なる可能性が考えられたため、各々に違った性質を持つ鶏卵、牛乳、ピーナツを対象食物とした。1年目に鶏卵、2年目に牛乳、3年目にピーナツ症例を中心に本療法を行う予定である。

シエーマ：



基本デザイン：

年齢、性別、特異的 IgE 抗体価、治療該当食物摂取状況、負荷試験結果（症状誘発閾値、誘発症状重症度）、実施医療機関を調整因子とした動的ランダム化割付により、治療群、対照群に分けて比較するランダム化比較試験とした。対照群としては除去食症例を設定した。本試験に参加される症例は全例、本療法を受けることを希望されていること、また、統計学的見地により、delayed control trial とした。

また、脱感作（desensitization）と耐性獲得（tolerance）を区別するため、経口免疫療法終了後に2週間以上該当食物の除去を行い、その後、2重盲検食物負荷試験を行う形式とした。

メカニズム解明を目指すための臨床検体採取は、登録時、治療開始前、急速免疫療法開始後7日目、急速免疫療法終了時、維持期開始後2ヵ月時、12ヵ月時に、経過観察と同時に行うこととした。

主要評価項目：

治療群（免疫療法群）と対照群（除去食群）の比較。登録時と登録後3ヵ月時での2重盲検食物負荷試験の結果を比較。（シエーマにて①）

副次評価項目：

- 1) 各症例における治療前後での負荷試験結果の比較。維持期開始から2ヵ月後（シエーマにて②）、12ヵ月後（同③）を評価時点とした。
- 2) 全経過中における有害事象。
- 3) 検査結果（血液、唾液、便、皮膚プリック検査を施行。特異的 IgE、IgA、IgG 抗体価、好塩基球反応、リンパ球反応、皮膚膨疹径の変化等）。
- 4) QOL 調査票のスコア変化。

目標症例数：

鶏卵、牛乳；各群 20 症例、各食物 計 40 症例
 ピーナツ；各群 15 症例、計 30 症例
 ⇒ 合計 110 症例

食物アレルギーの自然治癒率（除去食時治癒率）は食物により異なり明確でないため、目標症例数の半数の時点で中間解析を行い、必要症例数を見直す adaptive design を用いた。Fisher 検定（有意水準：片側 5%）を行い、検出力 80% 以上を確保するために必要な症例数を設定し、半数を超えた時点で条件付検出力が 80% 以上となるよう追

加症例数を再設定することとした。30 %以下であれば中止とする。

登録数が最多と考えられる 5~6 歳の鶏卵アレルギー患者における検討は以下。

主要評価項目である登録後 3 ヶ月時点での治癒率を、治療群：75 %、対照群：20 % と仮定。これらがともに検出率 80 % 以上を満たすのは、各群 13 症例であり、若干の不適合例を見込み、目標症例数を各群 20 症例と設定した。

治療：

急速経口免疫療法を行う急速期（シェーマにて「免疫療法」と、その後より開始する維持期（シェーマにて「維持期」）がある。急速期では、該当食物を症状が起きない少量から漸増しながら連日 3~5 回摂取していく急速経口免疫療法を行う。鶏卵 1 個、牛乳 200 ml、ピーナツ 10 粒 を目標量とする。目標量に到達、または、増量が不可能な場合は、維持量を定期的に摂取する維持期に移行する。

C. 研究結果

平成 22 年 7 月までにプロトコルを完成させ、同 7 月末より登録を開始した。平成 23 年 1 月 24 日現在で、登録症例数は目標症例数以上に達した。現在、中間解析中であり、本年度中に中間解析結果を得られる予定である。

また、これまで、中止症例（2 症例）を除いた全ての症例からスケジュール通りに検体採取が行われている。

なお、ランダム化比較試験では、その正当性を保持するために、全症例の評価が終了するまで臨床研究実施施設担当者には両群比較結果は開示しないというルールがあり、バイアスを防ぐために、本研究では中間解析結果は外部臨床統計専門家や臨床研究実施担当でない者等に限って情報を開示することとしている。

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針等を遵守し、各施設における倫理審査委員会の承認を得た後に実施された。

現在までの登録症例についてのまとめを以下に示す。

二次登録完了症例数：計 41 症例（目標 40 症例）

治療群：21 症例

対照群：20 症例

（平成 23 年 1 月 24 日現在）

二次登録時 群別背景：

二次登録症例	治療群 (n=21)	対照群 (n=20)
年齢（歳）	7.3	7.7
性別（男：女）	15：6	15：5
症状誘発閾値 (mg)	10	4
	30	5
	100	7
	300	4
	500	1
症状重症度 (Grade)	1	0
	2	4
	3	15
	4	2
	5	0
卵白 IgE (UA/mL)	Average	33.03
	Median	25.00
		39.23
		26.70

D. 考察

登録開始からわずか半年以内に目標症例数を上回る症例登録を得、順調に進行していると考えられた。全国の各施設において本研究への参加希望者が集まったことから、本療法を待ち望む重症の食物アレルギー患者は全国に多く存在することが示唆された。

また、ランダム化割付は、両群間に有意な差を生じることなく、順調になされてきていると考えられた。

臨床検体採取率も良好であり、順調である。

この半年の経過中に得られた知見から、さらなる改善案が挙げられてきており、次の牛乳症例を対象とした臨床研究を開始する前に、プロトコルの改訂を行い、より安全性、有効性の高い治療法を開発することを目指す所存である。

E. 結論

本年度7月に本研究班のプロトコールを完成させ、7月末より鶏卵症例の登録を開始した。登録開始後半年以内の現時点で目標症例数を上回る症例数の登録を得、本療法を待ち望む重症食物アレルギー患者が多く存在すると考えられた。本年度中に中間解析結果を得られる予定である。また、臨床検体採取率も良好であり、順調である。

今年度得られた知見を次の牛乳症例に対する経口免疫療法プロトコールへ活かし、より安全性、有効性の高い治療法を目指す。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K.
Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 59; 43-51, 2010.
- 2) 伊藤直香. 食物アレルギーに経口減感作療法が効くのでしょうか? Q&A でわかるアレルギー疾患. 5;285-7, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治療メカニズムの解明に関する研究）分担研究報告書

食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治療メカニズムの解明に関する研究

研究分担者 竹森利忠（理化学研究所 免疫・アレルギー科学 総合研究センター、グループディレクター）

研究協力者 伊藤直香（理化学研究所 免疫・アレルギー科学 総合研究センター、研修生）

研究要旨

共通プロトコールに基づき食物アレルギー免疫療法を実施している各医療施設より免疫療法開始前、免疫療法7日目、免疫治療終了時、免疫治療維持期2ヶ月および12ヶ月の患者検体（末梢血、有核細胞）をRCAIで一括保管した。この検体を用いて、Microarrayによるバイオマーカーの検索等を用いて免疫動態の解析を行うための条件を検討した。

A. 研究目的

（1）共通プロトコールに基づき食物アレルギー免疫療法を実施している各医療施設より免疫療法開始前、免疫療法7日目、免疫治療終了時、免疫治療維持期2ヶ月および12ヶ月の患者検体（末梢血、有核細胞）をRCAIで一括保管する。

（2）この検体を用いて、Microarray等によるバイオマーカーの検索等を用いて免疫動態の解析を行う。得られた検体解析結果と臨床症状・治療効果を照らし合わせた相関解析を行うことにより、未だ明らかでない食物アレルギーの発症・治療・予後に関わる因子や、経口免疫寛容機構の解明を目指す。

B. 研究方法

（1）各機関より送付された末梢血検体より血清、および有核細胞をパーコール法を用い分離し細胞数を測定した後、3群にわけ窒素タンクで保管する。

（2）保管された3群のうち1群の細胞を対象に、食物アレルギー添加、非添加の条件で細胞培養を行いmRNAを抽出した後、免疫療法前、初期、後期、維持期、長期維持期における網羅的遺伝子の変動をMicroarray解析を用いて明らかにする。得られた情報からクラスター解析をおこない食物アレルギーの発症・治療・予後に関わる遺伝子群の同定を行う。また培養上清における抗体を含む免疫因子の測定を免疫学的方法を用いて行う。適切なMicroarrayの解析条件を得るため、健常人検体を

対象として、抗原刺激方法、培養条件等の検討を行い、その後保存有核細胞の一斉解析を行う。

C. 研究結果

検体からの血清、有核細胞分離、およびそれらの保管の作業は順調に進行し、免疫療法開始前登録時48検体、対照群19検体、免疫療法7日目41検体、免疫治療終了時38検体、免疫治療維持期2ヶ月34検体から血漿、および有核細胞を分離し保管し、免疫動態解析のための検体は完備した。

D. 考察

現行収集保管した3群に分別した白血球分画検体のうち1群は解析に、他の2群の検体は将来的に起こりえる解析のため保管を継続する。全ての治療のプロトコールが終了した患者由来検体についての3検体および対照群2検体をあわせランダムにMicroarray解析をおこない治療経緯に伴う免疫関連の遺伝子発現の有無を検討する。またMicroarray解析で予測される遺伝子群の変動をより詳細に解析するために、他の検体を対象に遺伝子発現のレベルを測定出来るDigital Counting法の利用を行う。治療成功例に置いては、飽和療法初期はBasopil等の細胞変動によるアナフィラキシーの解除、続いてTリンパ球機能の変動によるトレランスの誘導が考えられるが、この可能性の有無を明確に評価するためには複合的な解析が必要であり、遺伝子発現変動に加え細胞表現型の変動についての解析をおこないたい。

E. 結論

第一年度実施された卵アレルギーに対する急速飽和療法に伴う免疫動態の解析に必要な検体を収集し保管した。また免疫動態解析のための技術的な準備を進めた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関わるもの、なし

2. 学会発表

本研究に関わるもの、なし

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。

厚生労働科学研究費補助金（食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究）分担研究報告書

経口免疫療法における安全性の評価および治癒過程におけるエピジェネティクスの役割に関する研究

研究分担者 荒川 浩一（群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）
研究協力者 小山晴美、八木久子、村松礼子、中嶋直樹
（群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野医員）
萩原里美（群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野大学院）

研究要旨

急速経口免疫療法における副反応として出現する消化器症状の客観的評価を確立し、本治療法の安全性を向上させる目的で、摂取により腹痛を呈した症例に対して腹部超音波検査を実施し腸管粘膜全層の厚さを計測した。その結果、摂取前に2.5mmであったものが、摂取後20分に7.4～7.8mmと粘膜層の肥厚を認めた。今後、症例を積み重ねる予定である。

急速経口免疫療法による耐性化の獲得機序を解明する目的で、開始前および1年後の耐性獲得期、また、3カ月遅れて開始する対照群の末梢血から単球細胞、CD4陽性T細胞を採取し、ゲノムDNAからメチル化プロファイルを解析しエピジェネティクスの役割を検討する計画である。現在、症例から末梢血単球細胞、CD4陽性T細胞を分離し、パイサルファイト処理した後に凍結保存し、Infinium Methylation Assayに供する予定である。

A. 研究目的

急速経口免疫療法は、鶏卵を1日5回、30分毎に20%ずつ増量して摂取するスケジュールである。副反応として、軽微な皮膚症状や消化器症状などは頻回に出現する。消化器症状としての腹痛は自覚症状であり、その重症度を客観的に評価する方法がない。また、症状出現時に消化管粘膜の変化について不明である。今回、本治療法の安全性を評価することを目的とする。

経口免疫療法による耐性化の獲得機序については抗原特異的IgG4の上昇や調節性T細胞が関連するとの報告がなされているが、未だ明らかではない。脱感作ではなく、耐性化には、これらの免疫学的変容が維持していくことが必要と考えられる。その維持を説明する上でゲノムDNAの配列を変えずに、遺伝子の制御を行う機構であるエピジェネティクスに着目した。中でも、DNAメチル化は、遺伝子発現抑制や細胞分化、インプリンティングなど様々な生命現象に深く関与している。本治療法における耐性獲得メカニズムの解明に向けて、エピジェネティクスの役割を検討することを目的とする。

B. 研究方法

急速免疫療法施行中に消化器症状を認める症例に対し、超音波検査にて経口摂取前から経時的に胃前底部前壁、小腸、直腸における粘膜全層の厚さを計測する。特に、腹痛の程度、下痢や嘔吐を伴う症例での違いを検討する。

急速免疫療法開始前および1年後の耐性獲得期、また、3カ月遅れて開始する対照群の末梢血から単球細胞、CD4陽性T細胞を分取する。これらから、RNAおよびDNAを単離し、RNAからはマイクロアレイにて網羅的に遺伝子発現プロファイルを、ゲノムDNAからはInfinium Methylation Assayにより網羅的にメチル化のプロファイルを取得する。両者の結果から、DNAメチル化の頻度と遺伝子発現が相関し、かつ対照群および耐性期と比較し差がある遺伝子を受容性遺伝子候補とする。候補遺伝子のメチル化を特に転写調節領域を中心に詳細に検討し、メチル化が転写に与える機構について解析する。

C. 研究結果

症例は、治療群として乾燥卵白0.3mgより開始し、day31に40gのスクランブルエッグまで到達した。しかし、摂取後に嘔吐を認め、同量摂取で多量の嘔吐が持続した。そのため、摂取量を乾燥卵白1g、さらに

は500mgにまで減量したが腹痛や嘔気、くしゃみを認めた(図1)。本症例に対して、摂取前、摂取10分、20分、60分、8時間後に胃前底部前壁、小腸、直腸の全層を超音波検査にて測定した。その結果、摂取前に2.5mmであったものが、摂取後20分に7.4~7.8mmと粘膜層の肥厚を認めた(図2)。摂取後約8時間後には前値とほぼ同程度に改善した。直腸に関しては摂取前の1.6mmと比較して、摂取後45分には5.9~8.0mmと最大の肥厚を認めた。これは、おもに全層性の腫脹であった。一方、小腸には経過中、明らかな浮腫や腫脹は認めなかった。今後、症例を積み重ねる予定である。

現在、急速免疫療法前の症例から末梢血単球細胞、CD4 陽性 T 細胞を分離し、パイサルファイト処理した後に凍結保存し、Infinium Methylation Assay に供する予定である。

D. 考察

今回の摂取前後における超音波検査での胃、小腸、直腸の粘膜あるいは全層の評価は、消化器症状の重症度を把握する上で、極めて有用と考えられた。今後、症例数を増加して、本治療の安全性評価の検査項目として発展させていきたい。

アレルギー疾患の発症には遺伝的背景に加えて環境因子の変化が複雑に関わっていることが想定される。エピジェネティクスとはゲノム DNA の後天的な修飾・制御によってゲノム情報を活用する高次の生体システムである。アレルギー疾患のように遺伝や環境因子のような異なる複数の要因が関与する疾患においては、エピジェネティクスはその二者の橋渡しをする制御機構として注目されている。実際に、主要免疫担当細胞であるヘルパーT細胞の分化に深く関与していることが報告され、アレルギー疾患の発症との関連も注目されるようになってきている。我々は、これまでにアレルギー疾患と対照の健康成人から末梢血単核球を採取し、CD14 で単球をポジティブセレクションで回収し、IL-12 のプロモーター領域における CpG メチレーションの頻度の差異を検討し、アレルギー疾患では、メチレーションの頻度が高いことを報告してきた。

アレルギー疾患の根本的な治療法である免疫療法に関して、次の5つの作用機序が想定されている。

1. IgG 阻止抗体の産生
2. IgE 抗体の産生減少

3. マスト細胞・好塩基球の反応性低下
 4. 気道など標的器官の反応性低下
 5. T細胞アネルギーとサイトカイン産生の変化
- しかしながら、経口免疫療法による耐性獲得機序に関しては十分には解明されていない。

今回、エピジェネティクスの観点から、耐性獲得機序を解明することを目的とした。実際には、耐性獲得傾向のみられない食物アレルギー患者に対して、経口免疫療法を実施し、耐性獲得に関する免疫学的変動ならびに網羅的に DNA メチル化を検討することになっている。

このように耐性化の獲得機序を解明することは、食物アレルギーの治療において非常に重要と考えられる。

E. 結論

本治療法を確立することは、食物アレルギー治療に向けた新規治療法となり得る。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林靖子、相澤明、荒川浩一. アレルギー疾患とエピジェネティクス—遺伝子の発現における環境因子の作用性—。臨床免疫・アレルギー科 2010; 53 : 48-54. 2010
- 2) 荒川浩一. アレルギー疾患の予知、予防を目指して。日本小児アレルギー学会誌 2010; 24 : 105-112.
- 3) 小林靖子、相澤明、山田思郎、荒川浩一. アレルギー疾患と自己免疫疾患—環境因子とエピジェネティクス—。実験医学 2010; 28 : 209-216.

2. 学会発表

- 1) 重田 誠、小山晴美、村松礼子、八木久子、荒川浩一：開業クリニックにおける低用量食物負荷試験の検討、日本小児アレルギー学会（第47回）（2010年12月4~5日、横浜）
- 2) 金子真理、八木久子、小山晴美、中嶋直樹、村松礼子、荒川浩一：果実による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの3例、日本小児アレルギー学会（第47回）（2010年12月4~5日、横浜）
- 3) 八木久子、小山晴美、村松礼子、中嶋直樹、石毛 崇、荒川浩一、金子真理：当院で経験した新生児・乳児消化管アレルギー—8 症例の検討、日

本小児アレルギー学会（第47回）（2010年12月4
～5日、横浜）

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得



図1. 経口免疫療法の経過表（鶏卵摂取量の推移）：経口免疫療法開始32日目に消化器症状が増強しアレルギー性腸炎の発症が疑われた症例。

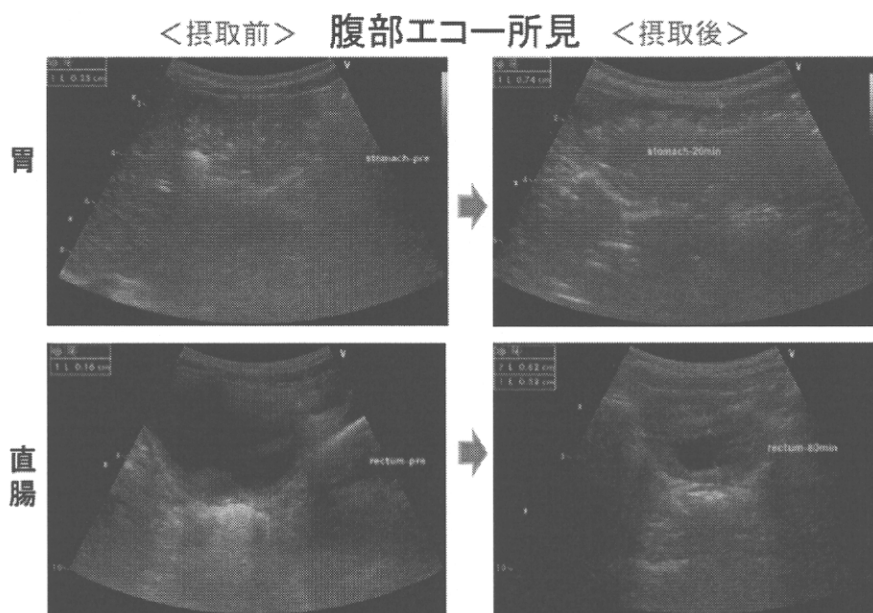


図2. 鶏卵摂取前後における胃・直腸粘膜全層の厚さ：アレルギー性腸炎の発症が疑われた症例において鶏卵摂取後に腹部超音波検査で胃・直腸粘膜全層の厚さが増強した。

厚生労働科学研究費補助金(食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究) 分担研究報告書

経口免疫療法における唾液中食物アレルギー特異免疫グロブリン測定の意味に関する研究

分担研究者 下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学准教授
研究協力者 木戸 博 徳島大学疾患酵素学研究中心教授
井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

研究要旨

食物アレルギーに対する経口免疫療法が奏功する機序は明らかではないが、粘膜免疫において重要な位置を占めるIgA抗体(特に分泌型IgA)の誘導が関連している可能性がある。本年度の研究では、経口免疫療法の経過において摂取アレルギーに対する血清中および唾液中の特異IgAがどのように変化するかを前向きに検討した。今年度の研究により、以下に示す成果を得た。1) 研究協力者の木戸らが確立したアレルギーチップによる特異免疫抗体測定システムを用いて血中および唾液中の食物アレルギー特異抗体の測定システムを確立した。2) 本システムを用いて、治療群の鶏卵急速経口免疫療法開始前、開始3か月後の血漿中および唾液中の卵白特異的抗体を測定した。対照として無治療群において3か月間間隔で特異抗体を測定した。その結果、a) 対照群では3か月間での抗体価の変動はなかったが、経口免疫療法群では治療により血漿中の卵白特異IgG, IgG4, IgAが有意に増加し、卵白特異IgEは有意に低下した。b) 大部分の患者の唾液中で特異抗体は感度以下であり、また免疫療法前後での変化も認められなかった。3) 以上から、経口免疫療法開始3か月後の摂取可能量の増加には少なくとも分泌型IgAの関与は少ないと考えられた。今後開始1年後における寛容誘導の有無と唾液中特異IgA値についての検討を予定している。また、健康人、自然寛解食物アレルギー児、非寛解食物アレルギー児の唾液中および血漿中IgAの群間での比較も必要と思われる。

A. 研究目的

食物アレルギーの多くは自然寛解することから、基本的な治療方針はアレルギー食品の除去をきちんと行って誤食の危険を避けて自然寛解を待つことである。しかしながら、学童期に入ってから自然寛解率は低くまた学童以降は社会生活における不利益がより大きいことから、積極的に寛容を誘導しようする方法として舌下あるいは経口免疫療法が近年注目されてきている。臨床的にはこれらの治療法は一定の効果が認められるが、その機序はまだ明らかでない。

IgAは粘膜免疫においてきわめて重要な免疫グロブリンであり、IgA欠損症は食物アレルギーを合併することもある。従って、食物アレルギーに対するIgA抗体とくに分泌型のIgA産生が免疫療法の効果に関与する可能性がある。本研究は、食物アレルギーに対する経口免疫療法の前後で食物アレルギーに対する唾液中特異IgA抗体を測定し、その意義を明らかにすることを目的とする。

B. 方法

1) 研究協力者の木戸らが確立したアレルギーチップによる特異免疫抗体測定システム(アレルギー疾患の判定方法及びアレルギー疾患の判定キット(特許第4568841号 平成22年8月20日)および、ダイヤモンドチップへの蛋白質/ペプチドの固定化方法(特許第4660756号 平成23年1月14日)を用いて唾液中の食物アレルギー特異抗体の測定システムを確立する。

2) 急速経口免疫療法開始前、免疫療法開始3か月後における唾液および血漿中のアレルギー特異IgA, IgG, IgG4, IgEを上記のチップを用いて測定し、臨床的效果との関連を解析する。対照は無治療に割り付けられた患者群でエントリー時、エントリー3か月後の唾液および血漿中の抗体を測定する。

3) 唾液は口を2回洗浄後、市販の唾液収集器具(サリベット®)を用いて収集した。

C. 研究結果

1) 予備実験として食物アレルギー患者等の唾液を用いて唾液中のアレルゲン特異IgA, IgG, IgE抗体の検出を試みた。その結果、本法により食物に対する特異抗体を測定しうることが明らかとなった。図1に鶏卵/牛乳アレルギー患者における唾液中鶏卵/牛乳蛋白に対する特異IgA検出例を示す。

2) 図2に本研究のプロトコールと唾液/血漿採取時期を示す。本抄録記載時には21名(免疫療法群10名、対照群11名)の解析を行った。唾液中の卵白特異IgA, IgG4抗体, IgG抗体, IgE抗体は大部分の患者で検出されず、免疫療法開始3か月後でも上昇は見られなかった(図には示さず)。一方、血漿中卵白特異IgA, IgG4, IgGは対照群では変化がなかったのに対し、免疫療法群では治療開始後に有意に上昇し(図3、4、5 検出感度以下)、卵白特異IgEは有意に低下していた(図6)(検出限界以下のものは原点に表記)。

D. 考察

唾液中の特異抗体とくにIgAは食物アレルギーの経過に重要な役割を果たしている可能性がある。本研究では高感度に唾液中の特異IgA測定が可能であることが明らかとなり、経口免疫療法の効果の評価法として有用と考えられる。現在のところ唾液中の総蛋白濃度で補正を行っているが、総IgA中の割合での評価がより正確である可能性もあり、今後検討予定である。また血中特異IgAとの比較解析も必要と思われる。

今回の解析では、血中卵白特異IgA, IgG4, IgGは経口免疫療法により増加し、特異IgEは低下することが明らかとなった。すなわち経口免疫療法は明らかに免疫系を動かしていると考えられる。一方、血中抗体とは異なり唾液中の抗体はほとんどの患者で検出感度以下であり、経口免疫療法開始3か月でも大部分は陰性のままであった。

経口免疫療法では3か月で多くの患者が卵白を摂取可能となっているが、その効果は粘膜での特異IgAの存在によるものではないことが判明した。しかしながら経口免疫療法開始3か月後の摂取が可能が必ずしも寛容誘導を意味している訳ではない。粘膜での特異IgAの有無は寛解に關与する可能性があるため、免疫療法開始1年後の負荷試験の結果と唾液中特異IgAの關連を調べる必要があると考えられる。

E. 結論

- 1) 唾液中の食物特異IgAおよび他の抗体を高感度に検出するシステムを確立した。
- 2) 経口免疫療法開始3か月後の卵白摂取閾値の上昇は粘膜における特異IgA産生以外の機序が關連する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) 亀村典生、鈴木宏一、多田仁美、窪田賢司、市岡隆男、米田孝司、木戸博. 高感度アレルゲン診断蛋白チップを用いた各種抗原特異的抗体によるアレルギー診断法、第22回日本アレルギー学会春季臨床大会(2010年5月8日)

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

図1 唾液中鶏卵/牛乳蛋白特異IgA抗体の検出

