

「免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略」 の推進に関する中間評価報告書（案）

令和 5 年 3 月

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」

研究班

目次

1. はじめに	3
1.1 報告書の作成経緯.....	3
1.2 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の概要	3
2. 目的	4
3. 方法	5
3.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：研究インパクト解析	5
3.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査.....	6
3.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査.....	9
3.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約	9
4. 結果と考察.....	11
4.1 戦略 1：本態解明（先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基礎研究）	11
4.1.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析	11
4.1.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査	11
4.1.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査.....	12
4.1.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約	13
4.2 戦略 2 社会の構築（免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究）	16
4.2.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析 ..	16
4.2.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査	16
4.2.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査.....	17
4.2.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約	18
4.3 戦略 3：疾患特性（ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特定に着目した重点研究）	22
4.3.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析 ..	22
4.3.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査	22
4.3.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査.....	23
4.3.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約	24
5. 新たに取り組むべき課題の提案	28
5.1 新規項目 1：SINGLE CELL ANALYSIS（1細胞解析）	28
5.2 新規項目 2：AI を用いた研究	30
5.3 新規項目 3：急増するアレルギー疾患及びアレルギー類縁疾患に関する研究.....	31
5.4 新規項目 4：スタートアップ	32

1. はじめに

1.1 報告書の作成経緯

我が国では、1972年の小児ぜんそく治療研究事業を皮切りに、免疫アレルギー疾患の診療に関するガイドライン等の普及やリウマチ・アレルギー疾患への対策事業が約50年にわたり行われてきた。そうした中で、平成26年にアレルギー疾患対策基本法（以下、基本法）が成立し、アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針（以下、基本指針）によって研究、診断、治療、ケア、啓発等に関する具体的な取り組みを国としてさらに推進することが示された。この基本法が制定された理由として、現在でも、国民の2人に1人が何らかの免疫アレルギー疾患を有していること、これらの疾患の多くが一生の間の長い期間にわたり、複数の臓器にまたがった症状を呈し、年齢や体質、生活習慣、環境等によって増悪寛解を繰り返すため、日常生活に多大な影響を与えること、また、アナフィラキシーや薬剤アレルギーといった一部の疾患では、致命的にさえなりうること等が挙げられる。

免疫アレルギー疾患を有する患者を含む国民全体が安心して生活できる社会の醸成には、様々なレベル、多様な関係者にまたがる免疫アレルギー疾患に係る問題を、自国内にとどまらない研究を通じて明らかにし、その結果に基づく効果的な対策を講じていくことが不可欠である。将来に向けた我が国の免疫アレルギー疾患研究を戦略的に推進するためには、研究開発の国内外の現状を正確に把握し、様々な角度から課題を抽出するとともに、優先度を明確にしつつも包括的な戦略を立てることが喫緊の事項であるとされていた。

そこで、2017年に厚生労働科学特別研究事業の一つとして研究班（玉利班）が設置され、免疫アレルギー疾患研究を主導する7つの学会の協力の下、今後の10年間を継続的にフォローできる人材として、各学会から原則として55歳程度の教授クラス、45歳程度の若手クラスの2名の研究者の推薦を得て、これら研究協力者を含む研究班から報告書が提出された。同報告書をもとにして、2018年に厚生労働省に設置された免疫アレルギー疾患研究戦略検討会が開催され、患者・家族・市民の視点を加え、医療提供体制の構築に基づく医療の均てん化等、研究開発以外に推進されている取り組みと本研究戦略との位置付けを明確にし、2030年までに目指す詳細な戦略を、2019年3月に厚生労働省が初めて策定したものが「免疫アレルギー疾患研究10か年戦略（以下、研究10か年戦略）」である。

研究10か年戦略は、研究者のみならず、患者や民間企業、行政等に積極的参画及び自発的行動を促す目標であり、さらには各研究で得られた成果を臨床現場に届けるには、一定の期間が必要となる。そこで、各研究項目において、10年という長期間の中で常に目標設定を明確に行い、その進捗状況や、国内外の免疫アレルギー研究の全体像や、患者をはじめとする国民のニーズ等を正確に継続的に把握し、研究10か年戦略の中間評価と見直しが必要である。その中で、本研究班（森田班）が進捗を把握するための多角的なデータ収集・解析を行い、その結果をまとめたものが本報告書である。

1.2 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の概要

研究10か年戦略においては、基本法でも多様な関係者の責務に言及しているように、医師、歯科医師、獣医師、医療関係者（看護師、薬剤師、栄養士、臨床検査技師）、基礎及び臨床研究者、研究支援者、製薬・医療機器企業、食品、ヘルスケア、家電メーカー等と患者・家族・市民等の幅広い人々に対して積極的参画及び自発的行動を促す目標を設定した。10か年戦略は戦略1: Preemptive Treatment（予防的・先制的医療*（以下、先制的医療））、戦略2: Interdisciplinarity（及びInternationality）、戦略3: Life Stageというキーワードを有する3つの戦略を定め、これらのビジョンを達成することを目標としている。

戦略1「先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究」

適切な対象群に対する効率的な先制的医療を実現するには、免疫アレルギー疾患の多様性を理解し、層別化していく基盤が必須である。特に、近年の微生物叢研究が明らかにしているように、表皮や粘膜等イ

ンターフェイスにおける外的因子と宿主因子の関係に着目することは新たな診断・治療等標的を発見する有効な戦略の1つであり、臓器・専門領域・診療科を越えた連携や工学、理学、農学分野等との連携も重要となる。

- 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
- 1-2 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発
- 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相関に着目した基盤研究
- 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

戦略2「免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究」

免疫アレルギー研究を効果的に推進するには、新たな視点や新しい参加者を組み入れて行く横断的な基盤構築が必要となる。本研究戦略では、PPI (Patient and Public Involvement：患者・市民参画)、ニーズの「見える化」、中央倫理審査を含む臨床研究基盤、そして国際連携推進の4つに焦点を当てる。

- 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
- 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
- 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
- 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

戦略3「ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究」

母体から乳児、幼児、思春期、さらに成人、高齢者へと移行するに従って変遷する疾患・病態を呈するのが免疫アレルギー疾患の重要な特性の一つと言える。さらに、重症・難治性・治療抵抗性の疾患や、患者数がそもそも少ない疾患も重点的に研究を進める必要がある。これら疾患特性に応じた医療の最適化や、予防法・治療法の普及により、一部の重症免疫アレルギー疾患における「防ぎ得る死」をゼロにすることは、本研究戦略の重要な目標の一つである。

- 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
- 3-2 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究
- 3-3 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究
- 3-4 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

2. 目的

研究10か年戦略は、産学官民の連携と患者の参画に基づいて、「発症予防・重症化予防によるQOL改善」と「防ぎ得る死の根絶」のために、「疾患活動性や生活満足度の見える化」や「病態の「見える化」に基づく層別化医療及び予防的・先制的医療の実現」を通じて、ライフステージに応じて、安心して生活できる社会を構築する、というビジョンを掲げ、平成31年度から開始された。戦略における各研究で得られた成果を臨床現場に届けるには、一定の期間が必要である。そのため、各研究項目において、10年という長期間の中で常に目標設定を明確に行い、その進捗状況や、国内外の免疫アレルギー研究の全体像や、患者をはじめとする国民のニーズ等を正確に継続的に把握し、10か年戦略の中間評価と見直しを行う、こととしている。そこで、令和5年度にこれまでの戦略の進捗状況をまとめ、戦略見直しのための中間評価を行い、今後、免疫アレルギー疾患研究をさらに推進するために必要な研究領域や分野、課題等を明らかにする。

3. 方法

3.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：研究インパクト解析

税金などを原資とし、国民の未来に繋がる成果も期待される研究助成が効果的に活用されているかを評価する上で、そ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が、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。また、国内においての評価は必ずしも世界における立ち位置と一致しない。そこで、我々は研究 10 か年戦略発出時の我が国の免疫・アレルギー研究の特徴を国際的に評価するため、日本医療研究開発機構（AMED、一部厚生労働科学研究費からの引き継ぎ課題を含む）、米国国立衛生研究所（NIH）、英国医学研究会議（MRC）のアレルギー研究事業に焦点を当て、長期的な影響や多様性の観点を含めた多元的インパクト評価を実施した。

具体的には、AMED から資金提供されたトップダウン研究開発プロジェクトのオープンデータベースである AMEDfind を使用し、免疫アレルギー疾患実用化研究事業（AMED-PPAI）の 53 課題と、その成果として PubMed ID が確認された 1053 の論文を抽出した。対照として、NIH の Hypersensitivity, Autoimmune, and Immune-mediated Diseases Study Section (NIH-HAI) と MRC の Human Immunology Unit (MRC-HIU) を選択し、それぞれ 2015 年から 2019 年に発表された 373 の米国論文と 118 の英国論文を抽出した。研究論文の質を評価する指標として、Field-Weighted Citation Impact (FWCI)、量を評価する指標として論文数を、さらに将来の科研費の獲得額との相関など、将来への投資を可視化する指標として注目されている「研究の厚み」を評価する指標として、Top 10%論文数と h5-index を算出し、助成金額あたりの研究インパクトを解析した（図 1）。FWCI は、MRC-HIU が最も高かった一方で、論文の量と研究の厚みは AMED-PPAI が高い結果となった。国際共著率は AMED-PPAI が最も低かったが、年次推移を見ると徐々に上昇していた。

各研究事業の特徴を可視化するため、各事業の FWCI 上位 50 論文の抄録等を用いて自然言語解析を行い、12 のクラスターに層別化した。研究 10 か年戦略に関連する成果がどれほど生み出されているかを確認するため、アレルギー領域のエキスパートにより各論文が該当する MeSH のキーワード分析を行った。

戦略1、戦略3の進捗を評価する基盤構築 - 研究インパクト解析

方法

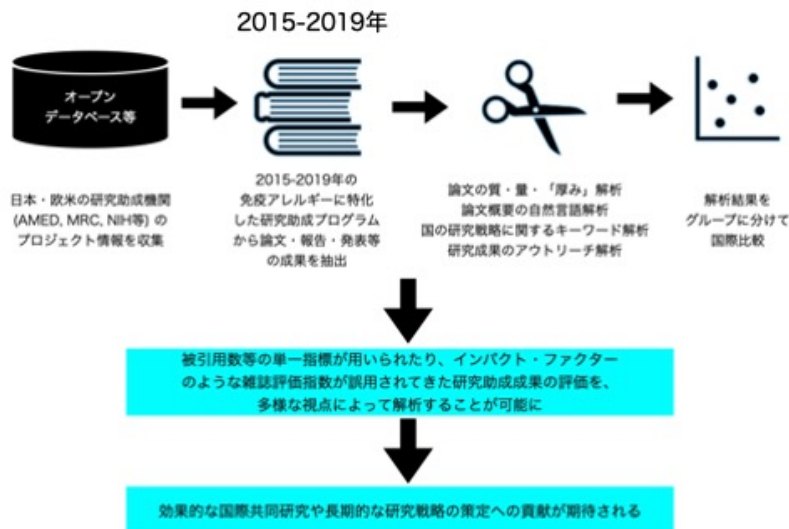


図 1

3.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査

2019 年度から 2022 年度の間 AMED 免疫・アレルギー疾患実用化研究事業、または厚生労働科学研究費免疫・アレルギー疾患政策研究事業に採択された下記に記す課題を対象として、複数人の AMED 担当者、厚生労働省担当者が、各研究課題の該当する戦略を分類した（1 課題につき 1 戦略のみを選択した場合と 1 課題につき複数戦略の選択した場合の 2 通りで解析した）。

【AMED 免疫・アレルギー疾患実用化研究事業課題一覧（2019 年～2022 年度採択課題）】

※各課題が開始された年度を記載

【2019 年度】

- ・経皮感作対策による食物アレルギー発症予防研究
- ・真菌関連アレルギー性気道疾患の発症・増悪予防を目指した体内・体外環境の評価と制御
- ・NUDT15 遺伝子型に基づき個人に最適化された安全かつ有効的なチオプリンによる免疫調節療法の開発
- ・家族性地中海熱関連腸炎の診断法確立と病態解明を目指す研究
- ・アトピー性皮膚炎の個別化予測医療を目指した皮膚微生物叢解析研究
- ・アレルギー性皮膚疾患の病態における発汗異常の解明と治療法の開発
- ・IL-33 活性化の新規制御機構解明による難治性アレルギー性気道炎症の治療法開発
- ・関節リウマチ関連線維芽細胞サブセットを標的とした新規治療戦略の開発
- ・高機能性脂質代謝物を用いたアレルギー性皮膚炎制御法の開発
- ・患者・市民参画によるスマートフォンアプリケーションを用いた花粉症の自覚症状の見える化と重症化因子解明のための基盤研究
- ・食物・薬品アナフィラキシーにおける DOCK ファミリー分子の機能と制御機構の解明
- ・食物抗原誘導性アナフィラキシーにおける好塩基球活性化制御機構の解明

【2020 年度】

- ・重症気管支喘息患者の生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索
- ・乳児期発症のアトピー性皮膚炎の予後を追跡しアレルギーマーチへの診療の影響と危険因子を探索する前向きコホート研究
- ・非 HIV 免疫再構築症候群の疾患概念確立とバイオマーカーの研究開発
- ・関節リウマチ患者のサルコペニア改善と分子標的薬の寛解休薬をめざした運動療法の治療戦略の開発
- ・食物アレルギー患者の耐性獲得過程における、アレルゲン特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルゲン寛容誘導機序の解明
- ・IgE 抗体の avidity 測定によるアレルギー、アナフィラキシー診断精度の飛躍的改善と病態解明
- ・COMMD3/8 複合体を基軸とする自己免疫疾患の病態解明
- ・関節リウマチの病原性間葉系細胞サブセットを標的とした骨破壊治療法の開発
- ・自己免疫性疾患の臓器病変局所におけるシングルセル RNA シークエンスを用いたマルチオミクス解析による病態解明基盤の構築
- ・免疫オミクス情報の横断的統合による関節リウマチのゲノム個別化医療の実現
- ・疾患コホートと一般コホート研究の組み合わせによるアレルギー疾患発症ならびにアレルゲン免疫応答を予測するためのゲノム基盤構築
- ・難治性アレルギー性鼻炎の免疫担当細胞の同定と新規治療法の開発
- ・T 細胞細胞内代謝に注目した全身性エリテマトーデスの病態解明
- ・臨床・オミクス情報の統合解析による、アトピー性皮膚炎とそれに併発する他臓器アレルギー疾患の病態解明

- ・組織リンパ球分画解析に基づくヒト疾患ゲノム・薬剤情報を利活用した自己免疫疾患病態解明
- ・転写因子 IRF5 阻害剤による全身性エリテマトーデスの革新的治療法とそのコンパニオン診断法の開発
- ・新型コロナウイルス感染症で血管炎を誘導する新たな病的免疫細胞集団の同定と病態形成機構の解明
- ・COVID-19 感染症に伴う血管内皮障害の発生メカニズムの解明とその制御

【2021 年度】

- ・重症気管支喘息に対する先制医療を実現するためのマルチオミックスを用いた探索的研究
- ・通年性ダニアレルギー性鼻炎の疫学、診断、治療に関するエビデンス構築
- ・高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立
- ・血清エクソソーム内細菌・真菌成分のアレルギー疾患発症への関与の解明
- ・ミスフォールド蛋白質・HLA クラス II 複合体を標的にした自己免疫疾患の新たな診断法・治療法の開発
- ・重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法の開発

【2022 年度】

- ・アトピー性皮膚炎をモデルとした次世代リバーストランスレーショナル研究基盤構築に向けた研究
- ・免疫調節治療を要する患者の安全な妊娠・出産を実現するためのエビデンス構築
- ・生体内における病原性 Th2 細胞誘導機構解明による難治性アレルギー性疾患の治療法開発
- ・抗体製剤感受性を決定するアレルギーエンドタイプの解明
- ・関節リウマチ滑膜線維芽細胞・マクロファージ炎症性サブセットを標的とした新規治療戦略の開発
- ・鶏卵アレルギー児に対する舌下免疫療法の試み
- ・ナッツ類アレルギーの診断精度向上のための新規アレルゲンコンポーネントの開発
- ・真菌関連アレルギー性気道疾患における真菌生態・宿主応答機序の解明と発症・増悪・重症化予防法の開発
- ・皮膚微生物叢と宿主の双方向理解に基づくアトピー性皮膚炎の新規治療の創出
- ・ゲノム編集技術を併用したリスク多型機能解析による関節リウマチの病態解明
- ・病原性 T 細胞に着眼した自己免疫疾患の病態解明と治療法の開発
- ・過敏性肺炎の全国疫学調査と疾患進行抑制のためのエクスポソーム研究
- ・診断未確定関節リウマチにおける先制医療のための統合ゲノムスコアの開発
- ・特殊環状ペプチドを用いたアトピー性皮膚炎に対する分子標的薬の開発

【厚生労働科学研究費 免疫・アレルギー疾患政策研究事業課題一覧（2019 年～2022 年度採択課題）】

【2019 年度】

- ・食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立
- ・アレルギー拠点病院ネットワークを利用した成人アレルギー難治/診断困難患者の診療・研究システム構築に関する研究
- ・ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究

【2020 年度】

- ・難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究
- ・アレルギー疾患患者（乳幼児～成人）のアンメットニーズとその解決法の可視化に関する研究
- ・アレルギー疾患の多様性、生活実態を把握するための疫学研究
- ・大規模災害時におけるアレルギー疾患患者の問題の把握とその解決に向けた研究

【2021 年度】

- ・小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出
- ・食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究
- ・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
- ・都道府県アレルギー疾患医療拠点病院の機能評価指標に関する研究
- ・移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究

【2022 年度】

- ・アレルギー患者 QOL 向上のための医療従事者の効率的育成に関する研究
- ・金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究
- ・関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究
- ・各都道府県におけるアレルギー疾患医療連携体制構築に関する研究

免疫・アレルギー疾患実用化研究事業及び免疫・アレルギー疾患研究政策研究事業ともに、研究 10 か年戦略が発出された平成 31 年頃より予算額は増加しているものの、最近は新型コロナウイルス感染症の影響もあり、ここ直近 2～3 年間は、横ばいとなっている状況にある（図 2, 図 3）。

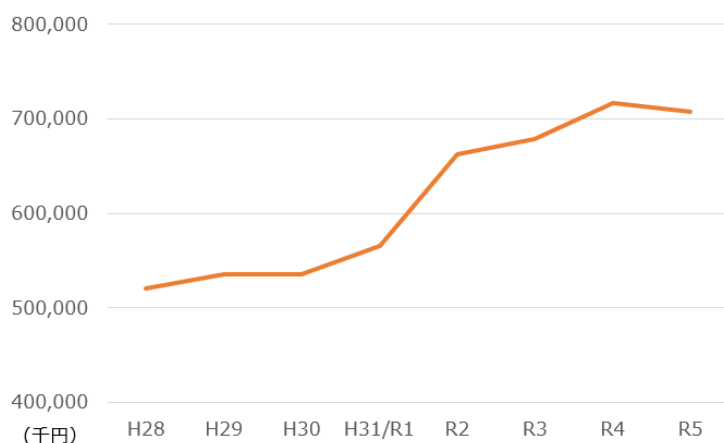


図 2 免疫・アレルギー疾患実用化研究事業予算額の推移

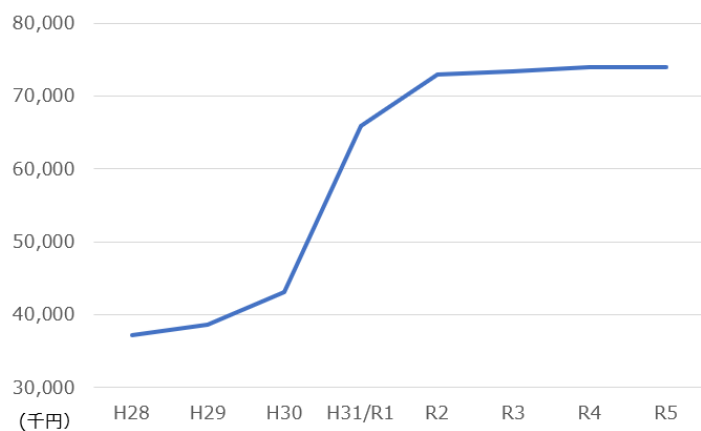


図 3 免疫・アレルギー疾患政策研究事業予算額の推移

3.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査

<調査対象雑誌>

ハイインパクト雑誌：Nature, Cell, Science, Nature Immunology, Nature Genetics, Nature Medicine, Immunity, Science Immunology, New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA

アレルギー専門誌：Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergy, Allergology International

各診療科専門誌：American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, European Respiratory Journal, British Journal of Dermatology, Journal of Investigative Dermatology, Pediatric Allergy and Immunology, Rhinology

調査対象雑誌に 2018 年 1 月 1 日から 2023 年 8 月 8 日までの間に発行された論文のうち、著者の所属に日本が含まれる論文を Pubmed Advanced Search Builder を使用して抽出した。抽出された論文を、複数人の研究分担者で免疫・アレルギー領域に該当する研究の可否、研究 10 か年戦略における戦略 1-3 への該当の可否を検討し集計した。また、各戦略における特筆すべき研究成果を、研究 10 か年戦略への合致性、世界的なインパクト、論文引用数等の観点から複数人で選定し、協議を重ねて集約した。

3.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約

2023 年 3 月に有識者に対して、【現状の我が国における研究状況】【研究 10 か年戦略の進捗状況】【進捗を踏まえた改善策】の観点から意見集約を行った。意見集約に当たっては、以下の質問事項を配布して、戦略毎に下記事項につき回答を得た。

<質問事項>

進捗把握・取り組み等：

- 各学会、各領域等における状況・課題、戦略策定（2019 年）から現在までの取り組みについて
- 同領域の達成度、顕著な研究成果、成果の応用・発展、波及効果、顕著な成果が得られていない研究領域やテーマについて

短中期的に望まれること：

- 戦略中間見直しから 5 年以内の短・中期的に達成が望まれることについて
- 活用・連携すべき既存の基盤や事業について
- 新たに追加すべき、強化を継続すべき、あるいは優先順位を下げるべき研究領域等について

長期的に望まれること、野心的な取り組み：

- 戦略中間見直しから 5 年以上かけて 10 年後を見据えて達成が望まれる野心的な取り組みについて
- 日本が世界に先駆けて本研究領域をリードするための提案について

その他：

- 免疫・アレルギー領域を発展させるための研究開発について
- 社会実装を進める上での意見について

得られた結果を元にして、研究分担者で複数回の協議を行い、新たに取り組むべき項目の提案を作成した。

日本医療研究開発機構 免疫・アレルギー疾患実用化研究事業

有識者名	所属先・職名	令和 3 年度・4 年度 PS/PO
飯塚一	廣仁会札幌乾癬研究所 所長	PS
足立雄一	富山大学 学術研究部 医学系小児科学講座 教	PO

	授	
小池隆夫	清仁会 北海道内科リウマチ科病院 最高顧問	PO
竹中洋	京都府立医科大学 学長	PO
多田弥生	帝京大学医学部皮膚科学講座 主任教授	PO
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	PO

(敬称略)

厚生労働科学研究費 免疫・アレルギー疾患政策研究事業

研究者名	所属先・職名	評価委員会委員
西間 三馨	国立病院機構福岡病院 名誉院長	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業事前評価委員会委員長
竹中 洋	京都府立医科大学学長	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業事前評価委員会委員
山本 一彦	国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター センター 長	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業事前評価委員会委員
小川 靖	名古屋大学医学部附属病院 講師	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業事前評価委員会委員
市村 恵一	東京みみ・はな・のどサージクリニック 名誉院長	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業中間・事後評価委員会委員長
興梠 博次	社会保険大牟田天領病院・病院長	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業中間・事後評価委員会委員
桑名 正隆	日本医科大学大学院医学研究科 大 大学院教授	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業中間・事後評価委員会委員
竹内 勤	慶應義塾大学 名誉教授	令和3・4年度免疫・アレルギー疾患政策研究事業中間・事後評価委員会委員

(敬称略)

4. 結果と考察

4.1 戦略1：本態解明（先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基礎研究）

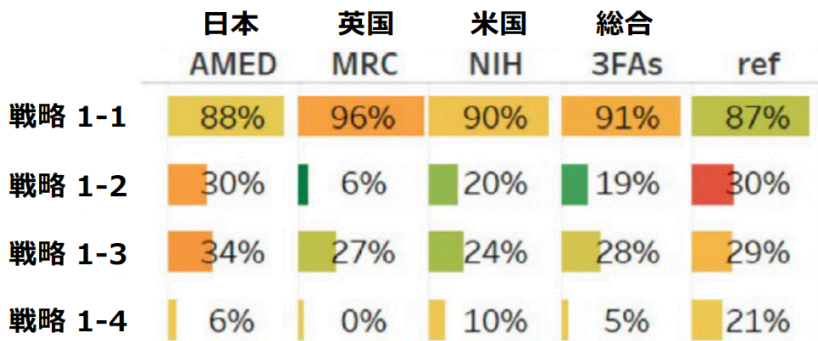
目標：革新的な医療技術に基づく層別化医療及び予防的・先制的医療の実現に向けて、基盤となる基礎研究・疫学研究・臨床研究を推進することで、免疫アレルギー疾患の根源的な本態解明を目指す

4.1.1 研究10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析

2015年から2019年の免疫アレルギーに特化したプログラムを対象とした研究インパクト解析では、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、さらに幼少児に関連した研究成果が多く生み出されていた。10か年戦略の戦略毎の解析では、戦略1においては、AMED（日本）が助成した研究は、NIH（米国）、MRC（英国）が助成した研究と比較して、戦略

1-2（予防的・先制的医療）と、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）に該当する成果の割合が高いことが明らかとなった。また、戦略 3 においては、AMED（日本）が助成した研究は、NIH（米国）、MRC（英国）が助成した研究と比較して、戦略 3-1（母子関連・移行期）と、戦略 3-2（高齢者・成人）に該当する成果の割合が高いことが明らかとなった（図 4）。

さらに、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）の割合が低い一方で、欧米の研究成果は幅広い層に届いており、日本の重要な研究成果を国内外に効果的に伝えるための対策も重要と考えられた。



Adachi T et al. Allergy. 2022;77:1602.一部改変

研究インパクト解析：戦略 1

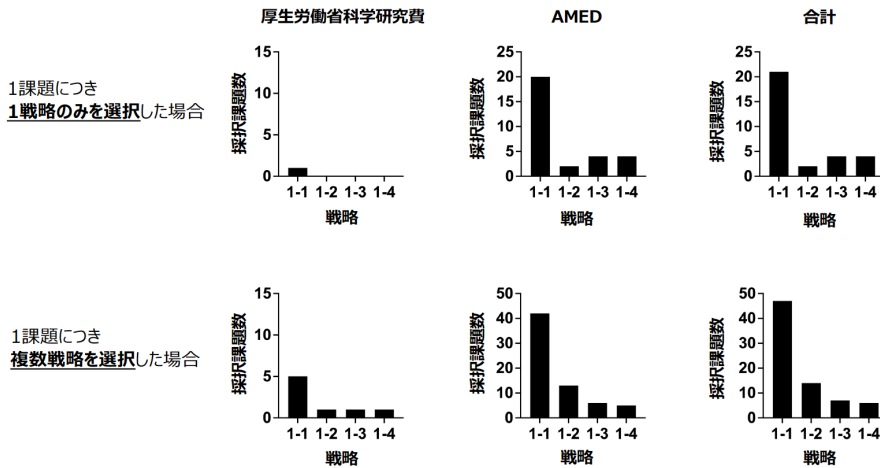
図 4

4.1.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査

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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 1 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 0 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 0 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 5 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 1 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 1 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 1 課題であった。

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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 20 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 2 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 4 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 4 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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 42 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 13 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 6 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 5 課題であった。

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業、及び厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業に採択された合計採択数は、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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 21 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 2 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 4 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 4 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 1-1（多様性・層別化）に該当する課題は 47 課題、戦略 1-2（予防的・先制的医療）は 14 課題、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は 7 課題、戦略 1-4（臓器関連・異分野融合）は 6 課題であった（図 5）。

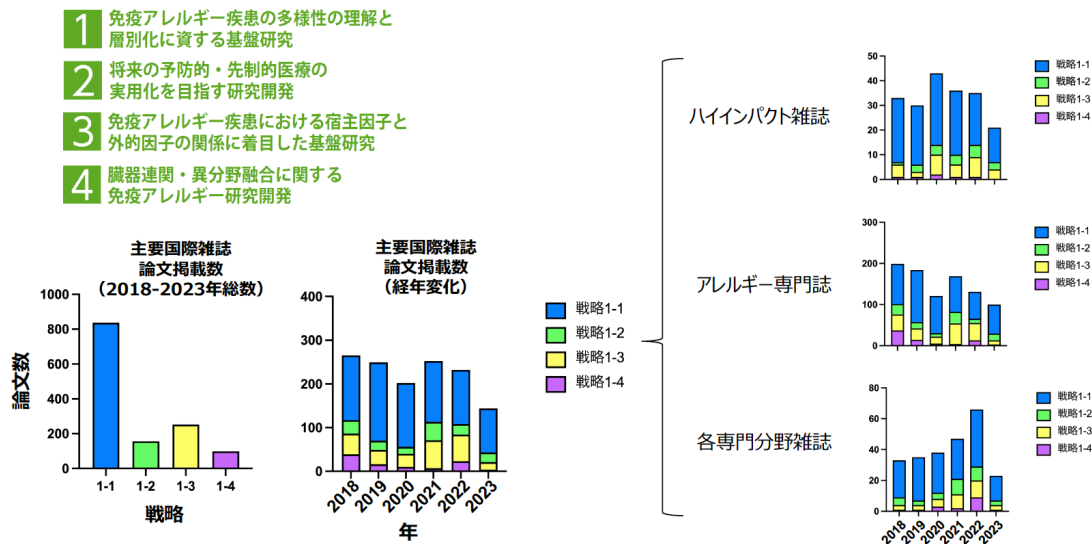


公的研究費採択状況調査：戦略1

図 5

4.1.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査

2018年1月1日から2023年8月8日までの間に発行された主要国際雑誌に掲載された日本からの論文数の合計は2036報で、そのうち戦略1に該当する論文は1344報であった。戦略の項目別では、戦略1-1（多様性・層別化）に該当する論文は837報、戦略1-2（予防的・先制的医療）は156報、戦略1-3（宿主因子・外的因子）は252報、戦略1-4（臓器連関・異分野融合）は99報であった。年毎では、2018年は265報（戦略1-1:148報、戦略1-2:31報、戦略1-3:47報、戦略1-4:39報）、2019年は249報（戦略1-1:179報、戦略1-2:21報、戦略1-3:33報、戦略1-4:16報）、2020年は202報（戦略1-1:146報、戦略1-2:16報、戦略1-3:30報、戦略1-4:10報）、2021年は252報（戦略1-1:139報、戦略1-2:42報、戦略1-3:64報、戦略1-4:7報）、2022年は232報（戦略1-1:124報、戦略1-2:24報、戦略1-3:61報、戦略1-4:23報）、2023年（約7ヶ月間の集計）は144報（戦略1-1:101報、戦略1-2:22報、戦略1-3:17報、戦略1-4:4報）であった（図6）。



主要国際雑誌に掲載された論文数の調査：戦略1

図 6

4.1.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約

【これまでの成果と問題点】

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。国際バイオバンク連携によるヒト疾患リスク遺伝子アトラスの構築[1]や、国際共同研究による大規模ゲノムワイド関連メタ解析による関節リウマチの遺伝背景の解明は、ゲノム情報を活用した発症予測の社会実装に貢献するものである[2]。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、COVID-19 では、重症化に関わる自然免疫細胞サブタイプの存在が明らかとなった[3]。また、28 種類の免疫細胞のトランスクリプトーム解析とゲノム情報を統合した遺伝子多型の機能カタログも作成され一般公開された (ImmuNexUT) [4]。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。

臨床分野では、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。

[1] Sakaue S, et al. Nat Genet. 2021;53(10):1415-1424.

[2] Ishigaki K, et al. Nat Genet. 2022;54:1640-1651.

[3] Edahiro R, et al. Nat Genet. 2023;55:753-767.

[4] Ota M, et al. Cell. 2021;184:3006-3021.

[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、患者の層別化をはじめ、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。川崎病においては、重症化予防として、大量免疫グロブリンによる標準治療をシクロスポリンにより強化した新たな治療法が開発された[5]。新規医薬品開発の観点では、日本発の first in class の薬剤として、JAK 阻害剤外用薬であるコレクチム®軟膏[6,7] (保険収載 2020 年 4 月) 及び IL-31 受容体 A を阻害する抗体製剤であるミチーガ®皮下注[8] (保険収載 2022 年 5 月) が市場に導入された。また、国産の PDE4 阻害剤外用薬としてモイゼルト®軟膏[9] (保険収載 2021 年 9 月) が発売された。コレクチム®軟膏については研究 10 か年戦略発出以前から厚労省の免疫アレルギー疾患事業でシーズ開発段階での支援が行われた。

[5] Hamada H, et al. Lancet. 2019;393:1128-1137.

[6] Nakagawa H, et al. J Am Acad Dermatol. 2020;82:823-831.

[7] Nakagawa H, et al. J Am Acad Dermatol. 2021;85:854-862,

[8] Kabashima K, et al. N Engl J Med. 2020;83:141-150.

[9] Saeki H, et al. J Am Acad Dermatol. 2022;86:607-614.

[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を目指し、さらなる工夫が必要である。

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

[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、自然リンパ球による皮脂腺の恒常性の制御が皮膚の常在菌の平衡を制御することが明らかになるなど[10]、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。また、加水分解コムギによる経皮感作を介する小麦アレルギーの発症に関わる遺伝子領域も明らかにされた。スギ花粉症に対する「舌下免疫療法」の効果を予測する遺伝子型も明らかにされた[11]。

[10] Kobayashi T, et al. Cell. 2019;176:982-997.

[11] Noguchi E, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1354-1363.

[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。重症皮膚疾患として知られるステーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症に対して、発症の早期段階で診断を可能にする AI による早期画像診断法が開発された [12]。

[12] Fujimoto A, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:277-283.

[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。

【短中期的な提言】

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

戦略 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や、もしくはスタートアップや企業連携を通じて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

戦略 1-4 について、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。

【長期的な提言】

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（RWD）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られた場合、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。COVID-19 の pandemic により社会基盤が大きなダメージを受けるとともに、飛沫感染する一般感染症の一時的激減と、その後の大流行が認められた。アレルギー疾患では直接的な影響は少なかったが、衛生仮説に基づいて、今後のアレルギー疾患の発症率の変化等、注意深い監視が必要である。

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 1,2,3 全体を通じた意見

・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。

【戦略 1 の総括】

戦略 1 における研究課題採択数と論文掲載数の分析では、戦略 1-1（多様性・層別化）が突出しているが、これは基礎研究の広い領域を包含する領域であるため、我が国の免疫アレルギー疾患研究活動の規模にほぼ比例するものと思われる。戦略 1-2（予防的・先制的医療）と戦略 1-3（宿主因子・外的因子）は、4.1.1 のインパクト解析が示す通り、元から我が国の強みとする領域であり、引き続き成果が生まれていると考えられる。また、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、今後、本戦略における疾患病態解明に活用されると期待される。

一方で、研究課題の採択数は戦略 1-2（予防的・先制的医療）が比較的多いが、論文掲載数は多くない。開発に向けた研究が主に知財取得や開発の為に薬事対応などで論文化されづらい研究内容である可能性や、開発フェーズの研究の困難さが影響する可能性が考えられる。

戦略 1-4（臓器連関・異分野融合）の課題採択数は戦略 1-3（宿主因子・外的因子）とほぼ変わらないが、研究成果の点では、戦略 1-3（宿主因子・外的因子）には及ばない。厚労省及び AMED 以外の研究費の成果によって論文掲載数への効果がマスクされている可能性があるが、一方で、異分野融合型研究は大きなイノベーションを生む可能性が高い反面、成功しないリスクも多いことは指摘されているが、より有用な臓器連関・異分野融合のあり方について検討する余地がある可能性が示唆される。

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病態解明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、深層学習の技術はすでに 1 細胞データの解釈に活用されているが、これらの最新技術を活用した病態解明研究は幅広く推進すべきである。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。

4.2 戦略 2 社会の構築（免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究）

目標：国民一人一人の貢献を重要視し、国内外の産学官民のあらゆる力を結集して国際的な研究開発を進められる仕組み作りを行い、かつ患者を含む国民が参画する研究成果の社会への効果的な還元を目指す。

4.2.1 研究 10 か年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析

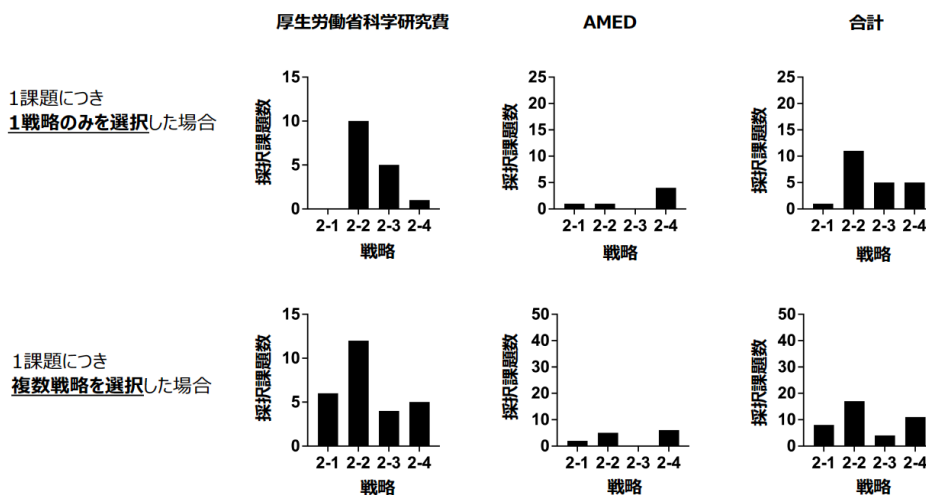
インパクト解析では、戦略 2 に該当する評価項目が存在しないため、評価対象としていない。

4.2.2 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査

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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 0 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 10 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 5 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 1 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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 6 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 12 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 5 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 5 課題であった。

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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 1 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 1 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 0 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 4 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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 2 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 5 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 0 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 6 課題であった。

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業、及び厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業に採択された合計採択数は、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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 1 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 11 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 5 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 5 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 2-1（患者・市民参画）に該当する課題は 8 課題、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）17 課題、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 5 課題、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 11 課題であった（図 7）。



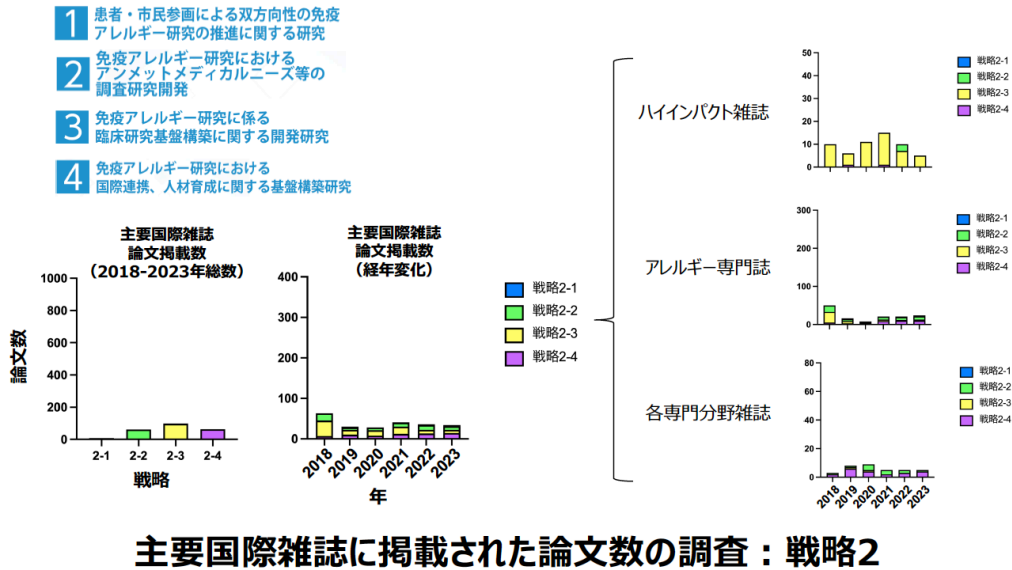
公的研究費採択状況調査：戦略2

図 7

4.2.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査

2018 年 1 月 1 日から 2023 年 8 月 8 日までの間に発行された主要国際雑誌に掲載された日本からの論文数の合計は 2036 報で、そのうち戦略 2 に該当する論文は 232 報であった。戦略の項目別では、戦略 2-1（患者・市民参画）に該当する論文は 8 報、戦略 2-2（アンメットメディカルニーズ）は 62 報、戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は 98 報、戦略 2-4（国際連携・人材育成）は 64 報であった。年毎では、2018 年は 63 報（戦略 2-1:0 報、戦略 2-2:18 報、戦略 2-3:38 報、戦略 2-4:7 報）、2019 年は 30 報（戦略 2-1:2 報、戦略 2-2:6 報、戦略 2-3:12 報、戦略 2-4:10 報）、2020 年は 28 報（戦略 2-1:0 報、戦略 2-2:7 報、戦略 2-3:13 報、戦略 2-4:8 報）、2021 年は 41 報（戦略 2-1:1 報、戦略 2-2:10 報、戦略 2-3:18 報、戦略 2-4:12 報）、2022 年は 36 報（戦略 2-1:2 報、戦略 2-2:12 報、戦略 2-3:9 報、戦略 2-4:13 報）、2023 年（約 7 ヶ月間の集計）は 34 報（戦略 2-1:3 報、戦略 2-2:9 報、戦略 2-3:8 報、戦略 2-4:14 報）であった（図

8)。



主要国際雑誌に掲載された論文数の調査：戦略2

図 8

4.2.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約

【これまでの成果と問題点】

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、この数年で増加している。患者本人及び保護者が疾患をより理解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た。

[問題点]

免疫アレルギー疾患は有症者が多いため、PPI を実践するには適した研究領域である。また、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。当初は医療者側に対して患者側の意見を伝えるための活動であったが、今後は PPI を進めるためにはそれぞれの患者会のさらなる連携が望まれる。また、患者・市民の PPI への関わり方について、医療者/研究者、患者・市民の両方で認識が不十分である。患者・市民の PPI へのビジョンを学会等を通じて積極的に発信するとともに、医療従事者、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。また、PPI に基づく医療研究開発は具体的なモデルとして適当なものがいまだ確立していない。

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

[これまでの成果]

免疫アレルギー疾患に対する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 RWD を活用した研究は徐々に成果をあげ始めている。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]

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、免疫アレルギー疾患のニーズは、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新規開発・適応が急速に拡大しており、保険適用化された時点で臨床現場でほとんど使用経験がない状況である。それぞれの免疫アレルギー疾患に対して共通に長期間使用される製剤も多く、慎重な取扱いが必要であり、客観的指標を取り入れた学会等のフェアな組織による管理が必要である。

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、政策研究班によるアンケート調査など試験的な取り組みがなされている。また、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開始している。

[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が十分でない。重症免疫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を創出するため、国全体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多いが、一方で、免疫アレルギー疾患を有する患者の多くは開業医の診療を受けている。そのため、開業医も多施設共同研究に参画できる体制が必要である。さらに、基礎研究者と臨床家との間の連携が基盤構築には必須であり、リバーストランスレー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]

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 (ENGAGE-TF) では 2022 年度にアレルギー疾患に関する出前授業を開催し、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を開催した。また、免疫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、複数の学会において留学推進イベント「留学のすゝめ」を開催した。

[問題点]

日本人の海外留学者数の減少は近年指摘されており、本領域についても懸念される。国際連携・人材育成についても 2019 年から始まった新型コロナウイルス感染症による渡航制限や活動自粛等により十分な推進には至っていない。「免疫アレルギー疾患研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究」について AMED における課題がなく、推進していく必要がある。本分野は短期的な進捗評価が非常に難しいため、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。また、「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、今後も継続が必須であると考えている。

【短中期な提言】

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

- ・各患者会の連携を発展させるため、厚生労働省や日本アレルギー学会などが仲介する統一した組合のようなものを構成してはどうか
- ・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ないため、今後事例を増やし、衆知を蓄えるべきである。

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

・ NDB やパーソナルヘルスレコード (PHR) などの活用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。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であり、育児に関連する課題探索も検討する必要がある。そのため、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、医療従事者への普及・啓発を継続する必要がある。

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、重症免疫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、免疫アレルギー疾患に特化した UMIN や jRCT より実用的な実施予定・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、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）が望まれる。

- ・ 各医療機関が連携し、臨床検体を蓄積し共同で利用するシステムを構築することが望まれる。
- ・ 若手を対象とした臨床研究についての教育の場を設け、免疫アレルギー疾患領域での医師主導研究事例の好事例や、計画立案から実際の実施までの流れについての指導を行うことが望まれる。
- ・ 各都道府県における免疫アレルギー疾患への取り組みに格差があるため、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

- ・ AMED において若手公募、厚労科研で留学のすゝめ等の取り組みは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必要である。
- ・ 国際共同研究の推進。

【長期的な提言】

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

- ・ PPI に基づく医療研究開発が望まれる。

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について、基礎研究まで繋げられるリバーストランスラショナル研究体制を、AMED や厚労科研の課題に留まらず、国主導で構築することが望まれる。
- ・ アンメットニーズの収集等に資するもので、かつ経年変化を追える RWD の解析については長期的なサポートが必要である。
- ・ 患者の疾病負担や QOL、社会心理学的側面に関する我が国からの研究が望まれる。免疫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いため、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免疫アレルギー疾患の全容を可視化することが必要である。

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

- ・ オールジャパン体制での臨床研究体制の構築は、短期的な目標は困難であるため、長期的な視点での取り組みが必須である。
- ・ アレルギー疾患医療拠点病院ネットワーク等を活用したデータベース構築、バイオバンク等の臨床研

究基盤ができれば、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ため、ネットワーク構築の推進強化が必要である。

- ・免疫アレルギー疾患に対する生物学的製剤の新規開発・適応拡大により、診療面においては関連した科との情報共有が進んでいる。単一疾患・単一臓器をターゲットとしない免疫アレルギー疾患領域の研究推進・治療法を確立するため、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

- ・免疫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。特に我が国は国際的な情報発信力が低いとされており、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。

- ・ENGAGE-TF 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いることから、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。

- ・免疫アレルギー疾患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である。

- ・免疫アレルギー疾患の高い有病率を考えた際、診療科は日本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）など多岐にわたり、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である。そのため、各学会等において日本アレルギー学会等との合同シンポジウムを企画したり、これらの方も参画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必要である。

【戦略 2 の総括】

[これまでの成果]

戦略 2 は学術研究政策として扱うことが難しい領域と考えられるが、その中でも戦略 2-1（患者・市民参画）について AMED 事業として独自の取り組みが行われている。AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業では、公募時の研究開発提案書に、研究に対する患者・市民参画の取組に関する記載事項が設けられるなど、推進が図られている。

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 RWD 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。

[問題点と提言]

- ・戦略 2-3（臨床研究基盤構築）は研究課題の採択が少ない。全国的な研究ネットワークの構築の推進には、研究ネットワークを用いた個別の研究の推進と共に、長期的な視野に立った戦略的な全国規模の研究基盤構築の施策が必要である。

- ・戦略 2（社会の構築）に関しては、国内外の学術集会の中止等、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る、国際連携を含め今後の進展が必要である。

- ・総務省が取り組むデジタル化について注視し、免疫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、免疫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すべきである。

- ・免疫アレルギー疾患の研究予算において、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

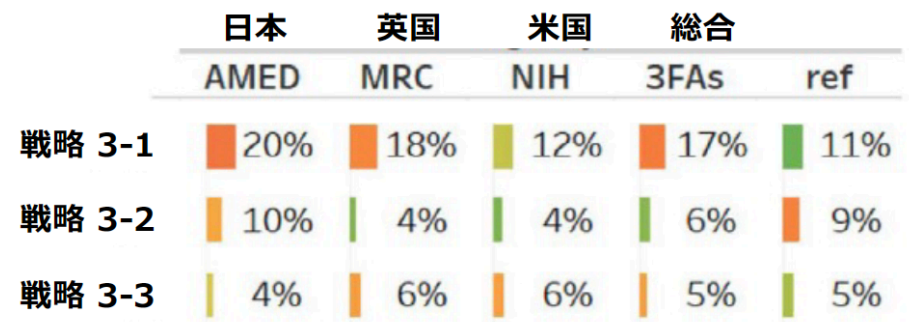
国内でも連携した研究が実施するのが困難な状況にある。企業連携、財団等を利用した研究体制を構築し、臨床研究のシーズはあるものの、資金が足りないために実行できていない現状を解決するべきである。

4-3 戦略3：疾患特性（ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特定に着目した重点研究）

目標：ライフステージなどの疾患特性に応じた医療の最適化や、一部の重症免疫アレルギー疾患における「防ぎ得る死」をゼロにするために、各疾患の特性に基づく予防法や治療法を、広く社会に普及させることを目指す。

4.3.1 研究10 年戦略発出時の本邦の免疫・アレルギー研究の特徴評価：インパクト解析

2015年から2019年の免疫アレルギーに特化したプログラムを対象とした研究インパクト解析では、AMED（日本）が助成した研究は、NIH（米国）、MRC（英国）が助成した研究と比較して、戦略3-1（母子関連・移行期）と、戦略3-2（高齢者・成人）に該当する成果の割合が高いことが明らかとなった（図9）。



研究インパクト解析：戦略3

図9

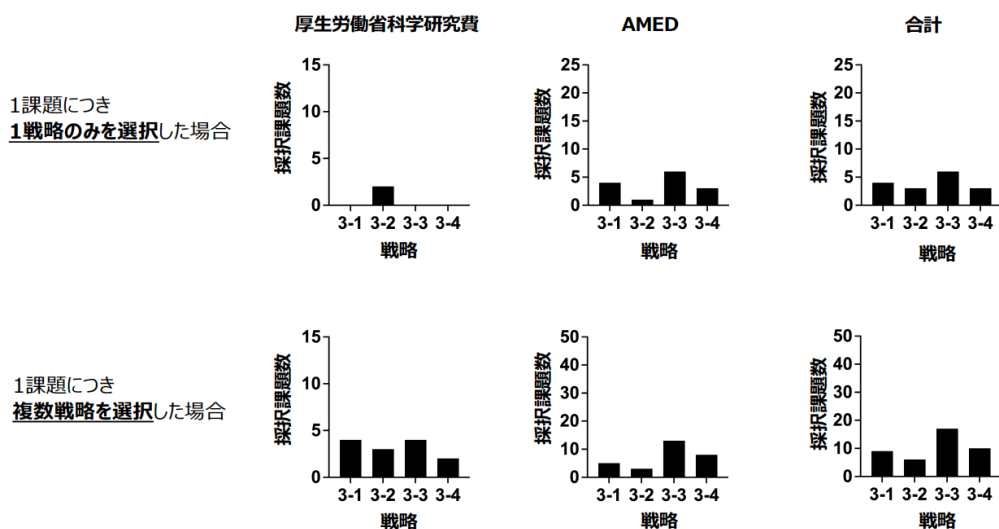
4.3.2 研究10 年戦略発出後の進捗評価①：公的研究費採択状況調査

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3-1（母子関連・移行期）に該当する課題は 0 課題、戦略3-2（高齢者・成人）は 2 課題、戦略3-3（重症・難治性）は 0 課題、戦略3-4（希少疾患）は 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3-1（母子関連・移行期）に該当する課題は 4 課題、戦略3-2（高齢者・成人）は 3 課題、戦略3-3（重症・難治性）は 4 課題、戦略3-4（希少疾患）は 2 課題であった。

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3-1（母子関連・移行期）に該当する課題は 4 課題、戦略3-2（高齢者・成人）は 1 課題、戦略3-3（重症・難治性）は 6 課題、戦略3-4（希少疾患）は 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3-1（母子関連・移行期）に該当する課題は 5 課題、戦略3-2（高齢者・成人）は 3 課題、戦略3-3（重症・難治性）は 13 課題、戦略3-4（希少疾患）は 8 課題であった。

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業、及び厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患政策研究事業に採択された合計採択数は、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3-1（母子

関連・移行期) に該当する課題は 4 課題, 戦略 3-2 (高齢者・成人) は 3 課題, 戦略 3-3 (重症・難治性) は 6 課題, 戦略 3-4 (希少疾患) は 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 3-1 (母子関連・移行期) に該当する課題は 9 課題, 戦略 3-2 (高齢者・成人) は 6 課題, 戦略 3-3 (重症・難治性) は 17 課題, 戦略 3-4 (希少疾患) は 10 課題であった (図 10)。



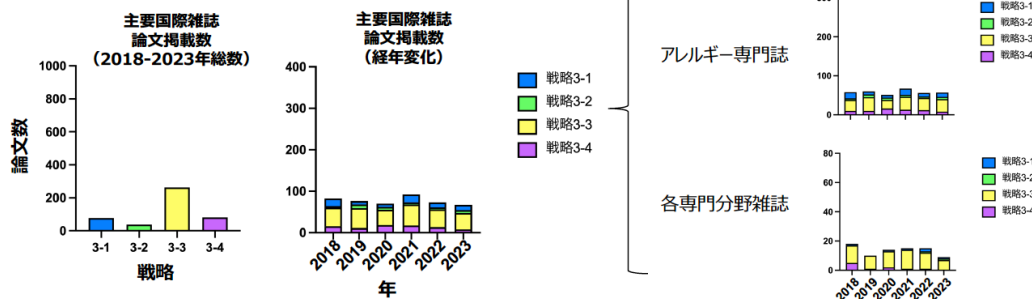
公的研究費採択状況調査：戦略3

図 10

4.3.3 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価②：主要国際雑誌に掲載された論文数の調査

2018年1月1日から2023年8月8日までの間に発行された主要国際雑誌に掲載された日本からの論文数の合計は2036報で、そのうち戦略3に該当する論文は460報であった。戦略の項目別では、戦略3-1 (母子関連・移行期) に該当する論文は78報、戦略3-2 (高齢者・成人) は37報、戦略3-3 (重症・難治性) は263報、戦略3-4 (希少疾患) は82報であった。年毎では、2018年は82報 (戦略3-1:18報、戦略3-2:4報、戦略3-3:45報、戦略3-4:15報)、2019年は76報 (戦略3-1:8報、戦略3-2:9報、戦略3-3:48報、戦略3-4:11報)、2020年は70報 (戦略3-1:8報、戦略3-2:7報、戦略3-3:37報、戦略3-4:18報)、2021年は92報 (戦略3-1:19報、戦略3-2:5報、戦略3-3:51報、戦略3-4:17報)、2022年は73報 (戦略3-1:12報、戦略3-2:5報、戦略3-3:43報、戦略3-4:13報)、2023年 (約7ヶ月間の集計) は67報 (戦略3-1:13報、戦略3-2:7報、戦略3-3:39報、戦略3-4:8報) であった (図 11)。

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



主要国際雑誌に掲載された論文数の調査：戦略3

図 11

4.3.4 研究 10 か年戦略発出後の進捗評価③：研究 10 か年戦略中間評価に向けた有識者意見集約

【これまでの成果と問題点】

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関連の研究成果が出始めている。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や、増加している果物アレルギー、主に花粉-食物アレルギー症候群（PFAS）のアレルゲン解析も進んでいる。特に発症予防関連の研究成果は以下のように多い。マウスモデルでは妊娠中に抗 IgE 抗体を投与すると IgE 特異的な免疫抑制を引き起こす[1]。出生直後の人工乳の導入は食物アレルギー発症のリスクを高める[2]。出生後の人工乳の導入・中止の時期がミルクアレルギー発症に影響する[3]。乳児期早期の積極的な湿疹治療は鶏卵（非加熱）アレルギーの発症を一部抑制する[4]。

[1] Morita et al. J Allergy Clin Immunol 2019;143(3):1261-1264.

[2] Urashima et al. JAMA Pediatr. 2019;173(12):1137-1145.

[3] Sakihara et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1):172-179.

[4] Yamamoto-Hanada et al. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(1):126-135.

[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（ABPM）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。ABPM の診断基準は 1977 年に Rosenberg らが提唱した診断基準[4]が使用されていたが特異度は十分であるものの、感度が 50%以下と低く、特に気管支喘息の非合併例やアス

ペルギルス以外の真菌(スエヒロタケ等)を原因とする ABPM の診断が困難であるなどの問題があった。本邦の浅野らを中心とした研究班ではこれらの問題を克服すべく、病的に ABPM と確定診断された例を中心に新診断基準の検証と確立をおこなった[5]。新診断基準では問診、血液検査、喀痰培養、胸部 CT で収集可能な 10 項目の基準のうち、6 項目以上を満たせば感度 95%、特異度 90%での ABPM の診断が可能となり、現在国際的に広く使用される診断基準となっている。

[4] Rosenberg M, et al. Ann Intern Med 1977;86:405

[5] Asano K, et al. J Allergy Clin Immunol 2021;147:1261

[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ている。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と臓器横断的な活用が急速に進んでおり、小児に対する適応拡大の動きもみられる。具体的には、臨床データ、プロテオミクス解析結果等の統合クラスタリングにより、喘息発症のリスクが異なる細気管支炎のエンドタイプが同定された[6]。また、重症喘息に対してオマリズマブ(抗 IgE 抗体)、メポリズマブ(抗 IL-5 抗体)、ベンラリズマブ(抗 IL-5 受容体抗体)、デュピルマブ(抗 IL-4/13 受容体抗体)、テゼベルマブ(抗 TSLP 抗体)が使用できるようになり、本邦からもこれらの抗体製剤を投与した患者における RWD を用いた治療反応群の特徴の解析や臨床的寛解(Clinical remission)に関する多くの研究成果が発信されている[7-11]。また、上記の薬剤のうちオマリズマブは特発性慢性蕁麻疹と重症アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)に、デュピルマブはアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性慢性蕁麻疹、鼻茸を伴う副鼻腔炎に、メポリズマブは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に、それぞれ保険適用を有しており(下図)、これらの合併症の有無も考慮した上での薬剤選択が行われるようになっている。さらに、一部の薬剤については学童期前からの使用が可能となり、より早期からの治療介入が行われるようになっている(図 12)。

[6] Ooka et al. Allergy. 2022;77(11):3350-3361.

[7] Ohishi K, et al. J Clin Med 2023;12(8):2900.

[8] Fukunaga K, et al. Allergol Int 2023;72(4):537.

[9] Sandhu Y, et al. Biomolecules 2023;13(3):538.

[10] Harada N, et al. J Asthma Allergy 2023;16:83.

[11] Nagase H, et al. Allergol Int 2023;72(1):11.

一般名（薬剤名）	保険適用		
	疾患	年齢	自己注射
抗IgE抗体 オマリズマブ （ゾレア）	気管支喘息	6歳以上	可
	特発性慢性蕁麻疹	12歳以上	不可
	重症スギ花粉症		
抗IL-5抗体 メボリズマブ （ヌーカラ）	気管支喘息	6歳以上	可
抗IL-5受容体抗体 ベンラリズマブ （ファセンラ）	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	15歳以上	不可
	気管支喘息	6ヶ月以上	
抗IL-4/13受容体抗体 デュピルマブ （デュピクセント）	気管支喘息	12歳以上	可
	特発性慢性蕁麻疹		
	結節性痒疹	15歳以上	可
	鼻茸を伴う副鼻腔炎		
抗IL-31受容体抗体 ネモリズマブ （ミチーガ）	アトピー性皮膚炎	13歳以上	可
抗TSLP抗体 テゼヘルマブ （テゼスパイア）	気管支喘息	12歳以上	可

図 12

【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、単一遺伝子異常が起因となりアレルギー疾患を発症する疾患が存在することが明らかとなりつつある。具体的には、IL-4, IL-13 のシグナル伝達を担う転写因子 STAT6 の遺伝子変異により、難治性アレルギー疾患を複数発症することが明らかにされた[12]。

[12] Takeuchi I, et al. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(5):1402-1409.

【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。

【短中期的な提言】

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、PFAS、木の実類アレルギー、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食事療法や経口免疫療法など、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

PFAS を含めた成人の食物アレルギーは罹患者も多く、短中期的に特に注力すべき課題である。本邦の

人口動態を考えると高齢者への取り組みは重要度が増すため、高齢患者群、高齢発症患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も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

戦略 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。

【長期的な提言】

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レ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・保存しバイオレ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。

【戦略 3 の総括】

[これまでの成果]

研究 10 か年戦略発出時の調査では、インパクト解析結果 (4.3.1) が示す通り、AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業の支援による論文成果は戦略 3-1 (母子関連・移行期)、戦略 3-2 (高齢者・成人) に比較的多く、戦略 3-3 (重症・難治性) は少ない傾向にあった。一方で、10 か年戦略発出後の主要国際雑誌論文掲載数調査では (4.3.2)、戦略 3-3 (重症・難治性) が全体的に多く、その他、戦略 3-1 (母子関連・移行期)、戦略 3-2 (高齢者・成人)、戦略 3-4 (希少疾患) については比較的均等な結果となった (4.3.3)。特筆すべきことに、これらの分布は研究 10 か年戦略発出後の AMED 事業における戦略目的毎の課題採択傾向と極めてよく似た傾向を示している (4.3.2 複数戦略をカウントした場合)。本戦略が我が国の免疫アレルギー疾患研究の多様性向上と政策的必要性への対応可能性について、一定の貢献を行ったことを示唆する可能性がある。

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叢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分子標的薬・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。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。

[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成果は少ない。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、FPIES 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。

5. 新たに取り組むべき課題の提案

5.1 新規項目 1 : Single Cell Analysis (1 細胞解析) 等の最新技術を用いた研究

オミクス解析技術および情報解析技術の進展に伴う最先端の技術の導入は、革新的な研究成果をもたらしてきた。遺伝子発現やそれを制御するメカニズムの解明は、免疫アレルギーの病態の理解を深める上で重要である。それらの解析手法として、最近進歩が著しいのがシングルセル (1 細胞) 解析の技術である。

これまではヒトサンプルを用いた発現量やその調節機構の解析は、細胞集団全体 (バルク) の状態で解析が行われてきた。バルク解析では、平均化されたデータを検討することから、組織の多様性や細胞間の不均一性の存在が問題となっていた。シングルセル解析は、高精度かつ高感度に 1 細胞中の微量な物質を計測するもので、多様な細胞集団から 1 細胞レベルで個々の遺伝子発現やエピゲノム等の生体分子情報を得ることができる。最近では、これら複数の分析対象の情報を 1 つの細胞から同時に取得できるようになってきており (マルチプレックス解析)、高次元のデータから特徴抽出を行う情報解析手法も開発されている。その結果、解析対象である組織や細胞群の細胞分画の詳細な分類が可能となり、疾患病態に関わる少数または新規の細胞分画が同定されてきている (図 13)。また、1 細胞レベルで遺伝子発現や疾患に特徴的な細胞状態、パスウェイ、転写因子を明らかにすることにより、新たな治療ターゲットの同定が可能となってきている (図 13) (Nat Rev Genet. 2023;24:535-49.)。

図 x



図 13

ヒト遺伝学の主要な目的の一つが、ヒト疾患の発症や進展等の形質に影響を与える遺伝バリエントを同定することである。ゲノムワイド関連解析（疾患マッピング）により同定された疾患関連領域から、形質に影響を与えるバリエントを同定し、その影響についてのメカニズムを探索することが疾患に対する理解を深める上で重要となる。さまざまな組織を用いた RNA シークエンス（RNA-seq）を用いた遺伝子発現情報解析は、eQTL(Expression Quantitative Trait Locus, 量的遺伝子座)効果の検討を介して、GWASで同定された疾患感受性遺伝子の機能注釈に新たな情報を付加してきた(図 14)。一方、利用可能な eQTL データベースはほとんどがバルク組織を用いているため、特定の細胞種における発生段階や環境刺激による変化など遺伝子発現の動態を捉えることは困難であった。

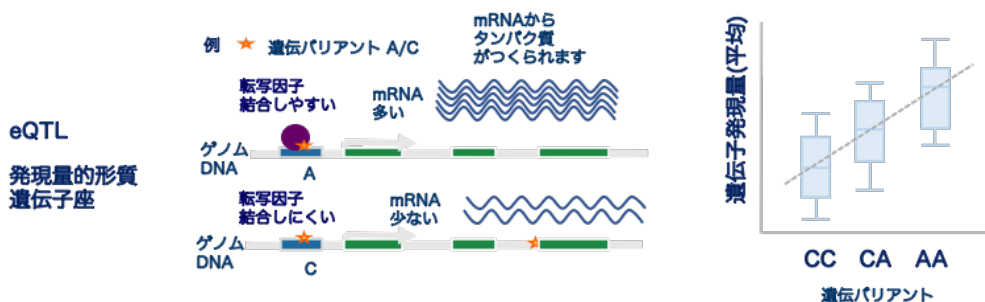


図 14

この発現解析を1細胞レベルで行う single cell (sc) RNA-seq では、遺伝子発現のみならず、細胞の分化軌道や細胞間相互作用、エンハンサーRNAなどの情報も取得可能であり、細胞間の不均一性を、より精密に解析することが行われている。1細胞レベルで遺伝子発現を解析することにより、細胞の種類ごとに認められる eQTL や、細胞の分化軌道が進むことにより認められる eQTL の存在も明らかとなってきた(図 15)。

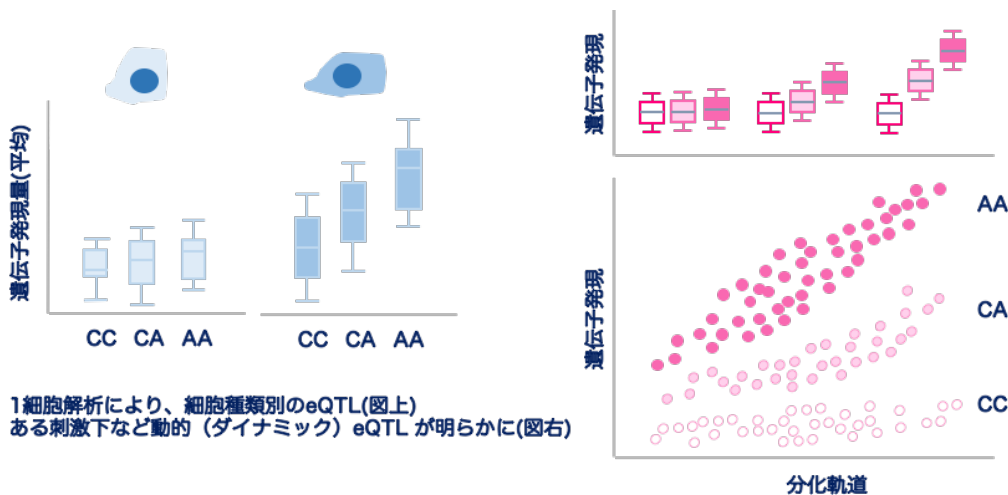


図 15

海外では、シングルセルを用いた免疫細胞の活性化について、メカニズムの解明が精力的に進められている。2022年には健康人119名のT細胞を刺激して、刺激前、16時間、40時間、5日目の細胞をscRNA-seqで解析し、遺伝バリエーションの遺伝子発現についての影響やT細胞活性化の過程で細胞の特性を形成する遺伝子群の大規模な検討が行われている(Nature genetics. 2022:54; 817-26)。その結果、発現が遺伝バリエーションと相関のある遺伝子eGENEが6407個がみつき、その35%が活性化時に動的に制御されること、また多くの免疫疾患のGWAS関連領域とeQTLの共局在が同定された。動的な遺伝子発現の変化とゲノム情報を統合することにより、免疫疾患の根底にある分子メカニズムについて、さらなる理解を深めるとともに新規の創薬ターゲットの同定も可能となる。

解析費用は従来のバルクのRNA-seqが数万円であるのに対し、シングルセル解析は研究施設にもよるが、一検体あたり数10万円~100万円前後、マルチプレックス解析ではそれよりも高価となる。海外では前述の研究のように119検体x4条件=476サンプルの大規模シングルセル解析が行われており、日本においても後塵を拝することなく、研究を推進するべきである。

1細胞技術を活用した研究開発は急速に進展しており、本戦略においてもこれらの技術を積極的に活用し、病態解明を行い、層別化医療、予防的・先制的医療の実現につなげていく必要がある。

5.2 新規項目2：AIを用いた研究

大規模なデータを取り扱う現在の研究におけるAIの活用は必須のものとなっている。世界のアレルギー領域におけるAI論文は2000年には数本だったものが、2022年には249論文となっている。特に、中国におけるAI論文の増加は著しく、2011年まで論文がなかったものが2022年には39論文まで増加しており、実に我が国の3倍近い規模に成長している(図16)。実際の活用方法としては、機械学習・深層学習がゲノム・イメージング・多因子層別化解析において大きく寄与するため、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、戦略1-4臓器関連/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発、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、におけるさらなる活用推進が必須となる(図17)。

また、本研究班でも活用している自然言語処理は、特に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、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において、これまで個別に収集されてきたニーズを網羅的に解析する上で、さらなる推進が望まれている。

AI論文数解析 (2000-2023年)

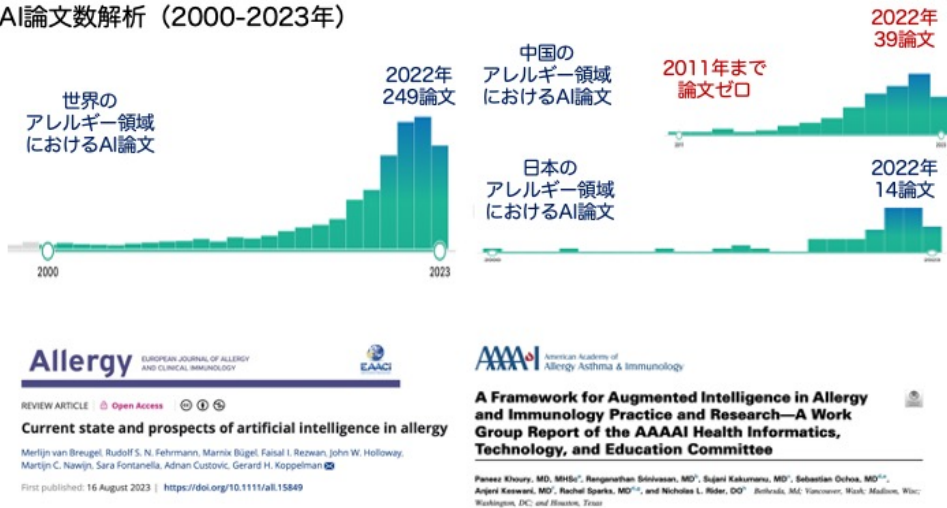


図 16

AI論文数解析 (2000-2023年)

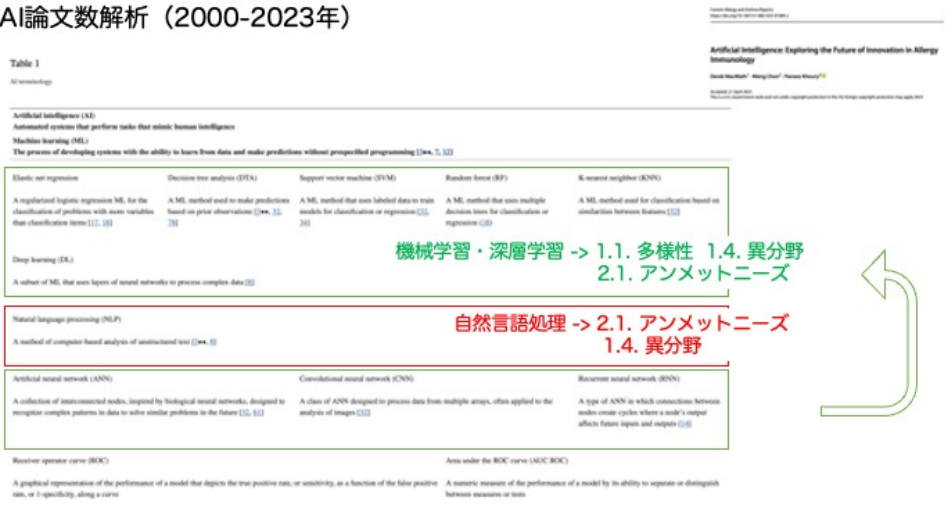
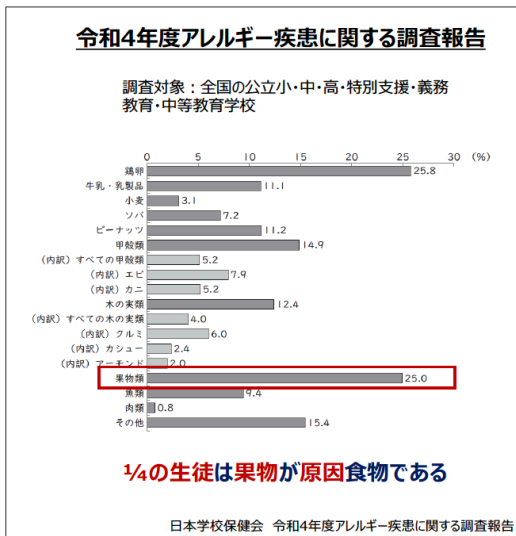
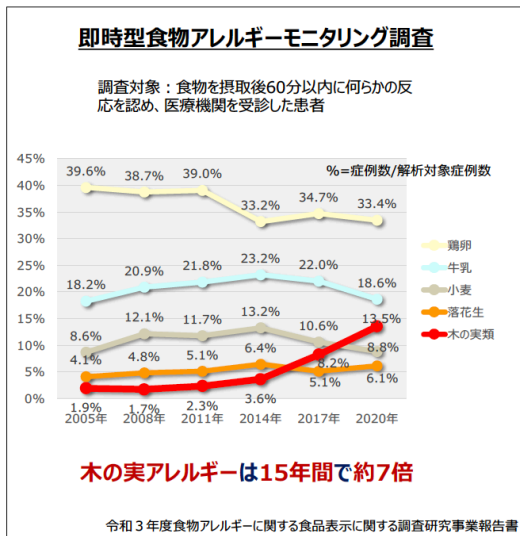


図 17

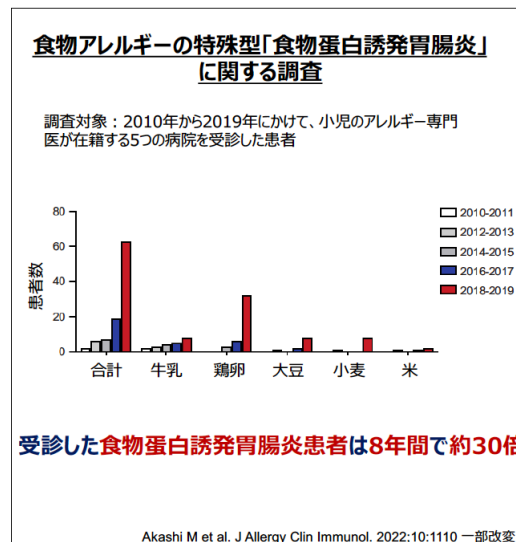
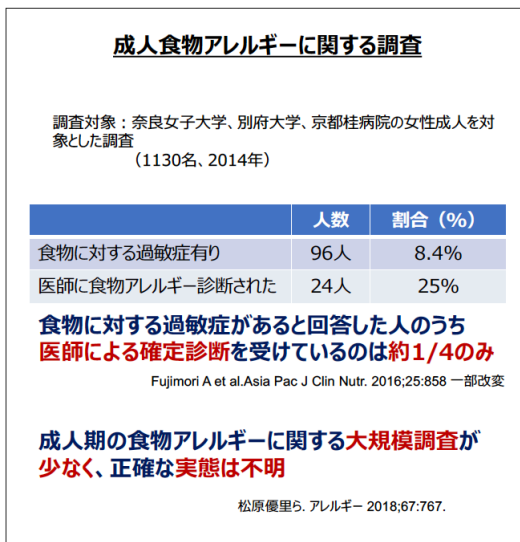
5.3 新規項目 3：急増するアレルギー疾患及びアレルギー類縁疾患に関する研究

気管支喘息やアトピー性皮膚炎等の従来から研究対象とされてきたアレルギー疾患に加えて、近年になり急激に患者数が増加している疾患群が存在する可能性が明らかにされつつある。食物アレルギーは年々増加傾向にあるが、その中でも木の実類アレルギーや果物アレルギーが近年本邦で急激に増加していることが報告されている (図 18)。また、小児だけでなく成人でも食物アレルギー患者が一定数存在するが、成人食物アレルギーは、正確な診断がなされていない可能性が指摘されている。成人期発症の食物アレルギーは、小児期発症のものとは病態が異なると考えられているが、発症機序や予後なども明らかにされていない。食物アレルギーの特殊型として知られる FPIES が近年本邦で急増している可能性が明らかにされている (図 19)。また、スギ花粉症は患者の増加と共に、顕著な低年齢化を認めている (図 20)。更に、アレルギーと病態が関連しているとされる類縁疾患である好酸球関連疾患 (好酸球性副鼻腔炎、好酸球性消化管疾患等) は世界的に近年増加傾向にあり、それらの病態を解明することはアレルギー疾患の病態の理解につながるとされ世界的に推進されている。これらの近年、急激に増加してきている疾患群の病態解明は、患者ニーズも高く、解決すべき喫緊の課題と言える。



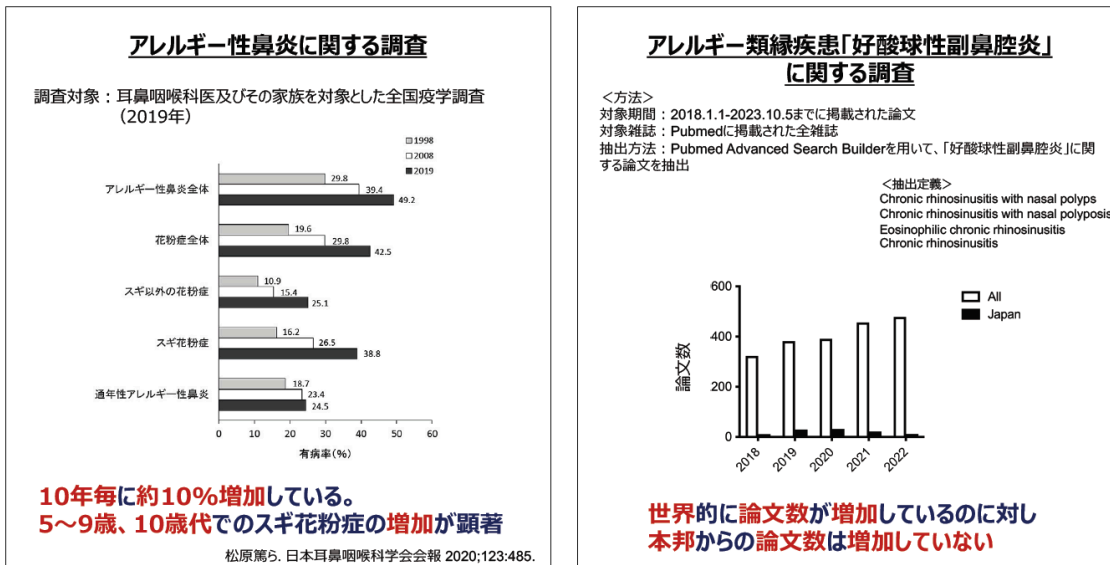
急増するアレルギー疾患：木の実アレルギー、果物アレルギー

図 18



急増するアレルギー疾患：成人食物アレルギー、食物蛋白誘発胃腸炎

図 19



急増するアレルギー疾患：アレルギー性鼻炎、アレルギー類縁疾患

図 20

5.4 新規項目 4：スタートアップ等と連携した社会実装研究

2022年「新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画」が閣議決定され、スタートアップ等の推進・環境整備が始まった中、アレルギー疾患領域の国内外のスタートアップ投資状況の調査は喫緊の課題と言える。我々は、2010-2021年までの日米欧のアレルギー関連スタートアップ156社を対象に、データベースやVCウェブサイトから投資情報等を集計した(図21)。同領域における総投資額は7.2億USドルで、その内訳は米国:欧州:日本 = 20:6:1であった。米国は2016-2018年をピークに鈍化する一方、日欧は増加傾向だった(図22,23)。米国はアトピー性皮膚炎・食物アレルギーに対するバイオ医薬品、欧州は喘息アプリ、日本はヘルスケアアプリ・疾患横断型等への投資が多く見られた(図24-26)。免疫アレルギー疾患領域の国内投資環境整備は今後の発展が望まれるものの、米国や欧州が先行している。日本のスタートアップ増加や資金調達限界を考慮すると、米国等からの資金調達および我が国からのさらなる研究開発推進の必要性が示唆された。

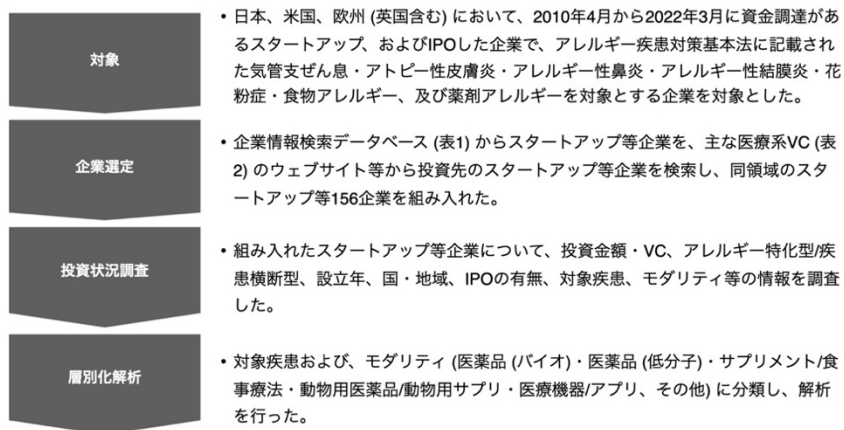


図 21

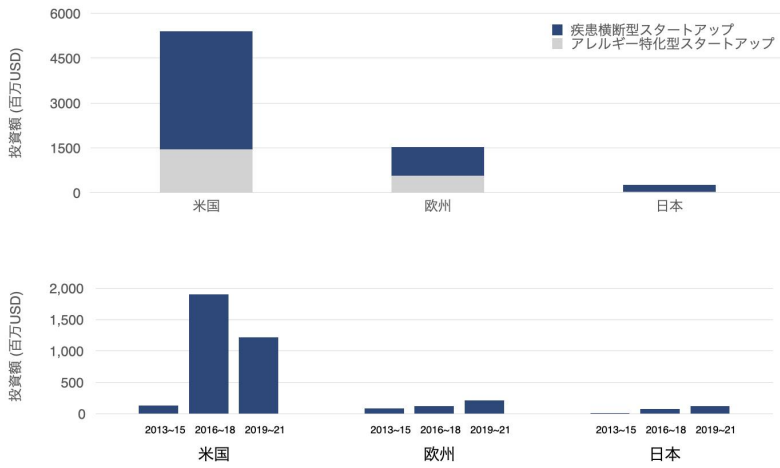


図 22

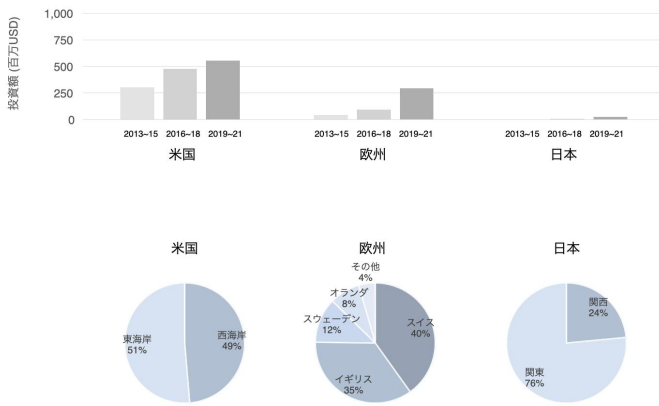


図 23

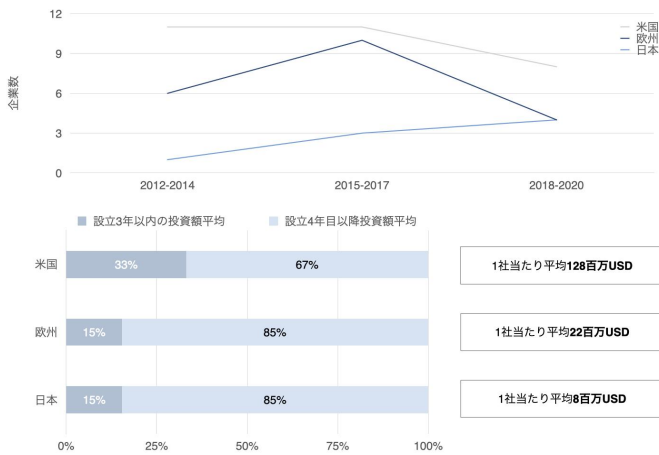


図 24

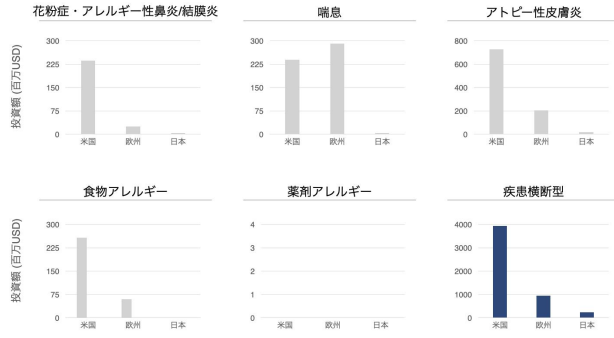


図 25

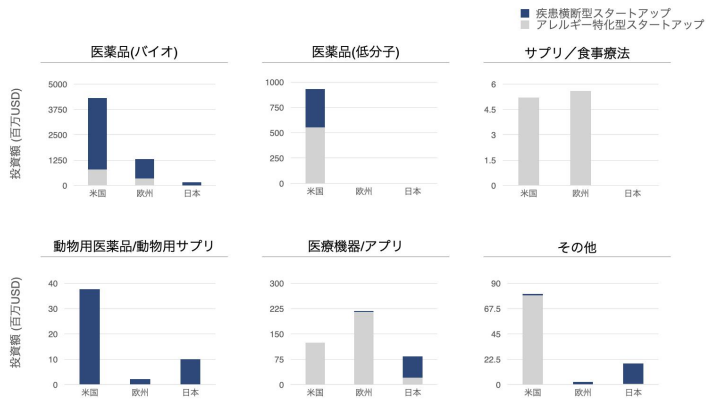


図 26