

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括・研究報告書

免疫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

免疫アレルギー疾患の罹患者数は非常に多く、我が国でも社会問題化している。アレルギー疾患対策基本法が平成 26 年 6 月に成立し、これらの推進に関する基本的な指針が平成 29 年 3 月に告示された。この指針で疫学研究、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の必要性が示されている。これら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、本研究班において平成 29 年度に免疫アレルギー研究 10 か年戦略の報告書を作成した。これをもとに、平成 30 年 12 月に厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会の報告書、免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～が取りまとめられた。本年度はこれらの研究戦略をわかりやすく解説した一般向け日本語冊子（パンフレット）を作成した（本報告書に添付）。また本研究戦略の評価方法および工程について討議を行なった。

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

者の参画に基づいた研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認し、研究戦略を適切に実践していく。

B．研究方法

この免疫アレルギー 10 か年戦略の内容について、国民に幅広く知っていただくため、班会議及びミーティングにおいて討議を重ね、一般向け日本語冊子を作成した（参考資料 1）。

また、班会議及びミーティングにおいて以下の討議を行なった。

本戦略の評価方法について検討した。アレルギー疾患の患者数の把握のため、NDB 等のデータベースをアレルギー領域で活用することが可能か、NDB を用いた疫学研究を実際に行なっている研究者に研究協力者として参画してもらい、討議した。

本研究戦略の工程について、どのような研究体制の構築が望ましいか、また効率的な支援のあり方等について検討した。政策や実用化研究等に活かしていくためにはどのような体制が必要か検討した。

（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

A．研究目的

我が国において、免疫アレルギー疾患患者数は非常に多く社会問題となっている。アレルギー疾患対策基本法（以下、基本法）が平成 26 年 6 月に成立し、それらの推進に関する基本指針が平成 29 年 3 月に告示された。この中で疫学研究、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。本研究は関係学会との連携を基盤に、免疫アレルギー基盤の醸成、国際連携を念頭に置いた研究基盤の構築を目的とする。我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、産官学民の連携と患

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

1) 免疫アレルギー研究 10 か年戦略の周知について

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、平成 29 年度に本研究班において、免疫アレルギー研究 10 か年戦略の報告書が作成された。これをもとに、厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会より、平成 30 年 12 月に報告書（免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～）が取りまとめられ報告された（参考資料 2）。

この免疫アレルギー疾患研究戦略検討会の構成員として、本研究班の研究代表者の玉利真由美、研究分担者の足立剛也、天谷雅行、海老澤元宏、藤枝重治、松本健治が参加した。

最終的な 3 つの戦略は下記の通りである。

戦略 1 : 本態解明

先制的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

- 1) 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
- 2) 将来の予防的・先制的治療の実用化を目指す研究開発
- 3) 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究
- 4) 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

戦略 2 : 社会の構築

免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究

- 1) 臨床試験への患者・市民参画の推進に関する研究
- 2) 免疫アレルギー研究におけるアンメットメディカルニーズ等の調査研究開発
- 3) 免疫アレルギー研究に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究
- 4) 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

戦略 3 : 疾患特性

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

- 1) 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究
- 2) 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究
- 3) 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究
- 4) 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

平成 29 年度に本研究班で作成した報告書はやや基礎研究への偏りがあったが、社会的側面等への記載が追記された。この最終版を受け、この内容を、一般の方々に広く知っていただくため、日本語冊子を作成した。

この冊子の内容について、検討を行いながら原稿を作成した。また、内容を理解していただくための図表の作成、サムネイルの作成、冊子に使用可能な写真の収集を行った。班会議において加筆・修正すべき点や強調すべき点の討議を行った。

これらを反映させた一般向け日本語冊子、免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略 2030～「見える化」による安心社会の醸成～を作成した。（本報告書に添付した）

今後、アレルギー関連の各学会に配信していくこと、工学系の組織や企業にも本冊子を送付し、本戦略を周知していくこととなった。

また免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略を広く世界の研究者に知っていただき、国際連携研究を推進するため、本戦略の報告書の英語化を行った。現在、日本語総説とともに英語論文も執筆中である。

2) 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の評価方法について

データベースを活用した免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握は今後の研究戦略、政策研究の方針を策定する上で重要である。本研究班において、レセプト情報・特定検診等情報データベース

(NDB)等のデータベースが免疫アレルギー分野へ活用可能かを検討した。

NDBの活用については研究協力者として、奈良県立医科大学 公衆衛生学 野田龍也講師、及び千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学、医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門委員の黒川友哉医師の2名に参画いただき検討を行った。

粗集計で、医科入院外の患者数(IDO)として、アレルギー性鼻炎、約3005万人、アレルギー性結膜炎、約1381万人、気管支喘息、約1301万人が登録されていること、しかしながら、医師間での検査や、処方の方の多様性があり、疾患定義が重要であることなどが説明された。本研究班の研究分担者が中心となり、それぞれの専門領域の疾患定義について議論していくこと、またそれらの集計結果を一定の期間ごとに男女別、都道府県別、年齢別に評価できるか検討していくこととなった。

患者サイドから学会に対して疫学情報の提示を求められることも多いことから、免疫アレルギー疾患の疫学調査について、複数の学会が資金提供を受け、何らかの対策を進めていくことも提案された。また、現在、基本法、基本指針に基づき、医療提供体制の構築が進められている。これらの医療機関と円滑な連携を構築して詳細なデータを個人のスケールでとっていくことも重要であり、今後も検討していくこととなった。

さらに新規治療、検査、機器、アプリの数について、治験数についても把握することが必要である。海外から日本に戻り、研究を行なっているアカデミアの研究者の数や職位の把握も重要である。また、成人の免疫アレルギー疾患については、日赤検体等の活用が可能である。これらについても今後検討していく。

3) 免疫アレルギー研究 10 年戦略の工程について

本戦略を効果的に実施していくにあたり、中心となる組織や実施するタイミング等について討議した(図1)。

戦略1: 本態解明

すでに免疫アレルギー疾患領域で、オミッ

クス研究が行われている。効率的な研究実施期間の設定は重要であり、国際競争の観点から、順調に研究が進んでいる分野を融合させていくことなどが提案された。今後、今までにないようなキーワードや領域の確立は必要であり、HFSP(The Human Frontier Science Program)機構のグラントへの応募も積極的に考慮されるべきである。免疫アレルギー領域で、治療や予防が直接の目的ではないが、それらを見据えた、免疫や基礎科学の知識を深める新しい提案であればHFSPへの応募が可能である。この研究戦略では、臓器連関/異分野融合などが適しており、今後も検討していくこととなった。

戦略2: 社会の構築

臨床試験への患者・市民参画の推進に関する研究については、小規模でも早期に研究を開始するのが良い。患者教育についてのfeasibility studyを行うことも一案である。PPI(Patient and Public Involvement)については再生医療領域で順調に進んでおり、参考になるとの意見があった。

また臨床研究の質の向上にAdaptive designが貢献している。Adaptive designとは、症例数再設定、群のドロップアウト、割付比の変更、選択・除外基準の変更、主要評価項目の変更などを考慮した試験デザインの総称であり、臨床試験に参加する被験者により良い治療を提供できる、あるいは無効又は安全でない治療への暴露を減らすことができる可能性もある。医薬品規制調和国際会議(ICH)でも議論が始まっており、注視するべきである。

アプリ、ウェアラブルデバイス、医療機器がどのくらい実用化されたかは成果の指標となる。また、これらにより研究のニーズを把握することが可能となる。またこれらの機器を活用したり、アンケート等を実施したりすることにより、“生活においてアレルギーで困っている時間が減少する”、など疾患の「見える化」ができること良い。アプリとウェアラブルデバイスの組み合わせなどの開発は必須であろう。爪に基盤をのせ、引っ掻き行動を「見える化」する、など医工連携には様々な可能性があり、それらの推進は重要である。ウェアラブルデバイスの開発において、PMDAへの申請が、企

業にとって実用化のハードルとなっていることが多い。優先審査の仕組みもあり、優先審査ができるように整えていくのは重要であり、これらを周知する工夫も必要。PMDAからも研究開発に参加していただくのも良いかもしれない、との提案があった。

工学部にとって実用化は重要で、工学部と企業の連携は積極的に行われている。新しい分野を作っていく、それに企業の興味があると良い。日本の病院の医療レベルは高い。世界に先駆けて、開発の方向性が明確ならば、日本の技術力は優れており、開発のスピードは速いと思われる。まずニーズを工学部や企業の方々に伝えることは重要である。

米国には The All of Us Research Program (NIH) がある。ビッグデータを将来のヘルスケアおよび研究に活用する試みで、アメリカに在住する 100 万人以上のデータベースの構築を行うもので、個人のライフスタイル、環境および生物学的な違いを解析し、プレジジョンメディシンを提供する道筋を明らかにする目的で行われている。世界的な流れとして、臨床データ、ゲノム、ウェアラブルデータ、ライフスタイルデータを multidimensional に統合して研究されており、今後も注視していく必要がある。

免疫アレルギー研究に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究については、中心拠点病院を核として、中央倫理審査制度を行き渡らせるような仕組みが作れると良い。

免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究については、国際若手 Task force の活動を進めていくこととなった。世界で若手の基準は 35 歳以下であること、相模原病院小児科では 30 歳台の研究者が WAO Junior membership と交流していることが紹介された。本研究班より足立剛也、そして日本アレルギー学会より森田英明（国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室 室長）の 2 名が中心となり、国際若手 Task force の活動を行い、人選についてもそのメンバーが選出していくことで了解を得た。具体的には 2020 年に、日本アレルギー学会と世界アレルギー機構 (World Allergy Organization: WAO) とで共同開催される第 69 回日本アレルギー学会学術大

会 (JSA/WAO Joint Congress 2020) において、若手研究者のためのシンポジウムを行う予定である。

戦略 3：疾患特性

現在、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研究プロジェクトが進んでいる。引き続きこれらの研究を推進していく。

希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究については、未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 (IRUD-Beyond) の活用なども考慮していくこととなった。

D. 考察

今後、医師、歯科医師、獣医師、医療関係者、研究者、製薬・医療機器企業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を行うためにも、国内外への本戦略の周知は必要と考えられた。

NDB の活用については、アナフィラキシーの人数、エピペン処方数、経時的なアトピー性皮膚炎の転帰、アトピー性皮膚炎のクリニックでの治療と病院での治療との違い、免疫療法の現状、生物製剤の使用状況など、NDB から重要な情報が得られる可能性があると考えられた。

NDB を使ってこの 10 か年戦略にどう活かすかは重要であり、それを考えながら活用する必要があること、さらに詳細な 10 か年戦略の成果を図れるような疫学データが取れるような方策は必要と考えられた。

現在、基本法、基本指針の策定を受け、医療提供体制の整備が進められている。これらの医療機関と研究機関との円滑な連携を構築し、中心拠点病院を活用した数の定点調査などは本研究戦略の評価にも有用と考えられた。

免疫アレルギー研究 10 か年戦略の評価方法、工程について様々な提案がなされた。今後も引き続きこれらについて検討し、本戦略を効果的に実施していく必要がある。今回策定された免疫アレルギー疾患研究戦

略10か年戦略は、参考資料3にあるように、これまで厚生労働省を含む省庁やAMED等で行われてきた研究課題と大きく逸脱するものではなく、適切な課題設定がなされてきたと言える。一方で、10か年戦略の策定により、新たな取り組みやさらなる連携が必要な戦略が明らかとなった。各戦略がその特性に応じて、今後も政策研究、実用化研究の枠組みの中で適切に実行されていくことが重要である。

E．結論

本研究班の報告書をもとに、策定された免疫アレルギー研究10か年戦略策定に資する報告書を広く一般の方々に知っていただくための日本語冊子を作成した。この戦略の報告書を世界の研究者に周知し、国際連携を推進するため、報告書の英語化を行った（現在投稿準備中）。

また免疫アレルギー研究10か年戦略の評価方法について、工程について検討を行った。引き続き、国内外の研究状況を把握し、研究戦略の進行状況を確認していく。

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

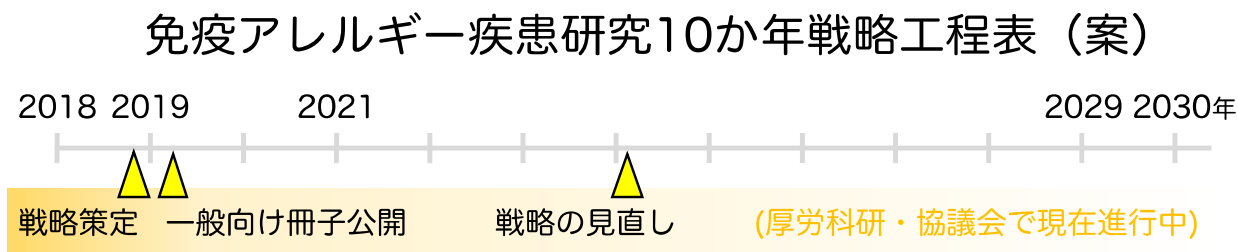
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略工程表（案）



戦略1: 本態解明

(青字は現在進行中)

- (1) 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
 - 患者情報データベース標準化 ●遺伝学的・分子生物学的解析等を含む患者層別化研究推進
 - AMED免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免アレ)、厚生労働科学研究補助金(厚労科研)
 - AMED-CREST(エピゲノム、適応・修復)、環境再生保全機構(環境保健調査研究)
 - に関連プロジェクトあり
- 既存のAMED免アレ開発研究の推進等
- (2) 予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発 **対策が要検討**
 - (1)や(3)の成果等に基づく、予防的・先制的医療の開発
- (3) 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究
 - マイクロバイーム・真菌等が関係する発症メカニズム
 - AMED免アレ、AMED-CREST(微生物叢)に関連プロジェクトあり
- (4) 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発
 - 学会等調査 ●異分野融合を推進する研究基金等の活用(AMED-CRESTで推進されている)
 - AMED免アレ、AMED-CREST(微生物叢)に関連プロジェクトあり

戦略2: 社会の構築

- (1) 患者・市民参画による双方向性の免疫アレルギー研究の推進に関する研究
 - 患者市民の参画に向けた必要事項の検討 ●双方向性の研究推進
 - 厚労科研に関連プロジェクトあり
- (2) アンメットメディカルニーズ等の調査
 - 疾患活動性や生活満足度等指標作成 ●ニーズ把握ツール作成 ●指標を用いた効果判定
 - 厚労科研やAMEDに関連プロジェクトあり
- (3) 免疫アレルギー研究に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究 **対策が要検討**
 - 拠点病院等連携+中央倫理審査制の導入 ●研究推進のための環境整備
- (4) 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究
 - 基盤調査 ●国内外留学・連携推進 ●国際交流推進(WAO2020にてシンポジウム開催)
 - 厚労科研、環境保健調査研究に関連プロジェクトあり

戦略3: 疾患特性

- (1) 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究
 - AMED免アレ、AMED-CREST(機能低下[全ライフコースを対象])、環境保健調査研究
 - に関連プロジェクトあり
- (2) 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究
 - AMED免アレ、AMED-CREST(機能低下[全ライフコースを対象])に関連プロジェクトあり
- (3) 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究
 - AMED免アレに関連プロジェクトあり
- (4) 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究 **対策が要検討**
 - IRUD-Beyond等難治性疾患研究等との連携も一案

今回策定された免疫アレルギー疾患研究戦略10か年戦略は、参考資料にあるように、これまで厚生労働省を含む省庁やAMED等で行われてきた研究課題と大きく逸脱するものではなく、適切な課題設定がなされてきたと言える。一方で、10か年戦略の策定により、新たな取り組みやさらなる連携が必要な戦略が明らかとなった。各戦略がその特性に応じて、今後も政策研究、実用化研究の枠組みの中で適切に実行されていくことが重要である。