

始6カ月後の経過から、対象者を、急速期の増量の可否及び緩徐期の減量の有無で4群に分類した。(表1参照)

表1 牛乳摂取量の推移からみた患児の免疫応答性の分類

	急速相	緩徐相	脱感作	寛容
A群	○	○	○	○
B群	×	○	×	○
C群	○	×	○	×
D群	×	×	×	×

C. 研究結果

今回、3年間の合計で7例が何らかの原因で中途脱落し、結果43例の臨床経過が明らかとなった。臨床経過はA群：急速相でも維持相でも全く問題なく増量可(11症例)、B群：急速相は問題なかったが維持相で負荷量低下(16症例)、C群：急速相で増量できなかったが維持相で目標到達(10症例)、D群：急速相でも緩徐法でも増量できなかった(6症例)、に分類された(脱落を除いた有効率74.4%)。

このうち、解析に十分な量と質のtotal RNAが抽出されたA群(8症例)の内、特に確認試験陰性のS群(4症例)と、D群(6症例)の検体を用いて、遺伝子発現量の比較を行った所、抗原刺激後18時間目の検体でS群全員が2倍以上発現上昇(vehicle controlに比して)し、D群で誰も2倍以上上昇しない遺伝子は12見いだされ、SH3-domainを持つ分子Xが最も発現レベルが高かった。

一方、5日間培養後の検体の解析では、S群全員が2倍以上発現上昇し、D群で誰も2倍以上上昇しない遺伝子としてindoleamine 2,3-dioxygenase 1(IDO1)が抽出された。IDO1は主として樹状細胞、単球、マクロファージに発現し、D-トリプトファン、L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン、トリプタミン、セロトニンといった複数のトリプトファン基質を強力に分解してキヌレニン进行を合成し、微小環境からトリプトファンを枯渇させる。そのため、T細胞の活性化を抑制し、免疫調節作用を発揮するとされている。このことから、IDO1の抗原特異的な発現亢進は抗原特異的T細胞の活性化を抑制することで経口免疫療法の作用発現に関与する可

能性が示唆された。

今回抽出された遺伝子群の中に、経口免疫療法の有効性を事前に予測する事ができるマーカーが含まれている可能性が期待される。

D. 考察

急速期および緩徐期の経過から、4群に分類された症例の経口免疫療法の作用機序として図1に示すマスト細胞/好塩基球の脱感作および制御性T細胞応答の誘導が推察された。

著効群でのみ誘導された遺伝子群には経口免疫療法の有効性を事前に予測する事ができるマーカーが含まれている可能性が期待される。今後は、①全症例を対照にこれらの遺伝子の発現量をqPCR法を用いて定量する、②抗原特異性を検討するために、抗原刺激と同時に作成したconcanavalin A(Con A)刺激サンプルを利用して候補遺伝子群の発現を検討する、③卵による経口免疫療法を行った患児の末梢血をLPS除去卵白抗原で刺激し、候補遺伝子群の変動が牛乳と同じような意義があるかを検討すると同時に、有効性を決定する機序についても考察する予定である。

E. 結論

経口免疫療法の有効性を事前に判定するマーカーの候補となる分子群を同定した。これらの分子群は臨床的に有用なマーカーとなるだけでなく、有効性を決定する機序の解明にも役立つ可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. *Allergy* 2015;70:334-7.
- Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Expression of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) by human dermal cells, but not epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2014;76:90-5.
- Matsumoto K, Saito H. Eczematous sensitization, a novel pathway for allergic sensitization, can occur in an early stage of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:865-6.

- 4) Matsumoto K, Izuhara K. The "long and winding road" to our goal of primary prevention of allergic diseases. *Allergol Int* 2014;63:1-2.
 - 5) Matsumoto K. [Antenatal exposure of several factors and development of allergic diseases in offspring]. *Arerugi* 2014;63:737-42.
 - 6) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.
 - 7) Ando T, Xiao W, Gao P, Namiranian S, Matsumoto K, Tomimori Y, Hong H, Yamashita H, Kimura M, Kashiwakura J, Hata TR, Izuhara K, Gurish MF, Roers A, Rafaels NM, Barnes KC, Jamora C, Kawakami Y, Kawakami T. Critical role for mast cell stat5 activity in skin inflammation. *Cell Rep* 2014;6:366-76.
 - 8) Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells. *Allergy* 2013;68:1467-70.
 - 9) Nakae S, Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H. Role of interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy. *Allergol Int* 2013;62:13-20.
 - 10) Morita H, Unno H, Arae K, Ohno T, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. [Role of IL-25 and IL-33 in allergic diseases]. *Arerugi* 2013;62:924-35.
 - 11) Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:590-2.
 - 12) Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62:297-307.
 - 13) Matsumoto K, Saito H. Epicutaneous Immunity and onset of allergic diseases - Per-"eczema"tous sensitization drives the allergy march. *Allergol Int* 2013;62:291-6.
 - 14) Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:17-22.
 - 15) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:29-35.
 - 16) Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH, Gotlib J, Haferlach T, Hellmann A, Horny HP, Leiferman KM, Metzgeroth G, Matsumoto K, Reiter A, Roufosse F, Rothenberg ME, Simon HU, Sotlar K, Vandenberghe P, Weller PF, Gleich GJ. ICON: Eosinophil Disorders. *World Allergy Organ J* 2012;5:174-81.
 - 17) Ohno T, Morita H, Arae K, Matsumoto K, Nakae S. Interleukin-33 in allergy. *Allergy* 2012;67:1203-14.
 - 18) Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:297-303.
 - 19) Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S. ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen-sensitized mice. *Allergol Int* 2012;61:265-73.
 - 20) Kashiwakura JC, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, MacDonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T. Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and allergy. *J Clin Invest* 2012;122:218-28.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究
—外来緩徐経口免疫療法（多施設経口免疫療法）の研究—

研究分担者	今井 孝成	昭和大学病院小児科
研究協力者	小倉 聖剛	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	柳田 紀之	国立病院機構相模原病院小児科
	海老澤 元宏	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	川本 典生	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学講座
	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
	藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院
	近藤 康人	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
	村上 洋子	国立病院機構福岡病院小児科
	内田 理	国立病院機構横浜医療センター小児科
	池田 政憲	国立病院機構福山医療センター小児科

研究要旨

【緩徐経口免疫療法（多施設共同研究）】

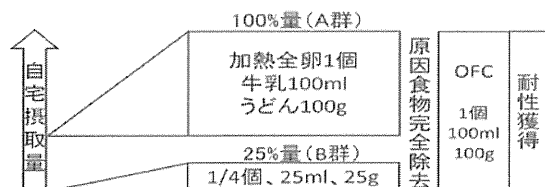
事前の食物経口負荷試験(OFC)で明らかな症状を認めた中等症の鶏卵、牛乳、小麦、食物アレルギー(FA)児に対し、緩徐経口免疫療法(OIT)の効果を多施設共同研究にて検証した。アドレナリン(ADR)投与例は除外した。保護者の希望により OIT を実施する群、または無介入群に分けた。OIT は自宅で摂取量を漸増し、目標量到達後に維持期間を設けた。自宅摂取量と治療効果の関連性を調査するべく、自宅摂取量の上限を耐性化目標量の 100%量(A 群)と 25%量(B 群)に無作為化して割り付けた。耐性化目標量は加熱全卵 1 個、牛乳 100ml、うどん 100g とし、原因食物を 14 日間完全除去した上での OFC (確認試験) で耐性獲得の有無を判定した。2012 年 12 月から 2014 年 3 月までに OIT 群 114 名(鶏卵 60 名、牛乳 28 名、小麦 26 名)が解析対象として登録された。一方、OIT を希望しなかった児 8 名(鶏卵 5 名、牛乳 2 名、小麦 1 名)は無介入群として自然経過での耐性獲得状況を評価した。登録から 1 年が経過した OIT 群 84 名(鶏卵 40 名、牛乳 22 名、小麦 22 名)を中間解析した結果、1 年間の治療終了が 69 名(鶏卵 33 名、牛乳 16 名、小麦 20 名)、中止が 15 名(鶏卵 7 名、牛乳 6 名、小麦 2 名)であった。解析対象の OIT 群の患者背景(中央値)は、平均年齢：鶏卵 6 歳、牛乳 6 歳、小麦 5 歳、抗原特異的 IgE 値(Ua/ml)：卵白 26.9、牛乳 29.9、小麦 29.9 で、事前の OFC での症状誘発閾値は鶏卵 15.0g、牛乳 13.8ml、小麦(うどん) 13.0g であった。OIT 群における中等症以上の症状出現率は、鶏卵 0.89%、牛乳 1.13%、小麦 1.65%で、摂取回数辺りの ADR 投与率は、鶏卵 0.00%、牛乳 0.06%、小麦 0.00%であった。OIT 群の目標量到達率は開始 1 年で鶏卵 67.5%(27/40 名)、牛乳 54.5%(12/22 名)、小麦 86.4%(19/22 名)で、確認試験による耐性獲得率は鶏卵 27.5%(11/40 名)、牛乳 13.6%(3/22 名)、小麦 36.4%(8/22 名)であった。A 群・B 群間の比較では症状誘発率や治療中止割合に統計学的有意差を認めなかった。中等症の FA 児に対する緩徐 OIT は、重篤な誘発症状の頻度も低く、多くの症例で脱感作状態へ誘導可能であり、誤食対策および耐性獲得誘導として有効と考えられた。摂取量の違い(A 群 100%量:B 群 25%量)による耐性獲得率の比較は、中間解析の時点では統計学的有意差を認めなかった。従来 OIT では耐性化目標量と同等の量まで増量することが基本であったが、少量摂取でも同等の耐性獲得を誘導でき、かつ、症状誘発率や治療中止状況に差が無ければ、摂取の負担が軽い少量で維持しても十分な効果が期待できる。今後、症例を追加して、耐性獲得に必要な抗原別の用量依存性の有無を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

中等症以下の鶏卵、牛乳、または小麦の食物アレルギー (FA) 児に対し、緩徐法で多施設経口免疫療法 (OIT) を行って、用量依存性の治療効果の有無を検証する。

B. 研究方法

食物経口負荷試験 (OFC) にて中等症の明らかな陽性症状を呈した FA 児を対象に、共通のプロトコルを用いて、国内 9 施設の多施設共同研究として緩徐法の OIT を実施した。耐性化目標量を加熱全卵 1 個、牛乳 100ml、うどん 100g とし、治療開始 1 年後の耐性獲得状況を確認試験 (抗原を 2 週間完全除去した後の OFC) にて評価した。本研究の特徴として、自宅摂取量と治療効果の関連性を調査するべく、自宅摂取量を耐性化目標量の 100% 量 (A 群) と 25% 量 (B 群) に無作為化して割り付けた。



A 群に割り付けられた症例は 100% 量 (加熱全卵 1 個、牛乳 100ml、うどん 100g) に到達した時点で増量を終了し、一方、B 群の症例は 25% 量 (加熱全卵 1/4 個、牛乳 25ml、うどん 25g) に到達した時点で増量を終了し、いずれも維持期間に移行した。維持期において症状が安定した症例は、治療開始から 1 年後に確認試験を行って耐性獲得の有無を評価した。確認試験は A 群・B 群ともに総摂取量を加熱全卵 1 個、牛乳 100ml、うどん 100g とし、不均等分割漸増法にて実施した。

また、自宅での摂取量、副反応の有無、投薬状況などを日誌に記録して経過を解析した。OIT は各施設の倫理委員会で承認され、本人・保護者に説明し、文書同意を得て施行した。

C. 研究結果

2012 年 12 月から 2014 年 3 月までに OIT 群 114 名 (鶏卵 60 名、牛乳 28 名、小麦 26 名) が解析対象として登録された。また、OIT を希望しなかった児 8 名 (鶏卵 5 名、牛乳 2 名、小麦 1 名) は OIT を実施しない無介入群として自然経過での耐性獲得状況を追跡した。

本研究は現在進行中であり、登録から 1 年が経

過した OIT 群の児 84 名 (鶏卵 40 名、牛乳 22 名、小麦 22 名) を中間解析した結果、1 年間の治療終了が 69 名 (鶏卵 33 名、牛乳 16 名、小麦 20 名)、中止が 15 名 (鶏卵 7 名、牛乳 6 名、小麦 2 名) であった。中間解析の対象となった OIT 群の患者背景 (中央値) は、平均年齢: 鶏卵 6 歳、牛乳 6 歳、小麦 5 歳、抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml): 卵白 26.9、牛乳 29.9、小麦 29.9 で、治療開始前の OFC での症状誘発閾値は 15.0g、牛乳 13.8ml、小麦 (うどん換算) 13.0g であった。

OIT 群	median(range)		
	鶏卵 (n=40)	牛乳 (n=22)	小麦 (n=22)
年齢(歳)	6(3-14)	6(3-10)	5(3-9)
性別(男:女)	21:19	15:7	15:7
気管支喘息	35%	50%	41%
アトピー性皮膚炎	55%	68%	73%
特異的IgE値(Ua/ml) (卵白/牛乳/小麦)	26.9* (1.32-100.0)	29.9 (2.22-100.0)	29.9 (2.10-100.0)
症状誘発閾値 (gまたはml)	15.0 (2.55-15.0)	13.8 (3.1-25.0)	13.0 (7.0-20.0)

(*n=38)

(1) 下表に OIT 群の 1 年後経過を示す。

OIT 群(A・B)	鶏卵	牛乳	小麦
耐性獲得	27.5% (11/40)	13.6% (3/22)	36.4% (8/22)
脱感作状態	40.0% (16/40)	40.9% (9/22)	50.0% (11/22)
少量摂取	12.5% (5/40)	18.2% (4/22)	4.5% (1/22)
中止	20.0% (8/40)	27.3% (6/22)	9.1% (2/22)

(1-1) 鶏卵

総摂取回数 (10920 回) 辺りの中等症以上の症状出現率は 0.89% で、治療は抗ヒスタミン薬内服 (AH) が 2.01%、気管支拡張薬吸入 0.08%、ステロイド内服 0.19%、アドレナリン筋注 (ADR) が 0.00% であった。1 年後の摂取状況 (A・B 群合計) は、耐性獲得 27.5% (11/40 名)、脱感作 40.0% (16/40 名)、少量摂取 12.5% (5/40 名)、中止 20.0% (8/40 名) であった。

(1-2) 牛乳

総摂取回数 (6517 回) 辺りの中等症以上の症状出現率は 1.13% で、治療は AH 内服 2.32%、吸入 0.86%、ステロイド内服 0.29%、ADRO.06% であった。1 年後の摂取状況は、耐性獲得 13.6% (3/22 名)、脱感作 40.9% (9/22 名)、少量摂取 18.2% (4/22 名)、中止 27.3% (6/22 名) であった。ADR 4 例のうち 2 例がアナフィラキシーであった。

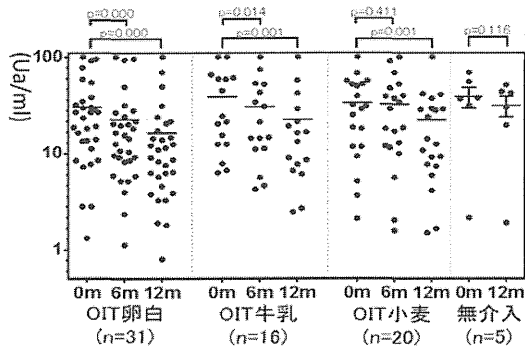
(1-3) 小麦

総摂取回数 (7000 回) 辺りの中等症以上の症状出現率は 1.65% で、治療は AH 内服 2.36%、吸入 0.33%、ステロイド内服 0.10%、ADRO.00% であった。1 年後の摂取状況は耐性獲得 36.4% (8/22

名)、脱感作 50.0%(11/22名)、少量摂取 4.5%(1/22名)、中止 9.1%(2/22名)であった。

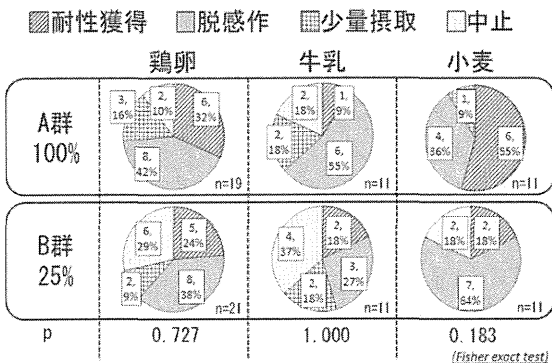
(2) OIT 群と無介入群の比較

中間解析の時点で1年後のOFCを実施した無介入群の児は5名(鶏卵2名/牛乳2名/小麦1名)すべてが1年後のOFC陽性であった。OIT群84名との比較では、目標到達率(脱感作+耐性獲得)67.0%(58/84名, $p=0.004$)、耐性獲得率26.2%(22/84名 $p=0.327$)であった。また、1年後の特異的IgE値は無介入群で有意差を認めなかったが、OIT群では有意な低下を認めた。



(3) A群・B群間の比較

1年後の耐性獲得率に関するA・B群間の検討では、鶏卵がA群32%(6/19名):B群24%(5/21名), ($p=0.727$)、牛乳がA群9%(1/11名):B群18%(2/11名), ($p=1.000$)、小麦がA群55%(6/11名):B群18%(2/11名), ($p=0.183$)、合計でA群31.7%(13/41名):B群20.9%(9/43名), ($p=0.324$)であった。



症状誘発・摂取困難による中止率の検討(FAと関連しない中止3件を除く)では、3抗原合計でA群9.8%(4/41名):B群20.9%(9/43名), ($p=0.229$)と統計学的有意差は認めなかった。また、OIT中の症状誘発率・治療状況についても、軽症症状がA群11.6%(1506/12939回):B群8.4%(971/11498回), ($p=0.447$)、中等症以上の症状がA群1.2%(153/12939回):B群1.1%(130/11498名), ($p=0.379$)、治療率がA群2.8%(359/12939

回):B群1.8%(209/11498回), ($p=0.362$)で、統計学的有意差を認めなかった。

D. 考察

中等症の鶏卵、牛乳、小麦FA児に対する緩徐OITは1年後に半数以上の児で目標量の原因食物を症状なく摂取できる脱感作以上の状態に誘導できた。1年後の耐性獲得率は抗原別に小麦36.4%、鶏卵27.5%、牛乳13.6%の順で、中等症以上の症状誘発の頻度は少なく概ね安全に患児の食生活の質を改善できたが、牛乳ではADR投与例を認めた。

抗原別の検討では、小麦A群の耐性獲得率が55%と小麦B群の18%と比べて高かったものの統計学的有意差は認めなかったため、小麦OITで積極的に摂取量を増量することが早期の耐性獲得に有用かどうかは今後の検討課題である。一方、鶏卵、牛乳では耐性化目標量より少量の自宅摂取量であっても一定の割合で耐性化を誘導できる可能性が示唆された。今後、残りの症例を追加して最終報告をまとめる。

E. 結論

従来のOIT手法では耐性獲得を目的とする場合、同量までの増量と年単位の定期摂取が必要(A群の手法)と考えられていた。

本研究で、耐性化目標量の1/4量を上限として自宅摂取を行ったB群の手法においてもA群と同等の耐性獲得が期待できたことは興味深い結果である。少ない摂取量で一定の耐性獲得誘導が期待でき、かつ治療中止や症状誘発のリスクに差が無いとなれば、少量で維持した方が自宅摂取での負担低減に繋がるメリットがある。

また、OITでは稀に重篤な症状を誘発する可能性が否定できないため、専門医や救急医療機関との連携が不可欠である。脱感作状態と確認試験陰性(暫定的な耐性獲得)が臨床的に異なることも明らかで、原因食物の除去を解除する際は必ず安全性の検証を経てから(例:確認試験)、指示を行うべきである。OIT診療に対する期待が高まる反面、臨床の場で不適切な手法が安易に実施され事故を起こさないよう、注意喚起を促していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

診断・治療の標準化に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

食物経口負荷試験の結果に基づく除去解除の食事指導について、2年以上経過した長期成績を検討した。対象は2011年8月～2013年7月に経口負荷試験が陽性であった患児のうち、2g以上の摂取開始基準を満たした鶏卵129人、牛乳83人、小麦59人。食事指導の方法は、アレルゲン食品を定量的に摂取して安全を確認しながら10～20%ずつ増量することを原則として、患児保護者の状況に応じて加工食品などに応用するものである。指導開始2年後に鶏卵1個、牛乳200ml、うどん200gに到達した患者の割合はそれぞれ53.5%、49.2%、83.0%であった。目標量の計画的な摂取に伴う誘発症状で緊急受診を要した症例は認めなかった。しかし、十分な到達量を確認して完全解除を許可した症例の食事調査から、実際にはその摂取量を維持していない患者が多いという結果が得られ、食物アレルギーの真の耐性獲得には患児保護者の嗜好や心理的な不安感の解消も視野に入れた指導の必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

昨年度までの本研究課題において、食物アレルギーの除去解除を目指す食事指導として、経口負荷試験の結果に基づいて摂取開始量を設定し、定量的に摂取量を増量しながら加工食品に応用する指導手順を開発してきた。

今年度は、当科においてその指導方法が定着した2011年8月以降の新規患者における長期成績を評価した。

さらに、こうした指導を受けて完全解除可能と診断した症例に対して日常の食事内容を調査して、アレルゲンであった食物の摂取状況を評価した。

B. 研究方法

食物経口負荷試験は、沸騰後20分加熱したゆで卵白、生の牛乳、ゆでたうどんを負荷食品として、0.2、0.5、1、2、5、10、20gのスケールの中から4又は5段階を選んで30～40分ごとに漸増摂取した。摂取開始量は、症状を誘発した最終負荷量から、当科で開発したアナフィラキシースコアリングあいち(ASCA)の総合スコアに応じて1～3段階減量した2g、5g、10gと設定した(表1)。

毎回の外来受診では、患者が持参した摂取記録を元として主治医が摂取プランを指示し、管理栄養士が具体的な摂取方法を指導した。増量方法は、指示量を5～10回無症状で摂取できれば10～20%増量を原則としつつ、保護者の気持ちや力量に寄り添って増量目標を設定した。

表1. 負荷試験結果に基づく摂取開始量の設定

負荷試験結果 最終負荷量	摂取を開始する量				
	陰性 0	グレード1 TS 1～9	グレード2 TS 10～19	グレード3 TS 20～29	グレード4 TS 30～
20 g	20 g	10 g	5 g	2 g	
10 g	10 g	5 g	2 g		
5 g	5 g	2 g	除去の継続		
2 g	2 g	(経口免疫療法)			

対象者は、2011年8月から2013年7月に行った鶏卵(563人)、牛乳(366人)、小麦(262人)経口負荷試験のうち、上記の摂取開始基準を満たす鶏卵129人、牛乳83人、小麦59人。年齢中央値は鶏卵3.2歳、牛乳3.7歳、小麦2.2歳で、開始量が2gであった患者数は鶏卵66人、牛乳44人、小麦20人であった。

表2. 対象者の背景

人数	鶏卵 129人	牛乳 83人	小麦 59人
年齢 中央値(幅)	3.2 (0.9-18.8)	3.7 (0.5-16.3)	2.2 (1.0-10.7)
性別 (男:女)	85:44	57:26	36:23
特異的IgE抗体価 中央値(幅)U _A /ml	卵白:7.07 (0.38-100) OVM:3.24 (0.34-100)	牛乳:7.24 (0.44-89.4) カゼイン:6.87 (0.34-100)	小麦:8.42 (0.36-100) ω-5 G:0.66 (0.34-43.5)
合併食物 アレルギー	牛乳:30.2% 小麦:13.2% その他:13.2%	鶏卵:69.9% 小麦:16.9% その他:12.0%	鶏卵:81.4% 牛乳:64.4% その他:13.5%
AD合併	86人	52人	46人
BA合併	19人	12人	11人
摂取開始 指示量	2 g: 66人 5 g: 45人 10 g: 18人	44人 22人 17人	20人 21人 18人

これらの症例における2014年9月時点までの摂取到達量を評価した。

また、こうした指導を行って完全解除を許可し

た鶏卵・牛乳アレルギー既往者に対して、実際の食事内容を写真で評価する方法を用いて3日間の食事調査を行った。

C. 研究結果

各食品において、フルドーズ（鶏卵1個、牛乳200ml、うどん200g、3歳未満はその半量）に到達した人数割合を、最長で指導後2年半まで評価した（図1）。2年後におけるフルドーズ到達率は、鶏卵53.5%、牛乳49.2%、小麦83.0%であった。一方、受診の中断、定量摂取中断、又は鶏卵1/10個以下、牛乳とうどん5g以下の摂取に留まっている「脱落」率は、2年後で鶏卵31.4%、牛乳19.7%、小麦6.4%であった。

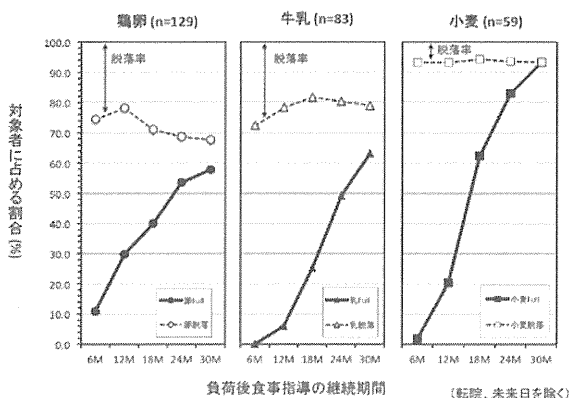


図1. フルドーズ到達率

対象者の中で、摂取開始量が2gであった者に限定して評価すると、鶏卵と牛乳ではフルドーズ到達率が低く、脱落率が高い結果であった（図2）。

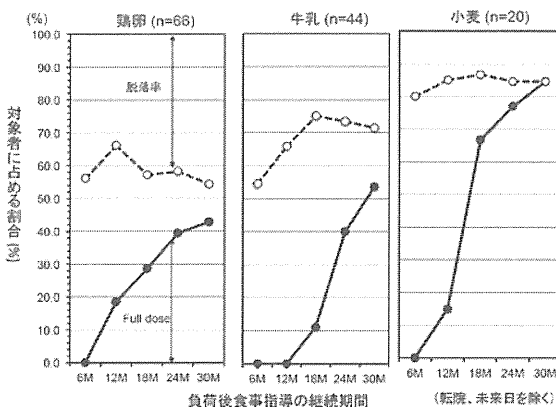


図2. 摂取開始量2g群のフルドーズ到達率

鶏卵アレルギーの既往があり、完全解除に到達した患児21例で、家庭における3日間の食事内

容を評価した。その結果、3日間平均で鶏卵を1/2個以上摂取している者は半数に過ぎず、鶏卵を含む加工食品の摂取では鶏卵1/4個を超えた摂取には到達しないことが明らかとなった（図3）。

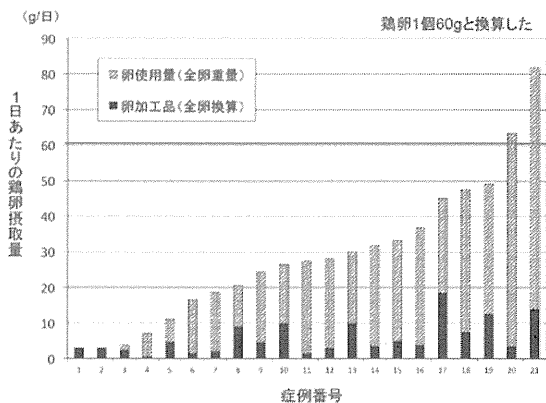


図3. 鶏卵解除患者の鶏卵摂取量

同様に牛乳アレルギーの既往があり、完全解除に到達した13例の牛乳摂取量を、牛乳アレルギーの既往のない8例（鶏卵単独アレルギー）と比較した。その結果、牛乳アレルギー既往児は牛乳そのものの摂取量が少なく、乳製品や乳を含む加工食品だけでは1日の牛乳摂取量は100ml程度に留まることが明らかとなった（図4）。

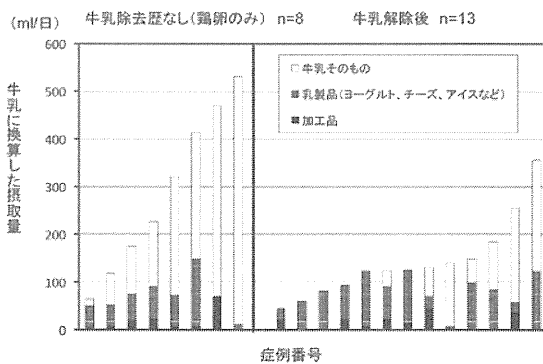


図4. 牛乳解除患者の牛乳摂取量

D. 考察

食物アレルギーの除去解除を進めるための食事指導として、アレルゲン食品を定量的に摂取して、安全性を確認しながら増量する方法を確立した。その結果、摂取開始量が2g~10gであった症例でも、2年後には鶏卵と牛乳で約半数、小麦は80%以上の症例がフルドーズの摂取に到達することが確認された。しかし、鶏卵と牛乳の2g摂取開始者では、フルドーズ到達率の低さと脱落率の高さが明らかとなった。その理由は強い誘発症状

を認めたためではなく、軽微なかゆみや口腔症状も含めて、アレルゲンを直接摂取することに対する抵抗感や味覚の嗜好によるものが多かった。

こうした理由も含めて、摂取開始量 2g という基準は、一般的な「食事指導」によって解除を進める限界値であることが示唆された。

一方小麦は、2g 開始者でもフルドーズ到達率は良好であった。それは、摂取への抵抗感が比較的少なく、増量に対する意欲を持ちやすいことが理由と考えられた。

一方、鶏卵・牛乳の「自由な摂取」が許可されると、むしろ摂取量が減少して、「食べていない」状態に戻ってしまう症例が少なくないことも明らかとなった。「加工食品は食べる」状況では、鶏卵 1/4 個、牛乳も 50ml を超えた摂取量には到達できず、結果的に学校給食の解除に至っていない症例も多かった。

定量摂取ができない患児保護者に対しては、加工食品の摂取に頼るオプションを選択せざるを得ない。しかし、それだけでは鶏卵 1/4 個、牛乳 50ml を超える摂取は不可能であり、耐性獲得を確認するには至らない。

この指導の限界は、医学的な安全性よりも、患児保護者の意欲や嗜好、調理能力によって規定された。その点を克服するためには、ある程度の摂取量に到達した患者に対しても、数年間にわたる継続的な食事指導が必要と考えられる。

この結果は、より重症者を対象とした経口免疫療法のフルドーズ到達率と比較すると、むしろ劣っている。それは、経口免疫療法は、解除に向けて高い意欲と厳しいプロトコルを遂行する能力を持つ対象者を厳選して行っている臨床研究であり、今回の成績はそうした症例を選択しないリアルな臨床現場の現実を示したものの、という点に決定的な違いがある。

E. 結論

食物アレルギー児に対して、除去解除を進める食事指導を開始する基準と、その指導方法を確立した。同時に、患児保護者の心理面も含めて、この指導法の限界も明らかとなった。

こうした指導を行うために、医師の指示に基づいて管理栄養士が果たす役割も明確になった。

なお、この食事指導を実施するための具体的な指導書「おいしく治す食物アレルギー攻略法」を、第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会の記念誌として出版した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 漢人直之：食物アレルギー管理法の進歩：エビデンスに基づく栄養指導．アレルギー・免疫 21(6)；932-940, 2014.
- 2) 漢人直之：食物アレルギーにおける食事指導のポイント．小児科 55(3)；323-331, 2014.
- 3) 伊藤浩明監修：おいしく治す食物アレルギー攻略法．第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会記念出版

2. 学会発表

- 1) 松井照明、伊藤浩明他：食物負荷試験陰性例における最終負荷量の自宅摂取での安全性について．第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会．京都、2014. 5. 9-11
- 2) 中川朋子、伊藤浩明他：食物経口負荷試験後 1g 摂取開始指導の検討．第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会．京都、2014. 5. 9-11.
- 3) Sugiura A, Ito K et al: Development of a prediction model of severe reaction in oral food challenge. FAAM 2014. Dublin, 2014. 10. 9-11.
- 4) 杉浦至郎、伊藤浩明他：牛乳経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討．第 51 回日本小児アレルギー学会．四日市、2014. 11. 8
- 5) 榎村春江：除去食解除のための食事指導．第 51 回日本小児アレルギー学会．四日市、2014. 11. 8
- 6) Ito K: Management of food allergies: Dietary instruction and oral immunotherapy. International Pediatric Allergy Symposia. 四日市、2014. 11. 8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの新規予知診断法と免疫学的改変食品による治療法の確立

研究分担者 近藤 直実 岐阜大学 名誉教授 / 平成医療短期大学 学長
研究協力者 川本 典生 岐阜大学医学部附属病院小児科 併任講師
松井 永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床准教授
金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部 部長
大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
加藤 善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

研究要旨

食物アレルギーの感作発症予知と経口免疫寛容誘導の開発を進め、食物アレルギーの予防と治療を独創的に進める。昨年度に引き続き、食物アレルギーの感作発症に関連する家族歴等の項目を検討した。平成26年度は、特に、牛乳アレルギーに対する抗原改変食品（抗原エピトープを修飾した新規食材）を用いて牛乳アレルギー患児に投与した。参加を表明した15人のうち13人にプロトコルを実施し、8人で一定期間後に閾値の上昇が確認でき、5人が最大量の抗原改変食品を摂取できたため、ミルクに変更して継続している。2例において口腔違和感で中止となり、2例でFDEIAを認めた。さらに、その経口免疫療法中の免疫学的因子の変化についても追跡し、一定の結果を得た。

A. 研究目的

食物アレルギーの新規予知診断法と免疫学的改変食品による治療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

免疫療法（経口免疫寛容誘導）の開発

食物アレルギーの免疫学的改変食品による治療法の確立につき検討を進めた。免疫学的改変食品を用いて、食物アレルギーに対して経口免疫寛容を誘導する免疫療法を行った。牛乳のβラクトグロブリンにおいて、抗原エピトープを修飾した新規食材を作成し、経口免疫療法を行った経験から、カゼインについても、抗原エピトープを修飾した新規食材を作成して、牛乳アレルギー患者に投与して、その前後の臨床データと経過を追跡した。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会で承認を得て、患者あるいは保護者の同意を得、個人情報保護などに十分配慮して行った。

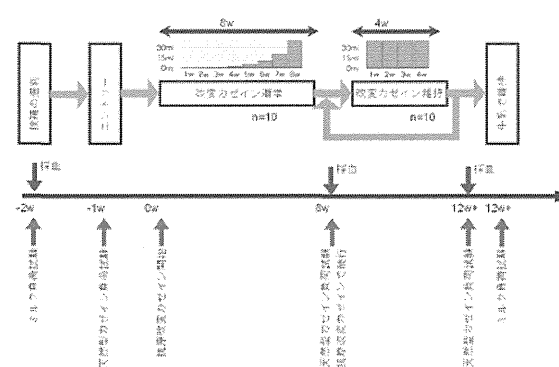
C. 研究結果

免疫療法（経口免疫寛容誘導）の開発

経口免疫療法について平成26年度は、免疫学的改変食品（抗原エピトープを修飾した新規食材）を投与して経過を追った。カゼインの抗原改

変食品は、これまでのβラクトグロブリンを用いた改変食品作成の成果を応用して、カゼインの免疫学的改変食品を作成した。すなわち、B細胞反応性を検証し、反応しないもののうち、T細胞の反応が強いものを作成した。βラクトグロブリンと同様に臨床検討を進めた（図1）。

研究のプロトコル



＜図1＞経口免疫療法のプロトコル

現在のところ抗原改変カゼインを13例に使用を開始し、現時点で、8例においてカゼイン負荷試験の閾値が上昇した（表1）。また、5例では、その後、負荷を継続することができ、牛乳に切り替えて継続が来ている。2例が口腔違和感で脱落し、2例が食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）様の症状を呈したが、いずれも保存的治療にて軽快した。残り2例が現在も漸増

期のプロトコルを実施中である。

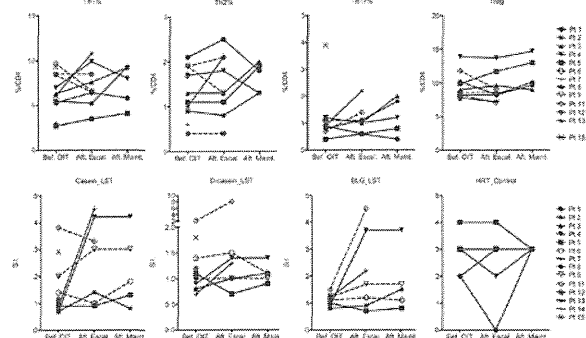
<表1>

研究参加者の背景と現在の状況

ID	Age at entry	Threshold before eradication (cells)	Weight (kg)	IB-RAS1 UKHwt	IB-RAS1 class	Threshold after eradication (cells)	Final size of B-lymphoid cells	Current stage of OIT	Comment
1	5y 0	0.75 (n)	12.5	31.5	4	0.9 (n)	14.5 (n)	14.5 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
2	5y 0	0.75 (n)	10.5	45.2	4	1.0 (n)	14.5 (n)	14.5 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
4	5y 0	1.25 (n)	10.0	67.5	3	<1.0 (n)	14.5 (n)	14.5 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
5	5y 0	2.75 (n)	11.2	77.0	6	>1.0 (n)	14.5 (n)	14.5 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
6	5y 0	1.25 (n)	14.0	20.4	4	1.1 (n)	-	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
7	5y 0	<0.25 (-)	10.0	66.4	5	-	-	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
8	5y 0	1.75 (n)	14.7	47.0	3	2.5 (n)	>40 (n)	14.5 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
9	5y 0	1.0 (-)	22.0	57.0	2	2.5 (n)	-	2.0 (n)	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
11	5y 0	1.75 (n)	14.0	16.20	5	-	-	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
12	14y 0	1.25 (n)	27.1	16.90	3	1.0 (n)	-	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
13	15y 0	0.25 (-)	50.3	6.15	3	<0.25 (-)	20 (n)	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
14	15y 0	5.75 (n)	14.1	70.7	5	0.1 (n)	-	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells
15	15y 0	6.75 (n)	13.0	2.30	2	0.1 (n)	11 (n)	-	At least 50% of lymphocytes are CD4+ T cells

検査では、Treg, Th1, Th2, IgE, IgG4、好酸球数などを投与前後で測定しているが、現在のところ、投与開始前に比して、漸増期の後または維持期の後では、4例でTregの増加、5例でTh1の増加の傾向がみられた。好酸球数は減少を示す症例が多かった。2例で特異的IgEが低下し、別の2例で特異的IgG4が上昇した。(図2)

OITに伴ったTh細胞分画, LST, HRTの変化



<図2>経口免疫療法に伴った免疫学的変化

D. 考察, E. 結論

平成26年度は、特に、免疫療法（経口免疫寛容誘導）として、牛乳アレルギーに対して、カゼインの免疫学的改変食品（抗原エピトープを修飾した新規食材）を作成して、これを用いて牛乳アレルギー患児に投与し、一定の成績を得た。カゼインの免疫学的改変食品の漸増期の後または維持期の後に制御性T細胞の一つの重要な指標であるTregの比率や、Th1が増加傾向を示した症例があったこと、好酸球数が減少傾向を示したことなどは免疫寛容誘導の点から重要な意味を持

つ。さらに即時型のアレルギー反応を示したと考えられる症例もみられており、HLAの違いやIgEエピトープの違いの有無など今後詳細な検討が必要であると考えている。

なお、食物アレルギー感作発症予知に関しては、遺伝子の分析も続けており、現在までのところ、IL-12, IL-4R, ADR β 2, TGF β の遺伝子が関連の候補として挙がっているが、さらに検討をすすめている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T., Tsutsumi N., Tochio H., Ohnishi H., Kubota K., Kato Z., Shirakawa M., Kondo N.: Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. Mol Immunol. 58, 66-76, 2014
- 2) Kubota K., Ohnishi H., Teramoto T., Kawamoto N., Kasahara K., Ohara O., Kondo N.: Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. J Clin Immunol. 34, 584-593, 2014
- 3) Hamasaki Y., Kohno Y., Ebisawa M., Kondo N., Nishima S., Nishimuta T., Morikawa A., Aihara Y., Akasawa A., Adachi Y., Arakawa H., Ikebe T., Ichikawa K., Inoue T., Iwata T., Urisu A., Ohya Y., Okada K., Odajima H., Katsunuma T., Kameda M., Kurihara K., Sakamoto T., Shimojo N., Suehiro Y., Tokuyama K., Nambu M., Fujisawa T., Matsui T., Matsubara T., Mayumi M., Mochizuki H., Yamaguchi K., Yoshihara S.: Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. Pediatr Int. 56, 441-450, 2014
- 4) Funato M., Uemura O., Ushijima K., Ohnishi H., Orii K., Kato Z., Yamakawa S., Nagai T., Ohara O., Kaneko H., Kondo N.: A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome. J Clin Immunol. 34, 691-695, 2014
- 5) Urisu A., Ebisawa M., Ito K., Aihara Y., Ito S., Mayumi M., Kohno Y., Kondo N., Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, Japanese Society of Pediatric Allergy, Clinical Immunology, Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Food Allergy 2014. Allergol Int. 63, 399-419, 2014
- 6) Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., Aihara M., Kondo N., Saeki H., Shoji S., Yamada H., Nakamura K., Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014.

Allergol Int. 63, 377-398, 2014

- 7) Hamasaki Y., Kohno Y., Ebisawa M., Kondo N., Nishima S., Nishimuta T., Morikawa A., Japanese Society of Allergology, Japanese Society of Pediatric Allergy, Clinical Immunology: Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. Allergol Int. 63, 335-356, 2014
- 8) Kimura T., Tsutsumi N., Arita K., Ariyoshi M., Ohnishi H., Kondo N., Shirakawa M., Kato Z., Tochio H.: Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes. Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. 70, 1351-1356, 2014
- 9) Tsutsumi N., Kimura T., Arita K., Ariyoshi M., Ohnishi H., Yamamoto T., Zuo X., Maenaka K., Park E. Y., Kondo N., Shirakawa M., Tochio H., Kato Z.: The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. Nat Commun. 5, 5340, 2014
- 10) 近藤 直実. 【小児の治療指針】 免疫・アレルギー 免疫不全症を伴うよく定義された症候群. 小児科診療 2014 77 巻増刊 231-234
- 11) 川本 典生. 【小児食物アレルギー診療 UP DATE-診る前に確認したい最新知見-】 (1 章) 発症メカニズム 食物アレルギーの遺伝, 小児科 2014 年; 55 巻 5 号 518-526
- 12) 近藤 直実, 桑原 愛美, 小玉 ひとみ, 熊田 ますみ, 近藤 邦代, 長田 登美子, 樋田 小百合, 三品 弘司, 岩崎 淳子, 松野 ゆかり, 古田 弥生, 篠田 晃子, 吉崎 純夫, 田中 千絵, 秋田 明子, 田口 幸太郎, 平野 喜美子. 稀な肺疾患 IgG サブクラス欠損症. 呼吸 2014 33 巻 5 号 486-494
- 13) 近藤 直実. 【食物アレルギーupdate】 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 日本医師会雑誌 2014 143 巻 3 号 508-512

2. 学会発表

- 1) 川本典生, 松井永子, 平山耕一郎, 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典, 木全かおり, 篠田紳司, 加藤善一郎, 近藤直実. 家族歴・遺伝多型による食物アレルギーの予知・予測についての検討. 東海小児アレルギー談話会 (第 65 回) 2014 年 3 月 8 日 名古屋
- 2) 木村 豪, 堤 尚孝, 有田 恭平, 有吉 眞理子, 大西 秀典, 白川 昌宏, 近藤 直実, 朽尾 豪人, 加藤 善一郎. アレルギー、自己免疫、自己炎症疾患治療薬開発に向けた IL-18 複合体の構造解析. 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月 11 日-13 日 名古屋
- 3) 金子 英雄, 船戸 道德, 森田 秀行, 舘林 宏治, 下川 祐子, 丸田 香奈子, 内田 靖, 神田 康司, 大西 秀典, 近藤 直実. X-linked agammaglobulinemia2 家系の長期経過の検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月 11 日-13 日 名古屋
- 4) 川本典生, 松井永子, 平山耕一郎, 久保田一生, 山本崇裕, 大西秀典, 木全かおり, 篠田紳司, 加藤善一郎, 近藤直実. 家族歴・遺伝多型による食物アレルギーの予知・予測についての検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 26 回) 2014 年

5 月 9 日 京都

- 5) 松井 永子, 川本 典生, 鹿野 博明, 篠田 紳司, 浅野 勉, 後藤 加寿美, 金子 英雄, 福富 悌, 木全 かおり, 深尾 敏幸, 近藤 直実. 小児気管支喘息を対象とした Th2 サイトカイン阻害薬の追加投与前後のパラメーターの比較に関する研究. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回). 2014 年 11 月 8 日 四日市
- 6) 金子 英雄, 寺本 貴英, 川本 典生, 松井 永子, 深尾 敏幸, 元吉 史昭, 鹿野 博明, 古井 秀彦, 近藤 直実. 岐阜県の学校における食物アレルギー対応の現状と課題. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回). 2014 年 11 月 8 日 四日市
- 7) 木村 豪, 堤 尚孝, 有田 恭平, 有吉 眞理子, 大西 秀典, 白川 昌宏, 近藤 直実, 朽尾 豪人, 加藤 善一郎. アレルギー、自己免疫、自己炎症疾患治療薬開発に向けた IL-18 受容体高次複合体の構造解析. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回). 2014 年 11 月 8 日 四日市
- 8) Norio Kawamoto, Hideo Kaneko, Minako Kawamoto, Hidenori Ohnishi, Eiko Matsui, Takahide Teramoto, Zenichiro Kato, Toshiyuki Fukao, Hiroshi Ueno, Taku Nakano, Naomi Kondo. - International Pediatric Allergy Symposia (I-PAS) - Development and clinical application of novel hydrolyzed milk casein, designed for milk oral immunotherapy. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回). 2014 年 11 月 8 日 四日市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

低アレルゲン化食品による経口免疫療法の確立

研究分担者 柘植 郁哉 藤田保健衛生大学医学部小児科
研究協力者 近藤 康人 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
中島 陽一 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
犬尾 千聡 藤田保健衛生大学医学部小児科

研究要旨

近年、食物アレルギーに対するアレルゲン特異的経口免疫療法が注目され、有効性を示す報告が集積されつつあるが、安全性や効果の永続性など解決すべき課題は多い。我々は、今年度も、より安全な経口免疫療法の確立を目指して、低アレルゲン化食品を用いた経口免疫療法を試みるとともに、作用機序を明らかにして改良に役立てるべく、各種免疫学的解析を行った。

鶏卵アレルギーに対しては、前年度、オボムコイド減量鶏卵を含むベビーフートの鶏卵アレルギーハイリスクの乳児に対する安全性を確認し、本年度は、本製品の継続摂取による予防、治療効果を検討する予定であったが、準備段階にとどまった。

牛乳アレルギーに対しては、現在 20 例を対象として、加水分解乳（E 赤ちゃん）を用いた免疫療法のプラセボ対照試験を続行中であり、安全性は確認され、重症者でも安全に家庭での継続が可能であった。

魚アレルギーに対しては、5 例を対象に、12 週間単位の酵素処理魚エキス継続摂取を行い、4 例が 5-12 か月の継続摂取により、目標量の魚肉 20 g 摂取に到達している。うち 2 例では酵素処理サケエキスを用いた免疫療法により、アジの耐性も獲得しており、特筆される。

低アレルゲン化食品を用いた免疫療法の改良を試み安全性を確認したが、未だ症例数や観察期間が少なく、今後も更なる検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

食物アレルギー患者に、安全かつ効率的にアレルゲン特異的寛容を誘導することを目的に、以下①～③の低アレルゲン化食品の経口摂取による免疫療法を試みる。

- ① 鶏卵アレルギーに対するオボムコイド減量加熱鶏卵
- ② 牛乳アレルギーに対する、ペプチドミルク（E 赤ちゃん）
- ③ 魚アレルギーに対する、酵素処理魚エキス

併せて、治療前後での各種免疫学的パラメータを解析して、寛容導入のメカニズムを検討し、その成果を免疫療法の改良に供する。

B. 研究方法

- ① 鶏卵アレルギーに対するオボムコイド減量加熱鶏卵を用いた免疫療法

前年度、オボムコイド減量ベビーフートのアトピー性皮膚炎に罹患し、卵白摂取歴のない 9 か月以降の乳幼児に対する安全性を確認した。本年度

は、本製品の継続摂取による、予防、治療効果を検討する予定であったが、準備段階にとどまっている。

- ② 牛乳アレルギーに対する、ペプチドミルク（E 赤ちゃん）を用いた免疫療法

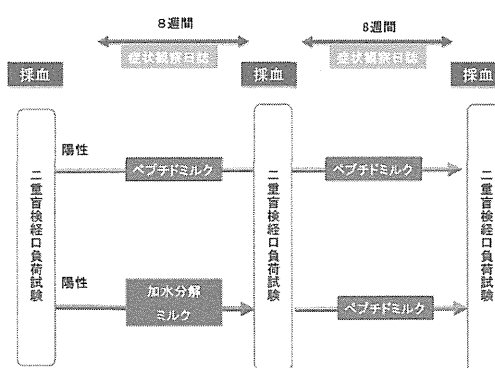


図 1 牛乳アレルギー治療プロトコール

本年度も、1 歳以上の、牛乳により即時反応が誘発される症例を対象に、加水分解乳（MA-mi）をプラセボとする RTC を継続中である。（図 1）併せて、経口免疫療法施行前後に、アレルゲン特異的 T 細胞の細胞質内サイトカインの測定、によ

り寛容導入のメカニズムを検討した。

③ 魚アレルギーに対する、酵素処理魚エキスを
用いた免疫療法

魚肉の誘発域値が 20 g 以下の魚アレルギー患者を対象に、12 週間単位の酵素処理魚エキス 1 g の連続摂取を行い、安全性、有効性を確認した。

すべての研究は藤田保健衛生大学倫理審査委員会承認され、文書で同意を得て行った。

C. 研究結果

① 鶏卵アレルギーに対するオボムコイド減量加熱鶏卵を用いた免疫療法

オボムコイド減量ベビーフートの継続摂取による、鶏卵アレルギーの予防、治療効果を検討する予定であったが、準備段階にとどまった。

② 牛乳アレルギーに対する、ペプチドミルク (E 赤ちゃん) を用いた免疫療法

20 例 (男/女比 ; 13/7、年齢 ; 1.0-5.3 歳、中央値 4.0 歳) がエントリーし、調乳用ミルク (はぐくみ)、ペプチドミルク (E 赤ちゃん)、加水分解ミルク (MA-mi) を用いた 2 重盲検プラセボ対照負荷試験をおこなったところ、摂取可能量は調乳用ミルクに比しペプチドミルクが有意に高値であり、症状スコアから判定する発現症状は有意に軽度であった。加水分解ミルク (MA-mi) は全例 20ml 摂取可能であった。現在、ペプチドミルクの摂取可能量を用いた免疫療法を続行中である。

免疫学的な解析では、活性化マーカー CD154 を用いた牛乳特異的 T 細胞の細胞質内サイトカイン産生を検討し、牛乳アレルギー患者では、牛乳特異的 Th2 細胞が、非牛乳アレルギー対照に比し有意に増加すること (図 2)、IL-4 産生細胞と牛乳特異的 IgE との相関を認め (図 3)、現在免疫療法による推移を検討中である。

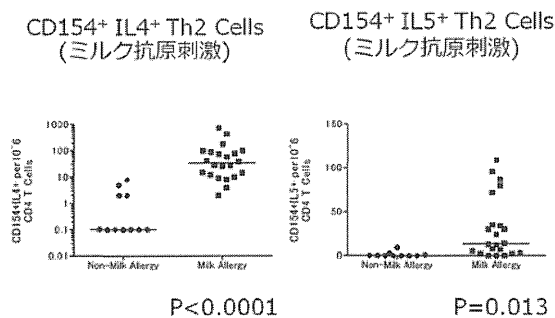


図 2 牛乳特異的 Th2 細胞が牛乳アレルギーで増加する

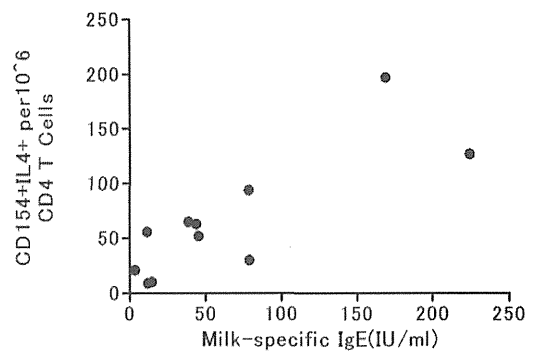


図 3 ミルク特異的 IL-4 産生細胞と特異的 IgE との相関

③ 魚アレルギーに対する、酵素処理魚エキスを
用いた免疫療法

これまでに 5 例が免疫療法を終了し、5-12 か月の継続摂取により、目標量の魚肉 20 g の摂取に到達している。うち 2 例では酵素処理サケエキスをを用いた免疫療法により、アジの耐性も獲得しており特筆される。図 4 に症例 1 の経過を示した。

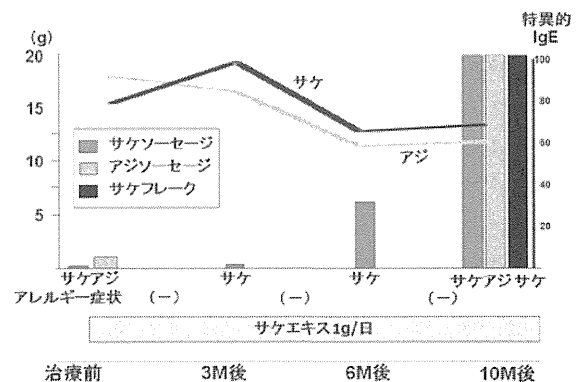


図 4 摂取可能積算量の推移 症例 1 11 歳女児

D. 考察

食物アレルギーの経口免疫療法は、通常、アレルゲンをそのまま用いることが多く、副反応を避けるため少量より漸増させる方法がとられるが、緩徐に増量しても、稀ではあるが重篤な副反応を呈することがある。我々は数年来、低アレルゲン化した鶏卵による免疫療法を行い、安全性、有効性を示してきたが、重症例での有効性に課題を残していた。低アレルゲン化鶏卵に関しては、前年度をオボムコイド減量加熱鶏卵含む離乳食のハイリスク乳児における安全性を確認し、今年度は、鶏卵アレルギー発症予防効果を検討する予定であったが、研究開始には至らなかった。

ペプチドミルク (E 赤ちゃん) を用いた免疫療法のプラセボ対照試験では、20 例がエントリーし継続中であるが、今年度中に終了し、効果を判

定する予定である。酵素処理魚エキスをを用いた免疫療法の、症例数5例と少なく、有効性の証明には至っていないが、安全性はあきらかで、有効性も大いに期待できる結果であった。今後さらに症例数を増やし、また、治療期間を延長して、有効性を立証していく予定である。

E. 結論

低アレルゲン化食品を用いた免疫療法の改良を試み安全性を確認したが、本年度は、未だ症例数や観察期間が少なく、今後も更なる検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuge I, Ito K, Ohye T, Kando N, Kondo Y, Nakajima Y, Inuo C, Kurahashi H, Urisu A. Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. *Pediatr Pulmonol.* 2014 49:E52-5.
- 2) Tanaka K, Kondo Y, Inuo C, Nakajima Y, Tsuge I, Doi S, Yanagihara S, Yoshikawa T, Urisu A. Allergen analysis of sea urchin roe using sera from five patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(3):222-7.
- 3) Tsuge I, Morishita M, Kato T, Tsutsumi M, Inagaki H, Mori Y, Yamawaki K, Inuo C, Ieda K, Ohye T, Hayakawa A, Kurahashi H. Identification of novel FATP4 mutations in a Japanese patient with ichthyosis prematurity syndrome *Human Genome Variation* 2015;2, 15003.

2. 学会発表

- 1) 大久保 悠里子, 中島 陽一, 近藤 康人, 森 雄司, 田中 健一, 山脇 一夫, 犬尾 千聡, 鈴木 聖子, 柘植 郁哉, 宇理須 厚雄 低アレルゲン化した鮭エキスをを用いた魚アレルギーの経口免疫療法 第117回日本小児科学会;名古屋, 平成26年4月
- 2) 宇理須 厚雄, 森 雄司, 田中 健一, 鈴木 聖子, 近藤 康人, 大久保 悠里子, 山脇 一夫, 中島 陽一, 犬尾 千聡, 柘植 郁哉 食物によるアナフィラキシーとその対応第117回日本小児科学会;名古屋, 平成26年4月
- 3) 田中 健一, 森 雄司, 平田 典子, 鈴木 聖子, 近藤 康人, 宇理須 厚雄, 遠藤 悠里子, 山脇 一夫, 犬尾 千聡, 中島 陽一, 柘植 郁哉, 医師を対象とした学校生活管理指導表に関するアンケート調査 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会;京都, 平成26年5月
- 4) 犬尾 千聡, 近藤 康人, 田中 健一, 中島 陽一, 柘植 郁哉, 森 雄司, 山脇 一夫, 鈴木 聖子, 大久保 悠里子, 宇理須 厚雄 花粉症免疫療法 スギ抗原特異的免疫療法誘導 IgG4 による小児スギ

花粉症患者の好塩基球活性化抑制 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会;京都, 平成26年5月

- 5) 高松 伸枝, 近藤 康人, 成瀬 徳彦, 柘植 郁哉, 宇理須 厚雄, 林 毅, 浅田 憲彦 ユズアレルギー患者血清を用いた特異的 IgE 結合タンパクの解析 第68回日本栄養・食糧学会大会 札幌, 平成26年5月
- 6) 柘植 郁哉 特殊なアレルギー疾患 原発性免疫不全症とアレルギー疾患(常染色体性優性高 IgE 症候群、DOCK8 欠損症、FoxP3 欠損症) 第31回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 名古屋, 平成26年6月
- 7) 中島 陽一, 近藤 康人, 大高 早希, 森 雄司, 田中 健一, 山脇 一夫, 犬尾 千聡, 平田 典子, 鈴木 聖子, 柘植 郁哉, 中村 厚, 近藤 智彦, 茂島 克裕, 板垣 康治, 宇理須 厚雄, 低アレルゲン化食品を用いた経口免疫療法、第51回日本小児アレルギー学会、四日市、平成26年10月
- 8) 大高 早希, 田中 健一, 平田 典子, 鈴木 聖子, 中島 陽一, 近藤 康人, 森 雄司, 大久保悠里子, 山脇 一夫, 犬尾 千聡, 柘植 郁哉, 宇理須 厚雄, ひやりはつとアンケートから見たエピペン使用の実態調査、第51回日本小児アレルギー学会、四日市、平成26年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

アレルギーコンポーネントを用いた新規診断法の開発

研究分担者 丸山 伸之 京都大学大学院農学研究科
研究協力者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部
佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部
伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター
中川 朋子 あいち小児保健医療総合センター

研究要旨

食物アレルギー患者の生活の質の悪化を防ぐためには正確な診断に基づく適切な指導および治療が必要である。そのために、診断効率の高い安全な検査法の開発が望まれている。本課題では、既存の検査法において診断に苦慮している食物アレルギーについて、臨床診断におけるアレルギーコンポーネントに対する評価を多施設で実施し、新規な診断法を開発する。本年度は、ゴマのコンポーネントについて、負荷試験により診断がなされた陽性及び陰性の患者血清について、昨年度より検体数を増やして評価を行った。また、ソバおよび大豆のアレルギーコンポーネントについても、リコンビナントタンパク質を用いて比較解析を行った。得られたデータより、ゴマの2Sアルブミンである Ses i 1 およびソバのビシリンタンパク質である Fag e 3 の診断効率が高いことが示された。さらに、大豆において診断効率が高くなるリコンビナントコンポーネントの組み合わせについても示唆された。

A. 研究目的

食物アレルギーは患者の生活の質の悪化を招き、社会生活の障害になるため、患者に対する適切な指導および治療が必要である。そのために、原因食物の正確な診断が必要となる。食物アレルギーの診断のゴールドスタンダードは食物負荷試験であるが、アナフィラキシーなどの症状を誘発するリスクがあるために、より安全な診断効率の高い検査方法の開発が望まれている。本課題では、既存の検査法にて診断に苦慮している食物アレルギーについて、既知および新規なアレルギーコンポーネントの調製を行い、それらの臨床性能について評価を実施する。

本年度は、ゴマのコンポーネントについて負荷試験により診断がなされた陽性及び陰性の患者血清について昨年度より検体数を増やして評価を行った。また、ソバおよび大豆のアレルギーコンポーネントについても、リコンビナントタンパク質を用いて比較解析を行った。

B. 研究方法

1. アレルギーコンポーネント

データベースにおける遺伝子配列に基づいて、ソバのアレルギーコンポーネントに対するリコンビナントタンパク質を大腸菌によって発現させ、クロマトグラフィーにより精製した。11Sグ

ロブリン(Fag e 1)、2Sアルブミン(Fag e 2-10k、Fag e 2-16k)、ビシリンタンパク質(Fag e 3)について調製し、N末端配列解析および質量分析により精製したコンポーネントについて確認した。

2. コンポーネントの評価

ELISA法によりコンポーネントに対する患者血清中の特異的IgE抗体価を測定した。ImmunoCAP法での特異的IgE抗体価が既知である患者血清を用いて検量線を作製し、ELISA法による測定値をImmunoCAP法での抗体価に換算し、評価した。性能が高いことが示唆されたコンポーネントについてはビオチン化タンパク質を調製し、ストレプトアビジンCAP法による特異的IgE抗体価の測定を行った。統計解析はSPSSを用いて行った。

C. 研究結果

1. ゴマのアレルギーコンポーネント解析

昨年度までに、ゴマの2Sアルブミンである Ses i 1 の臨床性能が高いことが示唆されていたことから、本年度はさらに検体数を増やして臨床性能について評価した。ゴマのアレルギー診断における陽性群および陰性群(病歴検体含め、両群合わせて90検体以上、表1)に対して、Ses i 1 のストレプトアビジンCAPの特異的IgE抗体価に基づいて臨床性能を評価した。ゴマの粗抗原

(ImmunoCAP)に対する特異的 IgE 抗体価に基づく Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線からの Area under the curve 値(AUC 値、0.683)と比較して、Ses i 1 のストレプトアビジン CAP での測定値から求めた AUC 値は非常に高い値(0.872)を示した。また、食物負荷試験において重篤な症状が認められた患者において、Ses i 1 の CAP 値は高い値を示した(表2)。これらの結果は、Ses i 1 の特異的 IgE 抗体価がゴマアレルギーの臨床診断に有用であることを示唆している。

表1. ゴマ検体の臨床データ

Patient Characteristics	Symptomatic group	Non-symptomatic group
Number of patients	39	56
Age, median (range)	5.9 (1.6-14.0)	4.7 (1.0-11.7)
Specific IgE(kU/l) for sesame (range)	21.8 (1.8-1883)	9.0 (0.8-1008)
Diagnosis of soybean allergy OFC	29	39

表2. OFC時のアナフィラキシー検体におけるSes i 1 CAP値

Sesame CAP	Ses i 1 Streptavidin CAP	Anのグレード分類(JPGFA2012版)				
		皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
15.9	19.9	2	1	4		
8.1	7.7	2	2	4		
62.7	77.0	2		4		
328.0	50.5	2	2	4		
22.7	37.6	2	2	4		
193.0	149.0	2	3			1

2. ソバのアレルゲンコンポーネント解析

ソバの主要アレルゲンである Fag e 1-3 について、リコンビナントタンパク質を調製し、SDS-PAGE によって純度を確認した。患者血清(病歴検体含め、両群合わせて60検体以上、表3)における特異的 IgE 抗体価を測定し、比較した。解析したコンポーネントの中で、Fag e 1 の臨床性能は低く、Fag e 3 の臨床性能が最も高いことが示された。また、食物負荷試験において重篤な症状が認められた4名の患者において、ストレプトアビジン CAP を用いて測定した Fag e 3 に対する特異的 IgE 抗体価が高いことも示された(表4)。

表3 ソバ検体の臨床データ

Patient Characteristics	Symptomatic group	Non-symptomatic group
Number of patients	29	39
Age, median (range)	5.5 (1.3-12.1)	5.6 (1.6-13.2)
Specific IgE(kU/l) for buckwheat (range)	4.1 (0.15-100)	2.7 (0.8-25.9)
Diagnosis of buckwheat allergy OFC	21	39

表4 OFC時のアナフィラキシー検体におけるFag e 3 CAP値

BW CAP	Fag e 3 Streptavidin CAP	Anのグレード分類(JPGFA2012版)				
		皮膚	消化器	呼吸器	循環器	神経
4.1	12.6	2	3	1		
2.3	4.0	2	3	2	4	3
3.9	13.5	2		4		
12.6	47.2	2	4			

これらの結果は、Fag e 3 の特異的 IgE 抗体価がソバアレルギーの臨床診断に有用であることを示唆している。

3. 大豆のアレルゲンコンポーネント解析

大豆においても10種類以上のアレルゲンコンポーネントに対する臨床性能を比較し(両群合わせて90検体)、各コンポーネントの組み合わせによる臨床性能について比較したところ、Gly m 5 のサブユニットと Gly m 8 に対する特異的 IgE 抗体価を用いることにより、Gly m 8 単独よりも、さらに臨床性能が高くなることが示唆された。

D. 考察

アレルゲンコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価について、食物負荷試験での検体を用いて比較解析することにより、ゴマおよびソバアレルギーに対して診断効率の高いアレルゲンコンポーネントが示唆された。また、大豆において診断効率が高くなるコンポーネントの組み合わせについても示された。粗抗原を用いた ImmunoCAP での特異的 IgE 抗体価の測定では診断が難しい食物アレルギーにおいても、このようなコンポーネントを用いて検査を行うことにより、食物負荷試験を行わずに正確な診断ができる患者が増えることが期待された。

E. 結論

ゴマの 2S アルブミンである Ses i 1 およびソバのピシリンタンパク質である Fag e 3 に対する特異的 IgE 抗体価測定がアレルギー診断に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 丸山 伸之：食物アレルギー解析の進歩 小児科診

療 診断と治療社 東京(2014) 10, 1249-1253

- 2) 丸山 伸之: ソバアレルギーとアレルギーコンポーネント 臨床免疫・アレルギー科 科学評論社 東京 (2014) 62, 395-398

2. 学会発表

- 1) 丸山 伸之、Cabanos Cerrone、田中 昭、中山 哲、佐藤 さくら、海老澤 元宏: ソバアレルギーの臨床診断に有効なアレルギーコンポーネントの同定, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウム 京都 2014 年 5 月 9 日
- 2) 丸山 伸之: 植物性食物アレルギーにおけるコンポーネント, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 イブニングシンポジウム 京都 2014 年 5 月 9 日
- 3) 丸山 伸之: リコンビナント大豆コンポーネントを利用したアレルギー解析, 第 31 回 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 ワークショップ 名古屋 2014 年 6 月 28 日
- 4) 丸山 伸之: 臨床診断に有効な植物性アレルギーコンポーネント, 第 31 回 日本小児アレルギー学会シンポジウム 四日市 2014 年 11 月 9 日
- 5) 丸山 伸之: 食物抗原コンポーネントタンパク質の研究の進歩, 第 15 回 食物アレルギー研究会 (2015) 東京 2015 年 2 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの疾患感受性遺伝子解析

研究分担者 玉利 真由美 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
研究協力者 広田 朝光 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員

研究要旨

食物アレルギーにアトピー性皮膚炎が合併していることは多く、近年、食物アレルギーにおける皮膚バリア破綻部位からの経皮感作の重要性が示唆されている。また好酸球性食道炎は上皮内好酸球浸潤を特徴としアレルギー疾患を高率に合併する。これまで大規模なゲノムワイド関連解析が行われアトピー性皮膚炎や好酸球性食道炎の疾患関連領域が多数同定されてきている。今回、これまでに GWAS で同定されたアトピー性皮膚炎（計 19 領域）および好酸球性食道炎（計 4 領域）の関連領域の SNP と食物アレルギー発症との関連解析を独立に収集した 2 つの集団で行った。その結果 C11orf30 ($P=5.2 \times 10^{-5}$)、KIF3A/IL4/IL13 ($P=3.6 \times 10^{-8}$)、GLB1 ($P=3.6 \times 10^{-6}$)、ZNF365 ($P=3.2 \times 10^{-5}$) の 4 つの領域で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めた。好酸球性食道炎に関しては TSLP ($P=0.012$) の領域で最も強い関連を認めたが、多重比較検定後に有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

近年、全ゲノムを対象としたゲノムワイド症例対照関連解析 (GWAS, genome-wide association study) による疾患関連遺伝子の探索の手法が確立し、アトピー性皮膚炎や好酸球性食道炎においても多数の疾患関連領域が同定されている。食物アレルギーとアトピー性皮膚炎は、互いに密接な関係にあり、食物抗原に対する早期の”皮膚バリア破綻部位からの経皮感作および経口摂取による免疫寛容”の重要性が示唆されている。一方、好酸球性食道炎は食物抗原などで生じる食道粘膜の上皮内好酸球浸潤を中心とした炎症疾患でありその病態解明が待たれている。本年度はこれまでに GWAS で同定されたアトピー性皮膚炎および好酸球性食道炎の遺伝的要因と食物アレルギー発症との関連を検討した。

B. 研究方法

これまでアトピー性皮膚炎の GWAS および Immunochip 解析により同定された計 19 領域 (FLG、C11orf30、TMEM232、RTEL1/TNFRSF6B、OVOL1、ACTL9、KIF3A/IL4/IL13、IL1RL1、GLB1、CCDC80、MHC、CARD11、ZNF365、NLRP10、CYP24A1、IL2/IL21、PRR5L、CLEC16A/DEXI、ZNF652) および近年報告された好酸球性食道炎の GWAS により同定された計 4 領域 (CAPN14、TSLP、XKR6、LOC283710/KLF13) 内の関連 SNP について、食物アレルギーについて症例対照関連解析を行った。食物アレルギー症例は相模原病院より収集された 603 例を第一集団とし、あいち小児保健医療総

合センターより 280 例を第 2 集団とし、メタ解析による関連解析を行った。遺伝子多型のタイピングは Invader 法により行った。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C. 研究結果

C11orf30 ($P=5.2 \times 10^{-5}$)、KIF3A/IL4/IL13 ($P=3.6 \times 10^{-8}$)、GLB1 ($P=3.6 \times 10^{-6}$)、ZNF365 ($P=3.2 \times 10^{-5}$) の 4 つの領域が $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を示し、TMEM232、RTEL1/TNFRSF6B、OVOL1、NLRP10、IL2/IL21、CLEC16A/DEXI、ZNF652 の領域で $1 \times 10^{-4} \leq P < 0.05$ の強さの関連を示した。最も強い関連は IL13 領域の多型 (rs1295686) で認められた。好酸球性食道炎の領域に関しては TSLP ($P=0.012$) で最も強い関連を認めたが、多重比較検定後に有意な関連 ($P < 0.05$) は認められなかった。

D. 考察

食物アレルギーとアトピー性皮膚炎の共通領域にはアレルギーマーチの遺伝的要因が含まれている可能性があり、これらの領域内の遺伝子群、およびその調節機構の解明はアレルギーマーチ進展防御方法の確立に役立つ可能性がある。C11orf30 近傍には活性化 Treg に特異的に発現し Treg と Th17 細胞の分化に重要な GARP が存在し

ている。また ZNF365 近傍には外来抗原に対する免疫寛容誘導に中心的役割を果たす EGR2 が存在する。GLB1 領域はケモカイン TARC の受容体をコードする CCR4 の eQTL 領域であり興味深い。IL13 は活性化 T 細胞、好塩基球、好酸球から分泌される Th2 サイトカインであり、B 細胞の分化・成熟、IgE へのクラススイッチに関与する。IL13 多型 rs1295686 はアミノ酸の変化を伴う (Gln144Arg) rs20541 と完全連鎖不平衡にあり、rs20541 はアトピー性皮膚炎、および気管支喘息発症との関連がすでに様々な人種で報告されており興味深い。

E. 結論

C11orf30、KIF3A/IL4/IL13、GLB1、ZNF365 の領域と食物アレルギーとの強い関連 ($P < 1 \times 10^{-4}$) を見出した。これらの領域内および近傍には Th2 および Treg において重要な役割を果たす遺伝子 (GARP、IL13、CCR4、EGR2) が存在していた。今後、それらの病態における役割を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:664-669.
- 2) Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuchi Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014;73:264-5.
- 3) Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:723-728.
- 4) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung functions of Japanese patients with chronic rhinosinusitis who

underwent endoscopic sinus surgery. *Allergol Int.* 2014;63:27-35.

- 5) Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T. An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014;76:156-7.
 - 6) Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy.* 2014;69:668-73.
 - 7) Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1327-34.
 - 8) Tanaka S, Tamari M, Nakayama T, Ishii H, Hatsushika K, Hayashi A, Watanabe H, Kanai M, Osano M, Yonaga T, Tomita K, Fujieda S, Sakuma Y, Shiono O, Ishitoya J, Masuyama K, Hirota T. Synergistic suppression of poly(I:C)-induced CCL3 by a corticosteroid and a long acting $\beta 2$ agonist in nasal epithelial cells. *Allergol Int.* 2014 in press
 - 9) Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology.* 2014;41:213-20.
 - 10) 玉利真由美、広田朝光 アレルギー疾患の実地診療 セミナー アレルギー疾患の整理・臨床研究の現状と展望—一般実地医家の理解と日常診療の向上のために 「アレルギー疾患の遺伝子解析—現状と展望」 *Medical Practice* 31(2), 221-224, 2014
 - 11) 広田朝光, 玉利真由美 エピジェネティクスからみたアレルギー疾患の発症予防と治療の可能性 *アレルギー・免疫* 21(12), 88-95, 2014
 - 12) 広田朝光, 中山次久, 玉利真由美 メインテナー: ヒト免疫学のニュー軸、アレルギー疾患のゲノム解析 *医学のあゆみ* 252(1), 25-31, 2015 (医歯薬出版株式会社)
- ### 2. 学会発表
- 1) アレルギー疾患におけるゲノムワイド関連解析, 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 学術集会 シンポジウム アレルギー・喘息とサイトカインシグナル 2014, 札幌 北海道. 玉利真由美
 - 2) アレルギー疾患のメカニズム - 遺伝子と環境の