

厚生労働行政推進調査事業費補助金

免疫・アレルギー疾患政策研究事業

免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤
及び評価基盤の構築

令和 4 年度 総括研究報告書

研究代表者 森田 英明

令和 5 (2023) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤及び評価基盤の構築に関する研究	--- 1
森田英明	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 室長
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 19
(参考資料 1) 班会議 議事次第	
(参考資料 2) 研究成果論文 (研究インパクト解析)	
Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology (Allergy;77:1602-1606)	
(参考資料 3) 研究成果論文 (NDB研究を用いたアドレナリン自己注射製剤の処方実態解析)	
Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profiles: A population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan (Allergol Int.2022;81:354-361)	
(参考資料 4) 研究成果論文 (重症アレルギー疾患の原因となるSTAT6遺伝子変異の発見)	
STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms (J Allergy Clin Immunol. 2023;151:1402-1409)	

厚生労働行政推進調査事業費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
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及び評価基盤の構築に関する研究

研究代表者 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 室長

研究要旨

我が国では免疫アレルギー疾患の罹患者は非常に多く社会問題となっている。平成26年にアレルギー疾患対策基本法が成立し、これらの推進に関する基本的な指針では長期的かつ戦略的な研究推進の必要性が示された。そして、免疫アレルギー疾患に対し“安心して生活できる社会の構築”をめざし、免疫アレルギー疾患研究10か年戦略が令和元年に示された。本研究班は効果的で有意義な免疫アレルギー疾患の研究を推進するため、①我が国における免疫アレルギー研究分野の進捗評価に資する調査研究、②医療の現状及び経年的変化を把握するための研究基盤の構築、③異分野連携、産官学民連携及び国際的な研究開発を進められる仕組み作りを3本の柱として、研究戦略の実装および進行状況の把握を目的とする。

2022-2023年度は、世界で初めて行った免疫アレルギー研究分野のインパクト解析成果をもとにして、研究者の多様性が与える影響を解析すべく、科研費基盤Aチームを含む日米欧の複数の研究チームのデータ抽出を行った。スタートアップ企業・投資状況については、調査結果を学会発表し、現在論文投稿準備中である。レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を活用し、気管支喘息に対する生物学的製剤の処方実態を明らかにした。食物アレルギー類縁疾患のフィージビリティスタディも行なった。さらに、シンポジウム“留学のすゝめ2022@小児アレルギー学会”、各診療科の垣根と参加者の敷居をできるだけ低くしたバーチャル教育事業“出前授業”、海外の最先端の研究を進める日本人研究者の発掘に向けた「UJA論文賞 免疫アレルギー分野」を継続し、コミュニティ形成を加速化した。また、2024年に予定されている10か年戦略の中間評価に向けて、前半5年間の10か年戦略の進捗の確認及び総合的評価を行った。

今後も本研究班の実装に向け、次世代タスクフォース Empowering Next Generation Allergist/immunologist toward Global Excellence Task Force (ENGAGE) を中心に本研究戦略の情報発信、研究の国際化・多様化・有機的連携をめざし活動していく。

研究分担者

玉利 真由美・東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子遺伝学研究部・教授
足立 剛也・京都府立医科大学大学院医療レギュラトリーサイエンス学教室・特任講師
野田 龍也・公立大学法人奈良県立医科大学公衆衛生学講座・准教授
天谷 雅行・慶應義塾大学医学部・教授
藤枝 重治・国立大学法人福井大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉科頭頸部外科・教授
海老澤 元宏・国立病院機構相模原病院臨床研究センター・臨床研究センター長
松本 健治・国立研究開発法人国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部・部長
中山 俊憲・国立大学法人千葉大学・学長
貝沼 圭吾・国立病院機構三重病院臨床研究部・研究員
中島 沙恵子・国立大学法人京都大学大学院医学研究科皮膚科学・特定准教授
神尾 敬子・九州大学呼吸器科・助教
倉島 洋介・国立大学法人千葉大学大学院医学研究科イノベーション医学・准教授
二村 昌樹・国立病院機構名古屋医療センター小児

科・医長

猪俣 武範・順天堂大学医学部眼科学講座・准教授
坂下 雅文・福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科/医学研究支援センター・講師
正木 克宜・慶應義塾大学医学部内科学・助教
福田 憲・高知大学医学部眼科学講座・准教授
佐藤 さくら・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食物アレルギー研究室長
緒方 大聡・国立病院機構福岡病院臨床研究部・医師
黒川 友哉・千葉大学医学部附属病院臨床試験部・助教

A. 研究目的

近年、我が国では国民の約2人に1人が、花粉症、食物アレルギー等の何かしらのアレルギー疾患を有しているとされ、社会的、医療経済的問題となっている。アレルギー疾患を有する方々が安心して生活できる社会の構築を目指し、2014年にアレルギー疾患対策基本法が成立し、それらの推進に関するアレルギー疾患対策基本方針が2017年3月に告示された。その後、アレルギー疾患を有する方々が安心して生活できる社会の構築を目指し、「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～」(以下10か年戦略とする。)が2019年1月に策定された。これらの背景を受けて、本研究班では、効果的で有意義な免疫アレルギー疾患の研究を推進するため、①我が国における免疫アレルギー研究分野の進捗評価に資する調査研究、②医療の現状及び経年的変化を把握するための研究基盤の構築、③異分野連携、産官学民連携及び国際的な研究開発を進められる仕組み作りを3本の柱として、研究戦略の実装および進行状況の把握を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、前述の3つの項目に関して、本免疫アレルギー研究10か年戦略に関連する7つの学会より計11名のメンバーを推薦いただき結成された次世代タスクフォース(ENGAGE-TF)が実務を担いながら検討を進めていく。また、2019年に策定された免疫アレルギー疾患研究10か年戦略は、2024年の折り返しに向けて適宜計画の改善を行うため、前半5年間での10か年戦略の進捗の確認及び総合的評価を行っていく。

1. 我が国における免疫アレルギー研究分野の進捗評価に資する調査研究

10か年戦略では、3つの具体的な目標とその戦略が設定された。その推進において、公的研究助成は必須のものであり、効果的に活用されているか評価する上で、その研究助成の成果を長期的な影響や、社会実装の観点を含めて多様な視点で解析することが望まれる。しかし、これまで被引用数等の一部の単一指標が画一的に用いられ、あるいはインパクト・ファクターのような雑誌評価指数が誤用されてきた。そこで、本研究では世界で初めて、「厚み」指標による長期的な影響や論文概要の自然言語解析を組み合わせ(図1)、アレルギー領域の研究成果のインパクト解析を行った結果を欧州アレルギー臨床免疫学会誌 Allergy に発表した。(図2)。

図1 研究成果の長期的影響を測る「厚み指標」の概要

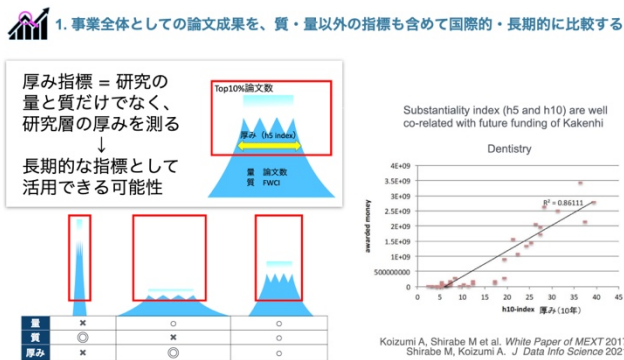
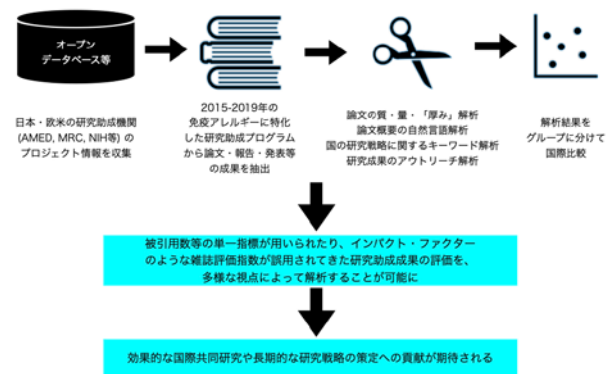
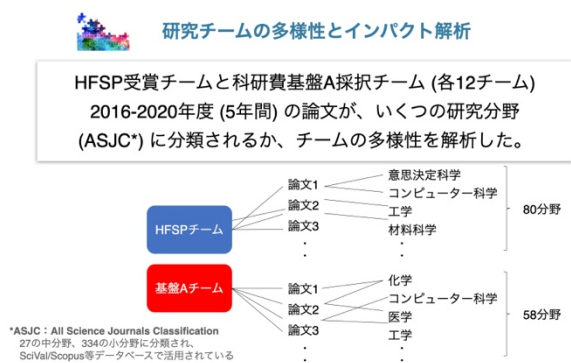


図2 日米欧研究助成機関成果のインパクト解析研究の概要



免疫アレルギー領域の国際比較をする過程で、成果の量、質、厚み、特徴、及びアウトリーチについての解析基盤が構築できた一方で、「研究者・チームの多様性」については十分な解析ができていない。そこで、我々が着目したのは、我が国が提唱し世界的にも絶大なインパクトを与え続ける Human Frontier Science Program (HFSP) に着目した。HFSPは限られた研究費を用いて国際連携・異分野融合研究を推進し、32年の歴史の中で、32人のノーベル賞受賞者を輩出している。同様の規模の研究として、我が国の科研費基盤Aを対照とした(今回は試行的に、皮膚科領域の課題を抽出した)。まず、Elsevier社が提供する世界最大級の抄録・引用文献データベース Scopus を用いた研究力分析ツール SciVal でも活用されている ASJC 分類を用いて、HFSP、基盤A各12チームの2016-2020年の5年間の論文が、幾つの研究分野に分類されるか解析した(図3)。

図3 HFSPと基盤Aの研究チームの多様性解析研究の概要



また、研究開発の成果を社会に実装する上で必須となるスタートアップ企業・投資状況について、表1に記載されたベンチャーキャピタル・データベースを対象とし、調査を実施した。

表1. 調査対象ベンチャーキャピタル・データベース

調査対象ベンチャーキャピタル	対象国	DB概要
Crunchbase	日米欧	ビジネス情報プラットフォーム、投資と資金調達の情報、指導的立場にある創設メンバーと個人、合併と買収、ニュース、業界の動向が含まれる。
Speeda	日米欧	SPEEDAは様々な市場データや業界レポートを格納した、情報収集を効率化し、企業の進化を加速するクラウドサービス。
Pitchbook	主に欧州	PitchBookは、金融データ・ソフトウェアの会社で、企業の資金調達状況等の情報をオンラインで提供するサイトも運営
Venturerader	主にUK	オープンソースからデータを収集・解析したUKのベンチャー企業情報掲載サイト、28000以上の企業がランクイン。
Status	主に欧州	StartUsは、ヨーロッパのスタートアップコミュニティをつなぐネットワークサイト。
MedicalStartups	日米欧	医療分野のスタートアップ企業のリストで、資金調達の履歴、投資活動、買収動向などのデータを提供。
Vetintegrations	米欧	動物病院ビジネスに焦点を当てた情報サイト
DigitalInnovationSummit	米欧	ダス・スタートアップ・クラブで動物の健康と管理の分野における多くの革新的なスタートアップ企業を表彰された企業を紹介。
INITIAL	日本	INITIALはスタートアップの独自取材記事
Startup DB	日本	STARTUP DBは国内の成長産業及びスタートアップ企業に関する幅広い情報を集約し、検索可能な情報プラットフォームです。

現在、これらの個別の企業・スタートアップを対象にアレルギー領域の研究開発に対するニーズを明らかにする調査を行い、解析を行っている。

2. 医療の現状及び経年的変化を把握するための研究基盤の構築

アレルギー疾患対策基本法と基本指針の策定を受け、現在アレルギー疾患医療拠点病院等を中心にして、医療研究提供体制の整備が進められている。故に、免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握、および経年的変化の把握は、今後の研究戦略および政策研究の方針を策定する上で極めて重要である。本研究では、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を活用し、免疫アレルギー疾患の罹患患者数、診療状況、経年的変化の把握を試みる。令和4年度は、近年気管支喘息の新たな治療薬として上市した生物学的製剤を対象として、その処方実態の解析を行った。更に、アトピー性皮膚炎患者、及び食物アレルギー（類縁疾患である好酸球性消化管疾患を含む）患者を対象としたフィージビリティスタディを行なった。NDBを用いた分析にあたっては、NDBデータの取得、独自開発のNDB用名寄せIDであるIDOの実装、データベースにおける患者コホートの構築、疾患定義及び集計プロトコルの構築に関連し、奈良県立医科大学公衆衛生学講座の有する独自技術を利用した。

3. 異分野連携、産官学民連携及び国際的な研究開発を進められる仕組み作り

先制的医療の実現を目指すための、免疫アレルギー疾患の本態解明、研究成果に基づいた安心できる社会の構築、ライフステージ等の特性に基づく治療法/予防法の開発には、免疫アレルギー疾患に関与する複数の学会の連携のみならず、産官学民連携及び国際連携が必須である。学会間連携においては、学会を跨いだTask Forceの形成や検討会の開催を通して、複数の分野で共通のアンメットニーズの検討、臓器間/異分野融合型の研究開発の検討を行い、免疫アレルギー疾患の垂直的課題（経年的な課題）、および横断的課題（複数臓器に跨る課題）の解決に向けた体制作りを行う。令和4年度は、留学推進シンポジウム「留学のすゝめ」、各診療科とコメディカルの垣根を越えるバーチ

カル教育事業「出前授業」、そして、海外の最先端の研究を進める日本人研究者の発掘に向けた「UJA論文賞」を継続し、コミュニティ形成を加速した。

4. 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略前半の総合的評価

2019年に策定された10か年戦略は、2024年には中間評価を迎える。そこで、今年度は前半5年間での10か年戦略の進捗の確認及び総合的評価を行った。具体的には、公的研究費（厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業、日本医療開発機構（AMED）免疫アレルギー疾患実用化研究事業）を対象とした戦略毎の採択状況調査、アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数の推移調査、免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移調査を行った。更に、10か年戦略の進捗状況や、進捗を踏まえた改善策等に関して、研究分担者及び協力者にアンケートを行った。具体的には、現状（10か年戦略策定から現在に至るまでの進捗、成果と問題点）、短中期的に望まれること（10か年戦略中間見直しから5年以内）、長期的に望まれること（10か年戦略中間見直しから5年以降）に関して、疾患毎に、意見集約を行った。また、厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業評価委員、AMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業PS、PO、関連7学会理事長からも見直しに向け、意見を収集した。

公的研究費の戦略毎の採択状況調査は、平成29（2017）年度～令和4（2022）年度の間に、厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業、及びAMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業において採択された研究課題を該当する戦略毎に分類し集計した。アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数の推移調査は、Pubmedのデータベースより、平成30（2018）年1月～令和4（2022）年12月20日までの間に、The Journal of Allergy and Clinical Immunology, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergyの3誌に、著者の所属先として日本（Japan）と記載のある論文を、Advanced Search Builderを用いて抽出し、その内容を元に戦略毎に分類し集計した。免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移調査は、Pubmedのデータベースより、平成24（2013）年1月1日～令和4（2022）年12月31日までの間に、アレルギー領域の雑誌（The Journal of Allergy and Clinical Immunology, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergy、Allergology International, Clinical Experimental Allergy, Pediatric Allergy and Immunology）、免疫学領域の雑誌（Nature Immunology, Immunity, Science Immunology）、呼吸器領域の雑誌（American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory

Cell and Molecular Biology)、皮膚科領域の雑誌 (British Journal of Dermatology, Journal of Investigative Dermatology) に掲載された論文のうち、著者の所属先として日本 (Japan) と記載のある論文を、Advanced Search Builder を用いて抽出し集計した。

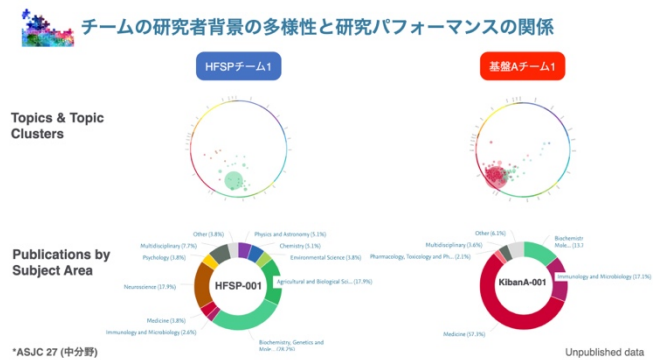
C. 研究結果

1. 我が国における免疫アレルギー研究分野の進捗評価に資する調査研究

1.1 多様性解析

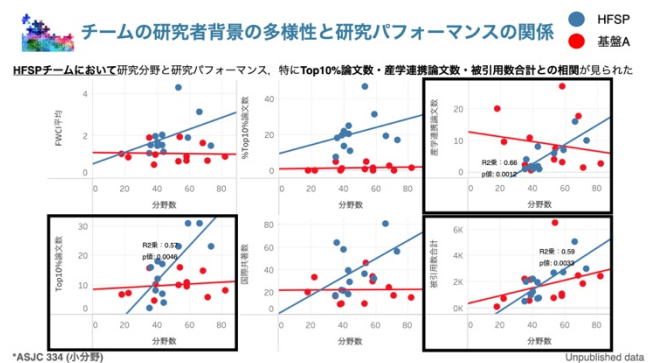
まず、HFSP、基盤 A それぞれ 1 チームずつの論文を ASJC 中分野を用いて、トピック解析、研究分野解析を行うと、HFSP はさまざまな領域の研究者が集まったチームを構成している一方で、やや医学によっているものの、基盤 A チームの研究者の背景も比較的多様なものであることが明らかとなった (図 4)。

図 4 HFSP と基盤 A の研究チームのトピック・分野解析結果



次に、ASJC 小分野を用いて、分野数と、研究の質・厚み・産学連携・国際連携との関係を解析すると、HFSP チームにおいて、研究分野と特に Top10%論文数、産学連携論文数、被引用数合計で相関が見られた (図 5)。このように、HFSP チームにおいて複数の指標で相関の傾向が見られる一方で、基盤 A チームではパフォーマンスとの相関は明らかではなかった。チームの目的・構成方法によって、その多様性・分野を増やすことの意味は異なると暗示する結果となった。

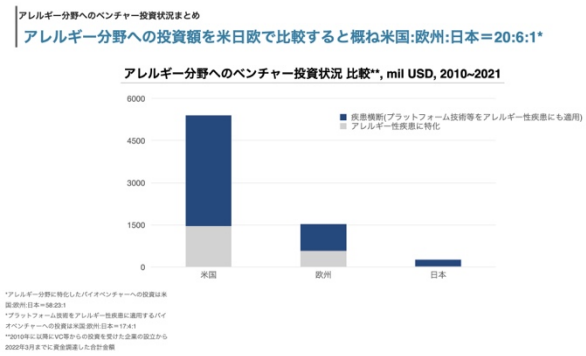
図 5 HFSP と基盤 A の多様性と研究パフォーマンス解析結果



1.2 スタートアップ企業・投資状況調査

アレルギー分野への投資額を比較すると概ね米国:欧州:日本 = 20:6:1であった。単純な比較はできないが、NIHとAMEDの予算がおおよそ20:1であり、NIHの予算にはin-house予算が含まれていることを鑑みると、我が国におけるアレルギー分野への投資は比較的小規模であることが明らかとなった (図6)

図 6 日米欧のアレルギー分野投資額比較解析結果



疾患別に分けると、米国は花粉症・アトピー性皮膚炎・食物アレルギー関連の投資額が相対的に大きく、欧州は喘息関連のバイオベンチャーへの投資額が相対的に大きいこと (図7)、モダリティ別に分けると、米国はバイオ医薬品・低分子関連の創薬バイオベンチャーへの投資額が大きい一方で、日本はアプリ開発関連のベンチャーへの投資の割合が大きいことが明らかとなった (図8)。

図 7 日米欧のアレルギー分野投資比較解析 (疾患別)

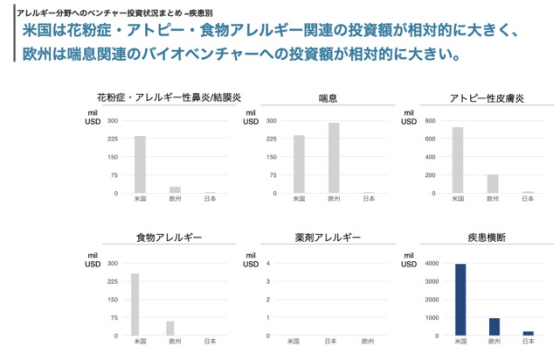
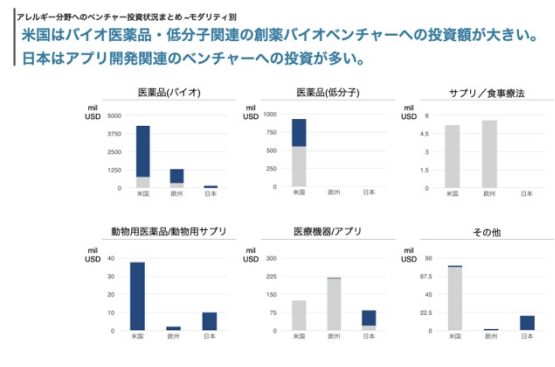


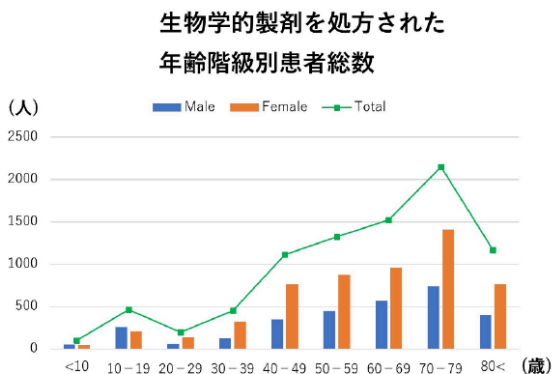
図 8 日米欧のアレルギー分野投資比較解析 (モダリティ別)



2. 医療の現状及び経年的変化を把握するための研究基盤の構築

NDBを用いて、2017年度に気管支喘息に対して生物学的製剤を処方された患者数の解析を行った。その結果、全年齢で生物学的製剤を処方された患者総数は8,696人であり、男性に対し女性患者数は1.83倍であった。年齢階級別・男女別患者総数の評価では、10歳代前半と70歳代に二峰性のピークを認め、男女ともに70歳代（それぞれ740人と1,409人）の患者数が最多であった。また10歳代までは男性患者数が多く、20歳代以降では女性患者数をより多く認めた（図9）。この年齢階級別・男女別の傾向は、人口10万人あたりの生物学的製剤を処方された患者数で評価した場合にも同様に認められた。一方で、平成29年（2017年）患者調査に基づく推計喘息患者10万人あたりの生物学的製剤を処方された患者数の評価では、60歳代を除いた全年代で女性患者数の方がより多く、また他の年代と比較し60歳代で患者数の下落を認めた。

図9 気管支喘息に対して生物学的製剤を処方された患者総数



処方された生物学的製剤別の評価では、オマリズマブを処方された患者数は75-79歳の600人をピークとした5,174人であり、メポリズマブを処方された患者数は70-74歳の493人をピークとした3,522人であった。全年代においてメポリズマブよりもオマリズマブを処方された患者数が多く、その傾向は特に小児において顕著であった（10歳未満：オマリズマブ 97人・メポリズマブ 0人、10-14歳：オマリズマブ 229人・メポリズマブ 49人）。

喘息に対する生物学的製剤を処方した8,696施設のうち、8,601施設の分類は病院80.3%・クリニック19.7%であり、病院での処方が多数を占めた。

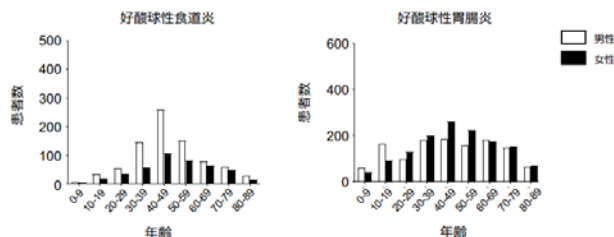
次に、生物学的製剤を処方された患者総数・人口10万人あたりの患者数について、都道府県別の検討をおこなった。患者総数は東京（2313人）、神奈川（780人）、大阪（490人）、京都（414人）、愛知（322人）の順に多く、人口10万人あたりの患者数は東京（16.85）、京都（15.93）、福井（13.86）、青森（8.69）、神奈川（8.52）の順に多く認めた。一方、患者総数は佐賀（13人）、徳島（21人）、山梨（31人）、鳥取（32人）、高知（32人）の順に少なく、人口10万人あたり

の患者数は佐賀（1.58）、沖縄（2.49）、徳島（2.83）、長崎（2.95）、大分（2.95）の順に少なく認めた。また人口10万人あたりの都道府県別日本アレルギー学会専門医数（小児科および内科）と、人口10万人あたりの生物学的製剤を処方された都道府県別患者数は、弱い正の相関を認めた。

近年、食物アレルギーの類縁疾患である好酸球性消化管疾患患者の報告が本邦を含めた世界中で増加している。これらの事実は、好酸球性消化管疾患が本邦を含め世界中で増加している可能性を示唆しているが、その実態は明らかになっていない。そこで今年度は、NDBを活用し好酸球性消化管疾患の罹患者数、診療状況、経年的変化の把握を試みるべく、フィージビリティスタディを行った。具体的には好酸球性食道炎及び好酸球性胃腸炎を対象として、病名と内視鏡検査、生検検査の組み合わせを用いて作成した疾患定義で患者数を抽出集計し（2016年度と2017年度合計値）、その集計結果を既報の全国調査と比較することで疾患定義の検証を行った。その結果、NDBを用いて抽出集計した好酸球性食道炎の患者の性差年齢別の分布は、30代から50代にかけてピークがあり、男性優位な分布を示すことが明らかとなった。NDBを用いて抽出集計した好酸球性胃腸炎の患者数の性差年齢別の分布は、30代から50代がピークであり、性別による差は認められなかった（図10）。

図10 NDBを用いた食物アレルギー類縁疾患である好酸球性消化管疾患のフィージビリティスタディ

食物アレルギー類縁疾患（好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎）を対象としたフィージビリティスタディ



3. 異分野連携、産官学民連携及び国際的な研究開発を進められる仕組み作り

第31回国際喘息学会日本・北アジア部会、及び小児アレルギー学会（JSPACI-APAPARI Joint Congress2022）において、留学推進イベント「留学のすゝめ」を開催した（図11, 12）。それぞれ正木克宜、森田英明より ENGAGE タスクフォースの取り組みを説明するとともに、計10名の海外留学中/後の医師・研究者より留学の生の声を届けてもらい、迅速な留学に繋がる事例の創出に至った。令和5年度は、小児アレルギー学会での「留学のすゝめ」シンポジウムの開催を予定している。

図11 留学のすゝめ2022@国際喘息学会概要



- 18:00-18:05 大会長あいさつ (録画放映)
第31回国際喘息学会日本・北アジア部会 会長
相良 博典 (昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 教授、病院長)
- 18:05-18:10 UJAの紹介 赤木 紀之 (UJA理事/福岡工業大学工学部生命環境化学科)
18:10-18:15 Engage TFの紹介 正木 克寛 (ENGAGE-TF委員/慶應義塾大学呼吸器内科)
- 18:15-19:15 留学経験者講演
1. 山本 真弓 (米国ピッツバーグ大学留学、昭和大学呼吸器・アレルギー内科)
2. 藤井 博子 (カナダマギル大学留学、岡山大学呼吸器内科・中国中央病院)
3. 岩崎 成仁 (米国ノースウェスタン大学留学中)
4. 三木 春香 (米国Jollo Institute留学、筑波大学膠原病アレルギー内科)
5. 広瀬 雄二郎 (米国カルフォルニア大学留学、大阪大学大学院歯学研究所)
6. 井上 英樹 (米国ピッツバーグ大学留学、昭和大学呼吸器・アレルギー内科)
- 19:15-19:45 オープンディスカッション (モデレーター: 赤木 紀之)

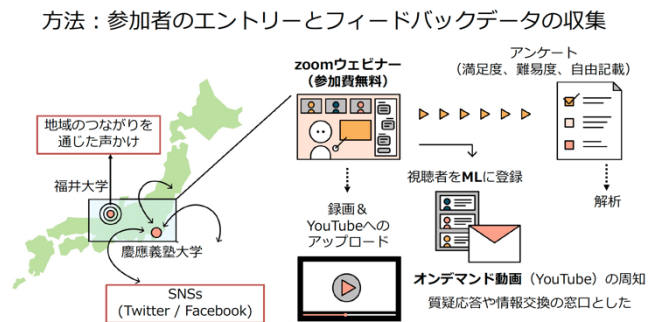
図12 留学のすゝめ 2022@小児アレルギー学会概要



- 8:20
●Opening Remarks
登壇さくも (ENGAGE-TF/国立病院機構相模原病院臨床研究センター)
●ENGAGE-TFの取り組み紹介
森田 明樹 (ENGAGE-TF/国立成育医療研究センター)
8:27
●留学生の生の声を聞く
座長: 貝田 圭吾 (ENGAGE-TF/国立病院機構三重病院) / 二村 昌樹 (ENGAGE-TF/国立病院機構名古屋医療センター)
演者:
1. 松本 真由美 (Mayo Clinic)
2. 渡邉 人 (Washington University School of Medicine)
3. 正田 野羅 (Cincinnati Childrens Hospital Medical Center)
4. 岡田 裕穂奈 (National Institutes of Health (NIH))
8:55
●コロナ禍の留学のすゝめ
倉島 洋介 (ENGAGE-TF/千葉大学大学院医学研究科イノベーション医学)
8:57
●留学をより良いものにするために
本間 謙亨 (海外日本人研究者ネットワーク (UJA)理事/慶應義塾大学眼科)
8:58
●Q&Aセッション
司会: 足立 剛也 (ENGAGE-TF委員/東京大学大学院医学部系皮膚科/京都府立医大)
8:59
●Closing Remarks
足立 剛也 (ENGAGE-TF/UJA/慶應義塾大学皮膚科/京都府立医大)

また、ENGAGE-TFのメンバーが中心となり、慶應義塾大学、福井大学と連携して開催した「各診療科の垣根と参加者の敷居をできるだけ低くしたバーチャル教育事業 (出前授業)」の参加者からのフィードバックデータをもとに、アレルギー学会、医学教育学会にて、多職種が集うリカレントと教育の重要性について発表を行った (図13)。これら教育事業は、各地における教育プログラムにつながっており、例えば慶應アレルギーセンター (KAC) が主導するKACカンファレンスや、国立成育医療研究センターが主導する免疫アレルギーTerakoya勉強会などが注目を浴びている。

図13 出前授業参加者からのデータ収集スキーム



メーリングリストへの登録者数は約1200人となり、地域・診療科・職種を超えた情報共有のプラットフォームとして出前授業企画終了後も機能している。現在、本結果の満足度等についての解析を行い、論文投稿準備中である。

そして、海外の最先端の研究を進める日本人研究者の発掘に向けた「UJA論文賞」を、一般社団法人/米国501(c)(3)npo法人海外日本人研究者ネットワーク、N

PO法人ケイロン・イニシアチブ、科学技術振興機構 (JST)、実験医学との連携のもと実施し、5/8にオンライン授賞式を開催した (図14)。UJA論文賞の初代評価委員長を勤めた故・根岸英一先生 (ノーベル科学賞受賞者) を偲ぶ式典も併せて執り行われ、免疫アレルギー領域から3名の論文賞受賞者、2名の特別賞が受賞した。2023年度は、5/14にオンライン授賞式を開催予定であり、10か年研究戦略実装に向けた、海外との新たなネットワーク構築が期待される。

図14 UJA論文賞2022 開催概要



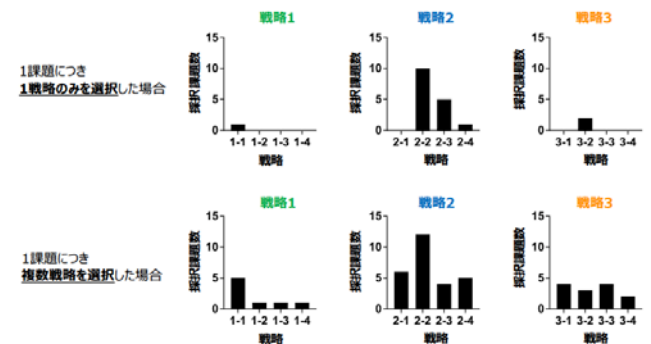
4. 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略前半の総合的評価

4.1 公的研究費の戦略毎の採択状況調査

1課題につき1戦略のみを選択する方法と、1課題につき複数の戦略を選択する方法の2通りで集計を行った。厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業の戦略別採択数は、1課題につき1戦略のみを選択する方法で集計した場合、戦略1は1課題 (1-1:1課題, 1-2:0課題, 1-3:0課題, 1-4:0課題)、戦略2は16課題 (2-1:0課題, 2-2:10課題, 2-3:5課題, 2-4:1課題)、戦略3は2課題 (3-1:0課題, 3-2:2課題, 3-3:0課題, 3-4:0課題) であった。1課題につき複数の戦略を選択する方法で集計した場合、戦略1は8課題 (1-1:5課題, 1-2:1課題, 1-3:1課題, 1-4:1課題)、戦略2は27課題 (2-1:6課題, 2-2:12課題, 2-3:4課題, 2-4:5課題)、戦略3は13課題 (3-1:4課題, 3-2:3課題, 3-3:4課題, 3-4:2課題) であった (図14)。

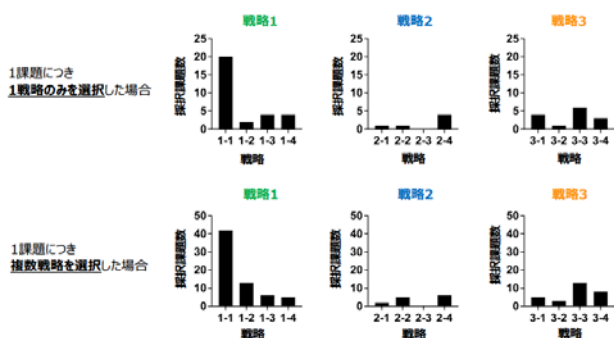
図14 公的研究費 戦略毎採択状況 (厚労科研)

厚生労働省科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業 戦略毎採択状況



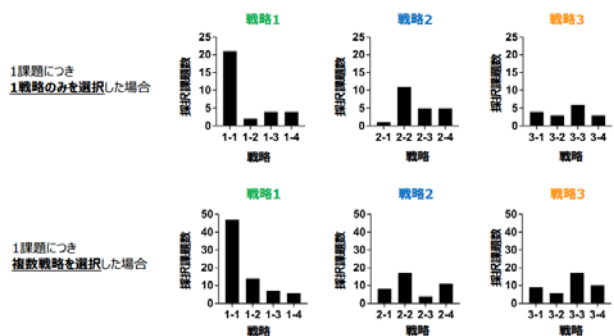
AMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業の戦略別採択数は、1課題につき1戦略のみを選択する方法で集計した場合、戦略1は30課題（1-1:20課題，1-2:2課題，1-3:4課題，1-4:4課題）、戦略2は6課題（2-1:1課題，2-2:1課題，2-3:0課題，2-4:4課題）、戦略3は14課題（3-1:4課題，3-2:1課題，3-3:6課題，3-4:3課題）であった。1課題につき複数の戦略を選択する方法で集計した場合、戦略1は66課題（1-1:42課題，1-2:13課題，1-3:6課題，1-4:5課題）、戦略2は13課題（2-1:2課題，2-2:5課題，2-3:0課題，2-4:6課題）、戦略3は29課題（3-1:5課題，3-2:3課題，3-3:13課題，3-4:8課題）であった（図15）。

図15 公的研究費 戦略毎採択状況 (AMED)
日本医療開発機構 (AMED) 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 戦略毎採択状況



厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業とAMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業の戦略別採択数の合計は、1課題につき1戦略のみを選択する方法で集計した場合、戦略1は31課題（1-1:21課題，1-2:2課題，1-3:4課題，1-4:4課題）、戦略2は22課題（2-1:1課題，2-2:11課題，2-3:5課題，2-4:5課題）、戦略3は16課題（3-1:4課題，3-2:3課題，3-3:6課題，3-4:3課題）であった。1課題につき複数の戦略を選択する方法で集計した場合、戦略1は74課題（1-1:47課題，1-2:14課題，1-3:7課題，1-4:6課題）、戦略2は40課題（2-1:8課題，2-2:17課題，2-3:4課題，2-4:11課題）、戦略3は42課題（3-1:9課題，3-2:6課題，3-3:17課題，3-4:10課題）であった（図16）。

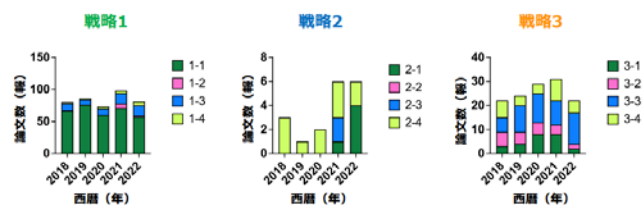
図16 公的研究費 戦略毎採択状況 (厚労科研+AMED)
公的研究費 総合 (厚労科研+AMED) 戦略毎採択状況



4.2 アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数の推移調査

アレルギー関連主要雑誌に掲載された日本からの論文総数は、2018年は105報、2019年は111報、2020年は104報、2021年は135報、2022年は109報であった。その内訳は、戦略1に該当する論文が最も多く（2018年：80報、2019年：86報、2020年：73報、2021年：98報、2022年：81報）、次に戦略3（2018年：22報、2019年：24報、2020年：29報、2021年：31報、2022年：22報）、戦略2（2018年：3報、2019年：1報、2020年：2報、2021年：6報、2022年：6報）の順であった。戦略1の中では、戦略1-1に該当する論文が多く、一方で戦略1-2、1-4に該当する論文が少ない傾向であった。戦略2に該当する論文は全体として少なく、戦略3の中では、戦略3-1、3-2に該当する論文が少ない傾向であった（図17）。

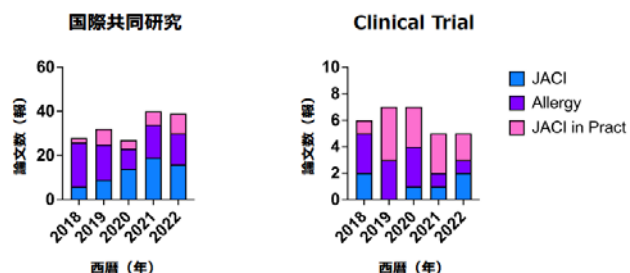
図17 アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数の推移
アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数の推移



また、国際共同研究による論文数は増加傾向を認める一方で、Clinical Trialの論文数は2021年、2022年はやや減少していた（図18）。

図18 アレルギー関連主要雑誌に掲載された国際共同研究、Clinical Trialの論文数の推移

アレルギー関連主要雑誌に掲載された国際共同研究、Clinical Trialの論文数の推移



4.3 免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移調査

免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移は、Nat Immunol, Immunity, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, British Journal of Dermatology, Journal of Investigative Dermatologyにおいては横ばいであるものの、Sci Immunol, The Journal of Allergy and Clinical Immunology, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergy, Allergology International, Clinical Experimental Allergy, Pediatric Allergy and Immunology,

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicineでは増加傾向を認めることが明らかとなった（図19, 20, 21）。

図19 免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移（免疫学分野）

免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移

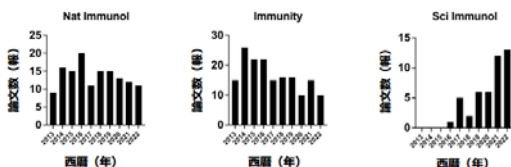


図20 免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移（アレルギー分野）

免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移

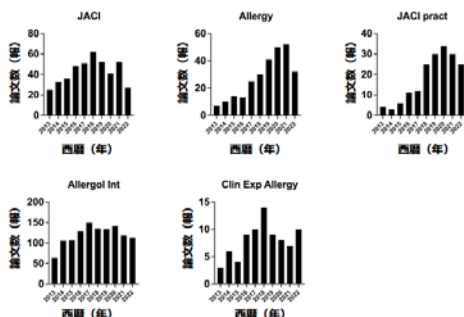
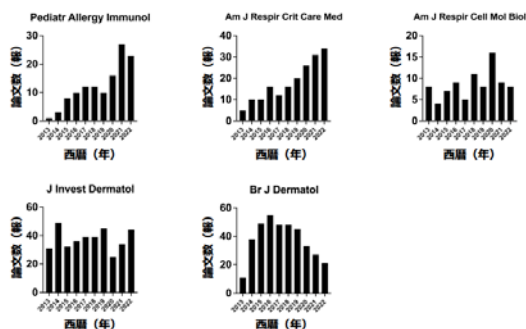


図21 免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移（関連他分野）

免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数の推移



4.4 10か年戦略の進捗状況、改善策等に関する調査

戦略1（本態解明）

現状把握

全体について

[これまでの成果]

AMED等で免疫アレルギー疾患の病態解明に関連する課題が採択され、順調に研究が進んでいる。特にオミックス解析（Pheweb.jp, ImmunexUT等）のリソース作成において大きな進捗がみられた。重症難治アレルギー症例のエクソーム解析でSTAT6変異が同定

され、新たな治療薬の選択につながるような研究成果も報告された。アレルギー性鼻炎を合併した喘息患者において、ダニ舌下免疫療法の臨床的普及が進み始めている。

[問題点]

成人の食物アレルギー、アナフィラキシーを含む蕁麻疹の領域の研究は十分ではない。重症気管支喘息に合併することが多い好酸球性副鼻腔炎、アレルギー疾患との関連が示唆される好酸球性消化管疾患（好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎）はアレルギー疾患と共通の2型炎症を基盤とする疾患であり、研究を進めることによりアレルギー疾患の病態解明に寄与するものと考えられる。アレルギー疾患医療全国拠点病院を活用した難治重症症例の解析、生物学的製剤の効果の評価、詳細な臨床情報の収集等、体系的な研究基盤の構築が望まれる。機械学習系やIT系の研究開発は他分野で進んでいるが、免疫アレルギー疾患の本態解明の領域でも多くのポテンシャルはあり、推進すべきである。中間評価に向けて海外の研究進捗の状況が把握できるとよい。全体の中での免疫・アレルギー領域研究の相対的位置がわかるとよい。

戦略1-1. 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

[これまでの成果]

免疫アレルギー疾患の病態解明については質、量ともに良い成果をあげている。臨床検体を用いたシングルセルRNA-seq解析や空間的トランスクリプトームにより、免疫および組織構成細胞に多彩なサブタイプの存在が明らかとなった。これらのリソースを活用し、詳細な臨床情報と組み合わせ、病態解明が進むことが期待される。抗IL-4受容体α抗体の副作用としての眼症状を眼科アレルギー学会で症例検討を行っており、診断法や治療方針についてまとめる予定となっている。

[問題点]

生物学的製剤治療においては、有効性、他の製剤への変更方針、長期使用による寛解、経済的な問題など臨床的な課題が顕在化しており、それらの課題解決に取り組む必要がある。

戦略1-2. 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発

[これまでの成果]

ハイリスク児の食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の発症予防に関する研究として出生時前向きコホートと微生物層、ゲノミクス等を統合した研究が行われ、成果を上げている。

[問題点]

1-2の予防的、先制的医療に関しては、大きなブレイクスルーがない。意図的な工夫が必須となるだろう。

戦略1-3. 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

[これまでの成果]

アレルギー性気管支肺真菌症の感度・特異度ともに高い新しい診断基準を提唱され、実臨床でも用いられるようになった。微生物層解析については、免疫アレルギー領域において、世界レベルの成果を上げている。

[問題点]

マウスを中心とした研究が多く、臨床応用へ向けたトランスレーショナルリサーチの推進が課題である。住宅・気候・食品等の異分野との連携により、実質的な成果を期待したいが、異分野を融合した取り組みは乏しい。ナノ粒子等曝露物質の影響についての検討が不足している。

戦略 1-4. 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

[これまでの成果]

各学会の学術大会において他学会との共同シンポジウムが開催されている。

[問題点]

開発や異分野融合、あるいは産官学民連携を促進する取り組みを強化する必要がある。アレルギー領域に関しては疾患別の学会であり、相互の協働的職組は少ない。

短中期

戦略 1-1. 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

1-1 については全ての基盤であり「診療の質の向上に資する研究」は継続的に行うことが必須である。全国規模でのデータベース・ネットワーク構築の整備、10年後を見据えた若手研究者を中心とした研究グループの構築が必要である。患者データの統合やデータの利活用を推進する国や中央機関からの働きかけがあるとよい。生物学的製剤や分子標的薬の応答性（有効性）による新たな病型分類の確立をはじめ、大規模な質の高いエビデンスを構築することが重要である。

戦略 1-2. 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発

戦略 1-2 については基本的には AMED 橋渡し研究プログラムや創薬ブースター、医療機器等研究成果展開事業、再生プロジェクトの事業など、他事業の実用化段階の公募へ導出する道筋を強固にすることが現実的である。1-2 については、アレルギー分野全体としても進捗が悪く、推進については、意図的な工夫が必須である。生物学的製剤の重症化予防に関する研究も必要である。舌下免疫療法用の抗原標準化と薬剤開発の推進、また既存の抗原以外についても開発を推進すべきである。早期介入によるアレルギーの発症予防やアレルギー疾患発症を防ぐワクチンの開発も望まれる。

戦略 1-3. 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

戦略 1-3 について、これまでの研究の実用化に向けた推進・支援に収束していくべきか、微生物の対象を拡大して推進すべきか、もしくは外的因子をより広義にした研究を推進すべきか、今後の方向性を検討することが有用と思われる。

戦略 1-4. 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

臓器連関・異分野融合は、開発や産学連携の観点では十分でなく、他領域との連携が重要であり、特に、AI・アプリケーション・医療機器開発との連携を検討すべきである。ICT を活用したシステムやサービスでの連携が異分野融合で普及・推進できるとよい。一方で AMED の免疫アレルギー疾患実用化事業に医療機器・ヘルスケアプロジェクトの予算がないため、どう扱うかについては検討を要する。異分野融合、産官学民連携、オールジャパンでの研究体制を推進する新たな取り組みが必要である。また、アイデアをインキュベーションする場が少ないことから、各分野の担当が主体的に取り組めるような場を提供する必要がある。農学、建築、工学等の異分野の学会に積極的に働きかけ、アレルギーのセッションを設けてもらうのも一案である。主導する組織は別に作り、各学会はサポートに回った方が円滑に回ると考える。

長期

戦略 1-1. 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

オールジャパン体制での経時的なデータ収集・連携・管理・共同利用等による解析基盤の構築は重要課題であり、これらにより日本のビックデータを利用した大規模な臨床研究が可能となる。日本全体・国際規模で得られる臨床研究体制の構築も重要であり、悉皆的かつ持続可能なレセプト・電子カルテデータを用いたリアルワールドデータ解析との統合は必須である。臨床検体を用いたシングルセル RNA-seq 解析データの統合解析によって、各種免疫・組織構成細胞のサブタイプ解析を推進する。また、シングルセル解析による病原性細胞の探索や、エクソソーム、エクスポソームなど、大規模予算が必要であり、かつ領域全体で利活用されるテーマを集中的に推進する。

戦略 1-2. 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発

国民の半数がアレルギー疾患を有している現状では、より軽症患者の治療や発症予防に向けた研究に注力する必要がある。AMED のモダリティ化の弊害によって、免疫アレルギー領域の医薬品プロジェクトの予算が十分でない現状がある。1-2 に焦点を当てた公募を作成するためには、他事業との連携や、プロジェクトを越えた柔軟な予算運用等の工夫が求められる。

戦略 1-3. 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

各アレルギー疾患の遺伝的要素と環境的要素の影響度は解明すべきであり、それを行うスキームを作れた場合、実現する組織力が欲しい。ウイルス潜伏感染、再活性化とアレルギー性炎症との関連は、今後検討すべき重要なテーマである。

戦略1-4. 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

異分野融合は、革新的な発見や今後のアカデミア研究の更なる発展に不可欠である。国が管理する大規模なデータバンクの確立が必要である。皮膚科領域、消化器領域、免疫研究領域との共同研究の推進事業への参画、新学術領域の創成を視野に入れた展開は重要であり、検討が必須である。

戦略2 (社会の構築)

現状把握

全体について

[これまでの成果]

悉皆的レセプト・電子カルテデータ、スマホアプリ等により収集されたりリアルワールドデータを活用した研究は徐々に成果をあげ始めており、特記すべき進捗と言える。また、医療情報がテレビ、ラジオ、インターネットを介して、患者・市民に開示され、本厚労省政策研究班でもうまく展開されている。さらに、若手研究者では留学を経験して、最先端の優れた研究を継続している方が多く、将来に向けたネットワーク作りが進み始めている。

[問題点]

社会の構築の戦略に関しては、国内外の学術集會の中止等、新型コロナウイルス感染症の影響を多分に受けたと思われ、国際連携を含め今後の進展が期待される。また、総務省が取り組むデジタル化について注視し、アレルギー疾患関連学会全体で連携してデジタル基盤を用いた ICT 利活用を進めていくとともに、アレルギー疾患における「AI・デジタルヘルスの応用」という観点から、新たに戦略に追加することを検討した方がよい。一方で、アレルギー疾患の研究予算は限られており、戦略1と比べ戦略2の採択課題は少ないため、国際連携や国内でも連携した研究が実施するのが困難な状況にある。企業連携、財団等を利用した研究の仕組みを構築し、臨床研究のシーズはあるものの、資金が足りないために実行できていない現状を打破できるようにしたい。

戦略2-1. 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

[これまでの成果]

患者・市民参画 (PPI) の研究については、この数年で随分と増加してきている。患者会からも前向きな意見が聞かれるし、患者本人がより勉強する環境が整ってきていると言える。AMED 課題で採択され成果論文が発表されたことは、方向性を示す試みとして

意義があり、厚労科研でも生物学的製剤を投与された喘息患者の満足度を収集する研究が進められている。

[問題点]

アレルギー疾患は有症者が多いため、PPI を実践するには非常に適した研究領域である一方で、多くの患者会が存在し、それぞれの立場でより良い医療を患者が受療できるような貢献をしている。当初は強者である医療者側に対して弱者である患者側の意見を伝えるための活動であったが、今後 PPI を進めるためには数あるそれぞれの患者会が横のつながりを持って協力していく

ことが求められる。また、PPI に患者・市民がどのように関われば良いのかという点において、医療者/研究者、患者/市民の両方で認識できていない。患者/市民がどのように貢献していただくことができるのかというビジョンを学会等を通じて積極的に発信するとともに、病院、医療スタッフ、情報機関を通じて、より多くの患者・市民に情報が行き渡る努力がなされることが重要である。

戦略2-2. 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

[これまでの成果]

生物学的製剤の普及が急速に進む中、迅速に費用対効果を検証し、ガイドライン等へ反映する研究が喫緊の課題となっており、悉皆的レセプト・電子カルテデータ、スマホアプリ等により収集されたりリアルワールドデータを活用した研究は徐々に成果をあげ始めている。これら NDB や NHO の RWD を使用した萌芽的研究は有病率の高いアレルギー疾患にとどまらず、他疾患でも同様に活用が期待できる戦略的な取り組みである。このように、アンメットメディカルニーズを抽出する上で、ICT ツールを用いた研究は、方法論として優れている。

[問題点]

NDB や NHO の RWD を使用した研究の論文が出始めているものの、まだまだ十分でない。また、アレルギーのニーズは、技術の進歩や治療の変化により、時事刻々と変化してきており、アンメットニーズ探索の基盤を作成し、同じ手法で継続的に調査をしていく必要がある。さらに、近年の生物学的製剤の展開はすさまじく、市販された時点で第1線の臨床現場でほとんど使用経験がないままに進んでいる。アレルギー共通に長期間使われるものが多く、慎重な取扱いが必要で、客観的指標を取り入れがフェアな組織 (学会) での管理が必要となる。

戦略2-3. 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

[これまでの成果]

各大学の関連病院や地域限定での観察研究や、政策研究班でアンケート調査など試験的な取り組みがなされており、少ないながらも学会単位での拠点病院を活用した取り組みも進んでおり、これらの課題を

強力に推進するような工夫が必須と言える。

[問題点]

臨床研究基盤構築に関する開発研究に資するようなオールジャパン体制の研究推進は十分でない。重症アレルギー疾患や希少疾患などの全体数が少ない疾患については、日本からのガイドラインの根拠となるようなエビデンス創出のため、全国レベルの前向き観察研究や医師主導介入研究が必要である。また、臨床研究に参画する医師は勤務医がほとんどである一方で、アレルギー患者の多くは開業医の診療を受けている。開業医も多施設共同研究の患者リクルートに協力できる仕組みが必要である。さらに、基礎研究者と臨床家との間での交流を増やすことが基盤構築には必須であり、リバーストランスレショナル研究の促進に向けたマインド設定が必要である。

戦略 2-4. 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

[これまでの成果]

ENGAGE-TF では 2022 年度にアレルギー出前授業を開催し、アレルギー専門医のみならずアレルギー非専門医やコメディカルスタッフなどを対象に、広くアレルギー疾患に関するレクチャーシリーズ「出前授業」を開催した。また、アレルギー診療に関わる医療スタッフによるメーリングリストも作成され、これらの取り組みはアレルギーエデュケーター制度の拡張やメディカルスタッフの専門性の向上につながるものである。また、複数の学会が留学推進イベント「留学のすゝめ」を開催した。「出前授業」を含めた、国際連携・異分野融合基盤を活用したコミュニティ形成は、今後も継続が必須となる。

[問題点]

日本からの留学者数の減少は近年指摘されているが、本領域における状況についても懸念される。国際連携・人材育成についてもコロナ禍で十分な推進には至っていない。「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」は AMED では十分に行えていないため、さらに強化していく必要がある。特に短期的な進捗評価が非常に難しい部分でもあるので、短期的なアウトカムに左右されずに継続的な取り組みが望まれる。

短中期

戦略 2-1. 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

患者会同士の協力関係を発展させるため、厚労省やアレルギー学会などが仲介して統一した組合のようなものを構成することが必要である。患者ニーズの収集には、アプリを用いた即時性のあるフィードバックを備えたシステムを構築することが有用と考えられる。一方で、PPI の理想的な取り組みについては具体化された適切な事例がまだないと思う、経験を重ねて衆知を蓄えたい。

戦略 2-2. 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

NDB や PHR などを活用した研究やスマホアプリなどを手法とする研究は、現在医学研究開発の様々な領域で現在急速に拡大している領域であり、今後 5 年程度かけて成果を期待できるタイミングである。アンメットメディカルニーズについては、患者からの意見集約は必須と思われる。子育てに関連する課題探索も検討する必要がある。これら調査のためにクラウドソースアプリや SNS 等を用いたアンメットメディカルニーズ探索研究の強化を継続すべきである。さらに、基本的な診断技術について医師会や薬剤会社の支援を得ながら、医療スタッフに伝える努力を継続すべきと考えられる。

戦略 2-3. 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

全国規模の臨床研究を活発化させるために、全国規模の重症アレルギー疾患や希少疾患患者レジストリ・臨床研究ネットワークの構築、実施予定・実施中の臨床研究とその概要を周知するシステムの構築（UMIN や jRCT より実用的な）さらにそれを維持する体制（各施設の医師にのみ依存しない）が必要。多大学が連携して採取した臨床検体を蓄積して共同で利用するシステムを構築することも望まれる。また若手を対象とした臨床研究についての教育の場（アレルギー免疫領域での上手くいった医師主導研究事例の紹介・計画立案から実際の実施までの流れについて）を設ける。各都道府県におけるアレルギー疾患への取り組みは違いがあるため、厚生労働省や学会などが主導となった臨床研究の橋渡しをする組織開発も重要となる。

戦略 2-4. 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

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は、AMED において若手公募、厚労政策研究で留学のすゝめ等の取り組みがなされているが、限定的かつ規模が小さいものであり、さらなる推進が望まれる。

若手研究者の留学者数や主要国際会議での発表数などをアウトプットとするような施策ができれば素晴らしい。

長期

戦略 2-1. 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

今後求められる医療研究開発について、PPI の意義が一段と大きくなっている。

戦略 2-2. 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

クラウドソースアプリなどを用いた患者調査から得られた課題やレセプト解析研究で得られた課題を、基礎研究まで繋げられるような（リバーストランスレショナル研究）体制を、AMED や厚労科研の課題ごとだけではなく、国主導で構築することが必要と

なる。また、アンメットニーズの収集等に資するもので、かつ経年変化を迫るリアルワールドデータの解析、については長期的に必要なサポートが重要となる。患者の疾病負担やQOL、社会心理学的側面について、日本からの論文報告が欧米と比して少ない傾向がある。また、アレルギー疾患の治療では保険診療の枠外で患者さんが様々な対応をされていることも多く、OTC や民間療法等を含めた保険診療の枠組みにとどまらないアレルギー疾患の全容を可視化することも必要。

戦略 2-3. 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

オールジャパン体制での臨床研究体制の構築は、非常に困難であり、長期的な視野をもって2-3を育てていく取り組みが必須と考えられる。アレルギー疾患医療拠点病院ネットワークを活用したデータベース構築が行われれば、高い診療レベルを持つ日本のアレルギー診療の臨床情報をベースとした成果の発信が可能となる。そのためのネットワーク構築の推進強化が必要である。アレルギー疾患に対する生物学的製剤登場により、ここ数年診療面では他科とのやり取りが活発になった。単一疾患・単一臓器をターゲットとしないアレルギー・免疫領域の研究推進・治療法確立には、患者レジストリ・臨床研究ネットワーク・検体バンクなど専門科を超えて参加しやすい仕組みが必要となる。

戦略 2-4. 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

アレルギー領域の研究を継続するための次世代の育成は引き続き行うべきである。特に国際的な情報発信力が低いとされる日本なので、研究成果の報告に留まらず、積極的な人的交流により新たな連携を生み出せる人材の育成が必要である。特にENGAGE タスクフォースのような学会・専門横断的な取り組みは成果を挙げ始めており、学会のみならず、産官学からの継続的かつより大きな支援が望まれる。また、アレルギー分野の横断的な取り組みとしては、スタートアップ支援を含めた実装研究が十分でないため、アレルギー関連企業・スタートアップが集うコミュニティ・協議会の構築など、野心的な仕掛けが必要となる。

さらに、アレルギー疾患の高い有病率を考えた際、その担い手はアレルギー学会の基本領域臨床科（内科・小児科・皮膚科・耳鼻咽喉科・眼科）のみならず、救急科や総合診療科、産婦人科（母性内科分野）など多岐にわたる。また医師のみならず看護師、薬剤師、管理栄養士など他職種との連携が重要となる。そのため、このような方たちにアレルギー診療の担い手となってもらうため、各学会等においてアレルギー学会等との合同シンポジウムを企画したり、これらの方も参加できるような裾野の広い教育体制を構築したりすることによって卒後のアレルギー疾患教育を充実させることが、研究や創薬の成果を広く

社会に還元するために肝要ではないかと考える。

戦略3 (疾患特性)

現状把握

全体について

[これまでの成果]

AMED、厚生労働科研等で、重症アレルギー疾患患者、小児や高齢者を対象とした研究が順調に進んでいる。特にアレルギー性気管支肺真菌症は、国際的にも著明な成果をあげている。出生コホート研究や腸内細菌をキーワードにした研究が成果をあげている。また、重症喘息やアトピー性皮膚炎を対象として生物学的製剤の使用が可能となり、疾患の病状コントロールに大きく寄与している。

[問題点]

ライフステージを意識した研究、希少疾患の研究成果を common な疾患へ展開するような研究は採択数が少ない。また、重症・難治性・治療抵抗性アレルギー疾患に対して生物学的製剤などの普及が急速にすすんでいるが、治療効果予測や疾患活動性を示すバイオマーカー、分子病態に基づいたサブグループ化等は進んでおらず、強化が望まれる。更に、近年ナッツ類の食物アレルギー、食物蛋白誘発胃腸炎を含む消化管アレルギー、花粉—食物アレルギー症候群、成人食物アレルギーの患者が急激に増えているが、研究は進んでいない。これら急増する疾患の研究は、実際の臨床現場でもニーズが多く、強化する必要がある。高齢者のアレルギー研究は、高齢化社会を迎えている日本でこそ行える研究であり、進めていく必要がある。好酸球が関与する重症免疫アレルギー疾患（好酸球性副鼻腔炎や好酸球性胃腸炎等）の病態を明らかにすることは、随伴する気管支喘息や食物アレルギーの病態の解明につながる可能性があり、これらの疾患の研究を一体的に進める仕組みを作る必要がある。

戦略 3-1. 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

[これまでの成果]

エコチル調査をはじめとした出生コホート研究の成果や腸内細菌が出始めている。また喘息治療の移行期医療におけるギャップをなくすためのアプローチも進行中である。小児や高齢者等の枠組みでの研究は成果もでている。

[問題点]

ライフステージを意識した研究は採択数が少ない。また、本領域は臨床研究が主体となっており、周産期から小児期までの環境因子の影響や免疫系の構築とアレルギー疾患発症に関わる基礎的研究が望まれる。食物アレルギー以外の疾患を研究対象にすることが少ない点も課題である。

戦略 3-2. 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

[これまでの成果]

アレルギー性気管支肺真菌症の領域では厚労科研事業・AMED 事業と継続的研究が行われ著明な研究成果を挙げている。

[問題点]

3-2 は研究者人口が相対的に少なく、課題の採択が困難になっている可能性がある。高齢化社会を迎えている日本でこそ可能な研究領域である。成人の食物アレルギーは疫学的調査等、不十分である。

戦略 3-3. 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

[これまでの成果]

シングルセルレベルでの遺伝子発現解析技術やマルチオミックス解析技術の進歩により、病態や患者サブタイプの解析が可能となってきた。また重症・難治性・治療抵抗性アレルギー疾患に対して生物学的製剤などの普及が急速に進んでいる。

[問題点]

重症・難治性・治療抵抗性アレルギー疾患では、治療効果予測や疾患活動性を示すバイオマーカー、分子病態に基づいたサブグループ化等は進んでいない。また、生物学的製剤の中止後に疾患コントロールが維持できるか等、不明な部分が多いが、製薬企業のインタレストに入らないことから研究を行うことが難しい。実臨床に必要な臨床研究の強化が望まれる。多臓器の連携を伴う疾患の研究が進んでいない。

戦略 3-4. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

[これまでの成果]

ゲノム解析技術の進歩により、希少・難治性の症状を呈する疾患の中に、JAK/STAT シグナル経路などが関連する疾患が存在することが明らかとなりつつある。

[問題点]

希少疾患の研究成果を common な疾患へ展開するような研究は少なく、強化が必要である。ゲノム解析などの領域では大きな展開がない。

短中期

戦略 3-1. 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

花粉症の低年齢化、花粉—食物アレルギー症候群 (PFAS)、食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) など、急増する疾患の集学的研究が必要である。また、成人に移行する食物アレルギー患者の増加など、小児から成人への移行期及び年齢縦断的な研究を強化すべきである。本邦では食物アレルギー患者に対して、経口負荷試験の結果に基づいた経口免疫療法や食事療法など、他国に例を見ない先進的な医療が行われているが、方法の標準化等が行われておらず世界に発信できていない点は課題である。

戦略 3-2. 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

口腔アレルギー症候群を含めた成人の食物アレルギー

一は罹患者も多く、短中期的に特に注力すべき課題である。本邦の人口動態を考へても高齢者への取り組みは重要度が増すため、高齢患者群、高齢発症者の研究は短中期的に重要となる。高齢者で多い真菌関連疾患では感染領域の研究者との連携を強化していく必要がある。

戦略 3-3. 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

重症患者の層別化、生物学的製剤の治療前後の分子病態の変化、長期使用に伴う免疫学的変化を、免疫学領域等と連携をとり科学的に明らかにしていく必要がある。眼アレルギー疾患に対しては生物学的製剤の適応がないが、眼科と他科が連携することで、生物学的製剤の眼アレルギーへの作用を明らかにできる可能性がある。食物によるアナフィラキシーを予防するためには、経口免疫療法により反応閾値を上げることが有効である可能性があるため、臨床研究で明らかにする必要がある。

戦略 3-4. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

3-4 は採択数も十分ではなく、特定のテーマに絞った公募を設定するなど、意図的な取り組みが必要である。Rare to common のゲノム研究を理想的に行うためには、全ゲノム解析や深度の深いオミックス研究が必要となり、予算的な課題がある。難治性疾患実用化研究事業の IRUD との連携、J-RDMM の活用等も検討する必要がある。

長期

戦略 3-1. 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

妊娠早期の妊婦をリクルートし出生後の子供と共に追跡し、経時的にサンプルの収集を行い、オミックス解析等により食物アレルギーの発症機序を明らかにする必要がある。ライフステージを追っていくコホート研究は、アレルギー領域単体で行うことは予算規模として困難であり、長期的疫学研究が決定的に不足している。国家規模の取り組みにアレルギー関係者が入り込めるようにする戦略が必要である。ライフステージ研究は、代謝、発達、老化など他分野との融合を伴う研究で、AMED-CREST/PRIME との連携が望まれる。

戦略 3-2. 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

真菌が関与する病態は、住宅事情、空調の進歩、加齢による免疫応答の変化が及ぼす影響を長期的に解明すべき重要な課題である。小児、成人で得られている結果を老年病学の観点で検証していくことも興味深い。AMED-CREST のマルチセンシングや老化・免疫記憶事業との連携が望まれる。

戦略 3-3. 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

致死的なアナフィラキシーや重症薬疹の研究開発は、

症例数が少ないこともあり長期的な視野で支援していくことが望まれる。アナフィラキシーにおいて神経免疫が関与している可能性が示唆されており、今後の解明が望まれる。バイオマーカー研究やゲノム研究の推進のため、重症喘息患者や希少アレルギー疾患患者等を対象とした血清などのバイオリポジトリシステムの構築が望まれる。

戦略3-4. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

遺伝子解析結果から AI を用いた診断システムの確立が望まれる。

戦略1, 2, 3 全体を通じた意見

- ・診療科横断的な研究組織を作り、診療科横断的な病態理解の推進を行うべきである。
- ・疫学研究も従来の「できるだけ多く臨床情報を収集する」ような研究ではなく、生体試料を採取・保存しバイオリポジトリを構築するような研究を優先的に支援することが求められる。
- ・医学部教育の時点で免疫・アレルギー疾患を系統的に教育するようなカリキュラムの作成を働きかけ、将来的に基礎免疫学と臨床アレルギー学との接点を意識できる人材の育成を行うことで、本研究領域の発展につながる可能性がある。
- ・学会：戦略1、2、3に関わる学会と関与する内容を明確にする必要がある。領域と疾患：戦略1、2、3に関わる領域や疾患を明確にし、免疫アレルギー事業の対象領域との関係を明確にする必要がある。その中で、評価対象とする領域や疾患をあらかじめ設定し、評価指標の達成度は、年次推移のみならず、全体推移と比較し、全体で相対的評価をする必要がある。
- ・AMED では文科省と厚労省は比較的良好な交流があるが、さらに環境省等他機関でのアレルギー研究を全て俯瞰できるシステムを構築すると、研究者間の交流に役立つと思われる。

D. 考察

前年度に世界で初めて行われた日米欧の免疫アレルギー研究分野のインパクト解析の過程で、成果の量、質、厚み、特徴、及びアウトリーチについての解析基盤が構築できた一方で、「研究者・チームの多様性」については十分な解析ができていなかったことから、令和4年度は、さらに研究者の多様性について解析を追加した。HFSP チームにおいては研究者の多様性が複数の指標でパフォーマンスと相関する傾向が見られる一方で、基盤Aチームではパフォーマンスとの相関は明らかではなかった。チームの目的・構成方法によって、その多様性・分野を増やすことの意味は異なると暗示する結果となった。今後、日本からはアレルギーの臨床研究や、精密医療、

微生物叢などの外的因子と宿主因子との相互関係、さらに幼児に関連した研究成果が多く生み出されていること、また、日本の研究成果は公共・メディア等へ届いているもののオープンアクセス（学術論文の無料公開）の割合が低いことを踏まえて、具体的な対策を検討することが望まれる。

NDBを用いた研究では、気管支喘息を対象として生物学的製剤の処方実態を明らかにした。本邦では2009年にオマリズマブ、2017年にメポリズマブ、2018年にベンラズマブ、2019年にデュピルマブ、2022年にテゼペルマブが重症喘息患者に対し使用可能となった。今回我々はNDBを用いて、2017年度に生物学的製剤を処方された患者数の年齢階級別、男女別、都道府県別の実態調査を行った。生物学的製剤を処方された患者総数は10歳代までは男性が多く、20歳代以降は女性に多く認められたが、これは本邦の年齢階級別・男女別喘息患者総数と同様の傾向であった。しかしながら、推計喘息患者数10万人あたりの生物学的製剤を処方された患者数は、患者総数とは異なり10-19歳で男性よりも女性患者数が多いことから、10歳代では生物学的製剤加療を要する重症喘息患者の割合が女性でより高いと推測された。また成人よりも20歳未満において、メポリズマブ（抗IL-5抗体）と比較しオマリズマブ（抗IgE抗体）の処方割合がより高かったことから、喘息フェノタイプに基づいた生物学的製剤の選択が行われていると考えられた。

国外観察研究のシステムティックレビュー（MacDonald KM et al. Expert Rev Clin Immunol 2019）ではオマリズマブを投与されている患者の平均年齢は53.2歳と報告されている。今回の研究では生物学的製剤を処方された患者は男女ともに70歳代が最も多く、本邦の高齢者における難治性・重症喘息の実態を反映した結果が得られた。2017年の喘息死の91.6%は65歳以上の高齢者であることから、生物学的製剤の使用による高齢者の喘息コントロールは喘息死ゼロ作戦の実行の面からも重要と思われるが、今回の研究では処方割合に地域差を認めた。また生物学的製剤を処方された患者数は、日本アレルギー学会専門医数と弱いながらも正の相関があることから、専門医を育てるアレルギー疾患に関連する教育と、重症喘息を含むアレルギー診療に対する医療の均てん化が重要であると考えられた。

このようにNDBを用いた解析により、重症喘息に対する生物学的製剤を処方された患者数の実態把握を行うための研究基盤を構築することができた。今回は単年の解析を実施したが、今後は同様の手法を用いて、患者数の経年変化ならびに処方された生物学的製剤の種類を追跡し、各地域の重症喘息に対する医療の変遷、生物学的製剤のスイッチングや喘息移行期医療の実態把握を行う予定としている。

NDBを用いて抽出集計した好酸球性食道炎の患者の性差年齢別の分布は、30歳代から50歳代にかけてピークがあり、男性優位な分布を示すことが明らかと

なった。この性差年齢別の患者分布は、2017年に本邦で行われた全国調査 (Yamamoto M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3339-3349.) で示されているものと分布が酷似していることから、NDB解析により抽出された結果は妥当であると考えられた。一方で、2017年に本邦で行われた全国調査では、好酸球性胃腸炎の患者数は10歳未満と10歳代にかけてピークを認めていたが、NDBを用いて抽出集計した好酸球性胃腸炎の患者数の性差年齢別の分布は、30歳代から50歳代がピークであった。一方で、どちらの解析においても性別差は認めなかった。

厚労科研費・AMEDを中心とした公的研究費の採択状況調査の結果、戦略ごとの採択状況の違い、戦略の中での採択状況の違いが明らかとなってきた。戦略1については、全体的に採択数が多い一方で、戦略1-1がほとんどを占め、先制的・予防的医療につながる研究開発や、臓器連環・異分野融合に関する研究はまだ数が少ない。戦略2についても厚労科研費などを中心にアンメットニーズを収集する研究が進み成果を上げ始めているが、課題ごとの研究費が十分でなく、かつ人材育成を含めて長期的な取り組みが必要となる。特に、PPIや臨床研究基盤は今後の課題となるだろう。戦略3については、重症・難知性アレルギー疾患に対する研究がやや多いものの、全体として採択数は少なく、推進のための公募方法の工夫などが必要と考えられた。

アレルギー関連主要雑誌に掲載された戦略毎の論文数は、各戦略で掲載論文数の増加傾向を認めると共に、国際共同研究の論文も増加傾向を認めており、10か年戦略の成果が出始めているものと考えられた。一方で、Clinical Trialの論文数が2021年以降は減少している。これは、SARS-CoV-2感染の流行に伴い医療体制の変更を余儀なくされたことが影響している可能性が示唆される。

免疫アレルギー関連雑誌に掲載された本邦からの論文総数は、アレルギー専門誌である*J Allergy Clin Immunol*, *Allergy*, *J Allergy Clin Immunol Pract* で掲載数が顕著に増加している。また、小児分野 (*Pediatr Allergy Immunol*) や呼吸器分野 (*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*) でも顕著な増加傾向を認めており、同分野での研究推進が図られているものと考えられる。

10か年戦略の進捗状況や、進捗を踏まえた改善策等に関して、研究分担者及び協力者にアンケートを行い、これまでの成果と問題点が明らかとなってきた。アレルギー疾患の病態解明に寄与すると考えられる疾患領域や、体系的な研究基盤の構築が望まれるアレルギー疾患医療全国拠点病院を活用した難治重症症例の解析、近年急増しているアレルギー疾患の研究、生物学的製剤の効果の評価、詳細な臨床情報の収集は複数のメンバーからの指摘が見られた。また、機械学習系やIT系の研究開発は他分野で進んでいるが、免疫アレルギー疾患の本態解明の領域でも多

くのポテンシャルはあり、新たな柱のなかの1つとして推進すべきである考えられる。研究10か年戦略の中間評価に向けて、海外の研究進捗状況と全体の中での免疫・アレルギー領域研究の相対的位置の把握、および長期的な人材育成の取り組みが必須と考えられる。

E. 結論

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～について、AMED, NIH, MRCの研究助成プログラムの比較解析結果を*Allergy*誌に発表し、研究戦略の立案・見直し・進捗評価を行う上で重要なインパクト解析基盤をもとに、さらに多様性に関する解析を進めた。研究開発の成果を社会に実装する上で必須となるスタートアップ企業・投資状況についての国内外の調査を行い、現在解析を進めている。NDB研究では、気管支喘息を対象とした生物学的製剤の処方実態や、食物アレルギーの類縁疾患の患者実態を解析する基盤が確立された。これらにより今後、アレルギー疾患に対する医療の均てん化・医療政策の評価に資する解析が可能となった。

さらに、研究戦略2-4免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関して、留学推進シンポジウム、出前授業、海外成果表彰式を開催し、コミュニティ拡大を推進した。令和5年度からの方針として、NDBを用いたアレルギー免疫療法、気管支喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎等への展開を進め、リアルワールドエビデンスの解析基盤構築を加速化する。

インパクト解析、スタートアップ投資調査、厚労科研費・AMEDを中心とした公的研究費の採択状況調査、研究者によるアンケート解析等の統合的解析結果を元にして、研究10か年戦略の中間見直しに資するエビデンスを構築していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[Sato S](#), [Kainuma K](#), [Noda T](#), [Ebisawa M](#), [Futamura M](#), [Imamura T](#), [Miyagawa A](#), [Nakajima S](#), [Ogawa Y](#), [Inomata T](#), [Kan-O K](#), [Kurashima Y](#), [Masaki K](#), [Moyojin T](#), [Nishioka Y](#), [Sakashita M](#), [Tamari M](#), [Morita H](#), [Adachi T](#). Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profiles: A population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan. *Allergol Int.* 2022 Jul;71(3):354-361. doi: 10.1016/j.alit.2022.02.002.

[Adachi T](#), [Ogawa Y](#), [Fukushi T](#), [Ito K](#), [Koizumi](#)

- A, Shirabe M, Toriya M, Hirako J, Inomata T, Masaki K, Sasano R, Sato S, Kainuma K, Futamura M, Kan-O K, Kurashima Y, Nakajima S, Sakashita M, Morita H, Iwamoto A, Nishima S, Tamari M, Iizuka H. Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology. *Allergy*. 2022 May;77(5):1602-1606. doi: 10.1111/all.15249.
- Takeuchi T, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsumoto R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;15:1402-1409. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.802.
- Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:766-777. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.009.
- Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S, Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, Ebisawa M, Renz H, Izuhara K, Worm M. Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting. *Allergol Int*. 2022 Jul;71(3):310-317. doi: 10.1016/j.alit.2022.05.003.
- Sato S, Yanagida N, Ito K, Okamoto Y, Saito H, Taniguchi M, Nagata M, Hirata H, Yamaguchi M, Pawankar R, Ebisawa M. Current situation of anaphylaxis in Japan: Data from the anaphylaxis registry of training and teaching facilities certified by the Japanese Society of Allergy - secondary publication. *Allergol Int*. 2022 Dec 30;S1323-8930(22)00140-X. doi: 10.1016/j.alit.2022.12.003.
- Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, Katoh N, Tanaka A, Tsunemi Y, Nakahara T, Nagao M, Narita M, Hide M, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Matsubara T, Murota H, Yamamoto-Hanada K. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021, The Japanese Society of Allergology, The Japanese Dermatology Association. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021. *Allergol Int*. 2022 Oct;71(4):448-458.
- Futamura M, Hiramitsu Y, Kamioka N, Yamaguchi C, Umemura H, Nakanishi R, Sugiura S, Kondo Y, Ito K. Prevalence of infantile wheezing and eczema in a metropolitan city in Japan: A complete census survey. *PLoS One*. 2022 May 5;17(5):e0268092.
- Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mi eno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci*. 2022Aug;107(2):75-81. doi:10.1016/j.jdermsci.2022.07.004.
- Nakahashi-Ouchida R., Fujihashi K., Kurashima Y., Yuki Y., Kiyono H. Nasal vaccines: solutions for respiratory infectious diseases. *Trends Mol Med*. 29(2):124-140. doi: 10.1016/j.molmed.2022.10.009. 2023
- Zhang Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y. Utilizing mast cells in a positive manner to overcome inflammatory and allergic diseases. *Front Immunol*. 13:937120. doi: 10.3389/fimmu.2022.937120. 2022
- Zhang Z., Tanaka I., Pan Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y. Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. *Eur J Immunol*. 52(7):1035-1046. doi:10.1002/eji.20214953. 2022
- Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-o K, Shibata M, Hata J, Inoue H, Kitazono T, Matsumoto K, Ninomiya T. Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Sep 1;206(5):563-572.
- 坂下雅文, 意元義政, 藤枝重治. 「出前授業in福井県 アレルギー疾患に関するベーシックとアドバンス」の概要 ~アレルギー疾患に対する国および福井大学の取り組み~ 新薬と臨牀 71(8):832-836, 2022.
- 足立剛也. アレルギー性皮膚疾患と抗体医薬 新薬と臨牀 71(10):1147-1155, 2022.
- 森田英明. 気管支喘息と吸入支援:小児編 新薬と臨牀 71(9):990-1000, 2022.
- 神尾敬子. 気管支喘息と吸入支援:成人編 新薬と臨牀 71(9):1001-1012, 2022.
- 森田英明. アレルギー性皮膚疾患:小児編 ~アトピー性皮膚炎を中心に~ 新薬と臨牀 71(8):867-876, 2022.
- 正木克宜. 総合アレルギー診療 ~新型コロナワク

チンとアナフィラキシー～新薬と臨牀 71(8):837-847, 2022.

足立剛也. アレルギー性皮膚疾患:成人編 新薬と臨牀 71(8):856-865, 2022.

中島沙恵子. アトピー性皮膚炎:アドバンスト～病態と病態に基づく治療戦略～新薬と臨牀 71(8):877-886, 2022.

佐藤さくら. 食物アレルギー:小児編 新薬と臨牀 71(9):962-971, 2022.

正木克宜. 食物アレルギー:成人編 新薬と臨牀 71(9):973-979, 2022.

坂下雅文. アレルギー性鼻炎:ベーシック 新薬と臨牀 71(10):1101-1107, 2022.

猪俣武範. アレルギー性結膜疾患:アドバンスト 新薬と臨牀 71(10):1122-1130, 2022.

佐藤さくら, 山田佳之. 食物経口負荷試験 日本小児アレルギー学会誌. 36(3); 280-288: 2022

田中 和, 倉島洋介. 免疫応答の万事屋、マスト細胞の細胞間相互作用「Allos ergon4」. 2(1):464-472. 2022. クリニコ出版

田中 和, 潘 臻, 倉島 洋介, 清野 宏. 膵臓Glycoprotein2による恒常性維持と腸炎回避機構 臨床免疫・アレルギー科. 77(2), 198-204. 2022. 科学評論社

二村 昌樹. 小児科医が行うアトピー性皮膚炎の診断と重症度評価. 日本小児アレルギー学会誌 36(1); 7-13: 2022

二村 昌樹. アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果. 日本小児皮膚科学会雑誌 42(1); 21-27: 2023

2. 学会発表

Hideaki Morita: Inhaled laundry detergents induce eosinophilic airway inflammation through I L-33 and ILC2 activation. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Summer Symposium on Epithelial Barrier and Microbiome. Switzerland. 2022年6月28日

森田英明: IgE抗体とアレルギー. 成育アレルギー中心拠点病院セミナーTerakoya勉強会. 2022年5月19日

森田英明, 松本健治: IL-10産生性ILCの誘導メカニズム. 第71回日本アレルギー学会学術大会. シンポジウム, 東京, 2022年10月7日

森田英明: アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの最新の話～診断から治療まで～. 第71回日本アレルギー学会学術大会. 教育セミナー, 東京, 2022年10月8日

森田英明: 食物アレルギーの発症につながる感作経路～皮膚以外にも存在するのか～. 第46回日本小児皮膚科学会学術大会, シンポジウム, 千葉, 2022年7月2日

Hideaki Morita: Mechanisms of sensitization in

food allergy. World Allergy Congress 2022. Symposium. Turkey. 2022年10月14日

森田英明: 臨床医が知っておくべきアレルギーと免疫, 第59回日本小児アレルギー学会学術大会, シンポジウム, 沖縄, 2022年11月13日

Hideaki Morita: Role of innate immunity in allergic diseases. Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiratology & Immunology 2022. Symposium, Okinawa. 2022年11月12日

森田英明: 抗原特異的免疫療法のメカニズムと免疫寛容. 成育アレルギー中心拠点病院セミナーTerakoya勉強会. 2022年11月17日

Hideaki Morita: Environmental factors trigger allergic inflammation through disruption/activation of epithelial cells. The 51st Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology. Symposium. Kumamoto. 2022年12月8日

玉利真由美: 気管支喘息と重症化のメカニズム 遺伝要因について. 第62回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム, 千葉, 2022年4月22日.

玉利真由美: エピジェネティクスと皮膚疾患 アレルギー疾患を中心に. 第46回 日本小児皮膚科学会学術大会 教育講演 千葉, 2022年7月2日.

玉利真由美: 移行期の免疫アレルギー疾患研究～最新の知見から～ 第71回日本アレルギー学会 学術大会 教育セミナー, 東京, 2022年10月8日.

玉利真由美: 遺伝要因の解明によるアレルギーの病態解析 最近の知見から 第11回 横浜環境アレルギー研究会, 横浜, 2023年3月8日.

二村昌樹: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021ポイント解説. 第59回日本小児アレルギー学会, 沖縄, 2022年11月13日.

二村昌樹: 小児アトピー性皮膚炎患者への外用療法と診療上の工夫. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 愛知, 2022年12月18日.

二村昌樹: ガイドラインを生かした小児アレルギー診療 喘息児の包括的サポート. 第125回日本小児科学会学術集会, 福島, 2022年4月15日.

二村昌樹: 小児アトピー性皮膚炎治療を考える. 第71回日本アレルギー学会学術集会, 東京, 2022年10月7日.

Futamura M: New life-changing drugs for atopic dermatitis. APAPARI2022, 沖縄, 2022年11月13日.

中島沙恵子: 炎症性皮膚疾患における炎症惹起機構、第9回総合アレルギー講習会、大阪、2023年3月18日
富保紗希, 正木克宜, 田野崎貴絵, 西江美幸, 渡瀬麻友子, 松山笑子, 林玲奈, 栗原桃子, 笹原広太郎, 砂田啓英也, 浅岡雅人, 秋山勇人, 入江美聡, 加畑宏樹, 内山美弥, 各務恵理菜, 花井彰剛, 野尻哲也, 福永興壱. 成人喘息患者における食物アレルギーの合併調査(最終報告). 京都. 第62回日本呼吸器学会学術講演会2022年4月22日

正木克宜, 春田淳志, 百武美沙, 坂下雅文, 小川靖,

猪俣武範, 神尾敬子, 佐藤さくら, 中島沙恵子, 福島敦樹, 森田英明, 神崎晶, 福永興彦, 石塚全, 尾山徳孝, 木戸口正典, 安富素子, 足立剛也, アレルギー診療教育のための多職種・学際的学習共同体の形成(Formation of an interdisciplinary learning community for multidisciplinary allergology education) 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略次世代タスクフォース. 群馬. 第54回日本医学教育学会大会2022年8月5日

正木克宜, 坂下雅文, 小川靖, 猪俣武範, 神尾敬子, 佐藤さくら, 中島沙恵子, 福島敦樹, 森田英明, 神崎晶, 福永興彦, 石塚全, 尾山徳孝, 木戸口正典, 安富素子, 足立剛也. 患者教育・チーム医療・医療連携 多職種が集うリカレント教育の重要性 アレルギー診療ITC教育(出前授業による教育の機会創出事業)活動と展望. 東京. 第71回日本アレルギー学会学術大会2022年10月7日

神尾敬子. 気道ウイルス感染症における自然免疫と獲得免疫のクロストークと新規治療薬の探索. 第62回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2022年4月22日.

神尾敬子, 鷲尾康圭, 沖剛, 藤本嗣人, 若松謙太郎, 高田昇平, 吉田誠, 藤田昌樹, 松元幸一郎. multiplex PCR法を用いた同時期・同地域における小児・成人喘息増悪ウイルスの検出とライノウイルスC群感染との関連性の検討. 第62回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2022年4月22日.

石井由美子, 塩田彩佳, 神尾敬子, 小川知洋, 山本宜男, 篠原聖児, 小川愛実, 福山聡, 松元幸一郎, 岡本勇. ノックアウトマウスを用いた、タイトジャンクション構成分子クローディン-3のアレルギー性喘息の病態形成における役割の検討. 第95回閉塞性肺疾患研究会, Web開催, 2022年7月30日.

神尾敬子. ヒトメタニューモウイルス感染症による閉塞性肺疾患の増悪. 第71回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022年10月8日.

神尾敬子. 同時期・同地域における気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患増悪の原因ウイルスの特定とその比較. 第71回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022年10月8日.

塩田彩佳, 神尾敬子, 石井由美子, 小川知洋, 山本宜男, 篠原聖児, 福山聡, 松元幸一郎, 岡本勇. Claudin-3ノックアウトマウスを用いた喘息病態におけるClaudin3の機能の解明. 第71回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022年10月8日.

神尾敬子. ウイルス感染による喘息・COPDの増悪と新規治療薬の探索. 第89回日本呼吸器学会・日本結核非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会九州支部秋季学術講演会, Web開催, 2022年10月14日.

石井由美子, 塩田彩佳, 神尾敬子, 小川知洋, 山本宜男, 篠原聖児, 小川愛実, 福山聡, 松元幸一郎, 岡本勇. タイトジャンクション構成分子クローディン-3欠損はアレルギー性喘息モデルマウスの気道過敏性亢進と好酸球性気道炎症を抑制する. 第95回日本生化学会大会, 愛知, 2022年11月10日.

Yumiko Ishii, Ayaka Shiota, Keiko Kan-o, Tomohiro Ogawa, Norio Yamamoto, Seiji Shinozaki, Aimi Ogawa, Satoru Fukuyama, Koichiro Matsumoto, Isamu Okamoto. The inhibition of OVA-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilic airway inflammation in tight junction protein claudin-3-deficient mice. 第51回日本免疫学会学術集会, 熊本, 2022年12月8日.

川床健司, 神尾敬子, 石井由美子, 福山聡, 岡本勇. 好酸球性中耳炎・副鼻腔炎合併アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に対しステロイド内服が著効した1例. 第5回日本アレルギー学会九州・沖縄支部地方会, 鹿児島, 2023年2月11日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願 1 件

発明の名称: 空間提供システム、制御装置、サーバ装置、制御方法、配信方法
整理番号: 1220647

発明者: 足立剛也、坂下雅文、雨宮智浩、喜田龍一
出願人: 京都府立医科大学、株式会社 HIKKY
国際特許分類: A63F 13/00

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Sato S, Kainuma K, Noda T, Ebisawa M, Futamura M, Imamura T, Miyagawa A, Nakajima S, Ogawa Y, Inomata T, Kan-O K, Kurashima Y, Masaki K, Myojin T, Nishio Y, Sakashita M, Tamari M, Morita H, Adachi T.</u>	Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profile: A population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan.	Allergol Int.	71	354-361	2022
<u>Adachi T, Ogawa Y, Fukushi T, Ito K, Koizumi A, Shirabe M, Toriya M, Hirakawa J, Inomata T, Masaki K, Sasano R, Sato S, Kainuma K, Futamura M, Kan-O K, Kurashima Y, Nakajima S, Sakashita M, Morita H, Iwamoto A, Nishima S, Tamari M, Iizuka H.</u>	Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology.	Allergy	77	1602-1606	2022

Takeuchi T, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Mesotomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuo ka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, <u>Matsumoto K</u> , Arai K, Nomura I, Kaname T, <u>Morita H</u> .	STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms.	J Allergy Clin Immunol	15	1402-1409	2023
<u>Morita H</u> , Matsumoto K, Saito H.	Biologics for allergic and immunologic diseases.	J Allergy Clin Immunol	150	766-777	2022
Asano K, <u>Tamari M</u> , Zuberbier T, Yasuda H, <u>Morita H</u> , Fujieda S, Nakamura Y, Traudl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, <u>Ebisawa M</u> , Renz H, Izuhara K, Worm M.	Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting.	Allergol Int.	71	310-317	2022
<u>Sato S</u> , Yanagida N, Ito K, Okamoto Y, Saito H, Taniguchi M, Nagata M, Hirata H, Yamaguchi M, Pawankar R, <u>Ebisawa M</u> .	Current situation of anaphylaxis in Japan: Data from the anaphylaxis registry of training and teaching facilities certified by the Japanese Society of Allergy - secondary publication.	Allergol Int.	In press. doi: 10.1016/j.alit.2022.12.003.		2022
Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, Katoh N, Tanaka A, Tsunemi Y, Nakahara T, Nagao M, Narita M, Hide M, Fujisawa T, <u>Futamura M</u> , Masuda K, Matsubara T, Murota H, Yamamoto-Hanada K.	Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021, The Japanese Society of Allergy and Immunology, The Japanese Dermatological Association. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021.	Allergol Int.	71	448-458	2022

Futamura M, Hiramitsu Y, Kamioka N, Yamaguchi C, Umemura H, Nakanishi R, Sugiyama S, Kondo Y, Itokawa K	Prevalence of infantile wheezing and eczema in a metropolitan city in Japan: A complete census survey.	PLoS One.	17	e0268092	2022
Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H	Risk factors for sepsis and effects of retreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients.	J Dermatol Sci	107	75-81	2022
Nakahashi-Ouchida R., Fujihashi K., Kurashima Y., Yuki Y., Kiyono H.	Nasal vaccines: solutions for respiratory infectious diseases.	Trends Mol Med	29	124-140	2023
Zhang Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.	Utilizing mast cells in a positive manner to overcome inflammatory and allergic diseases.	Front Immunol	13	937120	2022
Zhang Z., Tanaka I., Pan Z., Ernst P.B., Kiyono H., Kurashima Y.	Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis	Eur J Immunol	52	1035-1046	2022
Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-o K, Shibata M, Hata J, Inoue H, Kitazono T, Matsumoto K, Ninomiya T.	Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese with Preserved Ratio Impaired Spirometry.	Am J Respir Crit Care Med.	206	563-572	2022

坂下雅文, 意元義政, 藤枝重治.	「出前授業in福井県 ア レルギー疾患に関する ベーシックとアドバンス ト」の概要 ～アレルギー 疾患に対する国および 福井大学の取り組み～	新薬と臨牀	71	832-836	2022
足立剛也.	アレルギー性皮膚疾患と 抗体医薬	新薬と臨牀	71	1147-1155	2022
森田英明.	気管支喘息と吸入支援: 小児編	新薬と臨牀	71	990-1000	2022
神尾敬子.	気管支喘息と吸入支援: 成人編	新薬と臨牀	71	1001-1012	2022
森田英明.	アレルギー性皮膚疾患: 小児編 ～アトピー性皮 膚炎を中心に～	新薬と臨牀	71	867-876	2022
正木克宜.	総合アレルギー診療 ～ 新型コロナワクチンとア ナフィラキシー～	新薬と臨牀	71	837-847	2022
足立剛也.	アレルギー性皮膚疾患: 成人編	新薬と臨牀	71	856-865	2022

中島沙恵子.	アトピー性皮膚炎:アドバンスト ~病態と病態に基づく治療戦略~	新薬と臨牀	71	877-886	2022
佐藤さくら.	食物アレルギー:小児編	新薬と臨牀	71	962-971	2022
正木克宜.	食物アレルギー:成人編	新薬と臨牀	71	973-979	2022
坂下雅文.	アレルギー性鼻炎:ベーシック	新薬と臨牀	71	1101-1107	2022
猪俣武範.	アレルギー性結膜疾患:アドバンスト	新薬と臨牀	71	1122-1130	2022
佐藤さくら, 山田佳之,	食物経口負荷試験	日本小児アレルギー学会誌	36	280-288	2022
二村 昌樹	小児科医が行うアトピー性皮膚炎の診断と重症度評価	日本小児アレルギー学会誌	36	7-13	2022
二村 昌樹	アトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果	日本小児皮膚科学会雑誌	42	21-27	2023

田中 和, <u>倉島洋介</u>	免疫応答の万事屋、マ スト細胞の細胞間相互 作用	Allos ergon4 2		464-472	2022
田中 和, 潘 臻, <u>倉 島 洋介</u> , 清野 宏	膵臓Glycoprotein2に よる恒常性維持と腸炎 回避機構	臨床免疫・アレ ルギー科	77	198-204	2022

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤及び評価基盤の構築」
(主任研究者：森田英明)

第2回班会議

日時：2023年1月17日（火曜日）19:00～21:00

場所：ZoomによるWeb会議

<https://us02web.zoom.us/j/84539620180?pwd=VW5wTHhER25FeHRzYkM0WXRnTmRrZz09>

ミーティングID: 845 3962 0180

パスコード: 312973

議事次第

- 19:00 ご挨拶
桑原 優 厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 課長補佐
高橋 享平 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課 主幹
- 19:10 本研究班で取り組む3つの柱、中間見直しに向けたスケジュールについて（森田英明） [参考資料1]
- 19:20 戦略の推進（主に1と3）を評価する基盤構築（森田英明） [参考資料2, 3, 4, 5, 6]
- 19:35 戦略2（異分野連携、国際連携、人材育成）に関する進捗状況（足立剛也）
- 19:40 社会実装への取り組みを評価する基盤構築。（足立剛也） [参考資料7]
- 19:55 患者への還元、診療実態を評価する基盤構築（貝沼圭吾） [参考資料8,9]
アナフィラキシー関連治療薬を対象とした調査
スギ、ダニのアレルゲン免疫療法治療薬を対象とした調査
気管支喘息に対する生物学的製剤を対象とした調査
アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎に対する侵襲的加療を対象とした調査
アトピー性皮膚炎を対象とした調査
好酸球性消化管疾患（食物アレルギー類縁疾患）を対象とした調査
- 20:10 中間見直しに向けた意見集約 アンケート形式に関する討論 [参考資料10]
- 20:30 総合討論

資料：

議事次第

研究班名簿

参考資料 1 本研究班で取り組む 3 つの柱、戦略中間見直しに向けたスケジュール

参考資料 2 AMED 研究課題：戦略毎の採択状況

参考資料 3 厚生労働科研費研究課題：戦略毎の採択状況

参考資料 4 国内の財団等の民間助成金の公募状況

参考資料 5 アレルギー関連主要雑誌に掲載された本邦からの論文数の推移

参考資料 6 研究インパクト解析 論文成果

参考資料 7 国内外のスタートアップ企業、及び投資状況の調査

参考資料 8 NDB を用いたアレルギー疾患の医療実態把握研究

参考資料 9 NDB を用いたアナフィラキシー関連治療薬を対象とした調査 論文成果

参考資料 10 10 か年戦略中間見直しに向けた意見集約案（アンケート）

事前参考資料 事前ダイジェスト版資料（2023.1.6 送付）

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤及び評価基盤の構築」研究班名簿

研究代表者

森田 英明 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
免疫アレルギー・感染研究部 室長

研究分担者

玉利 真由美 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部 教授

天谷 雅行 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 教授

海老澤 元宏 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター
臨床研究センター長

藤枝 重治 国立大学法人 福井大学
学術研究院医学系部門 教授

松本 健治 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
免疫アレルギー・感染研究部 部長

中山 俊憲 国立大学法人 千葉大学 学長

足立 剛也 京都府立医科大学
大学院医療レギュラトリーサイエンス学教室 特任講師

野田 龍也 公立大学法人 奈良県立医科大学
公衆衛生学講座 准教授

貝沼 圭吾 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 研究員

中島 沙恵子 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科
皮膚科学 特定准教授

神尾 敬子 九州大学病院 呼吸器科 助教

佐藤 さくら 国立病院機構 相模原病院
臨床研究センター 食物アレルギー研究室長

倉島 洋介 国立大学法人 千葉大学大学院医学研究院
イノベーション医学 准教授

二村 昌樹 国立病院機構 名古屋医療センター 小児科 医長

猪俣 武範 順天堂大学医学部 眼科学講座 准教授

坂下 雅文 国立大学法人 福井大学医学部附属病院
耳鼻咽喉科・頭頸部外科/医学研究支援センター 講師

福田 憲 高知大学医学部 眼科学講座 准教授

正木 克宜 慶應義塾大学医学部 内科学 助教

黒川 友哉 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 助教

緒方 大聡 国立病院機構 福岡病院 臨床研究部 医師

長尾 みづほ 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 部長 (令和5年度から)

研究協力者

小川 靖 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院
先端医療開発部 講師

伊藤 靖典 地方独立行政法人 長野県立病院機構
長野県立こども病院 小児アレルギーセンター長

赤崎 安序 順天堂大学医学部 眼科学教室 助教

宮川 明大 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

松岡 諒 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 共同研究員

林 優佳 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 共同研究員

小山 佳祐 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

糸永 宇慧 国立病院機構相模原病院 小児科 医師

米倉 慧 京都大学大学院医学研究科・医学部 皮膚科学 客員研究員

Correspondence

Jean Bousquet, Institute of Allergology, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie
Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin,
Berlin, Germany.

Email: jean.bousquet@orange.fr

ORCID

Bernardo Sousa-Pinto  <https://orcid.org/0000-0002-1277-3401>

Jean Bousquet  <https://orcid.org/0000-0002-4061-4766>

REFERENCES

1. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of patient-reported outcomes in routine medical care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:122-134.
2. Weldring T, Smith SM. Patient-reported outcomes (PROs) and patient-reported outcome measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 2013;6:61-68.

3. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373.
5. GINA report 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>. Accessed January 30, 2022
6. Bakdash JZ, Marusich LR. Repeated measures correlation. *Front Psychol*. 2017;8:456.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

DOI: 10.1111/all.15249

Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology

To the Editor,

A longitudinal approach should be employed for research and development (R&D) on allergic and immunological diseases across all life stages. To strategically use limited public funds in promoting such R&D, their characteristics of long-term research support and societal implementation should be considered.¹ However, outcomes of the funding research evaluation have focused on conventional, shortsighted indicators. To determine the kind of indicators needed for the funding strategy, we compared the research impact of funding agencies (FAs) in the UK, US, and Japan, utilizing indices related to research substantiality² and analyzing index words/abstracts connected with the national strategy for allergy and immunology.³

We used AMEDfind—an open database of top-down R&D projects funded by AMED—and selected 53 awards for a Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (AMED-PPAI) (Figure S1). 1053 papers with verified PubMed IDs were included. As the controls, we selected the Hypersensitivity,

Autoimmune, and Immune-mediated Diseases Study Section (NIH-HAI), an immunology-focused project in the Americas, and Human Immunology Unit (MRC-HIU), that in Europe, extracting 373 US papers and 118 UK papers, published in 2015–2019, respectively (see Appendix S1 for all methods).

The Field-Weighted Citation Impact (FWCI)—evaluating research paper quality—was highest for MRC-HIU following NIH-HAI and AMED-PPAI (Table 1, Figure 1A). Although the international co-authorship rate was lowest in the AMED-PPAI, the annual trend showed a gradual increase (Figure 1B, Table 1). The number of top 10% most cited papers²/value, evaluating funding efficiency, was highest for MRC-HIU (Table 1).

To characterize these outputs, we performed natural language analyses of the top 50 FWCI papers from three FAs and top 100 papers on this topic during 2015–2019 (Figure 1C–E).⁴ Although all FAs produced mainly basic allergy/immunology study papers (e.g., clusters 0, 1, 2, and 9 in Figure 1D), AMED-PPAI produced relatively

Abbreviations: AMED-PPAI, Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology of the Japan Agency for Medical Research and Development; EU, European Union; FA, Funding agency; FWCI, Field-Weighted Citation Impact; MeSH, Medical Subject Headings; METI, Ministry of Economy, Trade and Industry of Japan; MEXT, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; MRC-HIU, Human Immunology Unit of the Medical Research Council; NIH-HAI, Hypersensitivity, Autoimmune, and Immune-mediated Diseases Study Section of the National Institutes of Health; R&D, Research and development; UK, United Kingdom; UMAP, Uniform Manifold Approximation and Projection; US, United States of America.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Allergy* published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology and John Wiley & Sons Ltd.

TABLE 1 Comparison of publications and societal impact of research funded by international funding agencies

	AMED-PPAI	MRC-HIU	NIH-HAI	UK comparator	Mann-Whitney-Wilcoxon distribution <i>p</i> values
FWCI	1.92	3.45	2.48		
No. of publications (2015–2019)	1053	118	373		
Value of awards (million USD, 2015–2019)	23.6	8.86	35.3		
No. of publications/value	37.3	9.35	7.09		
International co-authorship percentage	1.36	4.17	1.60		
No. of top 10% most cited papers	10.2	5.3	3.9		
No. of top 10% most cited papers/value	0.432	0.598	0.110		
No. of awards	53			1376	N/A
Value of awards (million USD, 2013–2018)	20.9			521	N/A
Mean value/award	0.393			0.379	.71
Mean funding period (years)	2.90			3.00	.071
No. of intellectual properties/value	0.00473			0.00155	.039(*)
No. of publications/value	0.509			0.118	2.43E-13(***)
Ratio of CC-BY papers	0.350			0.486	N/A
Value of further funding/value	1.58			2.97	.0019(**)
No. of engagement activities/value	0.0909			0.100	.71

Abbreviations: AMED-PPAI, Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology of the AMED; FWCI, Field-Weighted Citation Impact; MRC-HIU, Human Immunology Unit of the MRC; N/A, not applicable; NIH-HAI, Hypersensitivity, Autoimmune, and Immune-mediated Diseases Study Section of the NIH; No, number; USD, United States Dollar.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

more clinically relevant outputs (clusters 3 and 8). Further, we analyzed MeSH headings for relevance to national unique Strategic Outlook toward 2030 formulated by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Figure 1F, Table S1).³ While most projects were pathogenic studies, AMED-PPAI funded research published more papers on precision medicine and host-extrinsic factor relations (Action I-2, I-3). The Action II and III groups were not strongly represented.

To assess societal impact, we utilized ResearchFish—a widely used database of the FAs in Europe⁵—to randomly select 1376 UK-funding awards and their reports, trend-matched for the AMED-PPAI (UK comparator) (Table S2). The number of intellectual properties and publications per value was higher for AMED-PPAI, while the open access rate and new funding amount obtained were higher in the UK comparator (Table 1). Despite the similar number of engagement activities, their outreach targets differed (AMED toward public and media; the UK towards students, patients, and industry; Figure 1G).

The purpose of this study is not to compete for superiority among countries or FAs but to expand the possibilities for multi-dimensional interpretation of trends and characteristics of funded outcomes using multiple indicators rather than uniform one. Due to the limitation of open databases, we focused on three countries for the funding impact analysis, whereas scholarly output in this realm is also increasing in other countries and jurisdictions, including the EU (Figure S2). China's growth is particularly remarkable, and additional analysis is desirable with public funding status.⁶ Furthermore, the

indices used have different trends among countries, and their balance should be carefully considered to reflect each country's science and technology policies.

In conclusion, we conducted impact analyses from multiple perspectives, including indicators related to substantiality² and index words profiling/clustering based on the national strategy.³ These findings may inform international collaborative long-term research that strategically leverages each research funding institution's strengths.

KEYWORDS

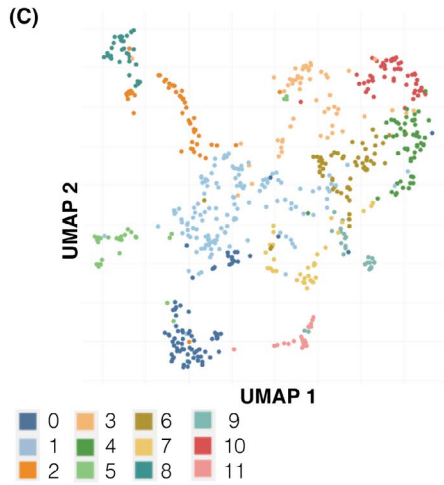
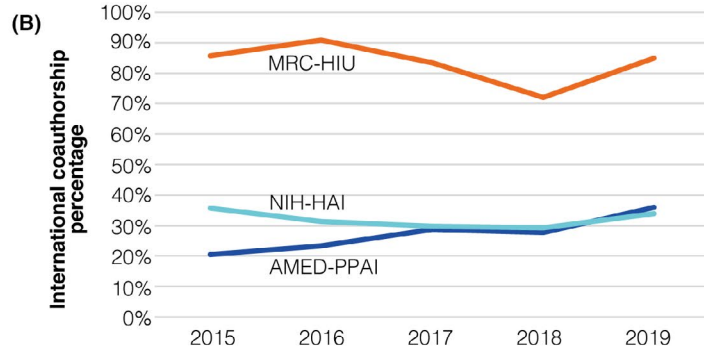
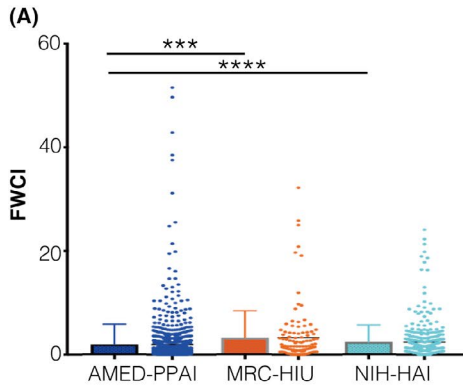
allergy, immunology, research impact analysis, research strategy, substantiality index

FUNDING INFORMATION

This research was supported by the Scientific Research Fund of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (201913009A, 21FE2001), JSPS KAKENHI (Grant Numbers: 16H06580 and 17K01173), and JST/RISTEX research funding program “Science of Science, Technology and Innovation Policy” (JPMJRX19B3).

ACKNOWLEDGEMENTS

We extend our special gratitude to Prof. Warwick Anderson (Former Secretary-General, International Human Frontier Science Program Organization) for his valuable suggestions regarding the manuscript. We also acknowledge Dr. Gavin Reddick at Interfolio UK for his support in the societal impact analysis.



(D)

No.	Area of research	AMED-PPAI	MRC-HIU	NIH-HAI	Others					
					2015-2019	2015	2016	2017	2018	2019
0	Hosts and microbiota	22%	6%	16%	12%	8%	9%	17%	7%	17%
1	Extracellular signals and immune responses	10%	26%	14%	22%	32%	23%	23%	21%	12%
2	Asthma/Atopic dermatitis and innate lymphoid cells	14%	8%	22%	6%	8%	7%	4%	3%	10%
3	Clinical management of immunological diseases	12%	4%	10%	9%	6%	6%	12%	8%	12%
4	Basic research for cancer immunotherapy	4%		8%	10%	7%	9%	10%	16%	8%
5	Infectious diseases including HIV	6%	12%		5%	4%	6%	4%	7%	5%
6	Lymphocyte subsets and functions		10%	10%	10%	15%	13%	6%	6%	11%
7	Macrophages, monocytes, dendritic cells and neutrophils	2%	2%	4%	6%	6%	9%	3%	5%	7%
8	Clinical management of allergic diseases	18%	18%		4%	4%	2%	5%	6%	2%
9	Omics and single cell analysis	10%	14%	6%	2%		1%		4%	6%
10	Clinical research for cancer immunotherapy				10%	7%	11%	9%	12%	10%
11	Neuroinflammation and central nervous system	2%		10%	4%	3%	4%	7%	5%	

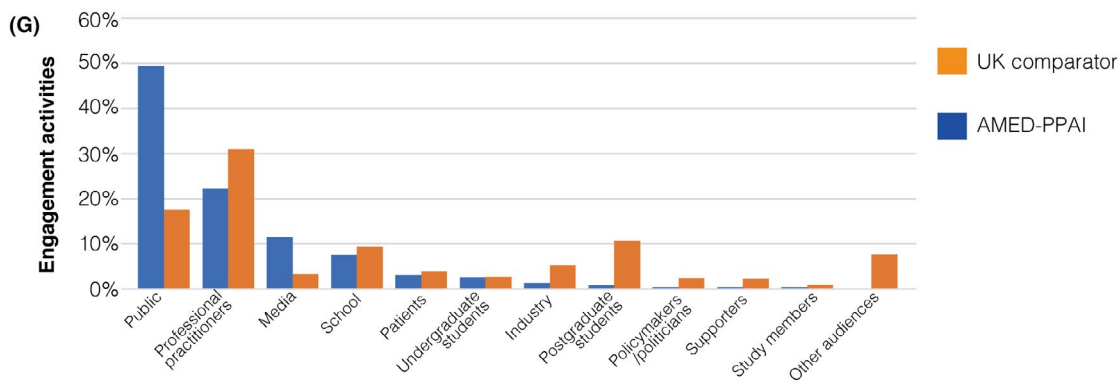
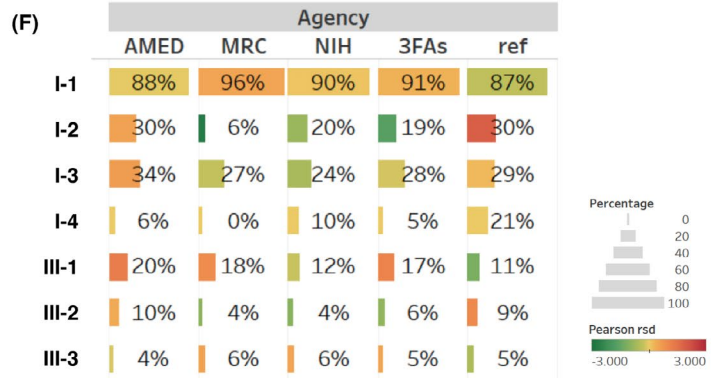
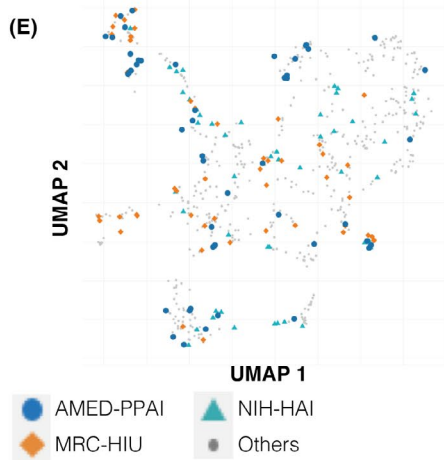


FIGURE 1 Comparison of research impact of international funding agencies (FAs). Scholarly outputs from AMED-PPAI, MRC-HIU, and NIH-HAI were analyzed using FWCI (A) and international co-authorship ratio (B). UMAP with spectral clustering for dimension reduction of top 50 FWCI papers from three FAs (C, D) and relevance of each FA against twelve clusters (E). Cross-tabulation of MeSH headings' list of Actions of Strategy 2030 with list of top 50 papers from each FA (F) (box size: the percentage of papers with related MeSH; box color: standardized Pearson residuals). Objectives of engagement activities were listed for AMED-PPAI and UK comparator (G)

CONFLICT OF INTEREST

TF and AI are employees of the AMED. YO and KA are scientific advisors of AMED. MTa is the Program Officer, and HI is the Program Supervisor of the AMED-PPAI. TA (2015–2020) and YO (2018–2020) were employees of the AMED. SNi was the former Program Supervisor of the AMED-PPAI (2015–2018). The other details about competing interests are provided separately.

Takeya Adachi^{1,2,3,4} 

Yasushi Ogawa^{5,6} 

Tamami Fukushi⁷ 

Kei Ito⁸

Amane Koizumi⁹ 

Masashi Shirabe¹⁰ 

Masako Toriya¹¹ 

Jun Hirako¹²

Takenori Inomata^{1,13,14} 

Katsunori Masaki^{1,15} 

Ryohei Sasano¹²

Sakura Sato^{1,16} 

Keigo Kainuma¹⁷

Masaki Futamura^{1,18} 

Keiko Kan-o^{1,19} 

Yosuke Kurashima^{1,20} 

Saeko Nakajima^{1,21} 

Masafumi Sakashita^{1,22}

Hideaki Morita^{1,23,24} 

Aikichi Iwamoto⁷ 

Sankei Nishima²⁵

Mayumi Tamari^{7,26} 

Hajime Iizuka^{7,27}

¹ENGAGE-Task Force, Tokyo, Japan

²Keio Frontier Research & Education Collaborative Square (K-FRECS) at Tonomachi, Keio University, Kanagawa, Japan

³Department of Medical Regulatory Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

⁴Department of Dermatology, Tachikawa Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tokyo, Japan

⁵Department of Advanced Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁶Department of Dermatology, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁷Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), Tokyo, Japan

⁸Accenture Inc., Tokyo, Japan

⁹National Institutes of Natural Science (NINS), Tokyo, Japan

¹⁰Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

¹¹Global Research Institute, Keio University, Tokyo, Japan

¹²Graduate School of Informatics, Nagoya University, Nagoya, Japan

¹³Department of Ophthalmology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁴Department of Digital Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁵Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁶Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami-hara National Hospital, Kanagawa, Japan

¹⁷Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Mie National Hospital, Mie, Japan

¹⁸Division of Pediatrics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

¹⁹Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

²⁰Department of Innovative Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

²¹Department of Drug Discovery for Inflammatory Skin Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

²²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, University of Fukui, Fukui, Japan

²³Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

²⁴Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

²⁵National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, Fukuoka, Japan

²⁶Division of Molecular Genetics, The Jikei University School of Medicine, Research Center for Medical Science, Tokyo, Japan

²⁷Research Institute of Psoriasis, Housui General Medical Clinic, Sapporo, Japan

Correspondence

Takeya Adachi, Department of Medical Regulatory Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, 602-8566 Kyoto, Japan.

Email: jpn4156@me.com

Takeya Adachi and Yasushi Ogawa authors contributed equally to
this work

ORCID

Takeya Adachi  <https://orcid.org/0000-0002-5289-5980>
 Yasushi Ogawa  <https://orcid.org/0000-0003-3553-9607>
 Tamami Fukushi  <https://orcid.org/0000-0003-4599-2413>
 Amane Koizumi  <https://orcid.org/0000-0003-1177-0185>
 Masashi Shirabe  <https://orcid.org/0000-0003-4569-6171>
 Masako Toriya  <https://orcid.org/0000-0002-8955-0353>
 Takenori Inomata  <https://orcid.org/0000-0003-3435-1055>
 Katsunori Masaki  <https://orcid.org/0000-0003-0909-9409>
 Sakura Sato  <https://orcid.org/0000-0003-3674-0759>
 Masaki Futamura  <https://orcid.org/0000-0002-7442-9649>
 Keiko Kan-o  <https://orcid.org/0000-0002-7736-588X>
 Yosuke Kurashima  <https://orcid.org/0000-0001-8588-4033>
 Saeko Nakajima  <https://orcid.org/0000-0003-0831-1447>
 Hideaki Morita  <https://orcid.org/0000-0003-0928-8322>
 Aikichi Iwamoto  <https://orcid.org/0000-0001-5868-7499>
 Mayumi Tamari  <https://orcid.org/0000-0002-5755-9177>

REFERENCES

1. Kamenetzky A, Hinrichs-Krapels S. How do organizations implement research impact assessment (RIA) principles and good

- practice? A narrative review and exploratory study of four international research funding and administrative organizations. *Health Res Policy Syst.* 2020;18:6.
2. Shirabe M, Koizumi A. Substantiality: a construct indicating research excellence to measure university research performance. *J Data Inf Sci.* 2021;6:1.
3. Adachi T, Kainuma K, Asano K, et al. Strategic outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - secondary publication. *Allergol Int.* 2020;69:561.
4. Cohan A, Feldman S, Beltagy I, Downey D, Weld DS, Assoc Computat L, SPECTER: document-level representation learning using citation-informed transformers. 58th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (ACL 2020). 2020;2270.
5. Boulding H, Kamenetzky A, Ghiga I, et al. Mechanisms and pathways to impact in public health research: a preliminary analysis of research funded by the national institute for health research (NIHR). *BMC Med Res Methodol.* 2020;20:34.
6. The Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education: Public Research and Innovation Funding Actors in China. https://www.stint.se/wp-content/uploads/2020/09/23087_STINT_rapport_Public_Research_and_Innovation_Funding_Actors_in_China_webb.pdf. Accessed January 13, 2022.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

DOI: 10.1111/all.15250

Gastrointestinal $\gamma\delta$ T cells reveal differentially expressed transcripts and enriched pathways during peanut oral immunotherapy

To the Editor,

Oral immunotherapy (OIT) has been successful in desensitizing patients to offending food allergens,¹ although the identification of tissue-resident T-cell subsets and cognate pathways leading to desensitization has been challenging. The $\gamma\delta$ T cells are a major T-cell subset of mucosal intraepithelial lymphocytes (IELs) and play a significant role in tissue homeostasis and repair.² In addition to aiding mucosal barrier function, $\gamma\delta$ T cells have also been recently discovered to be pivotal to cellular adaptations in response to nutrient sensing.³ In the broader context of atopy, $\gamma\delta$ T cells have been implicated both in IgE- and Th2-enhancing and IgE-suppressive effects.^{4,5} However, specifically with regard to peanut allergy, $\gamma\delta$ T cells were shown to be IgE-suppressive and thus protective in a study employing mouse models.⁶ In a recent study, peripheral $\gamma\delta$ Treg cells from

patients analyzed over 24 weeks of peanut OIT were shown to undergo dynamic changes in expression profiles, implicating pathways involved in immune homeostasis.⁷ To the best of our knowledge, the role of $\gamma\delta$ T cells in the intestinal mucosa of food allergic patients during immunotherapy has not been examined. To this end, we investigated whether $\gamma\delta$ T cells in the gastrointestinal (GI) tract exhibited changes during peanut OIT. We hypothesized that GI-resident $\gamma\delta$ T cells in peanut allergic patients would increase during the course of peanut OIT and might reveal transcripts and pathways relevant to the mechanisms of peanut desensitization.

Participants were recruited from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial of peanut OIT (POISED; NCT02103270).¹ Informed consent was obtained from all participants. Following dosage build-up over ~52 weeks, peanut-allergic



Contents lists available at ScienceDirect

Allergology International

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/alit>

Original Article

Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profiles: A population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan



Sakura Sato ^{a, b, 1}, Keigo Kainuma ^{a, c, 1}, Tatsuya Noda ^d, Motohiro Ebisawa ^b, Masaki Futamura ^{a, e}, Tomoaki Imamura ^d, Akihiro Miyagawa ^f, Saeko Nakajima ^{a, g}, Yasushi Ogawa ^h, Takenori Inomata ^{a, i}, Keiko Kan-o ^{a, j}, Yosuke Kurashima ^{a, k}, Katsunori Masaki ^{a, l}, Tomoya Myojin ^d, Yuichi Nishioka ^d, Masafumi Sakashita ^{a, m}, Mayumi Tamari ⁿ, Hideaki Morita ^{a, o, p, **}, Takeya Adachi ^{a, q, r, s, *}

^a ENGAGE NDB Task Force, Tokyo, Japan

^b Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan

^c Institute for Clinical Research, National Hospital Organization, Mie National Hospital, Mie, Japan

^d Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University, Nara, Japan

^e Department of Pediatrics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Aichi, Japan

^f Department of Dermatology, Kawasaki Municipal Hospital, Kanagawa, Japan

^g Department of Drug Discovery for Inflammatory Skin Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

^h Department of Advanced Medicine, Department of Dermatology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

ⁱ Department of Ophthalmology | Department of Digital Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^j Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^k Department of Mucosal Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

^l Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

^m Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, University of Fukui, Fukui, Japan

ⁿ Division of Molecular Genetics, The Jikei University School of Medicine, Research Center for Medical Science, Tokyo, Japan

^o Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^p Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^q Department of Medical Regulatory Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

^r Keio Frontier Research & Education Collaborative Square (K-FRECS) at Tonomachi, Keio University, Kanagawa, Japan

^s Department of Dermatology, Tachikawa Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 January 2022

Received in revised form

27 January 2022

Accepted 28 January 2022

Available online 21 March 2022

Keywords:

Adrenaline

Anaphylaxis

Health insurance

Registry

Self-medication

ABSTRACT

Background: Adrenaline is the first-line medication for managing anaphylaxis. A better understanding of prescription trends for adrenaline auto-injectors (AAIs) is important to improving patient care as well as information on health education interventions and medical guidelines. However, it has been difficult to gather comprehensive data in a sustainable manner. Thus, we aimed to investigate trends in AAI prescriptions in Japan.

Methods: We searched the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB), a unique and comprehensive database of health insurance claims, and investigated prescriptions for AAIs for all ages (April 2017 to March 2018). We assessed the annual number of prescriptions per person as well as prescription rates per 100,000 population per year by age, sex, and geographic region.

Results: A total of 88,039 subjects (56,109 males, 31,930 female) and 116,758 devices (1.33 AAIs per patient per year) were prescribed AAIs at least once a year for all ages. The prescription rate for AAIs was

* Corresponding author. Department of Medical Regulatory Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan.

** Corresponding author. Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535 Japan.

E-mail addresses: morita-hi@ncchd.go.jp (H. Morita), jpn4156@me.com (T. Adachi).

Peer review under responsibility of Japanese Society of Allergology.

¹ These authors should be considered the joint first authors.

Abbreviations:

AAI	adrenaline auto-injector
ICD-10	International Classification of Diseases-10
JMDC	Japan Medical Data Center
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
NDB	The National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan

69.5 per 100,000 population-years. Patients aged 0–9 years were prescribed AAIs at the rate of 278.9 per 100,000 population-years. Patients aged 0–19 years were 6.4 times more likely to be prescribed AAIs than those over 20 years of age. Males were more frequently prescribed AAIs than females in all age groups, except for those aged 20–24 years. We also evaluated differences in prescription rates by geographic region.

Conclusions: This comprehensive evaluation revealed trends in AAI prescriptions, thus helping develop preventive strategies with respect to anaphylaxis in Japan.

Copyright © 2022, Japanese Society of Allergology. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Anaphylaxis is the most severe and life-threatening allergic reaction and is most commonly triggered by food, drugs, and insect stings.^{1,2} The estimated lifetime prevalence of anaphylaxis is 0.3–5.1%, though this varies widely according to geographic region, populations, and study methodology.^{3–5} The occurrence of anaphylaxis has increased in recent years, with devastating health and economic costs.⁵ In Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has played an essential role in tackling this major societal problem. For example, the Basic Law on Measures Against Allergic Diseases came into force in June 2014,⁶ and the Strategic Outlook Toward 2030 (Japan's applied research and health policy program on allergy and immunology, also termed Strategy 2030) was formulated in 2018.⁷

Intramuscular adrenaline is recommended as the first-line drug for the treatment of anaphylaxis.⁸ Rapid administration of adrenaline is universally recommended in the current guidelines for anaphylaxis,² and the early treatment of food-induced anaphylaxis with an adrenaline injection is associated with a statistically significantly lower risk of hospitalization.⁹ Adrenaline auto-injectors (AAIs) are recommended as the primary treatment for anaphylaxis patients in self-treatment conditions, and all patients who experienced anaphylaxis should be prescribed an AAI at the time of discharge from a health care setting according to universally accepted medical guidelines.² However, previous studies have shown that AAI prescription rates are frequently low,^{10,11} and that some patients are never prescribed AAIs even after experiencing anaphylaxis.¹²

AAIs are registered in the National Health Insurance System in Japan. Specifically, a 0.3 mg dose AAI (EpiPen[®] 0.3 mg; Pfizer, New York, NY, USA, Mylan EPD, Canonsburg, PA, USA) as well as a 0.15 mg dose AAI (EpiPen[®] 0.15 mg) became available for patients with bee sting-induced anaphylaxis reactions in 2003, and these treatments likewise became available for patients with food-induced anaphylaxis in 2005. A better understanding of prescription trends for AAIs is important to improving patient care, health education, and medical guidelines, as well as for evaluating medical equalization.² However, real-world evidence regarding AAI prescriptions has not been sufficiently and sustainably accumulated at the population level.

Recent studies have utilized the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Check-ups of Japan (NDB) to investigate the incidence of common diseases or variations in fracture risk by season and weather.^{13–16} The NDB is a comprehensive database of health insurance claims covered by the Japanese National Health Insurance System and is considered representative of almost all health claims databases containing medical care datasets generated from insured inpatient and outpatient visits. Since NDB data are registered every year, this database has the advantage of continuous follow-up.^{13–16}

Herein, we investigated AAI prescription patterns via the NDB to improve our understanding of the epidemiology of anaphylaxis and

to develop preventive strategies/This study was conducted with the goal of improving and informing medical care and public health interventions.

Methods

Data and study design

We conducted a population-based retrospective cohort study using an NDB dataset. The study cohort consisted of individuals enrolled in the NDB. Japan has a universal health coverage system, and the NDB thus includes all patients with any type of private insurance program. However, local governments provide payment for the <2% of the population who are on welfare, and hence data for approximately two million citizens are not contained in the NDB. In addition, foreigners who stay in Japan for <3 months are not included in this database, as (1) they comprise a heterogenic group that might confound the results of the present longitudinal study, and (2) they are not covered by medical insurance.

The NDB database provides information on each patient's personal identifier (ID variable), dates of prescriptions and medical visits, age group, sex, a region where the procedures were carried out, and a description of these procedures, World Health Organization International Classification of Diseases (ICD-10) diagnosis codes, and information on medical care received (including specific medical examinations); however, this dataset does not contain the results of clinical evaluations or laboratory testing. The NDB contains information on prescribed drugs, including prescription amount, brand names, generic names, dosages, and the number of days a given drug was prescribed; this information is independent of physician or patient reports.

This study was approved by the ethics committee of Nara Medical University (project approval number 1123–2) and was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and its later amendments. Informed consent was waived due to the retrospective nature of this study. All patient data were anonymized prior to analysis.

Data extraction

We were granted permission to access the NDB as members of a research group funded by the Health Science and Labour Research Grant from the MHLW. We extracted from the original NDB database for all patients who were prescribed AAIs (EpiPen[®] 0.15 mg or 0.3 mg) based on data collected between April 2017 and March 2018. Data were extracted using procedure codes for the following AAIs: EpiPen[®] 0.15 mg (No. 628704702) and EpiPen[®] 0.15 mg (No. 628704802).

Statistical analysis

We investigated the number of subjects prescribed an AAI at least once as well as the total number of prescribed AAIs per year

and summarized the descriptive data by age and sex. We evaluated the data according to 10-year age groups. Patients prescribed AAls were expressed as counts per 100,000 population as well as by 10-year age group and region.

We used comparative summary data from the Vital Statistics of Japan in the same year, available on the MHLW website (<https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/populate/index.html>), to estimate prescription counts per population. We then calculated the average number of prescriptions per person per year and evaluated the data according to sex and age group. We likewise evaluated correlations between prescription rates per population and the number of available allergists. Linear trend models and 95% confidence curves were generated using Tableau Desktop software (Tableau Software, Seattle, WA, USA).

We obtained the counts as well as the causes of fatal anaphylaxis in Japan from Statistics of Japan (e-Stat, a portal site for Japanese Government Statistics; <https://www.e-stat.go.jp/en>) (Supplementary Table 1) and obtained the counts of available allergists from the Japanese Society of Allergy website (https://www.jsaweb.jp/modules/ninteilist_general/).

Results

AAI prescriptions

A total of 88,039 patients (56,109 males, 31,930 females) were prescribed AAls during one representative year of the study period (Table 1). The total number of prescriptions was 116,758 devices (EpiPen^R 0.15 mg, 43,618 [37.4%]; EpiPen^R 0.3 mg, 73,140 [62.6%]). The prescription rate of AAls was 69.5 per 100,000 population-years.

Age difference

The database enrolled 50,039 patients under 19 years of age, accounting for 56.8% of the total number of AAI prescriptions (Table 1). There were 28,338 enrolled patients aged 0–9 years (representing 32.2% of the study population), and 21,701 patients aged 10–19 years old (representing 24.6% of the study population). When evaluating children under nine years of age, we found that AAls were rarely prescribed for patients aged ≤1 year. However, we found that prescriptions increased in patients aged two years (as

compared to those aged ≤1 year), peaked at six years of age, and subsequently decreased (Supplementary Fig. 1).

The prescription rates for AAls according to age group are shown in Figure 1A. Patients aged 0–9 years had the highest prescription rates (278.9 per 100,000 population-year), followed by patients aged 10–19 years (189.9 per 100,000 population-year), whereas we observed a prescription rate of 36.1 per 100,000 population years for those over age 20 years. Patients aged <19 years were 6.4 times more likely to be prescribed AAls as compared with those over 20 years of age.

Sex differences

The male-female ratio of the total number of prescriptions was 1.76:1 for all age groups. When evaluating children aged 0–9 years, we found that the number of prescriptions for males was twice that of prescriptions for females (ratio, 1.92:1) (Supplementary Fig. 2). There was an increasing trend in females aged 10–29 years, and the proportion of females was highest at ages 20–29 (ratio, 1.04:1). In addition, there was a slight increase in prescription trends among males aged 30–69 years.

When evaluating those under 20 years of age, we found that males had a higher prescription rate than females (Fig. 2). When evaluating patients aged 0–9 years, we found a prescription rate of 363.3 per 100,000 population-years for males and a much lower prescription rate (190.3 per 100,000 population-years) for females (ratio, 1.91:1). However, no statistically significant differences in prescription rates were observed in comparative evaluations of males and females between the ages of 20 and 50 years. The study demonstrated a slight increase in prescription rates for males over 50 years of age.

Geographic region differences

The counts for patients prescribed AAls according to the geographic region are shown in Table 2. Among patients of all ages, Tokyo (14.6%) had the most overall cases, followed by Kanagawa (6.9%), Aichi (6.3%), Osaka (6.1%), Chiba (4.8%), Hokkaido (4.5%), Saitama (4.1%), Hyogo (4.0%), Nagano (2.8%), Fukuoka (2.7%), and Shizuoka prefectures (2.7%). The prescription frequencies for those aged 0–19 years were as follows: Tokyo (18.5%), Osaka (8.0%), and Aichi (7.8%). For those over 20 years of age, prescription frequencies were as follows: Tokyo (9.5%), Hokkaido (6.6%), and Kanagawa (6.0%).

The number of patients prescribed AAls per 100,000 population-years varied by geographic region (Fig. 2A). The highest AAI prescription rate was found in Shimane (138.4 per 100,000 population-year), followed by Nagano (120.8), Tottori (100.0), Gifu (96.5), Tokyo (93.6), Yamanashi (93.3), Iwate (92.6), Tochigi (87.0), Tokushima (84.4), and Toyama (81.9) (Fig. 2A, Supplementary Table 2). Among patients aged 0–19 years, Tokyo had the highest prescription rate (253.1 per 100,000 population-years), followed by Shiga (195.6), Aichi (179.0), Gifu (163.0), Kagawa (162.3), Osaka (156.2), Toyama (147.4), Chiba (145.3), and Kanagawa (136.7) (Fig. 2B, Supplementary Table 2). In patients over 20 years of age, the highest prescription rates were found in Shimane (138.7 per 100,000 population-years), followed by Nagano (92.7), Iwate (77.3), Tottori (73.7), Fukushima (66.8), Tokushima (62.6), Yamanashi (62.2), Miyazaki (62.1), and Yamagata (57.9) (Fig. 2C, Supplementary Table 2). Among the 47 regions, 44 regions had higher AAI prescription rates in patients aged 0–19 years as compared with those aged over 20 years. Shimane, Aomori, and Miyazaki demonstrated higher prescription rates for adults than for children.

Table 1
Demographical and characteristics of patients.

Number of patients prescribed AAI	
Total	88,039
Male	56,109 (63.7%)
Age category, years	
0–9	28,338 (32.2%)
10–19	21,701 (24.6%)
20–29	4820 (5.5%)
30–39	5231 (5.9%)
40–49	6544 (7.4%)
50–59	6748 (7.7%)
60–69	8512 (9.7%)
≥70	6145 (7.0%)
Number of AAI prescriptions	
Total	116,758
0.15 mg	43,618 (37.4%)
0.3 mg	73,140 (62.6%)

Data are expressed as n (%) provided in parentheses. AAI, adrenaline auto-injector.

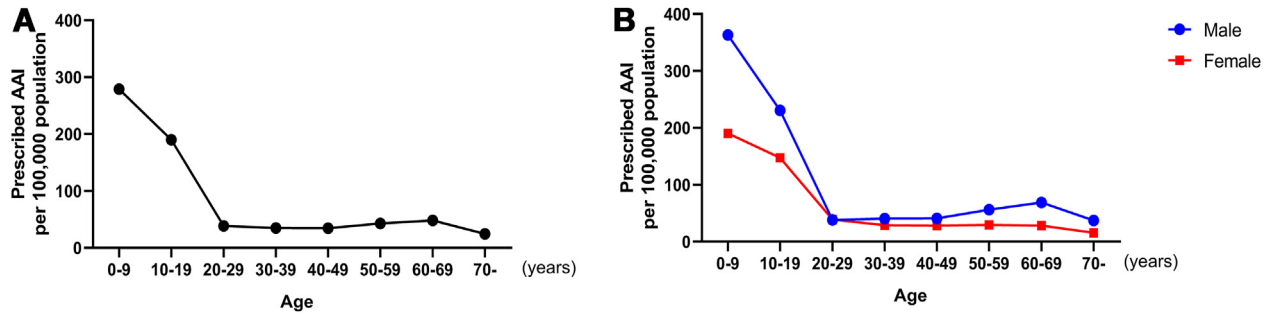


Fig. 1. The number of cases prescribed adrenaline auto-injector per 100,000 population-year by age group (A) and by gender (B) within the National Insurance Claims Database of Japan. Comparative population statistics were obtained from Vital Statistics (Japan), available on the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) website (<https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/populate/index.html>). AAI, adrenaline auto-injector.

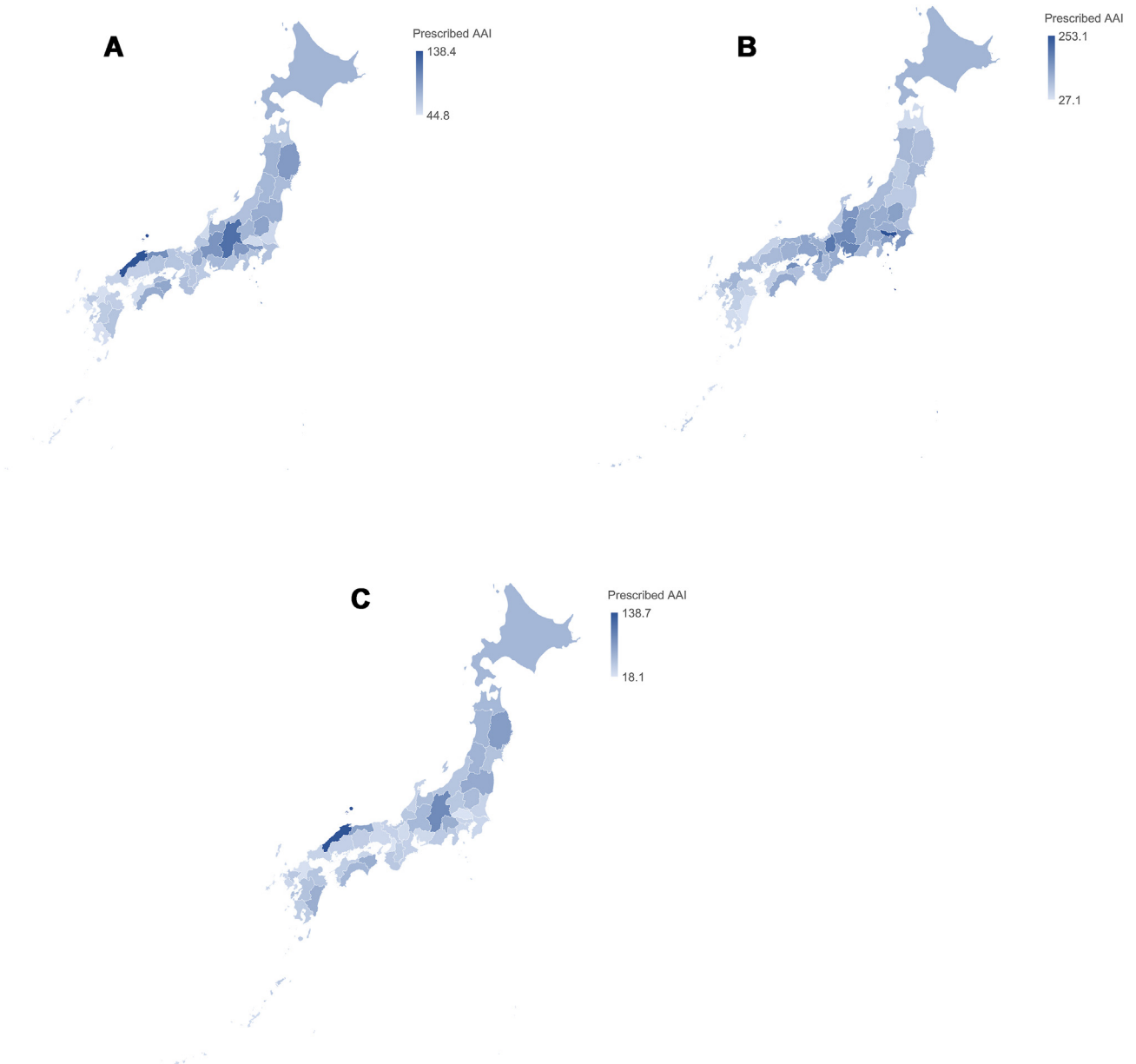


Fig. 2. The number of adrenaline auto-injector prescriptions per 100,000 population by geographic region in all cases (A), in cases aged 0–19 years (B), and in cases aged over 20 years of age (C) within the National Insurance Claims Database of Japan. Comparative population statistics were obtained from Vital Statistics (Japan), available on the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) website (<https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/populate/index.html>).

Table 2
Number of patients prescribed adrenaline auto-injector by geographic region.

Geographic region	All age (n = 88,039)	0–19 years (n = 50,039)	≥20 years (n = 38,000)
Tokyo	12,844 (14.6%)	9236 (18.5%)	3608 (9.5%)
Kanagawa	6036 (6.9%)	3751 (7.5%)	2285 (6.0%)
Aichi	5506 (6.3%)	3926 (7.8%)	1580 (4.2%)
Osaka	5328 (6.1%)	3984 (8.0%)	1344 (3.5%)
Chiba	4187 (4.8%)	2672 (5.3%)	1515 (4.0%)
Hokkaido	3979 (4.5%)	1486 (3.0%)	2493 (6.6%)
Saitama	3650 (4.1%)	2555 (5.1%)	1095 (2.9%)
Hyogo	3537 (4.0%)	2292 (4.6%)	1245 (3.3%)
Nagano	2507 (2.8%)	919 (1.8%)	1588 (4.2%)
Fukuoka	2416 (2.7%)	1555 (3.1%)	861 (2.3%)
Shizuoka	2415 (2.7%)	1219 (2.4%)	1196 (3.1%)
Gifu	1937 (2.2%)	1050 (2.1%)	887 (2.3%)
Tochigi	1702 (1.9%)	867 (1.7%)	835 (2.2%)
Hiroshima	1643 (1.9%)	848 (1.7%)	795 (2.1%)
Miyagi	1635 (1.9%)	755 (1.5%)	880 (2.3%)
Kyoto	1608 (1.8%)	893 (1.8%)	715 (1.9%)
Niigata	1533 (1.7%)	718 (1.4%)	815 (2.1%)
Ibaragi	1501 (1.7%)	752 (1.5%)	749 (2.0%)
Fukushima	1499 (1.7%)	451 (0.9%)	1048 (2.8%)
Gunma	1472 (1.7%)	807 (1.6%)	665 (1.8%)
Okayama	1241 (1.4%)	668 (1.3%)	573 (1.5%)
Iwate	1162 (1.3%)	349 (0.7%)	813 (2.1%)
Shiga	1143 (1.3%)	865 (1.7%)	278 (0.7%)
Mie	1099 (1.2%)	591 (1.2%)	508 (1.3%)
Kumamoto	1069 (1.2%)	411 (0.8%)	658 (1.7%)
Shimane	948 (1.1%)	160 (0.3%)	788 (2.1%)
Toyama	865 (1.0%)	426 (0.9%)	439 (1.2%)
Nara	849 (1.0%)	437 (0.9%)	412 (1.1%)
Yamagata	808 (0.9%)	275 (0.5%)	533 (1.4%)
Aomori	802 (0.9%)	219 (0.4%)	583 (1.5%)
Kagoshima	776 (0.9%)	275 (0.5%)	501 (1.3%)
Yamaguchi	772 (0.9%)	404 (0.8%)	368 (1.0%)
Yamanashi	768 (0.9%)	343 (0.7%)	425 (1.1%)
Akita	757 (0.9%)	281 (0.6%)	476 (1.3%)
Miyazaki	715 (0.8%)	162 (0.3%)	553 (1.5%)
Kagawa	700 (0.8%)	464 (0.9%)	236 (0.6%)
Ehime	675 (0.8%)	257 (0.5%)	418 (1.1%)
Oita	672 (0.8%)	261 (0.5%)	411 (1.1%)
Okinawa	671 (0.8%)	392 (0.8%)	279 (0.7%)
Wakayama	653 (0.7%)	332 (0.7%)	321 (0.8%)
Tokushima	627 (0.7%)	236 (0.5%)	391 (1.0%)
Nagasaki	606 (0.7%)	283 (0.6%)	323 (0.9%)
Ishikawa	584 (0.7%)	281 (0.6%)	303 (0.8%)
Kochi	580 (0.7%)	248 (0.5%)	332 (0.9%)
Tottori	565 (0.6%)	221 (0.4%)	344 (0.9%)
Saga	503 (0.6%)	231 (0.5%)	272 (0.7%)
Fukui	494 (0.6%)	231 (0.5%)	263 (0.7%)

AAI prescriptions per person

A total of 88,039 patients were prescribed 116,758 AAIs during the study period (1.33 AAIs per patient per year). Figure 3 shows the counts for AAI prescriptions per patient according to age. The counts for prescribed AAIs per year were higher in children than in adults. Specifically, 28,338 patients received 46,156 AAIs among those aged 0–9 years (1.63 AAIs per patient per year), and 21,701 patients received 30,607 AAIs among those aged 10–19 years (1.41 AAIs per patient per year) (Fig. 3). We did not observe any statistically significant sex differences. The AAIs prescription rates per patient per year for males and females of all ages were 1.31 and 1.33, respectively. The rates for males and females aged 0–19 years were 1.54 and 1.52, while those for males and females over age 20 years were 1.05 and 1.06.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first epidemiologic study in the field of allergic diseases that was conducted using the

NDB, one of the largest medical record databases on a global scale. This database collects over 1.6 billion electronic medical receipts every year, thus comprising almost all medical database information in Japan. Given the current circumstances of medical care for allergic diseases, we focused on anaphylaxis (a fatal allergic disease) as promoted and implemented by the aforementioned Basic Law and by Strategy 2030. To provide basic statistics for the standardization of medical care on a country-wide basis and to evaluate and analyze the distributions of these statistics across regions, we evaluated AAI prescription counts along with patient background and regional disparities in clinical practices. The present study revealed that approximately 90,000 patients were prescribed AAIs during the course of one representative year and that the overall prescription rate of AAIs in Japan was 69.5 per 100,000 population-years. We also found that prescription rates varied by age and geographic region and that children had higher prescription rates than adults.

To our knowledge, there are no reports on the prevalence of anaphylaxis or on AAI prescription in Japan to date. It has been recognized that prescription patterns for adrenaline are indicative of secular trends in anaphylaxis.¹⁷ Herein, we investigated AAI prescription data within a large and comprehensive medical database. We found that a total of 88,039 patients per year were prescribed AAIs (69.5 for every 100,000 subjects; 0.0695%). The UK study using ICD coding observed rates ranging from 1.0 to 7.0 per 100,000 person-years.¹⁸ In the European population, the incidence rate for anaphylaxis has similarly ranged from 1.5 to 7.9 per 100,000 person-years in prior research.³ In contrast, recent reports have shown a global incidence of anaphylaxis ranging between 50 and 112 episodes per 100,000 person-years.^{2,19,20} This number of AAI prescriptions is reasonable given that the prevalence of anaphylaxis varies widely due to different study methods and data coding practices.¹ In Japan, a total of 52 cases of fatal anaphylaxis occurring due to food, medication, serum, or venom exposure as well as unspecified causes (0.041 per 100,000 population) occurred as of 2017 (Supplementary Table 1). There were a recorded 52–71 annual cases of fatal anaphylaxis due to these causes that occurred each year from 2015 to 2019.

A recent study reported AAI prescription trends through a US-based outpatient population-based study conducted in Minnesota from 2014 to 2016. This study evaluated the first AAI prescription for each patient per year, as well as the first prescription per patient during the entire study period in order to calculate incidence rates.¹⁷ The overall incidence rate for AAI prescriptions during this period was 757 per 100,000 population-years.¹⁷ Although the actual number of prescribed devices cannot be solely predicted based on the number of prescriptions, the number of prescribed

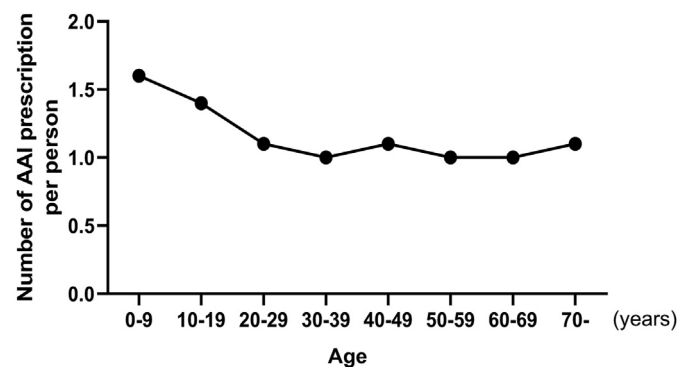


Fig. 3. The number of adrenaline auto-injector prescriptions per person by age group within the National Insurance Claims Database of Japan. AAI, adrenaline auto-injector.

AAIs in Japan seems to be less than that in the US. The underlying reason is likely that food-allergic patients are routinely prescribed two AAIs in the US.²¹

Moreover, a prior study reported that the burden of anaphylaxis was lower in Asia than in the US and that this burden differed from that observed in the West in terms of age distribution. Nevertheless, the low rates of adrenaline use as a first-line intervention for diagnosed anaphylaxis are concerning.²² A recent analysis of health insurance claims data within the Japan Medical Data Center database (JMDC, Tokyo, Japan), which enrolled 5.6 million individuals registered in health insurance programs as of 2018, reported that AAI prescription rates were low even among patients who had experienced severe anaphylaxis.¹² A recent study conducted in the UK likewise reported prescription data for AAIs and found that AAI prescriptions increased by 336% from 1998 to 2018.²³ Epidemiological studies of anaphylaxis over time are essential for standardizing treatments, informing medical guidelines, and improving health policy. Additional highly-powered long-term studies are needed to evaluate these questions more thoroughly.

We found that the rate of AAI prescriptions was 231.8 per 100,000 population-years in patients aged 0–19 years, whereas the rate for patients aged ≥ 20 years was 36.1 per 100,000 population-years; prescription rates decreased continuously in the latter age group. Additionally, we found a prescription rate of 278.9 per 100,000 population-years in patients aged 0–9 years, and a prescription rate of 189.9 per 100,000 population-years in patients aged 10–19 years. These rates likewise decreased with age. The prevalence of anaphylaxis was highest in children aged 0–19 years,²⁴ and the most frequent trigger of anaphylaxis was food.²⁵

In general, the prevalence of food allergies is highest among infants, and is also high among younger children; the prevalence of food allergies decreases with age.²⁶ In Japan, current medical guidelines recommend prescribing AAIs for children with food allergies who are at risk of experiencing anaphylaxis.²⁷ It is well known that patients with food allergies are at risk of developing allergic reactions, including anaphylaxis. Guidelines for the management of allergic diseases in schools and daycare centers advise the use of AAIs to treat allergic reactions caused by accidental exposures. AAIs may be prescribed for patients with no history of anaphylaxis, given that 11% of 51,531 children were prescribed AAIs in a study conducted among Japanese nursery schools.²⁸ Moreover, many children receive AAIs at no cost due to the national subsidy system for medical treatment fees for infants and children in Japan. These factors may influence the varying number of AAI prescriptions by age.

A recent study of AAI prescription trends in the US demonstrated that boys were more likely to receive AAI prescriptions than girls, but that this trend was reversed at later ages.¹⁷ A similar tendency was observed in our study. Males are more often affected by allergic asthma during childhood. However, after puberty, females are predominantly affected by allergic asthma as compared with males until around the time of menopause. These changes are considered to be mainly regulated by sex hormones that act on various types of cells, such as dendritic cells, mast cells, eosinophils, group 2 innate lymphoid cells, and epithelial cells.^{29,30} In anaphylaxis, boys under 10 years of age have been reported to have a higher anaphylaxis incidence than girls,³¹ which is in line with our findings. We also found that food allergies were more prevalent in boys than in girls. Although gender dominance in the prevalence or incidence of anaphylaxis after puberty was not clear in the current study, in contrast to studies of gender differences in asthma^{32–35} (presumably because of difference in the target populations as well as the definition of anaphylaxis in each study), some reports have demonstrated comparable or higher rates in females. These results were similar to our findings.^{33–35} We found that in those

over 50 years of age, there was a marked increase in AAI prescriptions in males only (Fig. 1(B)). This may be due to the loss of female sex hormones as well as the age and gender distribution of the number of forestry workers at risk of Hymenoptera sting.³⁶

In our study, we found that the AAI prescription rates per population varied widely by geographic region. Although the uneven distribution of allergists may have influenced some of these regional differences, the number of allergists certified by the Japanese Society of Allergy per population in 2017 did not correlate with the AAI prescription rates by geographic region ($p = 0.384$, Supplementary Fig. 3). AAI prescription rates by geographic region differed between children and adults. The number of patients with food allergies treated in facilities within each geographic region may affect AAI prescription rates for children, given that food is the most common cause of anaphylaxis in children.⁴ In adults, drugs and venom are the most common causes of anaphylaxis.⁵ Prior research has demonstrated that forestry workers and electrical facility field workers experience systemic reactions to Hymenoptera stings with a higher frequency as compared with office workers,³⁷ and that beekeepers often experience systemic reactions to honey bee stings.³⁸ In this study, the AAI prescription rates in Tohoku, Chubu, and Southern Kyushu were higher than in urban areas, possibly due to regional differences in industrial factors. Thus, we recommend that physicians receive more extensive training on the use and prescription practices for AAIs as part of their medical training and continuing education.

In the present study, we found a total prescription rate of 1.33 AAIs per person per year for patients of all ages. We found that the number of prescribed AAIs per year was higher in patients aged 0–9 years (1.63 AAIs per patient per year) than in those aged 10–19 years (1.41 AAIs per patient per year). Among patients with food-related anaphylaxis treated with adrenaline, 12–17% received a second dose or higher.^{39,40} Therefore, in the US, all AAIs are exclusively dispensed as twin packs, and patients are advised to have two AAI devices available. In the UK, prescribers are required to provide two AAIs for each patient according to the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. However, in Japan, the guidelines for anaphylaxis do not mention that multiple AAIs should be prescribed for all patients. Hence, multiple AAIs may or may not be prescribed depending on the physician's clinical judgment. In younger children, AAIs are often prescribed at no cost (i.e., prescriptions are covered by the national subsidy system for medical treatment fees for infants and children). A second AAI may be prescribed to store at school or daycare. Research suggests that the higher number of AAI prescriptions for children does not seem to occur simply due to the varying severity of the disease across age groups. For example, a recent cost-effectiveness analysis for AAIs suggested that limiting prescriptions of a second AAIs to patients with a history of anaphylaxis was more cost-effective than routinely prescribing two AAIs to all food-allergic patients.²¹ Hence, the optimal number of prescribed AAIs needs to be investigated, including with respect to the medical economic/healthcare cost aspects of this clinical decision-making process in Japan.

In addition to the substantial strengths of this investigation, we acknowledge several potential limitations of our study. First, each observation period was limited to one year, and thus we could not estimate the gross number of episodes of anaphylaxis within the NDB. Thus, in order to take advantage of the NDB data that have already been and will be registered every year, it is desirable to continuously and rigorously follow up on these trends within future investigations. Moreover, we were not able to distinguish between cases where the second AAI was prescribed due to medical history and cases where a second AAI was prescribed as a matter of course. Thus, future highly-powered studies on the clinical characteristics of patients who have been prescribed AAIs are needed.

In conclusion, in this comprehensive evaluation within a national medical insurance claims database conducted in Japan, we found that 88,039 patients of all ages were prescribed AAIs in the year 2017. Patients 0–10 years of age received 1.5 AAIs per year. The number of prescriptions declined after the age of 10. Males were more likely to be prescribed AAIs than females in all age groups, with the exception of those aged 20–24 years. We also note differences in AAI prescription rates according to geographic region. This comprehensive evaluation regarding AAI prescriptions helps develop preventive strategies with respect to anaphylaxis in Japan and informs both research directions and medical guidelines. Future studies on longitudinal changes and clinical features of prescribed patients are necessary to improve the understanding and effective management of anaphylaxis.

Acknowledgements

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

This work was supported in part by grants from the Health and Labor Science Research Grants for Research on Allergic Disease and Immunology administered by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (201913009A, 21FE2001) and Grant-in-Aid for scientific Research (A), Japan Society for the Promotion of Science (JP18H04126, JP20H00623). The funder had no role in the design, conduct, preparation, or writing of the study manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.002>.

Conflict of interest

SS and ME reports lecture fees from the Mylan EPD. Tin reports consulting fees from Santen Pharmaceutical and Innojin. YN reports consulting fees from Novo Nordisk. These sources had no role in the design, conduct, preparation, or writing of this manuscript. The rest of the authors have no conflict of interest.

Authors' contributions

SS, KKai and ENGAGE NDB Task Force designed the study. SS and KKai performed data analysis, and wrote the manuscript. TN, Tin and YN contributed to data acquisition and analysis. ME, MF, AM, SN, YO, and MT contributed to data interpretation and revised the manuscript critically for important intellectual content. HM and TA contributed to study management and critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;**69**:1026–45.
- Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;**13**:100472.
- Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;**68**:1353–61.
- Nagakura KI, Sato S, Asaumi T, Yanagida N, Ebisawa M. Novel insights regarding anaphylaxis in children - with a focus on prevalence, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;**31**:879–88.
- Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:1169–76.
- Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. [Basic Act on Allergic Diseases Measures 2014]. Available at, https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78ab4117&dataType=0&pageNo=1. [Accessed 15 February 2022] (in Japanese).
- Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, et al. Strategic outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - secondary publication. *Allergol Int* 2020;**69**:561–70.
- Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:1186–95.
- Fleming JT, Clark S, Camargo Jr CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;**3**:57–62.
- Waserman S, Avilla E, Ben-Shoshan M, Rosenfield L, Adcock AB, Greenhawt M. Epinephrine autoinjectors: new data, new problems. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;**5**:1180–91.
- Simons FE, World Allergy O. Epinephrine auto-injectors: first-aid treatment still out of reach for many at risk of anaphylaxis in the community. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;**102**:403–9.
- Nakajima M, Ono S, Michihata N, Kaszynski RH, Matsui H, Yamaguchi Y, et al. Epinephrine autoinjector prescription patterns for severe anaphylactic patients in Japan: a retrospective analysis of health insurance claims data. *Allergol Int* 2020;**69**:424–8.
- Nishioka Y, Noda T, Okada S, Myojin T, Kubo S, Higashino T, et al. Incidence and seasonality of type 1 diabetes: a population-based 3-year cohort study using the national database in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e001262.
- Okumura Y, Sugiyama N, Noda T, Tachimori H. Psychiatric admissions and length of stay during fiscal years 2014 and 2015 in Japan: a retrospective cohort study using a nationwide claims database. *J Epidemiol* 2019;**29**:288–94.
- Hayashi S, Noda T, Kubo S, Myojin T, Nishioka Y, Higashino T, et al. Data regarding fracture incidence according to fracture site, month, and age group obtained from the large public health insurance claim database in Japan. *Data Brief* 2019;**23**:103780.
- Hayashi S, Noda T, Kubo S, Myojin T, Nishioka Y, Higashino T, et al. Variation in fracture risk by season and weather: a comprehensive analysis across age and fracture site using a national database of health insurance claims in Japan. *Bone* 2019;**120**:512–8.
- Lee S, Hess EP, Lohse C, Souza DL, Campbell RL. Epinephrine autoinjector prescribing trends: an outpatient population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;**4**:1182–6.e1.
- Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:956–63.e1.
- Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:1027–39.
- Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, Cardona V, Thong BY, Molinari N, et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;**14**:12.
- Shaker M, Turner PJ, Greenhawt M. A cost-effectiveness analysis of epinephrine autoinjector risk stratification for patients with food allergy-one epinephrine autoinjector or two? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;**9**:2440–51. e3.
- Tham EH, Leung ASY, Pacharn P, Lee S, Ebisawa M, Lee BW, et al. Anaphylaxis - lessons learnt when east meets west. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;**30**:681–8.
- Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998–2018. *BMJ* 2021;**372**:n251.
- Lieberman P, Camargo Jr CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology epidemiology of anaphylaxis working group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;**97**:596–602.
- Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (nora). *Allergy* 2014;**69**:1397–404.
- Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;**4**:196–203. quiz 4.
- Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Committee for Japanese pediatric guideline for food allergy, the Japanese society of pediatric allergy and clinical immunology; Japanese society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int* 2020;**69**:370–86.
- Yanagida N, Ebisawa M, Katsunuma T, Yoshizawa J. Accidental ingestion of food allergens: a nationwide survey of Japanese nursery schools. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;**30**:773–6.
- Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;**17**:19.
- Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. *Immunol Rev* 2018;**286**:37–52.
- Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy* 2019;**74**:1063–80.
- Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:182–8. e2.
- Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV, Esteban Hernandez J, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:578–89.
- Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. A population-based epidemiologic study of emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:594–600. e1.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report

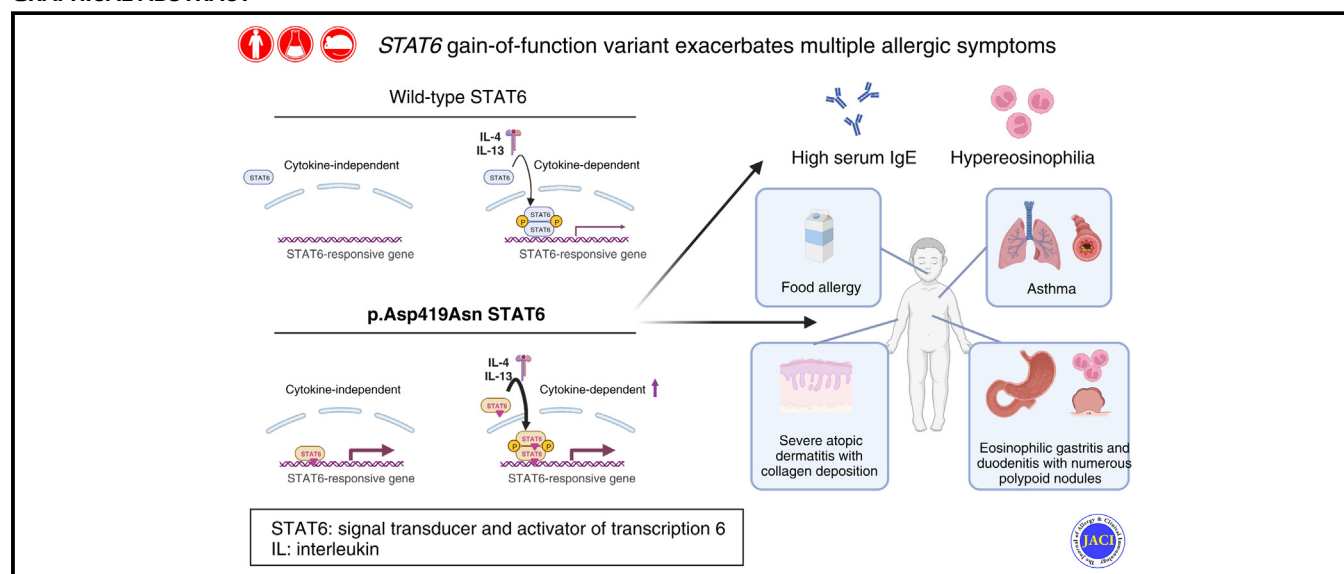
- from the rochester epidemiology project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**: 1161–5.
36. Sato N. [Structural Changes in the Japanese Forestry Industry and the Reorganization of the Census System: Analysis of the Report on Results of 2005 Census of Agriculture and Forestry in Japan]. Tokyo: Association of Agriculture and Forestry Statistics; 2009 (in Japanese).
 37. Hayashi Y, Hirata H, Watanabe M, Yoshida N, Yokoyama T, Murayama Y, et al. Epidemiologic investigation of hornet and paper wasp stings in forest workers and electrical facility field workers in Japan. *Allergol Int* 2014;**63**:21–6.
 38. Hirata H, Tatewaki M, Shiromori S, Ikeno Y, Akutsu I, Sugiyama K, et al. Specific ige sensitization to honey bee venom and auto-injector adrenaline prescriptions for Japanese beekeepers. *Allergol Int* 2017;**66**:149–51.
 39. Banerji A, Rudders SA, Corel B, Garth AM, Clark S, Camargo Jr CA. Repeat epinephrine treatments for food-related allergic reactions that present to the emergency department. *Allergy Asthma Proc* 2010;**31**:308–16.
 40. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo Jr CA. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;**125**:e711–8.

Brief report

STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms

Ichiro Takeuchi, MD,^{a,b,*} Kumiko Yanagi, DDS, PhD,^{c,*} Shuji Takada, PhD,^d Toru Uchiyama, MD, PhD,^e Arisa Igarashi, PhD,^{c,f} Kenichiro Motomura, MD, PhD,^f Yuka Hayashi, MD,^f Naoko Nagano, MD,^f Ryo Matsuoka, MD,^f Hiroki Sugiyama, MD,^f Takako Yoshioka, MD, PhD,^g Hirohisa Saito, MD, PhD,^f Toshinao Kawai, MD, PhD,^e Yumiko Miyaji, MD, PhD,^h Yusuke Inuzuka, MD,^h Yoichi Matsubara, MD, PhD,ⁱ Yukihiko Ohya, MD, PhD,^h Toshiaki Shimizu, MD, PhD,^b Kenji Matsumoto, MD, PhD,^f Katsuhiko Arai, MD, PhD,^{a,h} Ichiro Nomura, MD, PhD,^{h,j} Tadashi Kaname, MD, PhD,^c and Hideaki Morita, MD, PhD^{f,h}
Tokyo, Japan

GRAPHICAL ABSTRACT



From ^athe Center for Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, ^bthe Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Departments of ^cGenome Medicine and ^dSystems BioMedicine, National Research Institute for Child Health and Development, ^ethe Division of Immunology, National Center for Child Health and Development, ^fthe Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, ^gthe Department of Pathology and ^hthe Allergy Center, National Center for Child Health and Development, ⁱthe National Research Institute for Child Health and Development and ^jthe Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo.

*These 2 authors contributed equally to this study.

This study was supported in part by Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (grant nos. 19ek0109301s and 20ek0109301h) from the Japanese Agency for Medical Research and Development (AMED); National Grants-in-Aid to the National Center for Child Health and Development (grant nos. 2019A-3 [to K.A.], 2020B-10 [to I.T.], 2020B-2 [to K.M.], #29-2 [to H.M.], and 2022B-11 [to H.M.]); a Health, Labor and Welfare Sciences Research Grant for Research on Policy Planning and Evaluation for Rare and Intractable Diseases, from the Ministry of Health, Labor and Welfare (grant no. 20FC1016 [to I.N.]); and a Health, Labor and Welfare Sciences Research Grant (grant no. 21FE2001 [to H.M.]).

Data availability: The data sets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical considerations: This report was approved by the Institutional Review Board of the National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan (#378, #725, #926). Written informed consent from the patient's parents and assent from the patient were obtained when appropriate. All animal protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of the National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan (#A2017-006-C03). Recombinant DNA experiments were conducted in accordance with the approved protocol (#17-3).

Disclosure of potential conflict of interest: H. Morita has received a research grant from GlaxoSmithKline. The rest of the authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication July 5, 2022; revised November 29, 2022; accepted for publication December 5, 2022.

Corresponding author: Hideaki Morita, MD, PhD, or Tadashi Kaname, MD, PhD, or Ichiro Nomura, MD, PhD, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Okura 2-10-1, Setagaya Ward, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: morita-hi@ncchd.go.jp. Or: kaname-t@ncchd.go.jp. Or: nomura-i@ncchd.go.jp. Or: Katsuhiko Arai, MD, PhD, Center for Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, Okura 2-10-1, Setagaya Ward, Tokyo, 157-8535, Japan. E-mail: arai-k@ncchd.go.jp. 0091-6749/\$36.00

© 2022 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.802>

Background: Allergic diseases were long considered to be complex multifactorial disorders. However, recent findings indicate that severe allergic inflammation can be caused by monogenic immune defects.

Objectives: We sought to clarify the molecular pathogenesis of a patient with early-onset multiple allergic diseases, a high serum IgE level, hypereosinophilia, treatment-resistant severe atopic dermatitis with increased dermal collagen fiber deposition, and eosinophilic gastrointestinal disorder with numerous polypoid nodules.

Methods: A missense variant in *STAT6* was identified, and its function was examined using peripheral blood, transfected HEK293 cells, lymphoblastoid cell lines, and knock-in mice with the corresponding mutation.

Results: Whole-exome sequencing identified a *de novo* heterozygous missense variant in signal transducer and activator of transcription 6 (*STAT6*) (p.Asp419Asn). Luciferase reporter assay revealed that the transcriptional activity of this *STAT6* mutant was upregulated even without IL-4 stimulation. Phosphorylation of *STAT6* was not observed in either the patient's T_H2 cells or lymphoblastoid cell lines without stimulation, whereas it was induced more strongly in both by IL-4 stimulation compared with healthy controls. *STAT6* protein was present in the nuclear fraction of the lymphoblastoid cell lines of the patient even in the absence of IL-4 stimulation. The patient's gastric mucosa showed upregulation of *STAT6*-, fibrosis-, and germinal center formation-related molecules. Some of the knock-in mice with the corresponding mutation spontaneously developed dermatitis with skin thickening and eosinophil infiltration. Moreover, serum IgE levels and mRNA expression of type 2 cytokines were increased in the knock-in mice—with or without development of spontaneous dermatitis—compared with the wild-type mice.

Conclusions: A novel *STAT6* gain-of-function variant is a potential cause of primary atopic disorders. (J Allergy Clin Immunol 2023;■■■:■■■-■■■.)

Key words: *STAT6*, hyper-IgE syndrome, hypereosinophilia, primary atopic disorders, atopic dermatitis, eosinophilic gastrointestinal disorder

INTRODUCTION

Type 2 inflammation, characterized by a high serum IgE level and hypereosinophilia, is one of the major hallmarks of allergic diseases, and it is mediated mainly by type 2 cytokines. Among them, IL-4 and IL-13 mediate a broad array of functions, including induction of T_H2 differentiation and IgE class-switching in B cells, via their downstream molecules, that is, signal transducer and activator of transcription 6 (*STAT6*).¹ Together with recent findings of genome-wide association studies,^{2,3} it is known that IL-4/IL-13/*STAT6* signaling plays a central role in allergic inflammation.

Allergic diseases have been thought to be complex multifactorial disorders caused by a combination of genetic and environmental factors.² However, recent advances in immunogenetics have revealed that severe allergic inflammation may be the sole or earliest manifestation of monogenic immune defects.⁴⁻⁷ Based on these findings, the term “primary atopic disorders (PADs)”

Abbreviations used

EGID:	Eosinophilic gastrointestinal disorder
EoG:	Eosinophilic gastritis
GOF:	Gain-of-function
LCL:	Lymphoblastoid cell line
PAD:	Primary atopic disorder
<i>STAT6</i> :	Signal transducer and activator of transcription 6
WT:	Wild-type

was recently coined to describe a group of heritable monogenic allergic diseases.⁸ To date, variants of 39 genes—including *STAT3* and *DOCK8*, causes of hyper-IgE syndrome—have been identified as being associated with PADs.⁴ However, there have been no reports of PAD-inducing variants of *STAT6*. Here, we report our identification of a *STAT6* gain-of-function (GOF) variant in a patient who exhibited early-onset multiple allergic diseases, a high serum IgE level, hypereosinophilia, severe atopic dermatitis with increased dermal collagen fiber deposition, and eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) with numerous polypoid nodules in the pylorus and duodenal bulb.

RESULTS AND DISCUSSION

The patient is a boy with no family history of allergic, inflammatory, or immunologic disorders. He developed persistent diarrhea immediately after birth and severe systemic eczema at age 3 weeks. His itchy eczema was refractory to conventional treatment with topical steroids. He also developed IgE-mediated food allergy to cow's milk at age 4 months and later became sensitized to various foods. He had several wheezing episodes from infancy, and asthma was diagnosed later on the basis of airway hyperresponsiveness. He exhibited short stature and failure to thrive from infancy (Fig 1). At age 2 years, he developed palpebral edema with hypoalbuminemia in addition to diarrhea and was diagnosed with EGIDs, that is, eosinophilic gastritis (EoG) and duodenitis (EoD),⁹ based on the histological findings. His symptoms underwent repeated exacerbation and remission. At age 4 years, he developed abdominal pain and vomiting in addition to diarrhea. Gastrointestinal endoscopy found numerous polypoid nodules in the pylorus and duodenal bulb (Fig 2, A and B). Histological examination revealed significant eosinophilic infiltration (Fig 2, C and D). At the same time, his itchy eczema worsened, accompanied by thickening of his entire skin even though he was being treated with a highly potent topical corticosteroid (Fig 2, E). Histological examination of the skin showed epidermal hyperplasia and inflammatory cell infiltration with increased collagen fiber deposition in the dermal layer (Fig 2, F). These symptoms and endoscopic findings were improved by systemic corticosteroid treatment. However, the symptoms relapsed when the prednisolone dose was decreased. Because his serum IgE level was already extremely high (14,768 IU/mL) at age 9 months, PADs were suspected. The patient did not have specific features for hyper-IgE syndrome (hyper-IgE syndrome score: 16)^{10,11} or other primary immunodeficiencies, but he had a high T_H2-cell proportion (Table I).

Trio-based whole-exome sequencing analysis revealed a heterozygous missense variant in *STAT6* (NM_003153:c.1255G>A (p.Asp419Asn)) that was not found in his healthy parents or brother, indicating that the variant was *de novo* (Fig 3, A and

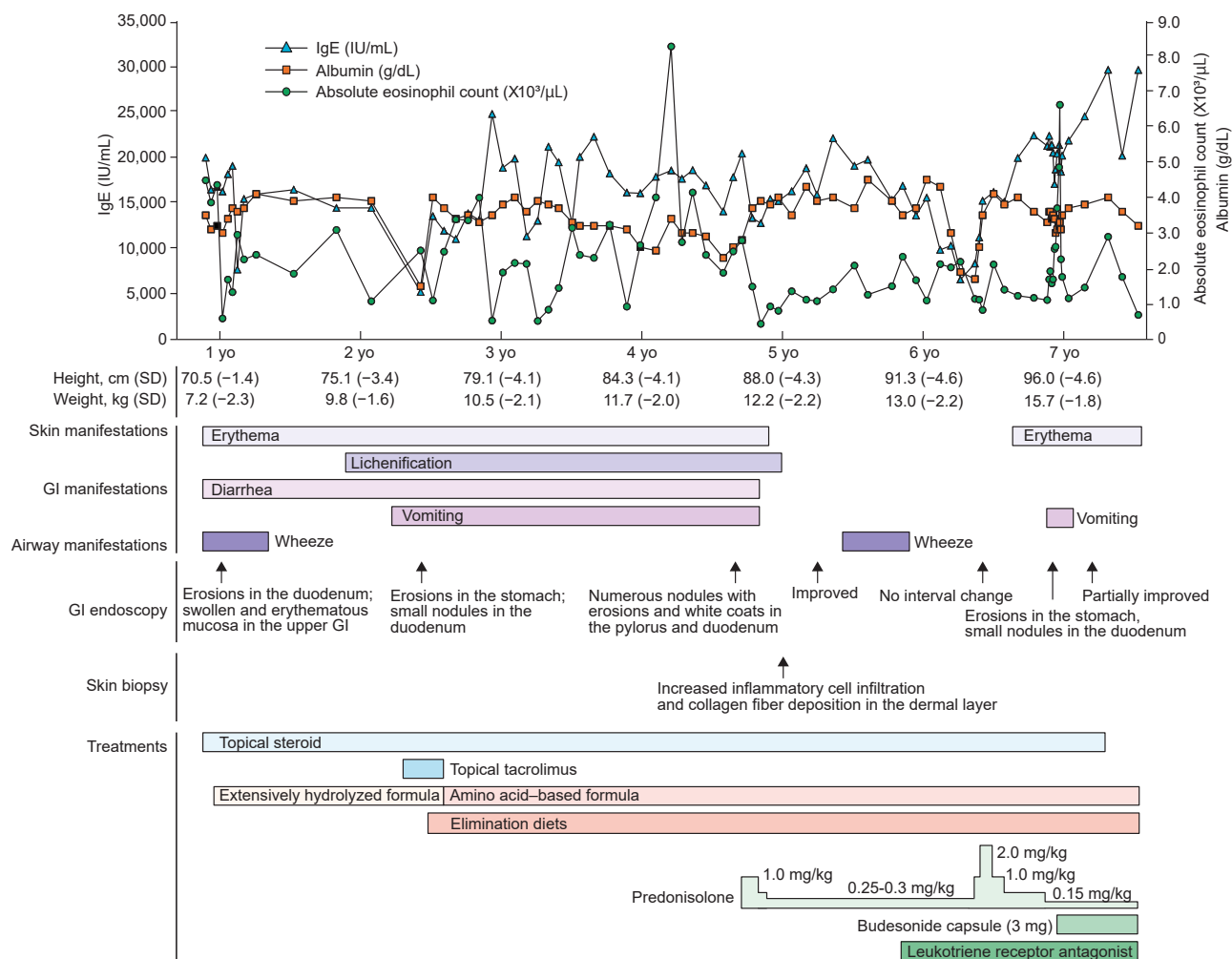


FIG 1. Demographic characteristics of the patient. The timeline describes the main clinical manifestations, body height and weight, laboratory tests, findings of endoscopy and skin biopsy, and treatments of the patient. The patient's characteristics were early-onset severe multiple allergic symptoms with a high serum IgE level, hyper eosinophilia, large polypoid nodules in the stomach and duodenum, and collagen fiber deposition in the dermal layer. The timeline shows that the symptoms and findings varied with the presence/absence of systemic corticosteroid treatments. *GI*, Gastrointestinal; *yo*, year old.

B). Other genetically cosegregated pathogenic variants were not found among genes associated with severe allergies (see Table E1 in this article's Online Repository at www.jacionline.org). The variant was located close to the DNA-binding site of STAT6 (Fig 3, C and D). It is registered in dbSNP (rs11172102, <http://www.ncbi.nlm.gov/SNP>), but not in the gnomAD database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ToMMo (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>), or our in-house exome sequencing data.

To test the effects of this variant, constructs containing synthesized *STAT6* (*STAT6* wild-type [WT]) or mutant *STAT6* (c.1255G>A; *STAT6* mutant) were transfected into HEK293 cells.¹³ Luciferase reporter assay using CCL26/eotaxin-3 promoter revealed that the transcriptional activity of this *STAT6* mutant was upregulated even without IL-4 stimulation, whereas upregulation of the *STAT6* WT was dependent on stimulation with IL-4 (Fig 3, E). These findings suggest that p.Asp419Asn *STAT6* protein found in this patient is a GOF phenotype. Next, we used peripheral blood and lymphoblastoid cell lines (LCLs) to examine the effect of this *STAT6* variant on phosphorylation

of *STAT6* and its localization. There was no spontaneous *STAT6* phosphorylation in peripheral blood T_H2 cells from either the patient or control, or in LCLs of the patient and his parents in the absence of IL-4 stimulation, whereas, on IL-4 stimulation, phosphorylation was induced in all (Fig 3, F, G, and H). Interestingly, *STAT6* protein was present in the nuclear fraction of the LCLs of the patient even in the absence of IL-4 stimulation, but not in those of his parents (Fig 3, G). Moreover, phosphorylation of *STAT6* was induced more strongly in the LCLs of the patient than in those of the parents on IL-4 stimulation (Fig 3, G and H). That induction was suppressed by Janus kinase inhibitors (Fig 3, I). These findings indicate that the p.Asp419Asn variant is involved in stronger phosphorylation of *STAT6* protein and localization of *STAT6* protein, even in the absence of IL-4 stimulation. Although the mechanisms of how p.Asp419Asn *STAT6* protein is translocated into the nucleus in the absence of phosphorylation remain unclear, a similar phenomenon was observed in somatic variants of the p.Asp419 hotspot in *STAT6* derived from follicular lymphomas.¹⁴

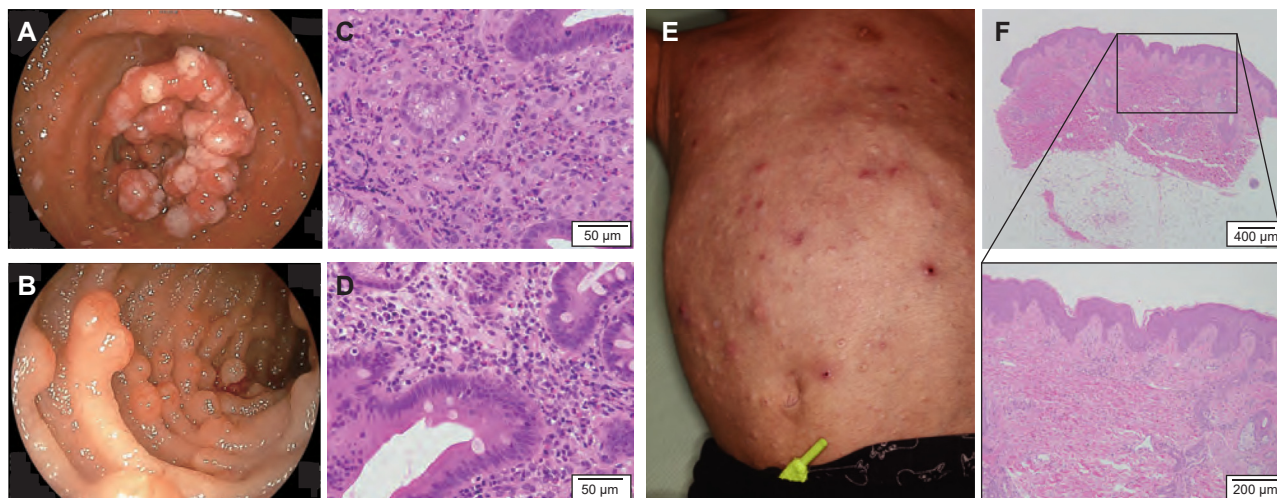


FIG 2. Features of the patient's skin and gastrointestinal tract. **A** and **B**, Endoscopic findings for the stomach and duodenum, respectively, at the age of 4 years. Diffuse polypoid nodules with swollen and erythematous mucosa are seen in the upper gastrointestinal tract. Numerous nodules with erosion and white coats are seen in the pylorus and duodenal bulb. **C** and **D**, Pathological findings for the gastric and duodenal mucosa, respectively, at the age of 4 years, showing significant eosinophil infiltration (>100/hpf in the pylorus; >25/hpf in the duodenum). **E**, Dermatologic findings of eczema with increased skin thickness and marked lichenification despite treatment with topical corticosteroids. **F**, Pathological findings for the affected skin. Increased inflammatory cell infiltration and collagen fiber deposition are seen in the dermal layer.

TABLE I. Immunologic characteristics of the patient with GOF STAT6 variant

Immunologic profile	Age at evaluation					
	11 mo		2.8 y		4.6 y	
	Patient	Reference range	Patient	Reference range	Patient	Reference range
Absolute lymphocyte count (cells/ μ L)	9,000	(2,800-4,800)*	5,100	(2,100-4,500)*	6,400	(2,000-2,900)*
Lymphocyte subsets						
CD3 ⁺ T cells (μ L)	7,137	(1,300-3,700)*	3,810	(1,300-3,400)*	4,121	(1,400-2,400)*
CD4 ⁺ T cells (μ L)	5,706	(1,800-3,600)*	2,279	(1,300-3,500)*	2,956	(1,400-2,100)*
CD25 ⁺ CD127 ⁺ regulatory T cells (μ L)	117	(120-170)*	50	(50-140)*	48	(60-80)*
CD45RA ⁻ CXCR5 ⁻ CRTH2 ⁺ cells (%)	NA		NA		21.3	(3.8-8.2)†
CD45RA ⁻ CXCR5 ⁻ CCR6 ⁻ CXCR3 ⁺ cells (%)	NA		NA		15.0	(25.2-39.3)†
CD45RA ⁻ CXCR5 ⁻ CCR6 ⁺ CXCR3 ⁺ cells (%)	NA		NA		4.9	(21.6-37.9)†
CD45RA ⁻ CXCR5 ⁻ CCR6 ⁺ CXCR3 ⁻ cells (%)	NA		NA		14.3	(15.1-21.6)†
CD3 ⁻ CD4 ⁺ cells (μ L)	9	(6-8)*	15	(1-14)*	13	(<1)*
CD8 ⁺ T cells (μ L)	2,619	(840-1,100)*	1,234	(630-1,300)*	1,945	(420-660)*
CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK cells (μ L)	432	(180-990)*	153	(90-890)*	186	(110-120)*
CD56 ⁺ CD3 ⁺ NK T cells (μ L)	45	(10-30)*	26	(10-30)*	70	(20-50)*
CD19 ⁺ B cells (μ L)	1,233	(430-880)*	1,046	(400-920)*	762	(410-440)*
CD38-high IgM- plasmablasts (μ L)	6	(210-240)*	9	(10-150)*	30	(40-130)*
CD27 ⁺ IgM- class-switch recombination B cells (μ L)	43	(230-260)*	53	(30-180)*	47	(70-170)*
CD38 ⁺ IgM-high transitional B cells (μ L)	18	(40-590)*	43	(60-530)*	28	(30-50)*
CD27 ⁺ memory B cells (μ L)	171	(70-130)*	245	(70-150)*	186	(60-130)*
Absolute eosinophil count (cells/ μ L)	4,350	(<500)*	3,990	(<500)*	3,450	(<500)*
Immunoglobulin profile						
IgG level (mg/dL)	846	(380-1,020)‡	851	(500-1,280)‡	496	(560-1,390)‡
IgA level (mg/dL)	43	(10-59)‡	102	(20-149)‡	158	(31-202)‡
IgM level (mg/dL)	72	(58-209)‡	105	(60-270)‡	73	(66-288)‡
IgE level (IU/mL)	16,700	(NA)‡	13,100	(7-1,400)‡	17,107	(10-2,200)‡
TSLP (pg/mL)	4,557	(<1,367)‡	7,807	(<743)‡	4,198	(<743)‡

CD, Cluster of differentiation; CXCR, CXC chemokine receptor; CCR, CC chemokine receptor; CRTH2, chemoattractant receptor expressed on T_H2 cells; NK, natural killer; Ig, immunoglobulin; TSLP, thymus and activation-regulated chemokine.

*Reference ranges of lymphocyte subsets for the patient at each age were derived from age-matched patients with inflammatory bowel disease.

†These reference ranges were derived from healthy controls aged from 12 to 13 y.

‡These reference ranges are derived from reference intervals of clinical tests in Japanese children.¹²

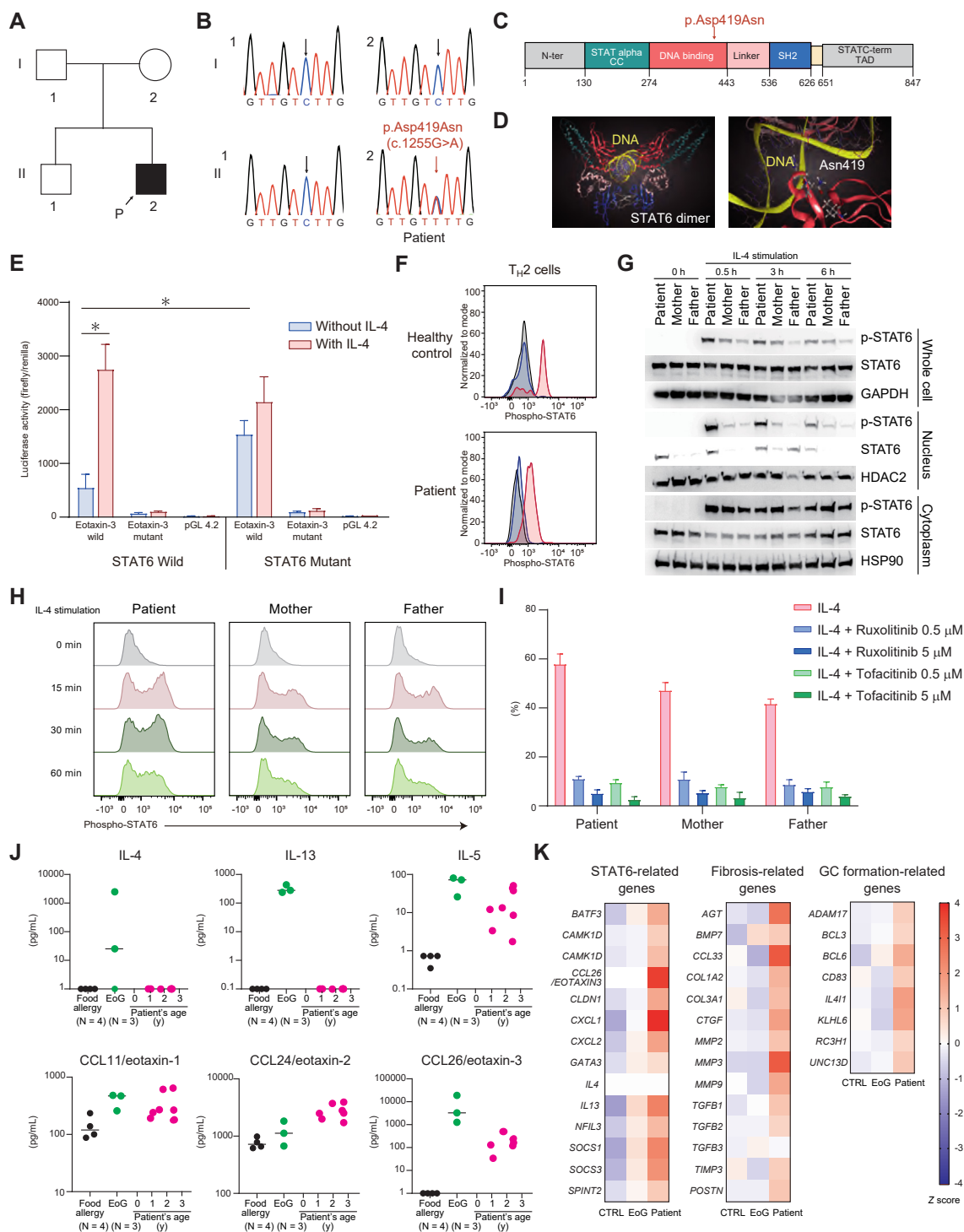


FIG 3. STAT6 variant in the patient and its function. **A**, Family pedigree. **B**, Genotypes by Sanger sequencing of genomic DNA samples. **C**, Schematic representation of the STAT6 protein. **D**, Structure of the mutant STAT6 dimer in a complex with double-stranded DNA (yellow). Each domain is shown in the same color as in Fig 3. **E**, Luciferase reporter assay using the eotaxin-3 promoter (mean + SD). * $P < .05$. **F**, Phosphorylation of STAT6 in T_H2 cells. **G**, Western blot of STAT6 and p-STAT6 in LCLs. **H**, Time course of phosphorylation of STAT6 after IL-4 stimulation in LCLs. **I**, The effects of JAK inhibitors on IL-4-induced phosphorylation of STAT6 in LCLs. **J**, The serum cytokine levels of the patient with the *STAT6* variant (patient, $n = 1$; dots indicate the level at different time points), patients with IgE-mediated food allergy (food allergy, $n = 4$), and patients with EoG ($n = 3$). **K**, Gene expression profiles of gastric mucosa from the patient with the *STAT6* variant (patient, $n = 1$), control individuals (CTRL, $n = 3$; average expression level of 3 individuals), and patients with EoG ($n = 3$; average expression level of 3 individuals). GC, Germinal center.

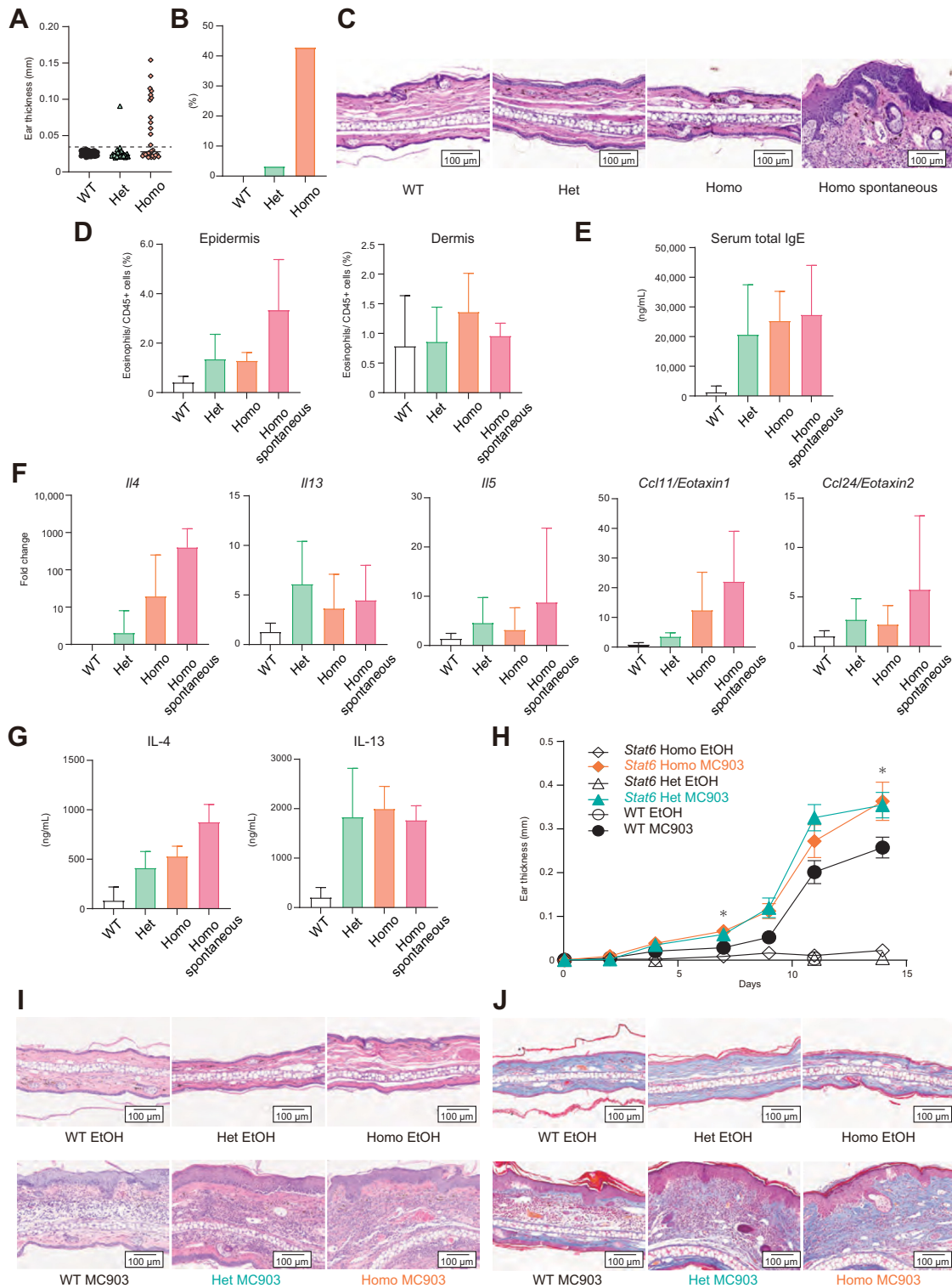


FIG 4. Phenotypes of mice with p.As419Asn *STAT6* variant. **A**, Ear thickness of the WT ($n = 28$) mice, knock-in mice carrying a heterozygous (*Stat6*^{D419N/wt}; Het, $n = 30$), and homozygous (*Stat6*^{D419N/D419N}; Homo, $n = 28$) mutation. The dashed line represents the +3SD, which determines spontaneous inflammation. **B**, Percentages of the mice that developed spontaneous dermatitis. **C**, Histological findings by hematoxylin-eosin staining. **D**, Percentage of eosinophils in skin (WT, $n = 10$; Het, $n = 11$; Homo, $n = 4$; Homo spontaneous, $n = 3$). **E**, Total IgE levels in sera (WT, $n = 10$; Het, $n = 12$; Homo, $n = 3$; Homo spontaneous, $n = 4$). **F**, mRNA expressions in skin (WT, $n = 9$; Het, $n = 9$; Homo, $n = 10$; Homo spontaneous, $n = 5$). **G**, IL-4 and IL-13 levels in the culture supernatant of cervical lymph node cells stimulated with phorbol 12-myristate 13-acetate/ionomycin (WT, $n = 4$; Het, $n = 6$; Homo, $n = 2$; Homo spontaneous, $n = 3$). **H**, Ear thickness (mean + SEM). The Kruskal-Wallis test was used to analyze differences among MC903-treated WT, Het, and Homo. * $P < .05$. **I**, Histological findings by hematoxylin-eosin staining. **J**, Histological findings by Masson's trichrome staining.

To better understand the pathophysiology of the patient's condition, we analyzed the serum cytokine/chemokine levels and the gene expression profile of the gastric mucosa. The serum levels of IL-5 and such downstream molecules of STAT6 as CCL11/eotaxin-1, CCL24/eotaxin-2, and CCL26/eotaxin-3 were increased in both this patient and patients with EoG (Fig 3, J). IL-4 and IL-13 were rarely detected in the patient, whereas they were increased in the patients with EoG (Fig 3, J). Microarray analysis of the gastric mucosa showed this patient to have distinct gene expression profiles compared with the controls and patients with EoG, including upregulated gene expression of STAT6-, fibrosis-, and germinal center formation-related molecules (Fig 3, K).

Finally, to confirm the effects of p.Asp419Asn STAT6 protein *in vivo*, we generated knock-in mice having the corresponding mutation by using the CRISPER/Cas9 system. We found that 42.9% of homozygous mice and 3.3% of heterozygous mice spontaneously developed dermatitis with skin thickening and eosinophil infiltration (Fig 4, A, B, C, and D). Interestingly, the serum IgE levels, mRNA expressions of type-2 cytokines/chemokines in skin, and type-2 cytokine production from cervical lymph node cells were increased in both homozygous and heterozygous mice compared with WT mice, with or without development of spontaneous dermatitis (Fig 4, E, F, and G). We also induced atopic dermatitis-like skin inflammation by topical application of a vitamin D3 analog (MC903) in those mice¹⁵ and found that MC903-treated heterozygous and homozygous mutant mice had greater skin thickening, inflammatory cell infiltration, and collagen fiber deposition in the dermal layer compared with MC903-treated WT mice (Fig 4, H, I, and J). These findings suggest that p.Asp419Asn STAT6 protein is involved in the development and exacerbation of atopic dermatitis-like skin inflammation accompanied by collagen fiber deposition in the dermal layer.

The clinical phenotypes of the patient—including early-onset multiple allergic diseases, a high serum IgE level, a high T_H2-cell proportion, and hypereosinophilia—might be explained by hyperactivation of STAT6 in its critical roles in T_H2-cell differentiation and in IgE class-switching in B cells.¹ Large polypoid nodules are not normally found in patients with EGID. Because STAT6 signaling is critically involved in germinal center formation^{16,17} and its somatic mutation causes follicular lymphoma,¹⁴ STAT6 hyperactivation might also be causing the nodule. Another unique finding in this patient, that is, the severe atopic dermatitis accompanied by increased dermal collagen fiber deposition, might also be explained by STAT6 hyperactivation because STAT6 activation reportedly upregulated TGF- β /Smad signaling and promoted fibrosis with extracellular matrix deposition and fibroblast proliferation.¹⁸

This report has several limitations to acknowledge. First, because this is a report of a single case, identifying additional patients with STAT6 GOF variant would have been ideal. Second, it remains unclear how p.Asp419Asn STAT6 protein is translocated into the nucleus without undergoing phosphorylation and then enhances STAT6's transcriptional activity. Finally, although the effects of this STAT6 variant varied depending on the organ and the patient's age, those mechanisms remain unclear. Further studies are needed to clarify these issues.

In conclusion, we have identified a novel STAT6 GOF variant that is potentially involved in PADs with early-onset multiple allergic diseases, a high serum IgE level, hypereosinophilia, severe atopic dermatitis with increased dermal collagen fiber deposition, and EGIDs with numerous polypoid nodules in the pylorus

and duodenal bulb. Regardless of the above-noted limitations, our report identifying this novel STAT6 GOF variant will contribute to our understanding of PADs and might facilitate proper diagnosis of affected individuals, especially early-onset and severe cases carrying this and other STAT6 variants, all over the world.

The detailed methods are presented in this article's Online Repository at www.jacionline.org.

We thank the patient and his family for their sincere efforts in cooperating with this study. We also thank the members of the National Research Institute for Child Health and Development (Ms Masako Fujiwara, Ms Chika Shirakawa, Ms Motomi Takami, Ms Emiko Matsuzaka, Mr Motohiro Kuriyama, Dr Saori Nagashima, Dr Rina Kusuda, Dr Tomoyuki Kawasaki, and Ms Miho Terao) for their invaluable assistance with the experiments. We also want to express our sincere gratitude to all the members of the National Center for Child Health and Development—especially the members of the Allergy Center, the Division of Gastroenterology, and the Department of Nutrition—for their assistance in treating the patient. We thank Mr Lawrence W. Stiver (Tokyo, Japan; Quality Translation Co., Ltd; qualityt@gol.com) for proofreading our manuscript. The graphical abstract was created with BioRender.com.

Clinical implications: A novel STAT6 GOF variant contributed to multiple allergic diseases, high serum IgE, hypereosinophilia, severe atopic dermatitis with increased dermal collagen fiber deposition, and eosinophilic gastrointestinal disorder with polypoid nodules.

REFERENCES

- Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:984-1010.
- Schoettler N, Rodriguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1495-506.
- Luo Y, Alexander M, Gadina M, O'Shea JJ, Meylan F, Schwartz DM. JAK-STAT signaling in human disease: from genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:911-25.
- Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1130-9.
- Seth N, Tuano KS, Chinen J. Inborn errors of immunity: recent progress. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1442-50.
- Okamoto K, Morio T. Inborn errors of immunity with eosinophilia. *Allergol Int* 2021;70:415-20.
- Stadler PC, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn error of immunity or atopic dermatitis: when to be concerned and how to investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1501-7.
- Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. *J Exp Med* 2018;215:1009-22.
- Wright BL, Schwartz JT, Ruffner MA, Furuta GT, Gonsalves N, Dellon ES, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases make a name for themselves: a new consensus statement with updated nomenclature. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:291-3.
- Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65: 735-44.
- Shahin T, Aschenbrenner D, Cagdas D, Bal SK, Conde CD, Garnarcz W, et al. Selective loss of function variants in IL6ST cause hyper-IgE syndrome with distinct impairments of T-cell phenotype and function. *Haematologica* 2019; 104:609-21.
- Tanaka T, Yamashita A, Ichihara K. Reference intervals of clinical tests in children determined by a latent reference value extraction method. *J Jpn Pediatr Soc* 2008; 112:1117-32.
- Chen H, Sun H, You F, Sun W, Zhou X, Chen L, et al. Activation of STAT6 by STING is critical for antiviral innate immunity. *Cell* 2011;147:436-46.
- Yildiz M, Li H, Bernard D, Amin NA, Ouillette P, Jones S, et al. Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2015;125:668-79.
- Matsumoto K, Morita H, Nakae S. New insights of human atopic dermatitis provided by mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:722-4.

16. Turqueti-Neves A, Otte M, Prazeres da Costa O, Hopken UE, Lipp M, Buch T, et al. B-cell-intrinsic STAT6 signaling controls germinal center formation. *Eur J Immunol* 2014;44:2130-8.
17. Sulczewski FB, Martino LA, da Silva Almeida B, Yamamoto MM, Rosa DS, Bo-scardin SB. STAT6 signaling pathway controls germinal center responses promoted after antigen targeting to conventional type 2 dendritic cells. *Curr Res Immunol* 2021;2:120-31.
18. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res* 2020;312:81-92.

METHODS

DNA extraction

Genomic DNA of peripheral blood leukocytes was extracted using a Genomix kit (Biologica, Nagoya, Japan). Buccal mucosa was collected using an iSWAB DNA Collection Kit (Mawi DNA Technologies, Hayward, Calif), and the DNA was extracted using PrepIT-L2P reagent (DNA genoTek, Ottawa, Canada) in accordance with the manufacturer's instructions.

Whole-exome sequencing

Whole-exome sequencing analysis was performed for the patient and his parents using genomic DNA from peripheral blood. Next-generation sequencing libraries were enriched using the SureSelect Human All Exon V6 kit (Agilent Technology, Santa Clara, Calif) and sequenced using a HiSeq 2500 (Illumina, San Diego, Calif) with 100-bp paired-end reads. Sequence reads were aligned to GRCh38 using a Burrows–Wheeler aligner. Variants were called the GATK Unified Genotypes and annotated using ANNOVAR tools. High-quality variants were then narrowed down to those whose frequency was greater than 0.01 among gnomAD V3.1.2, 1000 genome, P8.3KJPN, and HGVD. We also used our in-house whole-exome variant database built with 3506 samples. The remaining variants related to protein coding including splicing were finally segregated under the assumption of being autosomal-dominant, autosomal-recessive, and X-linked dominant diseases. Other genetically cosegregated pathogenic variants were not found among genes associated with severe allergies. The segregated variants are summarized in Table E1 with their prediction scores of SIFT, Polyphen2, CADD. Using whole-exome sequencing data, copy number variants were detected by the read depth-based approach. In brief, read coverage in each target was converted to logarithmic ratios across the genome for each sample and normalized to a reference derived from 209 control samples. The calibrated log₂ copy ratios were statistically validated. The detected copy number variants were classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines.

Sanger sequencing of STAT6

Genomic DNA was amplified with a forward primer (5'-CAACCTGGGTGAGTTCATGCAAGTCAC-3') and a reverse primer (5'-GCTGGCAGGTGTAAGCATTAGGATTG-3') and directly sequenced with an inner reverse primer (5'-CTGCAACCTGCCCCATGTTAGAAC-3') using an AB I3130.

Deep sequencing

To confirm that the variant was of germline origin, deep sequencing of the variant in the blood and saliva was performed as follows. The first PCR was performed using the same primers as for the Sanger sequencing. PCR products were diluted to 100 pg/mL with water and used as the template for nested second PCR (forward primer, GTCTCTGCC CCTGGTGGTC ATCG; and reverse primer, AGAGCACTGCAGGCTACCGTCTTG). The nested PCR product was purified using a MinElute PCR Purification Kit (QIAGEN, Düsseldorf, Germany). Then, 250 ng of purified amplicons was subjected to library preparation using the GenNext NGS Library Kit (TOYOBO, Tokyo, Japan) and KAPA Dual-Indexed Adapter Kit for Illumina Platforms (KAPA BIOSYSTEMS, Wilmington, Mass) without postamplification. The prepared library was deep-sequenced using nano MiSeq Reagent Kits v2 (Illumina) for 300 cycles. It revealed an almost 1:1 ratio of reference to variant alleles in both tissues, as presented in Table E2.

STAT6 expression-plasmid cell transfection and luciferase reporter assays

STAT6 WT or STAT6 mutant expression vectors were constructed by inserting the synthesized *STAT6* or mutant *STAT6* (c.1255G>A) complementary DNA (cDNA) into a pcDNA3.1 vector. The synthesized cDNA of *STAT6* (NM_003153.5) or mutant *STAT6* carried by the pUC19 vector was purchased from FASMAC Co., Ltd (Kanagawa, Japan). The WT *STAT6* and mutant

STAT6 were digested and cloned into the EcoRI/XhoI site of the pcDNA3.1 expression vector. DNA fragments containing human eotaxin-3 were amplified from genomic DNA using a forward primer (5'-AATCTCGAGTTTATTTCTAGTGGGGA-3') and a reverse primer (5'-ATTAAGCTTGTAGATGCTGCAAATCAGGC-3'). The PCR fragments were digested with XhoI and HindIII and cloned into pGL-4.2. An eotaxin-3 promoter-reporter plasmid with a point mutation in the *STAT6*-binding site was generated using the PrimeSTAR Mutagenesis Basal Kit (Takara Bio, Inc, Shiga, Japan) according to the manufacturer's protocol. 5'-AGCTCTGGAATTGTTTCAGGGCCGTCT-3' and 5'-TTCCAGAGCTTCTGTGGTTGGGAACAG-3' primers were used for the *STAT6*-binding-site mutation. All plasmids were analyzed by Sanger sequencing for sequence confirmation. Luciferase reporter assays were performed according to a previously published method,^{E1} with minor modifications. HEK293 cells were seeded into 96-well plates at 1×10^4 cells/well. At 24 hours after seeding, the cells were transiently transfected with 0.1 μg of eotaxin-3 promoter-reporter plasmid, together with 0.9 μg of plasmids encoding either wild or mutant *STAT6*, and 0.01 μg of *Renilla* luciferase plasmid using Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass). Twenty-four hours later, the cells were cultured with or without 10 ng/mL of human recombinant IL-4 (PeproTech, Cranbury, NJ) and then cultured for an additional 24 hours. The luciferase activities were then measured using a Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega, Madison, Wis). Representative data of 2 independent experiments are shown in Fig 2.

Flow cytometric analysis of human PBMCs

Human PBMCs were isolated from heparinized blood from patients and healthy adult volunteers by density-gradient centrifugation using pluriSelect (pluriSelect Life Science UG & Co. KG, Leipzig, Germany). Cell surface proteins were stained using the following antibodies: fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-CD3; PerCP/Cy5.5-conjugated anti-CD4; Alexa 700-conjugated anti-CD45RA; Brilliant Violet 510-conjugated anti-CD45 (all from BioLegend, San Diego, Calif); and Alexa 647-conjugated anti-chemoattractant receptor expressed on T_H2 cells (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ). Subsequently, the cells were fixed, permeabilized, and stained with phycoerythrin (PE)-conjugated anti-STAT6 phospho antibody or PE-conjugated mouse IgG1κ isotype antibody using FOXP3 Fix/Perm Buffer Set (all from BioLegend). The cells were analyzed using an LSR Fortessa (BD Bioscience). T_H2 cells were defined as CD45⁺CD3⁺CD4⁺ chemoattractant receptor expressed on T_H2⁺ cells.

Establishment of human LCLs

Human LCLs were established by SRL, Inc (Tokyo, Japan). In brief, mononuclear cells isolated from 2 mL of peripheral blood using Lymphoprep (Nacalai Tesque, Kyoto, Japan) were immortalized for 30 minutes in culture medium of B95-8 EBV-producing marmoset cell line. The culture medium was then replaced with 1 mL of RPMI1640 containing 20% of HyClone FBS, 5 μg/mL Cyclosporin A (Cat# C-3662, Merck, Darmstadt, Germany), and 100 unit/mL penicillin-streptomycin (Cat# 1514012, ThermoFisher, Waltham, Mass). The cells were incubated while changing half of the culture medium to fresh medium every day. After 10 days, the medium was completely replaced with prewarmed, freshly prepared medium, that is, RPMI1640 containing 20% of HyClone FBS.

Protein isolation and Western blotting of LCLs

LCLs derived from patients or parents were treated with 10 ng/mL IL-4 for 0.5, 3, and 6 hours, respectively, and the respective cells and untreated cells (shown as 0h) were harvested. For protein samples from whole-cell lysates, cells were lysed on ice in RIPA buffer (#16488-34; Nacalai tesque, Inc, Kyoto, Japan) supplemented with complete protease inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich, St Louis, Mo), and then the protein concentration was measured. For the protein samples of cytoplasmic and nucleic fractions, fractionation and protein extraction were performed using NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagents (#78833; Pierce Biotechnology, Rockford, Ill). The samples were separated on SDS-PAGE gel and then transferred to

polyvinylidene difluoride (PDVF) membranes. Western blotting was performed using primary antibodies, anti-STAT6 rabbit mAb (#9362; Cell Signaling Technology, Danvers, Mass), anti-Phospho-Stat6 (Tyr641) antibody (#9361; Cell Signaling Technology), anti-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) (14C10) rabbit mAb (#2118; Cell Signaling Technology), anti-HSP90 (E289) antibody (#4875; Cell Signaling Technology), and anti-HDAC2 antibody (#2540; Cell Signaling Technology). Horseradish peroxidase-conjugated goat antirabbit IgG antibody (#7074; Cell Signaling Technology) was used as the secondary antibody.

Flow cytometric analysis of LCLs

Phosphorylation kinetics. LCLs were cultured with 10 ng/mL of human recombinant IL-4 for 15, 30, and 60 minutes. The cells were fixed, permeabilized, and stained with PE-conjugated anti-STAT6 phospho antibody (#686004; BioLegend) or PE-conjugated mouse IgG1 κ isotype antibody (#400114; BioLegend) using FOXP3 Fix/Perm Buffer Set (all from BioLegend). The cells were analyzed using FACSymphony (BD Bioscience).

Effects of JAK inhibitors. LCLs were pretreated with ruxolitinib (0.5 or 5 μ M; Chemsence, Monmouth Junction, NJ) or tofacitinib (0.5 or 5 μ M; Selleckchem, Houston, Tex) for 2 hours and stimulated with human recombinant IL-4 (10 ng/mL) for 1 hour. Their STAT6 phosphorylation was determined as described above.

Serum cytokine analysis

Sera were prepared from the patient with STAT6 variant, patients with IgE-mediated food allergy ($n = 4$), and patients with EoG ($n = 3$) and stored at -80°C until use. The patients with EoG had been diagnosed on the basis of histological findings of significant eosinophil infiltration. The levels of cytokines and chemokines were determined using a Luminex multiplex cytokine analysis kit (Merck) according to the manufacturer's instructions.

Transcriptome analysis of the gastric mucosa

Biopsy specimens of the gastric mucosa were collected from the patients and the controls and stored at -80°C until use. The patients with EoG had been diagnosed on the basis of histological findings of significant eosinophil infiltration. The controls were individuals who were suspected of having gastrointestinal disorders but showed no histological abnormalities. Total RNA was extracted from preserved biopsy samples using an RNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, Calif). Gene expression analysis was performed using Agilent SurePrint G3 Human GE 8 x 60k microarrays (Agilent Technologies, Santa Clara, Calif) according to the manufacturer's instructions. Data were normalized and analyzed using Subio Platform software (Subio, Kagoshima, Japan).

Generation of *Stat6* mutant mice

The guide RNA (gRNA) against *Stat6* used in this study was 5'-TAGCTTTGGCGTTGTTGTcTTGG-3', in which the target of nucleotide substitution is designated by a lowercase letter; it was designed using CRISPRdirect.^{E2} Single gRNA was synthesized using *Stat6*_gRNA1 temp 5'-CTAATACGACTCACTATAGTAGCTTTGGCGTTGTTGTcTGTTTTAGAGCTAGAAATAGCA-3' and a CUGA7 gRNA Synthesis Kit (Nippon Gene, Toyama, Japan) according to the manufacturer's instructions. The single-stranded oligodeoxynucleotide (ssODN) used in this study was *Stat6*_sub_s-ssODN 5'-CTGTCTCTGCCCTTGGTGGTCATCGTGCATGGTAACCAACAACAACGCCAAAGCTACCATCCTATGGGACAATGCCT-3'. C57BL/6J mice were purchased from SLC Japan (Shizuoka, Japan), and embryos were collected after *in vitro* fertilization. A mixture of 250 ng/ μ L single gRNA, 100 ng/ μ L ssODN, and 100 ng/ μ L Cas9 protein (Nippon Gene) was injected into the pronuclei and cytoplasm of the zygotes. After overnight culture, embryos that reached the 2-cell stage were transferred into the oviduct of pseudopregnant ICR female mice (SLC Japan). The primers used in PCR analysis of the genotypes were *Stat6*genoF1 5'-CCAGTGATGCACTACCAACC-3' and *Stat6*genoR2 5'-GGACAGCCCGTTATCTCACC-3'. The genotypes of the

knock-in mice were confirmed by Sanger sequencing, as shown in Fig E1. All animal protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of the National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Vitamin D3 analog-induced atopic dermatitis model

C57BL/6J WT mice, *Stat6*^{D419N/wt} heterozygous mice, and *Stat6*^{D419N/D419N} homozygous mice were topically treated on unilateral ears with 1 nmol of MC903 (calcipotriol; Tocris Bioscience, Bristol, United Kingdom) in 20 μ L of ethanol or vehicle alone, every other day for a total of 7 times. The ear thickness was measured before topical applications. One day after the last topical application, the mice were euthanized for examination.

Quantitative real-time PCR

Mouse ears were harvested and stored in RNAlater (Thermo Fisher Scientific). The tissues were immersed in QIAzol (QIAGEN) and homogenized using BioMasher (Kanto Kagaku, Tokyo, Japan). Total RNA was isolated using a ReliaPrep RNA Tissue Miniprep System (Promega) according to the manufacturer's instructions. RNA concentrations were measured with Nanodrop 2000c (Thermo Fisher Scientific), and cDNA was synthesized using an iScript cDNA Synthesis kit (Bio-Rad, Hercules, Calif). Quantitative real-time PCR was performed on a CFX96 Touch Deep Well Real-Time PCR System (Bio-Rad) with the TaqMan gene expression systems (Thermo Fisher Scientific) listed below: *Gapdh* (Mm99999915_g1), *Il4* (Mm00445259_m1), *Il5* (Mm00439646_m1), *Il13* (Mm00434204_m1), *Ccl11/Eotaxin 1* (Mm00441238_m1), and *Ccl24/Eotaxin 2* (Mm00444701_m1). Delta threshold cycle (ΔCt) values of each sample were determined using *Gapdh* as a reference gene, and $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ was calculated with the average gene expression of WT mice as a reference.

Preparation of epidermal and dermal cells from mice

The ears were split into dorsal and ventral halves and incubated with 0.25% trypsin/EDTA solution (Sigma-Aldrich) for 45 minutes at 37°C . Then, epidermal sheets were separated from the dermal sheets with a forceps. For isolation of epidermal cells, the epidermal sheets were dissociated in HBSS solution using gentleMACS Dissociator (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany). For isolation of dermal cells, the dermal sheets were minced and incubated in PBS supplemented with 1% BSA, 400 units/mL collagenase type 2 (Worthington, Lakewood, NJ), 1000 units/mL hyaluronidase type 4-S (Sigma-Aldrich), and 50 units/mL DNase 1 (Roche, Basel, Switzerland) for 60 minutes at 37°C , followed by dissociation using a gentleMACS Dissociator. After the dissociated sheets were passed through a nylon filter (70 μ m; Corning, Corning, NY), epidermal and dermal cell suspensions were collected.

Flow cytometric analysis of epidermal and dermal cells

Single-cell suspensions of ears were incubated with antimouse CD16/CD32 mAb (2.4G2; BD Bioscience) in HANKS Buffer containing 2% FCS for FcR blocking. Cell surface molecules were stained with the following antibodies: APC-R700-conjugated anti-sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec)-f and BUV395-conjugated anti-CD45 (BD Bioscience). After staining, the cells were analyzed using Symphony (BD Bioscience). Eosinophils were defined as CD45⁺Siglec-F⁺ cells.

Culture of cervical lymph node cells

Cervical lymph nodes were collected, and cells were isolated using a 70- μ m cell strainer (Corning, Glendale, Ala). The cells were cultured with 20 ng/mL of phorbol 12-myristate 13-acetate (Sigma-Aldrich) and 500 ng/mL of ionomycin (Fujifilm Wako, Osaka, Japan) for 72 hours. The levels of IL-4 and

IL-13 in the culture supernatants were determined by ELISA (Thermo Fisher Scientific). All procedures were performed in accordance with the manufacturers's instructions.

Measurement of immunoglobulin in sera

The total IgE in sera was quantified by ELISA, as described elsewhere.^{E3} Biotinylated antimouse IgE (R35-118) and horseradish peroxidase-conjugated streptavidin were obtained from BD Biosciences and used as detection antibodies/reagents.

Histology

The ears were fixed in 4% paraformaldehyde phosphate buffer solution (Fujifilm Wako), embedded in paraffin, and sliced into 5- μ m-thick sections. The histology was examined by hematoxylin-eosin staining and Masson's trichrome staining. Collagen fibers were quantified by ImageJ software (<http://imagej.nih.gov/ij/>).

Statistical analysis

Data were analyzed using GraphPad Prism v9.1.2 (GraphPad Software, Inc, San Diego, Calif). Two-group data sets were analyzed using the Mann-Whitney *U* test, and 3-group data sets were analyzed using the Kruskal-Wallis test. A *P* value of less than or equal to .05 was considered statistically significant.

REFERENCES

- E1. Luo Y, Alexander M, Gadina M, O'Shea JJ, Meylan F, Schwartz DM. JAK-STAT signaling in human disease: from genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:911-25.
- E2. Naito Y, Hino K, Bono H, Ui-Tei K. CRISPRdirect: software for designing CRISPR/Cas guide RNA with reduced off-target sites. *Bioinformatics* 2015;31:1120-3.
- E3. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, et al. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *J Immunol* 2012;189:3641-52.

Wild-type

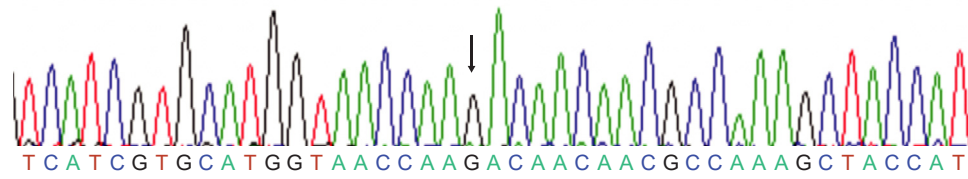
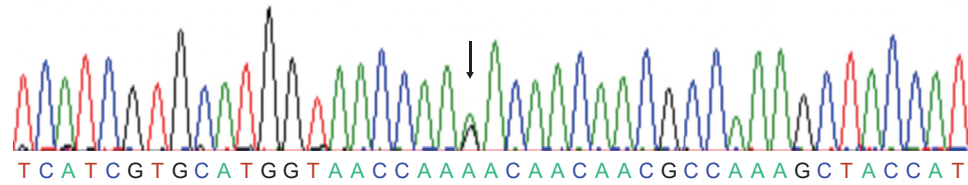
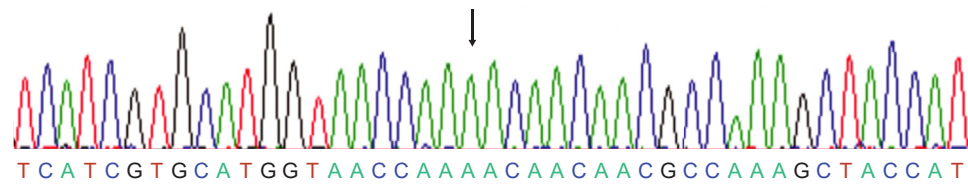
*Stat6*^{D419N/wt}*Stat6*^{D419N/D491N}

FIG E1. Representative electropherograms of WT, *Stat6*^{D419N/wt}, and *Stat6*^{D419N/D419N}. Target nucleotides are indicated with red circles.

TABLE E1. Segregated rare variants in the trio-based whole-exome sequence analysis

Chr	Position (GRCh38)	Gene	RefSeq_ID	Nucleotide	Amino acid	dbSNP155	ClinVar	SIFT	Poly Phen-2	CADD_phred	gnomAD	1000G_all	8.3K JPN	HGVD	In-house	Proband	OMIM
1	201212038	<i>IGF1</i>	NM_001164586.2	c.7145G>A	p.G2382D	rs1172017208	NA	Tolerated	NA	13.3	NA	NA	NA	NA	NA	<i>de novo</i>	NA
12	57102879	<i>STAT6</i>	NM_003153.5	c.1255G>A	p.D419N	rs11172102	NA	Damaging	Probably damaging	31.0	NA	NA	NA	NA	NA	<i>de novo</i>	NA
X	74521057	<i>SLC16A2</i>	NM_006517.5	c.498C>G	p.D166E	NA	NA	Tolerated	Benign	22.9	NA	NA	NA	NA	NA	Inherited from mother	Allan-Herndon-Dudley syndrome [300523]
X	106206201	<i>MUMILI</i>	NM_152423.5	c.769G>A	p.E257K	rs755979209	NA	Tolerated	Possibly damaging	23.0	3.58×10^{-05}	0.0005298	0.0001	NA	NA	Inherited from mother	NA

dbSNP155 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>); ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>); SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>); PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>); CADD (<https://cadd.gs.washington.edu/>); gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>); 1000G_all (<https://www.internationalgenome.org/>); 8.3KJPN (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202102/variants/>); HGVD (<https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>). NA, Not available.

TABLE E2. Deep sequencing data of the STAT6 variant in the patient

Tissue	Total count	Count of Ref: C	Count of Alt: T	Allele frequency of Ref	Allele frequency of Alt
Blood	7481	3808	3649	0.51	0.49
Saliva	7200	3725	3452	0.52	0.48

Alt, Alternative allele; *Ref*, reference allele.

西暦 2022年12月15日

倫理審査結果通知書

研究所 免疫アレルギー・感染研究部
森田 英明 殿

国立成育医療研究センター
倫理審査委員会 委員長

受付番号	2022-140
研究課題名	【中央一括審査】レセプト情報を用いた免疫アレルギー疾患の臨床分析
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 研究等の実施の適否 <input type="checkbox"/> 研究等継続の適否 <input type="checkbox"/> 重篤な有害事象 <input type="checkbox"/> 研究に関する変更 <input type="checkbox"/> 倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実報告 <input type="checkbox"/> 研究の実施の適正性・研究結果の信頼を損なう事実報告 <input type="checkbox"/> その他
審査区分	<input checked="" type="checkbox"/> 一般 <input type="checkbox"/> 迅速 <input type="checkbox"/> その他
審査日	西暦 2022年12月15日
審査結果*	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 継続審査 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 研究停止 <input type="checkbox"/> 研究中止
指摘事項および理由・条件等*	回答書の提出の要否 [<input type="checkbox"/> 要 <input checked="" type="checkbox"/> 否]
備考	国立成育医療研究センター倫理審査委員会にて中央一括審査を行った。中央一括審査の対象は研究実施医療機関(別紙)を含む。審査の概要:研究の内容を確認し、計画の修正なく実施可能と判定した。

* 回答書(様式8)の提出「要」となった場合は、必ず対応すること。