

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
（総括）研究報告書

アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

研究代表者 玉利 真由美 東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究要旨

アレルギー疾患は罹患者数も多く、社会問題化している昨今、アレルギー疾患対策基本法（以下、基本法）が2014（平成26）年6月に成立し、アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針（以下、基本指針）が2017（平成29）年3月に告示された。この中で諸問題の解決に向け、疫学研究、基礎研究、治療開発及び臨床研究の長期的かつ戦略的な推進が必要であることが示されている。本研究では複数の関連学会の協力のもと、我が国の免疫アレルギー研究10カ年戦略（以下、10カ年戦略）策定に資する報告書を作成した。全国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎のPrecision Medicineの実現により、免疫アレルギー患者数の減少と重症患者死亡の根絶を目指すことをビジョンとするアクションプランをまとめた。（報告書は添付）

研究分担者

松本 健治・国立研究開発法人 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・部長  
海老澤 元宏・国立病院機構相模原病院臨床研究センター・副臨床研究センター長  
藤枝 重治・福井大学学術研究院医学系部門・教授  
天谷 雅行・慶応義塾大学医学部・教授  
足立 剛也・国立研究開発法人日本医療研究開発機構・AMEDプログラムオフィサー／戦略推進部難病研究課・主幹

法律では6疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎）を対象としているが、研究戦略では6疾患に加え、その他の疾患を広く対象とすることで合意を得た。

中心となる7つの学会（日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本呼吸器学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本免疫学会）の理事長より2名（教授クラスのシニア研究者1名、10カ年計画全期間にわたって内容を確認いただくため原則として45歳以下の若手研究者1名）の研究協力者を推薦していただくこととした。

A. 研究目的

アレルギー疾患は罹患者数も多く、社会問題化している昨今、アレルギー疾患対策基本法（以下、基本法）が2014（平成26）年6月に成立し、アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針（以下、基本指針）が2017（平成29）年3月に告示された。この中で諸問題の解決に向け、疫学研究、基礎研究、治療開発及び臨床研究の長期的かつ戦略的な推進が必要であることが示されている。本研究班は免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するための基盤形成を目的とし、研究戦略の報告書を作成した。

2018年8月末に各研究分担者及び協力者にアンケートを実施した。横断的問題 複数の診療科にまたがる問題、垂直的問題 母体 乳幼児 小児 成人への移行、国際連携 データベースの構築と活用（希少疾患で先行）を含め、過去の取り組み、現状、取り組むべき課題についての意見を収集した。

2018年10月17日に第1回検討協議会を行なった。アンケートの結果、抽出されたキーワードについて、どの課題を優先するべきか討議を行なった。その結果、優先課題として8つのアクションプラン（26の小課題）に絞り込んだ。

B. 研究方法

2017年8月に第1回研究者ミーティングを行い、本研究班の趣意書について説明を行い、了承を得た。アレルギー疾患対策基本法にもとづく国の研究戦略についての説明を行った。

Action 1: 先制治療等を目指す免疫・アレルギーの本態解明に関する研究  
・患者 phenotypeの標準化と層別化（疾患多様性の理解と層別化）

・Precision Medicine (マルチオミックス解析等)に立脚した将来の先制治療の実用化を目指す研究  
・上記等達成に資するデータとサンプルの標準化、データ解析人材の育成と既存インフラとの連携  
・宿主因子 (Genetic/epigenetic background等)と外的因子の相関に着目した免疫アレルギー解析の推進

・臓器連関/領域統合に関するアレルギー研究 (神経/免疫/バリア, 呼吸器/消化器/皮膚, 眼科/耳鼻科等)

・動物モデルと患者解析のシームレスな連携に基づく研究

Action 2: Unmet medical needsに対応する新規治療法、治療薬の開発と実装

・免疫アレルギー領域における真の Unmet medical needsの調査研究

・創薬シーズのスムーズな開発トラックへの移行を目指す R&Dパイプライン構築

・アジュバント等免疫アレルギー疾患予防新規ワクチン開発プラットフォームの連携推進

・新規治療等の技術料算定や保険召還等, 社会実装を目指した戦略策定研究

Action 3: 継時的疾患の特性 (ライフステージ)に注目した重点研究領域

- ・母子関連を含めた小児アレルギー
- ・高齢者を含めたadult-onsetアレルギー
- ・難治性のアレルギー
- ・希少疾患と関連するアレルギー

Action 4: 免疫アレルギー患者に優しい新規医療技術開発に関する研究

- ・IoTやウェアラブルデバイスの研究と応用
- ・免疫アレルギー領域に特化したCIRB基盤構築とスムーズな同意再取得等プラットフォームの開発研究
- ・治療アプリの研究開発

Action 5: 新たな標準治療を創るための研究

・抗原解析、血球分析等in vitro解析が可能なセンターの創設

・Medical cost effectiveness (医療経済効果)に関する研究

- ・効率的かつ継続的疫学調査

Action 6: 免疫アレルギーの予防法や早期診断に関する研究

・環境の評価方法 (住宅、PM2.5等)に関する研究の推進

- ・免疫療法の普及に関する研究の推進

Action 7: 免疫アレルギー患者のQOLを高める社会の構築を目指す研究

・Patient Public Involvementに関する患者団体との連携/教育プログラムの推進

・政策的に推進されるtotal allergistの育成プログラム等と連携した人材育成に関する研究

Action 8: 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する研究

・医療アントレプレナー, 産官学に通じた人材育成 (厚労省, PMDA, AMED等)

・免疫アレルギー領域における国際連携推進, 人材育成に関する基盤構築研究 (HFSP, ワークショップ等)

この課題について研究分担者に優先順位アンケートを行い、優先度が高いとされた項目が多く含まれていたActionを3つの柱として選出した。

最終的に下記の3つのアクションプランについて研究分担者及び協力者でレポート作成を行った。

Action 1. 先制治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究開発

Action 2. 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発

Action 3. ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究開発

レポートは各課題 (Key word) ごとに、戦略方針の検討・国際状況把握を含めて記載することとした。また内容については課題についての現状把握と分析検討 (日本の強みと弱み)、短期・中期・長期的な視点、現在の問題点・目的・期待される成果を具体的に明記することとした。

2018年1月17日に小グループミーティングを行い、

各レポートの内容についてディスカッションを行った。加筆・修正すべき点や強調すべき点の討議を行った。

2018年2月23日に第2回検討協議会を開催し、小グループミーティングで討議された内容を反映させた報告書案について討議を行なった。

2018年3月第2回検討協議会での討議の内容を反映させた報告書案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究では研究分担及び協力者による免疫アレルギー疾患研究における課題の抽出、課題についての現状把握、それらを基盤とした今後に向けての展開について討議を行い、報告書にまとめた。人を対象とする研究は行っておらず、倫理面の問題はない。

### C. 研究結果

研究分担者及び研究協力者で討議した結果、我が国のアレルギー対策における現状は、大きく三つの問題点、横断的問題、垂直的問題、そして国際連携、があることが認識された。としては、眼、耳、皮膚、鼻、呼吸器、消化器等様々な臓器に症状を呈する疾患のため、診療において複数科が併診する必要があり、その結果高いレベルでの研究成果を生み出すための有機的連携が進みづらい状況にある。次にとしては、アレルギー疾患の特長の一つであるアレルギーマーチの過程においては、対応する診療科も変わり、コホートの調査が不可能になることによって、新たなリサーチクエスションを創出しがたくなる。の国際連携については、現状希少疾患や感染症分野から推進されているが、common diseasesの領域でも重要性が理解されている。情報の収集・蓄積に必須となるデータやサンプルの標準化は十分には進んでおらず、国際連携どころか自国内での連携も不十分な実情があることが認識された。

それらを踏まえ、今後取り組むべき優先課題として、下記の12の小課題を含む3つのアクションプランを策定した。

Action 1. 先制治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究開発

a. Deep-phenotyping、マルチオミックス統合解析等に基づく免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究

b. Precision Medicineに立脚した将来の先制治療の実用化を目指す研究開発

c. 宿主因子と外的因子の相関に着目した免疫アレルギー解析の推進

d. 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

Action 2. 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発

a. Patient Public Involvement (PPI) の推進に関する研究

b. 免疫アレルギー領域におけるunmet medical needsの調査研究開発

c. 免疫アレルギー領域に係るCentral IRBや同意取得プラットフォーム等

臨床研究基盤構築に関する研究開発

d. 免疫アレルギー領域における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

Action 3. ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究開発

a. 母子関連を含めた小児免疫アレルギー疾患研究開発

b. 高齢者を含めたAdult-onset免疫アレルギー疾患研究開発

c. 重症・難治性の免疫アレルギー疾患研究開発

d. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究開発

またビジョンと3つのゴールの設定を行なった。10年後のビジョンとして「全国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎のPrecision Medicineの実現により、免疫アレルギー患者数の減少と重症患者死亡の根絶を目指す」ことを設定した。

Goal : 免疫アレルギー患者数の10% (この数値目標については最終的に厚労省内検討協議会等にて決定する) の減少と、革新的医療技術に基づく層別化予防・診断・治療の実現

Goal : 患者を含む全国民(基礎研究者、医師、医療関係者(看護師、薬剤師、栄養士、臨床検査技師等)、研究支援者、製薬・医療機器企業、食品、ヘルスケア、家電メーカーと患者さん、そして患者さんのご家族、等)が参画し、その一人一人の貢献を重要視する免疫アレルギー疾患の国際的研究開発基盤の確立

Goal : 重症アレルギー患者死亡者数ゼロ(数値目標については最終的に厚労省内検討協議会等にて決定する)と、ライフステージに合わせた免疫アレルギー医療の最適化

国際アドバイザーについて、2017.12.15に日本研究皮膚科学会 第42回年次学術大会に出席のため来日されていたNorthwestern University, Amy Paller 教授, Mount Sinai Medical Center, Emma Guttman-Yassky 教授とミーティングを行った。3つのAction planについて説明し、Deep phenotyping、International cooperative study、International advisory boardの3つについて国際連携の可能性について討議した。国際共同研究として、今後多用されていくであろう、生物製剤のPharmacogenomics、TranscriptomeとGenotypeを組み合わせたGenotype-phenotype correlationなどの領域で共同研究の可能性が考えられることを確認した。国際学会の前後などに年一回、半日程度、研究の進捗や今後の共同研究などにアドバイスをいただくことは可能であるとのことであった。Amy Paller教授、Emma Guttman-Yassky 教授共に今後、これらの国際連携の推進に協力して下さる、とのことであった。

#### D. 考察

今回の基本法、基本指針に基づく研究戦略の策定にあたり、我が国における免疫アレルギー疾患研究開発が有する日本の独自性・優位性を最大限活用することは、世界に先駆けた研究開発を推進する上で極めて重要となると考えられた。今後、医師、歯科医師、獣医師、医療関係者（看護師、薬剤師、栄養士、臨床検査技師）、基礎および臨床研究者、研究支援者、製薬・医療機器企業、食品、ヘルスケア、家電メーカー等複数分野の専門知識と患者さん、そして患者さんのご家族の意見を有機的に統合した免疫アレルギー研究開発の基盤の醸成、小児から成人への円滑なトランジション、国際連携可能な研究基盤情報の構築とグローバルデータシェアリングの推進等が必要と考えられた。

#### E. 結論

複数の関連学会の協力のもと、本研究班において、我が国の免疫アレルギー研究10カ年戦略策定に資する本報告書を作成した。10年後のビジョンとして、全国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎のPrecision Medicineの実現により、免疫アレルギー患者数の減少と重症患者死亡の根絶を目指すことを設定した。前述のゴールに向けたアクションプランをまとめた。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
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。)  
1. 特許取得  
なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし