

## 免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

研究代表者 玉利 真由美 東京慈恵会医科大学・医学部・教授

### 研究要旨

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ている。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、研究の現況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を立て、それらの進行状況を随時確認していくことを目的とする。本年度は本研究戦略についての英文総説を日本アレルギー学会英文誌 Allergology International に Secondary publication として発表した。また、JSA/WAO Joint Congress 2020 でシンポジウム“留学のすゝめ 2020@JSA/WAO”を行った。NDB による免疫アレルギー疾患の診療の現状把握のため、アレルギー診療に関する医薬品の実態調査、検査の実態調査を行なった。結果の一部であるエピペン処方現状把握については論文にまとめ、現在投稿準備中である。さらに日本の研究室からの免疫アレルギー分野に関連する国際雑誌における論文掲載数や、新規承認医薬品等の調査を行った。また、研究分担者、研究協力者の各専門領域における最近の 3 年間における日本を含めた世界の動向、これから日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた。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

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

海老澤 元宏・国立病院機構相模原病院臨床研究センター・副臨床研究センター長

藤枝 重治・福井大学学術研究院医学系部門・教授

天谷 雅行・慶応義塾大学医学部・教授

貝沼 圭吾・国立病院機構三重病院臨床研究部・研究員

足立 剛也・京都府立医科大学・特任講師

### A. 研究目的

日本において、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、長期的かつ戦略的な免疫アレルギー研究推進の必要性が示されている。免疫アレルギー疾患に対し安心して生活できる

社会を構築するため、令和元年に免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略が示された。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、研究の現況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を立て、それらの進行状況を随時確認していくことを目的とする。

### B. 研究方法

#### 研究体制

令和元年度、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 名のメンバーをご推薦いただき、次世代タスクフォース (ENGAGE-TF) が結成された：日本アレルギー学会 (足立剛也、森田英明)、日本小児アレルギー学会 (佐藤さくら、二村昌樹)、日本皮膚科学会 (中島沙恵子)、日本耳鼻咽喉科学会 (坂下雅文)、日本眼科学会 (猪俣武範、福島敦樹)、日本呼吸器学会

(正木克宜、神尾敬子)、日本免疫学会(倉島洋介)、ENGAGE-TF 委員長 足立剛也、副委員長 森田英明。ENGAGE-TF は、ウェブミーティングを8回開催(令和2年4月25日、令和2年6月26日、令和2年8月27日、令和2年11月10日、令和2年12月15日、令和3年1月12日、令和3年2月10日、令和2年3月10日)し、また Slack を活用した情報共有のもと、研究戦略の実装のため、研究の国際化・多様化・有機的連携に繋げるための活動を行った。

令和3年2月10日第1回班会議(資料1)(ウェブミーティング)において、研究内容の進捗状況の説明および次年度からの研究計画についての討議を行なった。

## 1) 免疫アレルギー研究 10 か年戦略の周知について

研究分担者である海老澤元宏が会長をつとめた国際学会 JSA/WAO Joint Congress 2020 (第69回日本アレルギー学会学術大会)でシンポジウム“留学のすゝめ 2020@JSA/WAO”の開催を企画し実行した。

また、研究分担者である足立剛也が Scientific Organizing Committee メンバーとして Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities の開催を企画し、本研究戦略について発表を行った。また Nature Café に引き続いて行われた Cross-Reality (XR) Social Gathering において、ENGAGE-TF のメンバーを中心にポスター発表を行った。

ENGAGE のホームページ ENGAGE-TF toward 2030 <https://www.engage-tf.jp> を介して様々な情報発信を行った。

本研究班の関係者が中心となり、免疫アレルギーの国際雑誌に本研究戦略について紹介し、成人期発症好酸球性気道炎症についての総説の論文発表を行った。

## 2) 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の現状把握及び評価に向けての準備について

日本からの国際雑誌への論文掲載状況の把握のため、昨年度に引き続き、PubMed のデータベースより、平成27(2015)年1月1日より令和2(2020)年12月30日までの6年間、一般雑誌として Cell, Nature, Science, アレルギー領域では The Journal

of Allergy and Clinical Immunology, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergy, Pediatric Allergy and Immunology, Clinical Experimental Allergy, Allergology International, そして免疫学領域では Nature Immunology, Immunity, Science Immunology に著者の所属先として日本(Japan)と記載のある論文数を集計した。

免疫アレルギー領域の新規承認医薬品について把握するため、令和元年度に引き続き、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/index.html>) PMDA のホームページに公表されている承認情報より、平成27(2015)年4月1日から令和3(2021)年3月31日までの間に承認された医薬品をまとめた。

本戦略の評価及び見直しに資する情報収集のため、インパクト解析を行った。AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業で採択された課題による成果について、国際的な研究資金配分機関である英国の Medical Research Council (MRC) Human Immunity Unit (HIU)、および米国の National Institutes of Health (NIH) Hypersensitivity, Autoimmune, and Immuno-mediated Diseases Study Section (HAI) を比較対象として検討した。AMED-find を用いて、全登録課題 → Immunology 分野 → 2013-2018 年開始課題 → AMED から特定の事業のみ(免疫アレルギー疾患実用化研究事業)53 課題を、公開情報をもとに抽出した。また、PubMed により前述 AMED 事業の成果(2015-2019 年)の1053 件と MRC118 件と NIH373 件を抽出し、一般的な書誌計量学的指標(FWCI, Top10% など含む)に加え、研究の厚み、産業化(パテント)、政策的影響、一般社会への貢献、費用便益、研究内容のバランスや戦略性に係るキーワード解析を行った。(NIH, MRC, AMED)の研究成果と10か年戦略の12の戦略との関連性についての比較検討を行った。

本戦略の評価及び見直しに資する情報収集および情報共有のため、および研究分担者、研究協力者によるレポート作成を行った。各専門領域における最近の3年間における日本を含めた世界の動向、これからの

7 年間に日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた。

### 3) レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) 等の免疫アレルギー分野への活用の検討

アレルギー疾患の現状把握のため、NDB データベースを活用した研究をおこなっている (NDB 分科会：貝沼圭吾委員長)。NDB の活用については研究協力者として、奈良県立医科大学 公衆衛生学 野田龍也講師に参画いただき集計・解析を行っている。

本年度は昨年度に取得したエピペンの処方実態についての論文を作成した (投稿準備中)。さらに本年度抽出する項目について討議し、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎による受療者数の推計のためのプロトコルの作成を行った。

NDB で抽出するデータについて、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎について、対象疾患、コード別、薬剤別に担当者を決め、コードの抽出を行った。2021 年度の調査対象は下記の通りである。

[共通] 医薬品：抗アレルギー剤

[気管支喘息] 傷病名、医療行為、医薬品：ICS (吸入ステロイド)、ICS+LABA (長時間作用性  $\beta 2$  刺激薬)、LAMA (長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬)、LABA+LAMA、ロイコトリエン、SABA (短時間作用性  $\beta 2$  刺激薬)、経口ステロイド、点滴ステロイド

[アトピー性皮膚炎] 傷病名、医療行為、医薬品：ステロイド外用薬 (strongest, very strong, strong, mild, weak) 内服シクロスポリン、外用タクロリムス、保湿剤

[アレルギー性結膜炎] 傷病名、医療行為、医薬品：点眼ステロイド、点眼抗アレルギー、点眼免疫抑制剤

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### 1) 免疫アレルギー研究 10 か年戦略の周知

### について

日本アレルギー学会と世界アレルギー機構 (World Allergy Organization: WAO) とで共同開催される第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (JSA/WAO Joint Congress 2020) において、令和 2 年 9 月 18 日シンポジウム “留学のすゝめ 2020@JSA/WAO” を開催した (Zoom による Web 開催) (資料 2-[1])。学会長の海老澤元宏のビデオメッセージにつき、UJA の越田航平氏より留学を志す研究者に送る「留学のすゝめ」の発表があり、その後、留学先の研究環境、苦労したこと、留学後のキャリアパスについて、5 名の日本人研究者からの発表があった。その後、モデレーターの足立剛也によるパネルディスカッションが行われた。

Nature Immunology、東京大学医科学研究所主催で行われた Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities (令和 3 年 1 月 28 日、Web 開催) で足立剛也が本研究戦略について発表 (演題: Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology) を行なった (資料 2-[2])。また、およびそれに引き続いて行われた Cross-Reality (XR) Social Gathering には、合計 26 か国 (日本、アメリカ、インド、インドネシア、エジプト、カメルーン、コロンビア、ザンビア、スーダン、スイス、ハンガリー、チュニジア、ドイツ、トルコ、ナイジェリア、パキスタン、ブラジル、フランス、ペルー、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、メキシコ、英国、韓国、中国) から、合計 109 名 (研究者 73 名、学生 23 名、企業 13 名) の参加登録があった。ENGAGE-TF のメンバーがポスター発表をおこなった。

令和 2 年度に本戦略の内容を日本語総説論文として日本アレルギー学会誌「アレルギー」2020 年 69 巻 (1) 23-33 に発表している。本年度は本研究戦略の内容を国際的に広く周知するため、国際連携研究を推進するため、日本アレルギー学会英文誌 Allergology International に Secondary publication として Strategic Outlook toward 2030: Japan's Research for Allergy and Immunology を発表した (Allergol Int. 2020;69:561-570)。

本研究戦略の研究協力者である浅野浩一

郎が中心となり、研究分担者の藤枝重治、代表者の玉利真由美も分担執筆を行い、欧州アレルギー学会雑誌 Allergy に成人発症好酸球性気道疾患について、病態解析の現況、臨床上の特徴や治療の現況等について総説をまとめた (Allergy. 2020;75:3087-3099)。

ENGAGE のホームページ ENGAGE-TF toward 2030 <https://www.engage-tf.jp> を介して様々な情報発信を行った。

## 2) 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の現状把握及び評価に向けての準備について

本戦略の評価方法として昨年度より日本からの（著者の所属機関が日本）国際雑誌への論文掲載状況を調査している。PubMed のデータベースより、2015 年 1 月 1 日より 2020 年 12 月 31 日までの 6 年間の論文数の推移を検討した（資料 2-[3]）。一般の科学雑誌として、Cell, Nature, Science 誌ではそれぞれ、128 報、552 報、456 報の報告があった。アレルギー領域では The Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI) 計 208 報, The Journal of allergy and clinical immunology in Practice 計 80 報, Allergy 計 131 報, Pediatric Allergy and Immunology 計 55 論文, Clinical Experimental Allergy 計 51 報, Allergology International 計 559 報の論文の掲載があった。一方、免疫学領域では Nature Immunology 計 85 報, Immunity 計 99 報, Science Immunology (2016 年の創刊であり、5 年間の集計) 計 20 報の論文が掲載されていた。前年度より論文数の増加が認められたのは、Cell, Nature, JACI practice, Allergy, Pediatric Allergy and Immunology, Allergology International の 6 誌であった。

令和元年度に引き続き、平成 27 (2015) ~令和 2 (2020) 年度に医薬品医療機器総合機構の審査、薬事分科会の審議・報告を経て、厚生労働大臣によって承認された薬剤についてのまとめた（資料 2-[4]）。令和 2 (2020) 年度に新たに承認された全分野 123 件の承認のうち免疫アレルギー領域の薬剤は 22 件であり、そのうち 10 件の抗体医薬品の承認があった。6 年間で新規承認を受けた全分野計 698 件の医薬品のうち、

免疫アレルギー領域の薬剤は 129 件 (18%) であった。そのうち免疫アレルギー疾患領域において、計 58 件の生物学的製剤の承認があった。

インパクト解析の結果は現在投稿準備中である。AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業で採択された 53 課題を、公開情報をもとに抽出した。その成果についての検討では、国際共同研究や成果のオープンアクセスの面で課題があることが明らかとなった。また、国際的な研究資金配分機関 (NIH, MRC, AMED) の研究成果と 10 か年戦略の 12 の戦略との関連性についての比較検討を行った。3 つの機関の成果で FCWI の高かった上位 50 論文を抽出し、対照群として、免疫アレルギー分野の上位 100 論文を 5 年間分抽出し、MeSH 語をすべての論文より抽出して分布を比較検討した。本戦略との関連性では、疾患層別化研究や宿主外的因子研究に強みがあることも明らかとなった。

研究分担者、研究協力者によるレポート作成を行った。各専門領域における最近の 3 年間における日本を含めた世界の動向、これからの 7 年間に日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた（資料 3）。要点を下記に示す。

- ・ NDB を活用した疫学研究による検査や治療方法の実施状況の都道府県別の把握等が、だれもが標準的な医療を享受できる安全安心な社会の醸成に研究成果が寄与する可能性が示された。また、NDB 研究はこれまでも医療計画策定に必要なデータ解析を実施するなどの実績がある。

- ・ AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業における予算が増加傾向にあること、研究戦略が反映された公募枠が設けられていること、今後も事業設計において 10 か年戦略に基づいた開発効率化と戦略の PDCA の推進を行うことが示された。平成 31 年 1 月に 10 か年戦略が発出されて以降、公募の基本的な枠組みは変わらないものの、発出後初となる平成 31 年度 3 次公募では新たに「重点領域」として「アナフィラキシー等克服」(戦略 3-3)「患者市民参画」(戦略 2-1)に係る公募が実施され、それぞれ 2 課題と 1 課題が採択された。令和 2 年度の 2 次公募では「重点領域」としての「ライフステ

ージ/異分野融合・臓器連関」(戦略 3-1, 3-2, 1-4) の他、「若手研究者推進」(戦略 2-4) として 10 か年戦略の戦略目標に沿った形での公募課題が設けられ、それぞれ 2 課題ずつ採択されている。なお令和 2 年度からは、第 2 期健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画の実施に伴う AMED 組織改編により「ゲノム・データ研究」の公募課題が平成 29 年度の「革新領域」公募を引き継ぐ形で設置された。この時の公募課題名も「疾患多様性理解と層別化に資する基盤的ゲノム・データ研究」であり、10 か年戦略の戦略 1-1 の趣旨に沿った形で実施されたものと理解される。

・ヨーロッパアレルギー学会における取り組みとして、各専門学会を代表する専門家が集まった Research and Outreach Committee (ROC) がある。その中で各分野における解決すべき課題を継続的に議論している。学会は課題解決のための研究に対して助成金は付与しないが、ROC で提起された課題を解決するためのプラットフォームやネットワークを提供することでそれらの研究の推進を促している。特に重要な特定の領域に関しては、その領域の研究/診療を担っている若手研究者/医師と数名のシニア研究者で構成されるタスクフォースチームを作成し、重点的に解決すべき課題を検討している。成果を、学会誌である Allergy 誌に掲載することで、課題を欧州のみならず全世界と共有し、課題解決の促進を行っている。EU 加盟各国において標準化されたデータを収集するためのアレルギー疾患の疾患レジストリの作成を行っている。これらの取り組みは、本邦においても今後取り組むべき課題と考えられた。

・免疫学領域の国際的な流れとして、2020 年に起きた COVID-19 のパンデミックにより、感染免疫研究やワクチン研究が世界中で飛躍的に加速している。また粘膜ワクチンの開発も後継的に進んでいる。また臨床での課題を基礎研究へとフィードバックするリバーストランスレーショナル・リサーチ (rTR) の重要性が再認識されている。免疫学研究に新たな潮流を生み出した解析技術の一つにシングルセル解析があり、免疫細胞に限らず、免疫細胞を取り巻く微小環境についての研究もシングルセル解析によっ

て非常に加速している。様々な病変部位において線維芽細胞や内皮細胞等のニッチを構成する細胞集団の機能的再分類・再定義が進んでいる。さらに、時空間的位置を加えた細胞間相互作用といった観点から、多次元解析による免疫システムの把握が加速している。

・本戦略の研究費について研究費の配分が臨床研究に偏る傾向が近年見られ、基礎的な研究(動物実験、細胞培養など)に配分される研究費が減る傾向にある。公的研究費を用いた研究の進捗、評価および成果をわかりやすく公表することが重要である。地球規模、地域規模等、あらゆる環境の変化によって、抗原の分布や感作状況が変化することが知られており、これらの視点も重要となる。人材確保のため長期的な勤務ポジションの確保、学会の取組を活用した若手育成が必要である。また、研究拠点の集約化、効率化を行う必要がある。

・ゲノム・オミックス解析、においては近年、免疫アレルギー領域のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果が多数報告され、病態解明が進んでいる。日本からもグルパール 19S (旧茶のしずく抗原) を含んだ石鹼使用により生じた小麦アレルギーに HLA-DQ, RBF0X が関連することが報告された。ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析にエピゲノム、トランスクリプトームデータベースの構築は重要であるが、日本からヒト免疫細胞の eQTL カタログ作成や、マウス免疫細胞の遺伝子発現とクロマチン構造の大規模データベースの構築など貴重な報告があった。これらの情報を統合する遺伝統計学による解析手法の開発も進んでいる。今後、免疫アレルギー領域における新たな学術的発見につなげていくため、さらなるサンプル収集、臨床情報の収集、データシェアリングを加速する必要がある。

・マイクロバイオームの研究領域では、それらをターゲットにした治療法の有効性に関わる微生物集団の同定、更には個々の機能性分子の同定に至る方向性や微生物由来の代謝産物・代謝経路に関する研究が発展してきている。皮膚科領域のマイクロバイオーム研究では健常ヒト皮膚細菌をアトピー性皮膚炎患者皮膚に定着させる菌移植治療の有効性が報告され、皮膚マイクロバイ

オームをターゲットとした治療法の研究開発が進んでいる。人種や生活環境の違いによる影響も考えられることから、今後、日本人固有皮膚マイクロバイオーム研究基盤の整備を推進すべきである。

・日本研究皮膚科学会では、ジェンダーダイバーシティ、医師資格保有研究者と基礎研究者のダイバーシティなどに着目し、現状評価および評価に基づいた実現可能なプランの提案などを積極的に行っている。また、ゲノム・AI解析の統合により、アトピー性皮膚炎など多様な臨床症状を示す多因子疾患のフェノタイプの層別化も進んでおり、通常的全ゲノム相関解析では検出できない頻度でのバリエーションなど新たな診断・治療標的の発見にもつながっている。これらにより、独創性、新規性の高い研究、多領域にまたがる大型のプロジェクトが発展することが期待される。さらに、これまで分子標的薬や生物学的製剤、ワクチン等新規薬剤の増加とともにこれまで見られなかった新しい副作用・副反応が見られることから、安心してこれらの治療を享受するためにさらなる対策整備・情報収集プラットフォームの構築が望まれる。

・アレルギー性鼻炎、とくにスギ花粉症は日本で成人の40%が発症し、低年齢化も問題となっている。原因として、生活環境、食生活、内服薬、抗菌薬汎用、食品添加物、農薬、養殖魚、家畜の餌、防腐剤、マイクロプラスチックなど様々な候補が挙げられるが、どれも明確な関連性は証明されていない。摂取発酵食品の種類の高さとの関連も検討されている。アレルギー性鼻炎および鼻副鼻腔炎患者の鼻腔・口腔・便のサンプル中細菌叢の検討も行われている。

・アレルギー性鼻炎の2019年の全国調査では、スギ花粉症が0~4歳では4%であったものが、5~9歳で30%となり、10~19歳では50%と20歳未満の患者が急増していることが明らかとなった。全国の小学生疫学調査でアレルギー性鼻炎は増加していたが、アトピー性皮膚炎、気管支喘息の増加は見られていない。疫学コホート研究では、20歳以降の発症率は低く、成人以降ではより発症しにくいことが分かった。

・Virtual reality (VR) を活用した学会が注目されている。一方、VR空間において、

めまいを感じるヒトもいることから、これらの調査も行う必要がある。

・食物アレルギー領域では、新生児期から乳児期の介入による発症予防、食物アレルギーと腸内細菌叢との関連、アレルギーコンポーネントなど様々なバイオマーカーによる診断精度の向上および重症度や閾値の推定、少量からの段階的な食物経口負荷試験、経口免疫療法の手法、抗体製剤の効果、プロバイオティクスと経口免疫療法の併用、経皮免疫療法について、近年、重要な知見が報告された。今後、発症予防および介入について、診断効率や予後予測効率の向上、食物経口負荷試験の標準化、より安全な経口免疫療法の方法の確立、抗体製剤・プロバイオティクス等の併用、経口以外の投与経路による免疫療法についての研究が重要である。

・小児食物アレルギーにおける診療の質の向上のためには、診療に必要な情報提供や、研修システムの構築が不可欠である。2021年3月に「食物アレルギーの診療の手引き2020」が公開された。食物アレルギーの診療では、「正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去」が基本とされ、確定診断および安全摂取可能量の決定・耐性獲得の確認を目的とした食物経口負荷試験（以下、負荷試験）と、それに続く栄養食事指導が診療の柱となる。負荷試験の標準的な施行方法の確立と安全性向上は、早急に解決すべき課題である。最近では目標量を少量とする方法や、生物学的製剤を併用した方法などにより安全性の向上が試みられているが、長期的な有効性や安全性の評価など、課題は残されている。

・小児アトピー性皮膚炎患者への正しい情報提供においては、2018年10月に日本アレルギー学会と厚生労働省が「アレルギーポータルサイト」を開設し、アレルギーに関する厳選された正確な情報提供が開始された。今後は我が国におけるアレルギーのOne-stop shopサイトとしての活用が期待される。今後は、妊娠中、新生児・乳児期の生活指導や食事指導を通じて発症率を低下させる新たな介入方法の開発、および一般市民が日常的に実施できる予防法の確立が望まれ、中心拠点病院はその担い手として期待される。中心拠点病院には、正しい

情報に基づいて直接患者を指導できる医療者の育成も求められている。今後は対面型とウェブ型を組み合わせ、より多くの医療者に対し、より効率的な研修を行うことが期待される。

・情報通信技術の発展により医療ビッグデータが様々な疾患の病態解明に用いられている。中でも、ゲノム・オミックス情報や、スマートフォン、ウェアラブル等のモバイルヘルスや IoMT を利用した生体センシングから収集した新しい医療ビッグデータは喘息やドライアイ等の慢性疾患にとりわけ有効である。モバイルヘルスの中でも多機能性と柔軟性をもつスマートフォンはますます臨床・研究に用いられようとしている。そのブレークスルーとなったのが、2015年12月にリリースされた iPhone 用アプリケーション作成のための ResearchKit や2016年4月にリリースされた Android 用アプリケーション作成のための ResearchStack 等のオープンソースフレームワークである。モバイルヘルスアプリケーションでは、科横断的な調査が可能であるととも、これまで病院に受診することが少なかった若年層からのデータを収集することが可能である。モバイルヘルスアプリケーションでは、原則同一の調査が可能あり、国際的なコホート研究も可能である。

・患者・市民参画 (Patient and Public Involvement, PPI) とは、医学研究・臨床試験のプロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考にすることとされる。2000年代以降、英国を始めとして、臨床研究のデザイン、実施、報告に患者や患者・市民団体が参加できるように制度が整えられ、臨床研究において患者の意見を取り入れながら試験デザインを立案することが研究の質の向上、円滑・迅速な遂行に有用であることが徐々に理解されてきている。しかし、アレルギー・免疫疾患の領域では、がん・希少疾患領域で先行されているような臨床研究への参画は十分でなく、今後さらなる取り組みが必要である。

・2型炎症を阻害する各種生物学的製剤が臨床応用され、重症難治性喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、アトピー性皮膚炎、鼻茸を伴う副鼻腔炎で使用されてきている。さらに、

好酸球性肺炎、非ステロイド性抗炎症薬増悪気道疾患 (アスピリン不耐症)、好酸球性中耳炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎など、他のアレルギー関連疾患にも効果を有する可能性が報告されており、内科医 (とりわけ呼吸器内科医) がアレルギー疾患を臓器横断的に診療する視点や知識を持つことの重要性が増してきている。

・成人食物アレルギーは原因抗原の主体が甲殻類・果物・魚介類・ナッツ類などであり、鶏卵・牛乳・小麦への対応が主となる小児の食物アレルギーと病態や臨床的アプローチが異なる。さらに食物アレルギーは成人喘息患者の約3割に合併し、その1/3以上が花粉症を原因とする果物・野菜へのアレルギー (花粉-食物アレルギー症候群: PFAS) とのデータもある。喘息患者を診療する上で合併症として花粉症を含めたアレルギー性鼻炎や食物アレルギーも同時に評価・対応できるような診療・教育体制を構築することが必要である。

・病院外の患者の行動情報をスマートフォンやデジタルセンサーなどを用いてトラッキング・集積し、それを医療現場の方針決定に活かす取り組みがなされている。国際主要医学雑誌に取り上げられるモバイルヘルス研究も増えてきた。日本でも禁煙治療用アプリ CureApp SC が、治験において禁煙外来での標準治療への上乗せ効果を証明し、2020年に保険承認されて現在医療現場での導入が進んでいる。このようなモバイルヘルスツールの利用はアレルギー疾患の診断・管理において重要性を増すと考えられている。

・中等症・重症持続型コントロール不良の成人喘息に対し、2015年の喘息予防・管理ガイドラインより気管支拡張剤である長期作用型抗コリン薬 (Long-acting muscarinic antagonist: LAMA) の使用が適応となり、吸入ステロイド (Inhaled corticosteroids: ICS)/長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬 (Long-acting  $\beta$ 2 agonist: LABA) に加え LAMA を併用したトリプル吸入療法が可能となった。トリプル吸入療法は ICS/LABA+LAMA 吸入と比較し薬価が低い、吸入指導の手間が短縮可能、服薬アドヒアランスの向上が期待できる等の面から、今後は非専門医を介したトリプル吸入療法の

導入・普及が期待される。一方で、喘息治療の適切なステップダウンが行われず、漫然としたトリプル吸入療法の継続が懸念されている。喘息医療に精通したアレルギー・呼吸器専門医の育成ならびに、専門医より各地域の非専門医への指導・教育を介した喘息医療の均てん化が必要である。

・喘息と COPD のオーバーラップ (Asthma and COPD Overlap :ACO) 診断と治療の手引きが 2018 年に作成・出版された。ACO の臨床的特徴として、臨床症状を認める頻度が高い、増悪をおこしやすい、QOL の低下、呼吸機能低下が加速される、死亡率が高い、医療機関利用頻度・医療費が高いことが報告されている。今後、非専門医に対し ACO 病態・定義の認識度を高め、必要時に専門機関への紹介がスムーズに行われるように教育普及活動が不可欠である。

令和 3 年度より 3 年間の研究計画について第一回班会議で討議した。戦略の中間評価・見直しが 2023 年度下半期に予定されており、下記の 3 つの柱、評価、把握、連携それぞれで活動することとなった。

評価：研究戦略の進捗評価においては、各分野における公募状況や研究進捗/成果の情報を収集し、国際情勢（国際比較）を行う。

把握：医療の現状、経年的変化の把握を行い、研究基盤を構築する。NDB を活用した研究を行う。

連携：異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究を行う。これらを推進するしくみとして、VR 空間を活用した国際連携推進、異分野融合ハッカソンイベントを行なっていく。

### 3) レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) 等の免疫アレルギー分野への活用の検討

NDB を用いたアレルギー疾患の医療実態把握としてこれまでに取得したデータ（集計対象期間：2017 年 4 月～2018 年 3 月、患者数集計：ID0）について解析を行った（資料 4）。

「アドレナリン自己注射製剤の処方実態」について、年齢階級別における処方人数、年齢階級別男女比、年齢階級別にみた一人

当たりの年間処方本数、処方された人口あたりの人数（全年齢）等についてデータを取得し、投稿準備中である（JACI practice に投稿予定）。

気管支喘息に対する生物学的製剤の処方状況については、病院からの処方が約 80%、診療所からの処方が約 20%であった。総処方人数は 8481 名であった。年齢階級別、男女別処方数を取得し、女性への処方全体の 65%で男性よりも多かった。東京都での処方人数が全体の 27%を占めていた。

スギ花粉症治療で、現在唯一の根治治療とされるアレルギー免疫療法の実施状況については、40122 人がスギに対する免疫療法を受けていた。舌下免疫療法と皮下免疫療法については、舌下免疫療法が 31%、皮下免疫療法が 69%であった。年齢階級別、男女別の集計データを取得した。舌下免疫療法は 40～44 歳が最も受療者が多く、皮下免疫療法は 10～14 歳の受療者が多かった。また、皮下免疫療法の 88%が、舌下免疫療法の 76%が診療所で治療を受けていた。また東京都での実施が多く、全体の 20%を占めていた。

ダニへのアレルギー治療で、アレルギー免疫療法の実施状況では、8379 人がダニに対する免疫療法を受けていた。男性の方が多く、10～14 歳の受療者が最も多かった。舌下免疫療法が 48%、皮下免疫療法が 52%であった。

本年度はアトピー性皮膚炎による受療者数の推計、気管支喘息による受療者数の推計、アレルギー性結膜炎による受療者数の推計のため、研究分担者および協力者が中心となり、それぞれの専門領域の疾患定義について検討項目について討議した。下記のコードの抽出を行なった。

気管支喘息傷病名 21 個、気管支喘息医療行為 6 個、アトピー性皮膚炎傷病名 8 個、アレルギー性結膜炎傷病名 32 個、アレルギー性結膜炎医療行為 11 個、気管支喘息吸入ステロイド薬 (ICS) 23 個、気管支喘息吸入ステロイド薬+長時間作用型  $\beta 2$  刺激薬 (ICS+LABA) 19 個、気管支喘息長時間作用型抗コリン薬 (LAMA) 8 個、気管支喘息長時間作用型  $\beta 2$  刺激薬+長時間作用型抗コリン薬 (LABA+LAMA) 5 個、ロイコトリエン受容体拮抗薬 163 個、抗アレルギー薬 571



個、経口ステロイド 33 個、点滴ステロイド 52 個、短時間作用型  $\beta$ 2 刺激薬 (SABA) 10 個、ステロイド外用薬 (strongest+very strong) 115 個、ステロイド外用薬 (strong) 53 個、ステロイド外用薬 (mild) 49 個、ステロイド外用薬 (weak) 25 個、外用タクロリムス 6 個、内服シクロスポリン 19 個、保湿剤 95 個、点眼ステロイド薬 34 個、点眼抗アレルギー薬 71 個、点眼免疫抑制剤 2 個。これらは今後ブラッシュアップを図る予定である。

#### D. 考察

研究戦略の実装のため、関連する 7 つの学会より推薦されたメンバーによる次世代タスクフォース (ENGAGE-TF) が昨年度結成された。足立剛也委員長のもと、本年度は JSA/WAO Joint Congress 2020、Nature Café での発表など、研究戦略 2-4 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究につながる活動が行われた。

令和 2 年度に ENGAGE-TF が中心となり行われたシンポジウム “留学のすゝめ 2020@JSA/WAO” では、5 名の日本人研究者より留学について、幅広い情報提供がなされた。参加した若手研究者にとっては留学体験記等紙面からの情報のみでは得られない貴重な体験談を聞くことができるよい機会となった。

Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities は国内外の研究者が一同に会し、2 型免疫研究の最先端の報告が行われた。その中で本戦略を紹介することができ、効率的に海外の研究者に情報発信を行うことが出来たと思われる。引き続き行われた Cross-Reality (XR) Social Gathering には、合計 26 か国より参加登録があり、Cross-Reality でのポスター発表は発表者、参加者にとっても貴重な経験となった。異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究を行うためにも、国内外への本戦略の周知は必要と考えられた。今後も、ENGAGE-TF が中心となり、アウトリーチ活動、免疫アレルギー公募等実態調査、産官学コンソーシアムの構築、ハッカソンイベントによる異分野連携を行なっていく予定である。

本研究戦略について、英文総説による論文

発表を Secondary publication として Allergology International 誌に行なったことにより、国際的に戦略の周知が図られた。

ENGAGE-TF toward 2030 ホームページ <https://www.engage-tf.jp> でシンポジウムの開催状況、論文の掲載情報等、迅速な情報発信が行われた。

日本からの国際雑誌への論文掲載状況の把握において、アレルギー領域は 5 年間の推移として、論文数の堅調な増加傾向が見られた。特に The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice、Allergy (欧州アレルギー学会雑誌)、Pediatric Allergy and Immunology、Allergology International で論文数の増加が認められた。免疫学領域では Nature Immunology、および Immunity は 2020 年度の論文数は前年を下回った。免疫アレルギー領域の論文については Covid19 や遺伝学を含め、投稿先が多岐にわたることから、様々な視点の評価を考慮する必要があると思われる。

令和 3 (2020) 年度の新規承認医薬品の探索では、全分野の計 123 件の医薬品のうち、免疫アレルギー領域の薬剤は 22 件 (18%) であった。生物学的製剤の割合はそのうち 10 件であり、全体の 8% であった。生物学的製剤の領域では、効能として関節リウマチや強直性脊椎炎等自己免疫疾患に対する薬剤が多く、化膿性汗腺炎や壞疽性膿皮症等希少疾病用医薬品としての承認もみられた。これらの新規治療薬については、戦略 3-3: 疾患特性、重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究において、示されたように、有効性や副作用等について今後の検討が望まれる。

インパクト解析では 10 年戦略の 12 の戦略について、日本の AMED、英国 MRC、米国 NIH より支援を受けている研究との関連の特徴が明らかとなった。今後も、免疫アレルギー分野の日本の研究の強みを明らかにし、国際連携の推進を進めていく必要がある。

研究分担者、研究協力者によるレポート作成では本戦略の評価見直しに向け、各専門分野における近年の動向や今後の課題が明らかとなった。今後も情報収集および情報共有を進めていく必要がある。

2017年度のNDBについては知見が集積されてきている。アドレナリン自己注射製剤・エピペン注射液の処方状況については、一人当たりの処方本数、15歳未満で多くその後減少すること、全年齢階級で男性が多いことなどが明らかとなった。現在、論文を作成しており、英文国際雑誌に投稿予定である。エピペン注射液の処方状況では都道府県別の処方本数にも差が認められ、NDBが、治療の均てん化推進のための対策を講じる際に有用である可能性が示唆された。今後の研究戦略の見直し、政策研究の方針を策定する上で、NDBを活用した現状把握は重要であると考えられた。

## 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～の内容について、Nature Caféでの発表、またSecondary publicationとしてAllergology International発表した。研究戦略2-4免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築として、JSA/WAO Joint Congress 2020においてシンポジウム留学のすゝめ2020@JSA/WAOをウェブにて開催した。論文掲載状況では2000年に、The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice、Allergy、Pediatric Allergy and Immunology、Allergology Internationalの4誌で日本からの論文掲載の増加が認められた。令和2(2020)年度の新規承認医薬品全分野の計123件の医薬品のうち、免疫アレルギー領域の薬剤は22件(18%)であった。インパクト解析を行い、AMEDの免疫アレルギー疾患実用化研究事業の成果について、論文のインパクトファクターに限らず多角的な指標で解析を行い、10か年戦略の12の各戦略と比較検討を行いその傾向を確認した。本年度は平成29(2017)年のNDBよりアドレナリン自己注射製剤の処方状況についてまとめ、論文執筆を行なった。またNDBより新たに取得する情報についての討議と準備を行った。これらの情報は戦略の見直しに向けたアレルギーの現状把握に貴重な情報となるとともに、NDBが治療の均てん化推進への対策を講じる際に有用である可能性が示唆された。令和3年度からの方針と

して、1)研究戦略の進捗評価においては、各分野における公募状況や研究進捗/成果の情報を収集し、国際情勢の比較を行う、2)NDB等の活用により医療の現状、経年的変化の把握を行い、研究基盤を構築する、3)異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究、国際連携を推進していくこととなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsumoto K, Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - Secondary publication. Allergol Int. 2020;69:561-570.

Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. Allergy. 2020;75:3087-3099.

Miyagawa A, Adachi T, Takamiyagi S, Arakawa H, Matsushita M, Inazumi T: First case of lenvatinib-induced pyoderma gangrenous: possible management with dose reduction. J Dermatol. 2021;48:e221-222.

### 2. 学会発表

Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology. Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities. Tokyo, Japan, January 28th, 2021. Takeya Adachi

足立剛也：研究の展開：企画-基礎-実用化-実装，戦略策定に向けたロードマップ。日本耳鼻咽喉科学会第2回次世代を担う卓越

した耳鼻咽喉科専門医育成プログラム,  
Web 開催, 2021 年 3 月 13 日.

足立剛也: 若手研究者が安心して挑戦できる未来に向けて: 今、問われる” Prepared Mind” とは. Southern California Japanese Scholars Forum (California Scholars Forum 共催) 第 64 回オンラインフォーラム,  
Web 開催, 2021 年 1 月 23 日.

足立剛也: 時空間を超えて XR (クロスリアリティ) がつなぐ HFSP 深化型イノベーション・エコシステム. 第 5 回 IoMT サミット,  
Web 開催, 2020 年 12 月 15 日.

足立剛也: コロナ禍の日本からイノベーションを育む: HFSP 深化型エコシステムの構築. 日本耳鼻咽喉科学会第一回次世代を担う卓越した耳鼻咽喉科専門医育成プログラム, 東京, 2020 年 12 月 5 日.

足立剛也: 時空間を超えた連携と研究者と家族の安心が醸成する「HFSP 深化型イノベーション・エコシステム」. 第 4 回研究大学コンソーシアム (RUC) シンポジウム パラレルセッション 1 「With コロナ時代の国際人材交流について」, Web 開催, 2020 年 11 月 13 日.

足立剛也: 免疫アレルギー研究の次世代に向けて: 留学をより良いものにするために. 第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (世界アレルギー機構合同会議), Web 開催, 2020 年 9 月 18 日.

ポスター発表

Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities. Cross-Reality (XR) Social Gathering. okyo, Japan, January 28th, 2021.

Masaki K. Ishii M, Terai H, Kabata H, Fukunaga K. Asthma and COVID-19 outcomes.

Nakajima S. Adaptive immunity to commensal fungi promotes skin inflammation.

Kurashima Y. Bringing mast cells over to our side to overcome allergy.

Morita H. Prevention of allergic diseases by anti-IgE injection during pregnancy.

Sato S, Sugizaki C, Yanagida N, Ebisawa M. Nationwide questionnaire-based survey of anaphylaxis related to oral food challenges in Japan.

3. その他

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他