

### 資料3 研究体制の評価・見直しのための資料

#### 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略

研究班レポート（令和3年5月）

令和6年度（2024年）に免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の見直しが予定されている。本戦略の評価および見直しに資する情報収集および情報共有のため、研究分担者および研究協力者を中心に、それぞれの専門分野について、1) これまでの3年間（平成30年より令和2年度）の日本を含めた世界の動向2) これからの7年に日本で特に取り組むべき課題についてのレポートをまとめた。執筆者とテーマは下記の通りである。

貝沼圭吾	免疫アレルギー疾患研究10か年戦略とNDB
小川靖	AMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業における免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の位置付けと利活用について
森田英明	免疫アレルギー疾患研究10か年戦略について、ヨーロッパアレルギー学会の取り組み
倉島洋介	免疫アレルギー基礎研究各領域の国際的な流れと今後の見通し
松本健治	免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の今後について
玉利真由美	ゲノム、オミックス解析について
中島沙恵子	皮膚科領域
天谷雅行、足立剛也	
藤枝重治	アレルギー性鼻炎
坂下雅文	増加するアレルギー性鼻炎の予防策と地方自治体との連携による社会実装、Virtual Reality (VR)
海老澤元宏、柳田紀之	食物アレルギー領域の展望
佐藤さくら	小児食物アレルギーにおける診療の質の向上
二村昌樹	小児アトピー性皮膚炎患者への正しい情報提供
猪俣武範	眼科、患者・市民参画(PPI)、アプリケーションソフトウェア(App)
正木克宜	免疫・アレルギー疾患と内科学臨床、デジタル医療
神尾敬子	呼吸器内科領域、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、多様性を中心に

## 免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略と NDB

国立病院機構三重病院 臨床研究部 貝沼圭吾

### 10 年戦略の現在とこれから

2014 年に成立したアレルギー疾患対策基本法に基づき、2017 年にアレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針（以下、基本指針）が厚生労働大臣告知された。この基本指針においては、医療提供体制、情報提供と並列する形で、研究推進に関する基本理念が示されており、今後取り組みが必要な事項として、「罹患率低下、重症化予防、症状軽減の推進のための疫学研究による長期的なエビデンスの集積」や「アレルギー患者の生活の質の維持向上や死亡者数を減少させるための本体解明研究や根治療法の開発」が示され、これら諸問題の解決に向け、アレルギー疾患研究の中長期的な戦略として策定することが明記された。

厚生労働省は 2018 年 7 月により免疫アレルギー疾患研究戦略検討会を開催し、「免疫アレルギー疾患領域における研究の現状を正確に把握し、疫学調査、基礎病態解明、治療開発、臨床研究等を長期的かつ戦略的に推進すること」を目的として、「先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本隊解明に関する基盤研究」、「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」、「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」の 3 つの戦略に整理し、報告書が取りまとめられた。この報告書を踏まえ、厚生労働省は、2019 年 1 月に「免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略～「見える化」による安心社会の醸成」を策定した。その目指すべきビジョンとして、“産学官民の連携と患者の参画に基づいて、免疫アレルギー疾患に対して「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”が示された。

この 10 年戦略が策定され、2 年あまりが経過したが、この 10 年戦略に基づく研究課題が実際に進行している。国の公的研究とされる厚生労働科学研究では表 1 のように 10 年戦略に沿った課題が公募され、必要性の高い研究テーマが採択され、現在進められている。また厚労科研指定研究においても、「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」のような“生活実態の見える化”を実現するような研究が遂行されている所である。厚労科研においては、10 年戦略の戦略 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」を実現するような課題が多く取り組まれている。一方で、戦略 1 「先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本隊解明に関する基盤研究」と戦略 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」については、日本医療研究開発機構（AMED）により管理遂行される実用化研究の中において、着実に課題設定され、推進されている。このように、厚労科研による政策研究と AMED による実用化研究を両輪として、10 年戦略に示された内容が進行しつつある 3 年間であると言え

る。

研究 10 か年戦略は、令和元年（2019）に始まったばかりであり、その成果が社会の中で普及していくには、一定の時間が必要である。しかしながら、令和元年度から開始された「食物経口負荷試験の標準施行方法の確立（研究代表者：海老沢元宏）」の研究成果として、「食物経口負荷試験の手引き 2020」が作成され、国内でこれまでにさまざまな方法で実施されていた食物経口負荷試験の方法が標準化に向けての一步を踏み出したところである。今後も、こうした研究成果が、アレルギー疾患を有する方が居住する地域に関わらず標準的な医療を享受でき、安全安心な社会の醸成に研究成果が寄与していくことを期待したい。

今後も、この 10 か年戦略に示された目標・ビジョンを達成するための研究が推進されることが期待される。その中で、戦略 1 に示されたアレルギー疾患の本態解明につながる研究は、発症予防、重症化予防、先制的医療の実現に向け、極めて重要となってくる。10 か年戦略策定時にすでに明らかになっていた内容に加え、母体マウスに抗 IgE 抗体を投与することによって、出生した子マウスに IgE が存在しなかった(Hideaki Morita et al. : J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar; 143(3): 1261-1264)といった新たな知見も生み出され始めている。今後、これらの日本発の知見を結集させ、免疫アレルギー疾患の発症メカニズムが解明されることが期待される。そのためにも、AMED 実用化研究において、引き続き 10 か年戦略に基づく課題設定がなされ、必要な予算措置が講じられることを望みたい。

#### NDB のこれまでとこれから

アレルギー領域における NDB (National DateBase) を活用した疫学研究は、2019 年度の特別研究事業を用いて開始された。今後、国としてアレルギー対策を充実させるため、診療を標準化していくために、①アレルギー疾患罹患患者数を把握することや②アレルギー診療に用いられる検査や治療方法の実施状況を把握することを目的として、本疫学研究は開始された。本領域の疫学研究としての NDB の有用性について、feasibility study として評価することを目的とし、まずは、②の検査や治療方法の実施状況の把握を行なっているところである。

NDB 研究は、これまで他領域における NDB 研究として実績のある奈良医科大学公衆衛生学教室との共同研究により実施されている。同教室では、これまでも医療計画策定に必要なデータ解析などを実施するなどの実績を有している。現在までに、アレルギー診療に特異性の高い、アナフィラキシー患者に処方するアドレナリン自己注射剤、重症気管支喘息診療で用いられる生物学的製剤、近年特にアレルギー性鼻炎やスギ花粉症での治療が開始された免疫療法などの実施状況について、NDB からのデータ抽出を行い、現在、解析・報告に向けた準備が進んでいるところである。

今後、このような“アレルギー診療に特異性の高い検査治療方法の実施状況”を検討することはもちろん、“アレルギー各疾患の罹患患者数を把握するための疾患定義”の検討

を実施し、順次、患者抽出・解析が行われていくことが予定されている。

表 1：10か年戦略策定後に実施された公募課題名と採択テーマ（厚労科研）

#### **2019年度**

**公募名：アレルギー疾患医療提供体制を活用した研究体制の構築と診療の標準化のための研究**

採択テーマ：「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」

採択テーマ：「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立」

#### **2020年度**

**公募名：免疫アレルギー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**

採択テーマ：「アレルギー疾患患者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」

採択テーマ：「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」

**公募名：アレルギー疾患患者の大規模災害時の問題の把握とその解決に向けた研究**

採択テーマ：「大規模災害時におけるアレルギー疾患患者の問題把握とその解決に向けた研究」

#### **2021年度**

**公募名：免疫アレルギー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関する研究（選考中）**

## AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業における免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の位置付けと活用について

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 小川靖

### 【要旨】

- ・AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業では、免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の発出後早期から、その内容を事業分析に取り入れ公募設計に反映している。
- ・同事業は令和 2 年度までの公募において、10 か年戦略の戦略 1 及び戦略 3 に含まれる具体的研究事項について、網羅的にカバーする方針を採用してきたと推察される。
- ・令和 3 年度以降も同戦略に基づく研究開発効率化を推進するとともに、10 か年戦略自体の PDCA に資する事業運営を行う方針が示されている。

### 【前置き】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は医療分野における我が国の代表的な政府系配分機関である。基礎研究を中心として研究者の自由な発想を基とした研究を支援する日本学術振興会（JSPS）とは異なり、AMED は国の方針に沿ったトップダウン型の医療研究開発を支援し、主に実用化研究・開発や基盤整備などを対象としている。

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（以下、「AMED 免アレ事業」）は、厚生労働省の免疫アレルギー政策研究事業と共に我が国の免疫アレルギー疾患対策を担う事業として、平成 27 年度の AMED 設立以来、現在まで継続的に実施されている。

本稿では免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略（以下、「10 か年戦略」）の発出が AMED 免アレ事業にもたらした変化について、公開されている情報や資料を基に検証し、その意義について考察する。

### 【調査方法】

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（平成 31 年度以前の旧事業名は「AMED 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）」）における公募実績、採択課題については AMED ホームページから、各年度の事業実施方針（案）及びその概要等の厚生科学審議会（科学技術部会）資料、概算要求関連資料、アレルギー疾患対策推進協議会資料、については厚生労働省ホームページから、AMED の令和 3 年度方針に係る資料については健康・医療戦略推進本部ホームページからそれぞれ収集した。

### 【調査結果】

- ・AMED 免アレ事業における年度当初予算の推移  
厚生労働省厚生科学審議会（科学技術部会）の過去数年の資料より事業の年度当初予算を

図1にまとめた。平成31年度及び令和2年度ではそれぞれ前年度より約3千万円及び約1億円増加している（それぞれ前年比105.6%、117.0%）。

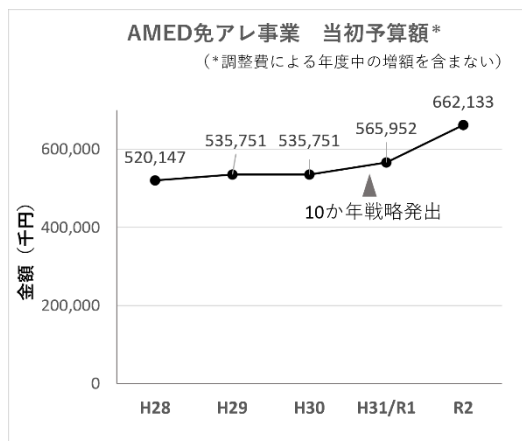


図1 AMED 免アレ事業当初予算の推移

・公募および採択実績

AMED 免アレ事業で平成28年度から現在までに実施された公募とそれぞれの採択課題数を表1に示す。例年「診療の質向上に資する研究」「病態解明研究」「医薬品等開発研究」が実施され、加えてより政策的なフォーカスの絞られた公募が適宜実施されている。特に平成31年度3次公募以降からは10か年戦略の内容を直接反映した公募枠が設けられている。令和2年度は採択課題数が顕著に増加している。

公募対象となる範囲	公募分野等	領域名	内容等	採択課題数												
				H28		H29		H30	H31/R1			R2			R3	
				1次	2次	1次	2次	1次	1次	2次	3次	1次	2次	3次	1次	
比較的広い	診療の質の向上に資する研究	アレルギー疾患領域		3		1		2		2		2			公募中	
		免疫疾患領域		0		2		0		2		2			公募中	
	病態解明治療研究 (ステップ0を含む)	アレルギー疾患領域		4		1										
		免疫疾患領域		2		2										
	病態解明研究	アレルギー疾患領域						2		3			2			公募中
		免疫疾患領域						1	1			3				公募中
	医薬品等開発研究 (ステップ1,2)	免疫アレルギー疾患領域				0										
医薬品等開発研究 (ステップ0,1,2)	免疫アレルギー疾患領域						0		1			1				
病態解明研究	若手研究者推進領域							3				2				
比較的狭い	病態解明治療研究	革新領域	ニューロバリオロジー		2											
	医薬品等開発研究 (ステップ1,2)	革新領域			2											
	基盤的ゲノム・データ研究	革新領域	トランスクリプトーム・エピゲノム				2									
	基盤的ゲノム・データ研究	免疫アレルギー疾患領域										2				
	医薬品等開発研究 (ステップ0,1)	革新領域					1									
	病態解明研究	重点領域	免疫療法												公募中	
	診療の質の向上に資する研究	重点領域														
	診療の質の向上に資する研究	免疫アレルギー疾患領域	患者・市民参画									1				
	病態解明研究	アレルギー疾患領域	アナフィラキシー等									2				
	診療の質の向上に資する研究 / 病態解明研究	重点領域	ライフステージまたは臓器連関・異分野融合										2			
血管炎	免疫アレルギー疾患領域	COVID-19を対象とした他事業との合同公募											2			
				計13課題		計12課題		5		計12課題		計18課題		-		

注 網掛け部は10か年戦略との関連が推測される公募課題

・10 か年戦略の事業設計への反映

10 か年戦略発出当時の AMED 免アレ事業プログラムスーパーバイザー西間三馨氏は「これからは10 か年戦略達成の為、厚労省事業と相互補完した『車の両輪』となる事業展開が必要である」ことを述べている（平成31年3月28日 第11回アレルギー疾患対策推進協議会資料「日本医療研究開発機構（AMED）における免疫アレルギー領域の研究の現状について」）。またこの時の資料では戦略目標と採択課題の対応関係が図示されている。

厚生労働省厚生科学審議会（科学技術部会）資料に収載されている平成31年度 AMED 免アレ事業実施方針案では、当時厚労省内で検討中であった10 か年戦略に対応していく方針が既に示され、令和2年度及び令和3年度と同資料では10 か年戦略に対応した事業運営を実施することが強調されている。また健康・医療戦略推進本部による「令和3年度予算における統合プロジェクトの概要」では、AMED 免アレ事業は疾患基礎研究プロジェクトにおける予算のポイントのなかで拡充対象として特に記載されるとともに、10 か年戦略に基づいた開発効率化と戦略のPDCAの推進を行うこととされた。

【考察】

AMED 発足当初より免アレ事業のポートフォリオは、アレルギー疾患/免疫疾患という疾患領域による分類と、エビデンス創出研究/病態解明研究/医薬品等開発研究という指向性・開発フェーズによる分類の2軸によるマトリクスを基に構成されてきたことが、事業HPや上述の西間氏資料から理解される。このシンプルな枠組みに基づく公募設計により、同事業では免疫アレルギー疾患克服に向けて必要な研究分野を漏れなくカバーするとともに、研究者にとっては自由度の高い提案を可能とすることで、より優れた研究提案を支援することを意図してきたと推察される。これに加え「革新領域」「若手研究者推進」等、その時々必要とされた公募課題が追加的に募集され、ポートフォリオの拡充が図られている。

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。

第11回アレルギー疾患対策推進協議会における西間プログラムスーパーバイザー（平成

31年度当時)の提出資料は、事業として早期から10か年戦略に対応していたことを明らかにしたものであるが、上述の如く公募実績にこの姿勢が表れている。なお令和3年度1次公募ではアレルギー免疫療法についての公募課題が設けられているが、これは10か年戦略ではなく「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」に基づいていることが説明されている。

AMED 免アレ事業については厚労省から令和2年度当初予算が増額され、健康・医療戦略室の令和3年度資料では10か年戦略に係り特出しされるなど、我が国の医療開発体制の中で調和のとれた強化策が図られており、10か年戦略の発出はその原動力と理解される。

AMED 免アレ事業はこれからも厚労省健康局の所管事業として、中心的な立場で10か年戦略を推進することが期待される。同事業はAMEDの6つの統合プロジェクトのうち、医薬品プロジェクト、ゲノム・データ基盤プロジェクト、疾患基礎研究プロジェクトに配置されており、予算的には後者に大半を割いている。事業の目指す成果として、プロジェクト毎にKPI(key performance indicator)が設定されていると思われるが内容は非公開である。これまでの公募ではAMED 免アレ事業全体として、戦略行動項目を広範に網羅することを意図してきたと推察されるが、今後どのような事業目標の下で、10か年戦略の運用がどのように行われるか、またPDCA推進のための情報をどのように収集するか、注目すべき点が多い。本研究班では10か年戦略に係る多角的な分析を行っており、AMED 免アレ事業の発展に資するエビデンスを供するものとなれば幸いである。

結語として、10か年戦略はその発出以来AMED 免アレ事業の在り方に大きく反映されており、また我が国の健康医療政策においても一定の評価を得ていると考えられる。今後の道筋を確かなものとするために、10か年戦略の利活用における取組の深化とPDCAの推進が期待される。



## 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略について、ヨーロッパアレルギー学会の取り組み

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 森田英明

令和元年（2019）に免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略が策定されたことで、10 年間の間に強化すべき具体的な課題と戦略が明確化された。今後は、戦略に基づき研究が適切に進捗しているかを、客観的且つ比較可能なパラメーターを用いて継続的に評価し、適宜戦略の見直しを行うことが必要である。

10 か年戦略で定められた 10 年間という期間を終えた後にも、免疫アレルギー疾患研究が益々発展し、大きな成果を生み出すためには、10 か年戦略という枠組みが無くなった後にも持続可能で、且つ発展を続けることができるような仕組み作りを進めていく必要があると考える。

そのような仕組みの一例として欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）の取り組みが挙げられる。EAACI では学会の中に各専門学会を代表する専門家が集まった Research and Outreach Committee（ROC）を設置し、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。

更に、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。検討した成果を、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、課題解決の促進を促している。

ROC やタスクフォースの構造や目的は、本研究班で行っている活動と共通している部分があるが、学会内部にそのような機関が存在することが特徴である。10 か年計画の期間に囚われず、長期的な視野に立ち、継続的に同様の活動を行っていくためには、学会内にこのような機関を設けることを検討する必要があると考える。

また EAACI では、各専門分野における研究者の情報を集約したネットワークプラットフォームを作成し、研究者間、研究施設間のコミュニケーションを促進し、EU 全土における共同研究の推進を図っている。更に、医療経済学的な評価を行う目的で、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の一つであると考えられる。

## 免疫アレルギー基礎研究各領域の国際的な流れと今後の見通し

千葉大学 免疫学 倉島洋介

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ことは周知のとおりである。COVID-19パンデミックからわずか1年足らずでmRNAワクチンがヒトに対して接種可能となり、これまでのワクチンの開発に必要なだった時間を考えると開発から接種まで驚異的なスピードである。今後、COVID-19感染による症状の重症度に関わる因子、現行のワクチンや後継ワクチンの有効性に関わる内因性、外因性の因子が徐々に見出されると考えられる。

さらに、現行の筋肉注射型COVID-19ワクチンに加えて、ウイルスが実際に私たちの体に入りこんでくる経路である粘膜面を守る粘膜ワクチンの開発も後継的に進んでおり、ウイルス侵入門戸で感染を防ぐことの重要性についても比較・実証されると考えられる。

基礎研究で得られた成果が新規治療法や診断法へと発展し（トランスレーショナル・リサーチ; TR）に対して、このように、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。

免疫アレルギー研究においても、rTRによって疾患治療メカニズムの理解が深まるとともに、rTRに立脚した新視点からの創薬スクリーニングへの応用によって、より満足度の高い医療提供につなげる新規モダリティの創出が期待されている。例えば、アレルギー領域においては、アレルギー疾患に対する減感作療法や免疫療法についての基礎研究が近年注目されている。例えば、アレルギーの臨床研究段階の治療法である経口免疫療法については、マスト細胞や好塩基球の脱感作、アレルギー特異的Th2型細胞のアナジー、制御性T細胞の増加、IgG4の上昇が起こることは知られているが、それらの点と点を結ぶ治療メカニズムには不明な点が多い。このような疾患治療メカニズムの理解を深めるための解析法や疾患モデルの確立を中心とした基礎研究が起点となり、得られた成果が再び臨床へとフィードバックされるという基礎と臨床のジョイントリサーチが益々発展していくと考えられる。

また、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挙げられる。これまでのバルクでの細胞集団の発現遺伝子の解析から、シングルセル(1細胞)ごとの発現遺伝子を明らかにするシングルセル遺伝子発現解析の導入は免疫学研究に変革を起こした。これにより、免疫細胞新亜群（サブセット）の同定や希少細胞集団の発見、特異性の高い疾患マーカー探索が可能となった。また、シングルセルレベルでのTCR/BCRのレパートアー解析は、疾患の全体像や免疫応答の網羅的な理解の加速につながっている。このようなシングルセル解析を活用した研究成果は、2017年約500報、2018年約600報、2019年約1000報、2020年約1500報と急速に増加しており、2021年も3か月足らずで約650報の論文報告がされている（Single cell RNA-seq: PubMed検索）。また、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おり、がんの微小環境はもとより、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、多次元解析によって免疫システムの把握が加速している。今後は、得られた情報をもとに、組織切片や実験動物、培養細胞等といった wet の実験により免疫学の再定義が進んで行くと考えられる。

## 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の今後について

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 松本健治

### 緒言

今後 10 年間を見越して研究戦略を策定したが、より実効性のある戦略とするためには進捗、更新および継続性を管理することが必須である。以下にその概要を述べる。

#### 1. 進捗管理 (Progress management)

研究の進捗を正しく管理することは 10 か年戦略の完遂のために最も重要な要素の一つである。免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の過程を継続的に（公正かつ持続的に）進捗管理して行く仕組みが是非とも必要である。具体的に管理すべき点について概説する。

##### ①研究費 (Funding)

研究を遂行するためには研究費が不可欠である。国立研究開発機構 (AMED) が解説されてから、研究費の大半が臨床に直結した、いわゆる「出口のわかりやすい研究」に配分される一方、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明らかに減っており、基礎研究者の不満は高い。「アレルギー関連」に分配された研究費の内訳が臨床研究か基礎研究かについても是非とも検討して貰いたい。

##### ②評価 (Evaluation)

研究の進捗を正しく評価することは、進捗管理における最も重要な要件の一つである。具体的に、どのようにして評価を行うかについては、詳細な議論が必要と考える。たとえば、アレルギー分野で最も評価の高い専門誌である Journal of Allergy and Clinical Immunology 誌への掲載論文数は一つの指標となるが、基礎的な要素が強い研究内容は Journal of Experimental Medicine や Proceedings of National Academy of Science USA など、別の総合科学誌へ掲載される場合もありうる。

##### ③広報 (Publicity)

公的資金の原資は国民の税金であることから、研究の進捗、評価および成果をわかりやすい形で広報することが重要である。現在、公的研究資金として厚生労働科研費、文部科学省研究費、AMED 研究費などがあるが、それぞれの「アレルギー」（免疫を含まない）研究への額を年次的に追跡し、公開することが特に必要である。

#### 2. 更新管理 (Update management)

①研究の進捗や研究手法の進歩を組み入れた、全体計画の見直し (Update in accordance with scientific/methodological progress)

10年もの長期にわたる戦略の遂行にあたっては、研究計画の進捗や研究手法の進歩を組み入れた、全体計画の見直しが必須である。近年で言えば、自然リンパ球の発見に基づく自然免疫応答がアレルギー疾患の発症や病態形成に及ぼす影響が明らかとなったことは大きなParadigm shiftをもたらしたことは記憶に新しい。また、研究手法の発展も目覚ましく、特に一細胞単位での解析手法（Single cell RNA sequence や CyTOF）などによって、これまでバルクでしか検討できなかった病態が極めて詳細に解析することが可能となった。こうした研究計画の進捗や研究手法の進歩を、適宜組み込むための仕組みを作ることが必要であると思う。

### ②COVID-19 Pandemic における研究の推進 (Update under COVID-19 pandemic)

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、国民生活そのものだけでなく、研究者の生活や研究手法にも大きな影響を及ぼしている。また、COVID-19 や新型コロナウイルスワクチンとアレルギー疾患の関連についても今後更に研究が必要と考えられる。

### ③地球規模、地域規模等、あらゆる環境の変化に伴う研究方針・計画の更新 (Update in accordance with global environment change)

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いる。10年間の環境の変化を含めた研究方針・計画の見直しを行う仕組みが必要である。

## 3. 継続管理 (Sustainability management)

### ①人的継続性 (Personnel continuity)

「人は城」の言葉の通り、研究に興味を持って携わる人材を継続的に確保することは、10年間にもわたる研究戦略においては極めて重要な意味を持つ。人材の確保のためには、生活が安定して研究に集中できるような勤務ポジションの確保が必須である。来年度から大学院生や大学院を修了したばかりのポストドクを対象とした日本学術振興会特別研究員

(PD・DC2・DC1) 募集などの生活の補助はさらに拡充されるべきと思う。また、その一方で、こうした補助が短期間で終了しない様、また継続的に確保できるようにすることも合わせて強く希望する。

### ②教育システム (Education system)

大学院入学・研究留学といったこれまでも多くの基礎研究者が育てられてきた仕組み自体が、特に若い医師研究者には受け入れられにくい状況となりつつある。実際に多くの大学が基礎研究から手を引き始めており、国立成育医療研究センター研究所でも多くの大学院生（小児科だけでなく、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、皮膚科、産婦人科）を受け入れている。こうした基礎研究の教育システムは一度中断すると再開することが極めて困難である

ことから、研究拠点の集約化などを効率的に行う必要がある。

### ③学会の取組とのタイアップ (Collaboration with Academic Societies)

多くの若手臨床医・研究者にとって、基礎研究に触れる一番の窓口は学会と思う。現在、日本免疫学会（免疫サマースクール）、日本小児アレルギー学会（臨床研究支援セミナー）、日本研究皮膚科学会（アジアンきさらぎ塾、JSID サマースクールあおば塾）などが行われており、こうした学会の取組とタイアップして若手育成を効率よく勧めることが必要と思われる。

## ゲノム、オミックス解析について

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 玉利真由美

### 【3年間の動向】

免疫アレルギー研究10カ年戦略の戦略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盤研究）は本戦略の基盤をなすものである。遺伝学的・分子生物学的な解析等を含めた詳細な解析による病態の「見える化」を通じ、患者を層別化して、それぞれのグループに最適な医療を導入することは本戦略の大きな目標のひとつである。本レポートでは、国内外の免疫アレルギー疾患に関するゲノム研究、オミックス研究を中心に研究の現況をまとめる。

#### 1) 免疫アレルギー疾患のGWASの現況

ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）はヒトゲノム全体を網羅する遺伝バリエーションを用いて、ヒト疾患発症や関連形質との関係を網羅的に検討する遺伝統計解析手法である。2018年から2021年の3年間に免疫アレルギー領域に関連する多数のGWASの結果が報告された。主要なものを以下に示す。

気管支喘息では多様な人種の集団の大規模GWASメタ解析（23,948症例、118,538コントロール）の結果が報告された。5つの新規関連領域が同定され、自己免疫疾患と炎症性疾患の形質とのPleiotropy（多面的関連）が認められた。また関連遺伝バリエーションは、免疫細胞のエンハンサー領域に有意な集積が認められた（Nat Genet. 2018;50:42-53）。

気管支喘息は多様性に富む疾患であるが、喘息発症年齢についてのGWASも行われた。興味深いことに2型炎症にかかわる *TSLP*、*IL33*、*GATA3* 近傍の領域は小児期および成人期発症気管支喘息に共通する関連領域であった（Lancet Respir Med. 2019;7:509-22）。

慢性副鼻腔炎、鼻ポリープのGWASも行われ、鼻ポリープのGWAS関連領域の多くは気管支喘息の領域と重複することが報告された。また、15-Lipoxygenases（15-LO）をコードする *ALOX15* 遺伝子の Thr560Met 変異も GWAS 水準を満たす関連が認められ、15-LO 酵素活性がほぼ消失する変異が鼻ポリープへの易罹患性に対して protective（リスク低下の方向性）であることが示された（Nat Genet. 2019;51:267-76）。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）のGWASにより *BCL2L11*、*TSLP*、*HLA-DQ*、10p14（*GATA3* 近傍）の4つの関連領域が同定された。さらに MPO-ANCA の有無で患者群を層別化した GWAS では ANCA 陽性群（全体の33%）では *HLA-DQ* との強い関連が認められた。一方、ANCA 陰性群では *TSLP*、*GPA33* 等の関連領域が認められ、上皮粘膜バリアの機能不全をきたすような遺伝的要因が示唆された。また、この GWAS では4つの治療や診断検査のサポートとなる標的分子が同定されている（Nat Comm 2019; 10:5120）。

2019年には、日本でグルパール19S（旧茶のしづく抗原）を含んだ石鹼使用により生じた小麦アレルギーのGWASが行われ、*HLA-DQ*、*RBFOX1* 領域が疾患関連領域として同定された。対

象疾患は、加水分解小麦含有する洗顔石鹸を長期使用による経皮感作を経て小麦アレルギーが誘発されるもので、疫学調査によると、罹患者は2111名であり、石鹸の購入数から概算して発生率は0.1%未満と推定されている。HLA分子は多型性に富み、HLAアレルと多様な抗原との結合能との関係についての解析は不明な点が多かった。しかし、この研究では、タンパク質構造データベースを活用し、アミノ酸多型と遺伝バリエントの情報を組み合わせ、HLA-DQ $\alpha$ タンパク質の抗原結合部位の34番目の部位のアミノ酸との強い関連を同定した。さらに抗原結合ポケットP4に位置するアミノ酸が抗原結合性に重要である可能性が示された(J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1354-1363)。

2020年には日本人の21万人のゲノムを用いた42疾患を対象とした大規模GWAS解析の結果が報告された。免疫アレルギー疾患領域では、関節リウマチ、バセドウ病、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、薬疹が含まれている。全体として27疾患に関連する320の遺伝的変異が同定され、そのうち25変異は欧米人を対象としたGWASでは検出されない変異であった。また、疾患関連変異と生物学的機能との関連については、関節リウマチ、バセドウ病、アトピー性皮膚炎などの免疫関連疾患の疾患関連変異がRELA(NF $\kappa$ Bの構成要素の転写因子)の結合部位に有意な集積が認められた。この報告でのGWAS解析結果は日本人集団ゲノム関連解析情報データベース(<http://jenger.riken.jp/>)に公開されている。(Nat Genet. 2020;52:669-679)。

アトピー性皮膚炎のレアバリエント(アレル頻度が1%未満)の関連解析がドイツを中心とした研究グループより報告されている。15,574名のアトピー性皮膚炎患者と377,839名の対照群を用いて、*DOK2*と*CD200R1*のミスセンスバリエントでGWAS水準を満たす有意な関連が示された。これまでのアトピー性皮膚のGWASで報告されていた31関連領域で説明できる遺伝率の割合は14.9%と報告であったが、今回の報告では、のコード領域内のレアバリエントにより説明できる割合は12.6%と極めて高い数値が示されている。マルチオミックス(タンパクタンパク相互作用、共発現情報、共有するドメイン情報など)をベースとしたネットワーク解析によると、*DOK2*を中心としたネットワークに、これまでGWASで同定されたアトピー性皮膚炎の関連遺伝子(*STAT3*, *MICB*, *CLEC16A*, *IL6R*)に加え*CD200R1*も含まれていた(J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1208-1218)。

## 2) エピゲノム、トランスクリプトームデータベースの構築

ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析は、GWASで得られた知見を臨床に応用していく上で必須である。GWASで同定された関連リスクバリエントの多くはトランスクリプトーム異常を介して疾患リスクに関与すると考えられている。また多くのリスクバリエントがエンハンサーに存在することも明らかとなっている。GWASで同定された遺伝バリエントの機能的解釈に有用なエピゲノム、トランスクリプトームのデータベース構築も進んでいる。

エピゲノムは遺伝子配列を変更しない化学的な修飾による遺伝子発現の制御維持機構であり、ヒストン修飾、DNAメチル化、RNA修飾がある。転写制御にかかわるヒストン修飾部



位を、クロマチン免疫沈降法 (Chromatin immunoprecipitation, ChIP) と次世代シーケンサーで網羅的に解析できるようになった。

2型炎症に重要である Th2、2型自然リンパ球 (ILC2) の転写制御領域 (H3K4me2) の ChIP 解析結果が報告されている。 Th2 の結果は 2014 年に報告され (Nat Immunol. 2014;15:777-88)、2018 年にはヒト ILC2 の結果が報告された。末梢血リンパ球より ILC2 を単離し、IL-25、IL-33 刺激により活性化させ、H3K4me2 のエピゲノム領域が解析された。既報の GWAS で同定されたアレルギー疾患関連一塩基バリエント (SNV) はより Th2 の転写制御領域に、喘息関連 SNV は ILC2 の転写制御領域に有意な集積が認められた (J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1793-1807)。

2019 年には日本を含む国際共同研究グループにより、マウスの免疫細胞アトラスが報告された。マウスの 86 種類の免疫細胞の遺伝子発現解析とクロマチン構造の大規模解析が行われ、遺伝子発現を制御する 50 万箇所以上のゲノム領域、200 以上の発現制御領域に結合すると推定される転写因子が同定された。これらの知見は今後の自己免疫疾患の病態や治療の解析に貢献することが期待される。(Cell. 2019;176:897-912)。

2021 年には、免疫の個人差をつかさどる遺伝子多型の機能カタログが日本の研究グループより報告された。健常ボランティア 79 例、代表的な免疫疾患 10 疾患からの 416 名より、28 種類の免疫細胞を単離し、RNAseq による遺伝子発現データベース、全ゲノムシーケンスデータを取得し、eQTL カタログが作成された。免疫細胞の種類や疾患の多様性では最大規模のデータベースであり、今後、様々な免疫関連病態のゲノム研究に活用されると思われる (Cell. 2021;184:1-18)。

### 3) 遺伝統計学による解析手法の開発

遺伝統計学は遺伝情報と形質との因果関係を統計学の観点から検討するもので、各種データベースを活用した遺伝統計学による解析手法の開発は、様々な疾患の病態解析に新たな知見をもたらしている。

GWAS により、自己免疫疾患や喘息、ピーナッツアレルギー、EGPA 等数多くの免疫アレルギー疾患において HLA 領域との関連が明らかとなっている。一方、HLA 領域は多型性に富み、配列構造が複雑で、遺伝子型を決定するにはコストを要していた。近年、遺伝統計学的手法を用いて、HLA 領域の遺伝バリエントをイン・シリコで高精度に推定する (HLA imputation)ことが可能となった。2019 年には、日本人集団において 1120 名を対象に 33 個の HLA 遺伝子型を、次世代シーケンスを用いて決定し、広範で精緻な参照データが構築された。また、日本人集団 17 万人における大規模ゲノム解析データを用いて、この日本人の参照データを用いた imputation 法により、100 を超える表現型 (疾患の有無や検査値データ等) について PheWAS (phenome-wide association study) が行われた。その結果、関節リウマチ、バセドウ病、1 型糖尿病、アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症等の免疫アレルギー疾患を含む 52 の表現型と HLA との関連が明らかとなっている (Nat Genet. 2019;51:470-480)。

miRNA はヒトゲノム上に数千種類が存在し、標的遺伝子の mRNA と結合し、mRNA の不安定化や翻訳後調節に関与するといわれている。2017 年に日本の理化学研究所が主宰する FANTOM5 より 179 の細胞の miRNA 発現情報が報告されているが、2018 年にこの情報を約 350 万人、49 疾患の GWAS の結果を組み合わせ、疾患に関連する miRNA を同定する手法 MIGWAS (miRNA enrichment in GWAS) が開発された。炎症・自己免疫疾患に関連する miRNA は主に免疫細胞で機能していることも明らかとなり、組織特異的な機能の解明が病態の理解に有用であることが示されている (Nucleic Acids Res. 2018;46:11898-909)。

新たな薬剤開発の手法としてドラッグリポジショニングが注目されている。この手法は既存薬や、開発段階もしくは中止となった医薬品を当初想定していた疾患とは異なる疾患の治療薬として転用して開発するものである。新規に開発された薬剤と比し、安全性や副作用の情報が整っていることから、早期承認・実用化に向け取り組みが進められている。これまでもドラッグリポジショニングについては活用例があったものの、偶然にその効用が発見されたものが多かった。近年、医療ビッグデータの拡充もあり、化合物データ、オミックスデータを活用し、効率的に有効な新規治療薬候補を同定する手法の開発が進んでいる。2019 年に GREP (Genome for REPositioning drugs) という解析ツールが日本の研究グループより発表された。GWAS 結果、遺伝子発現解析、がんの遺伝子変異の結果等で得られた探索したい遺伝子群を入力すると、医薬品データベース (Drug Bank, Therapeutic Target Database)、タンパク質データベース (UniPlot)、既報のゲノム解析等の情報から、臨床適応されている薬剤ターゲットとの関係性やドラッグリポジショニングの候補薬剤情報を得ることができる。蓄積されていくビッグデータを手作業で解析することは困難であり、これらの手法の開発は、ゲノム解析研究で得られた知見を新たな治療法として実用化する上で、大きく貢献していくと思われる (Bioinformatics, 2019; 35:3821-3823)。

#### 4) ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS)

これまで多数の GWAS でゲノムワイド有意水準 (通常  $P=5 \times 10^{-8}$ ) を満たした遺伝バリエントが同定されてきたが、それらのみではそれぞれの疾患の遺伝背景の一部しか説明できない (missing heritability) ことが示されていた。

2018 年には UK Biobank のデータを中心とした大規模 GWAS データより、ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS) を用いて集団を層別化し、関連が示唆された数十から数千の遺伝バリエントを組み合わせ、疾患リスクを評価し、健康の改善、予防医療に役立つ可能性が報告された。GWAS の関連水準の域値をゲノムワイド有意水準よりも緩くして、リスク計算により多くの感受性遺伝バリエントを採用することにより精度が改善することが示された。PRS は、ゲノム全体の無数のコモンバリエントが弱い疾患リスクを有する、というポリジェニックモデルに基づいている (Nat Genetics. 2018;50:1219-1224)。

ポリジェニックリスクスコアの高精度の予測には GWAS のサンプルサイズは重要であり、前述の報告では 25 万人を超える UK Biobank が活用された。一方、日本人集団の GWAS 結果

に基づき、欧米人集団 GWAS データにおける PRS の推定を行ったところ、2 型糖尿病や肥満において異人種間で PRS 予測が困難であることも報告され、人種が異なると、特定の形質では高精度の予測が期待できないことも示された (Nat Genet. 2019;51:584-591)。

2020 年には、日本人集団 17 万人のゲノム情報に機械学習法を適用し、日本人集団の地域による詳細なゲノム多様性の存在が報告された。PRS による疾患リスクの層別化には人種集団内での緻密な多様性を考慮する必要性が示された (Nat Commun. 2020;11:1569)。

現在、PRS により高リスク群を予測し、適切な予防策を講じることにより、疾患発症・進展のリスクを低減させることができるのか、社会実装に向けてその有用性が検討されている。また、日本人集団での PRS による疾患リスクの層別化には日本人集団におけるデータの集積が必要であることが示された。

### 【今後】

統合的データ解析により、ゲノム解析のみでは不可能な病態のメカニズムの解析が可能になりつつある。今後、ゲノム情報を機軸とし、トランスクリプトーム、miRNA、エピゲノム、メタボロミクス等、オミックス情報を横断的に統合することにより、疾患病態の多面的な理解が進んでいくことが期待される。

日本には、バイオバンクジャパン、東北メディカルメガバンク計画、ナショナルセンターバイオバンクネットワークをはじめ、中核的な大学病院等でバイオバンクが運営されている。AMED により、バイオバンク・ネットワークを構築してバイオバンクの横断的な生体試料・情報の利活用を促進するプロジェクトも進行している。(https://biobank-search.megabank.tohoku.ac.jp/v2/research)。今後もこれらのバイオバンクサンプルを活用した疾患横断的関連解析による疾患ネットワークの解明を進めていく必要がある。

さらに、バイオバンクを活用した大規模な解析に加え、質の高い、詳細な臨床情報に基づく症例の層別化による解析も重要である。現在、アレルギー医療提供体制の整備が進められているが、これらの医療機関と研究機関との円滑な連携を構築し、中心拠点病院を活用した研究推進が必要である。

AMED 先導的 ELSI 研究プログラムのオミクス 研究班によるオミクスデータ共有促進ガイドランス (詳細版) (https://www.amed.go.jp/content/000047950.pdf) には、オミクス データ共有促進にむけた考え方が示されている。国際共同研究の機会も増え、研究成果を公的データベースへ登録することが出版社や研究助成機関から求められるようになっており、研究開始時よりインフォームドコンセントの説明文書において「日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や海外の研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性がある」旨について記載し、明確な同意を受けておくことが大切である、と記されている。免疫アレルギー領域において、研究の効率化を行い、新たな学術的発見につなげていくため、次世代への研究基盤の橋渡しのためのサンプル収集、臨床情報の収集、データシェアリングへの準備を加速する必要がある。

全ゲノムシーケンス (whole genome sequencing, WGS) のコストも低下してきており、レアバリエントと疾患との関連についての知見も蓄積されてきている。今後、GWAS、WGS、エピゲノム、トランスクリプトーム、メタボロミクス、プロテオミクス研究等の情報を活用し、遺伝統計学的解析手法の進歩とともに免疫アレルギー疾患の病態解明が進むことが期待される。

これまで遺伝学の知見は疾患メカニズムの理解を深め、新たな予防法や治療法の発達をもたらしてきた。今後も、欧米を中心に個人の遺伝要因に基づいた医療ケアの提供が進む可能性が高い。これまでの非常に早い変化からも、我々はこの分野を注視していく必要がある。

## 皮膚科領域におけるマイクロバイオーーム、多様性について

京都大学大学院医学研究科 皮膚科 中島沙恵子

慶應義塾大学 皮膚科 天谷雅行、足立剛也

### マイクロバイオーーム（主に皮膚科領域）：

#### 1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向

2005年に次世代シーケンサーが登場し、それに伴いメタゲノム解析技術が急速に発展・普及した。2008年には、欧米で微生物叢に関する大型プロジェクトが開始され、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト微生物叢との相関関係が見出された。2013年には健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢に着目した治療法開発が現実味を帯びた。これまでの3年間では、世界的にはマイクロバイオーームをターゲットにした治療法の有効性を担う微生物集団の同定、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の発展も見受けられ、ヒト微生物叢の将来的な創薬シーズ源としてのポテンシャルに期待が持たれる。日本国内では、2016年よりAMED革新的先端研究開発事業の支援を受けて、腸内細菌叢を中心に日本人固有の微生物叢研究基盤の整備が進められている。同時に、日本国内の複数の研究グループから、国際的にも高いインパクトを持つ研究が相次いで報告されている。

皮膚マイクロバイオーーム研究は、2008年米国国立衛生研究所の研究グループからの報告を皮切りに、健常ヒト皮膚マイクロバイオーームについての報告が続き、2012年にはアトピー性皮膚炎患者の皮膚における黄色ブドウ球菌の過剰増殖とディスバイオーシスについての報告がなされている。同時に、マウスを用いた研究により、それぞれの微生物と宿主免疫の相互作用についての報告が相次いでいる。近年ではアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患における皮膚マイクロバイオーームについての研究報告もなされている。2018年には米国の研究グループが、健常ヒト皮膚細菌そのものをアトピー性皮膚炎患者皮膚に定着させることでアトピー性皮膚炎の皮疹を軽快させる、という菌移植治療の有効性を報告し、皮膚マイクロバイオーームをターゲットとした治療法の開発が現実味を帯びてきている。日本国内でも皮膚マイクロバイオーーム研究はアトピー性皮膚炎を中心に研究が進められており、国際的にも高いインパクトを持つ研究成果が発表されている。一方、腸管マイクロバイオーームと異なり、日本人固有皮膚マイクロバイオーームの研究基盤確立の動きは活発ではなかった。

#### 2) これからの7年に日本で特に取り組むべき問題

腸管マイクロバイオーームで明らかのように、マイクロバイオーームは人種・環境により大きく異なる。皮膚マイクロバイオーームが体表部位や局所の皮膚環境により異なることはこれまでの研究で明らかになっているが、人種や生活環境の違いによる差異については不明な点が多い。

これからの7年に日本人皮膚アレルギー疾患患者を対象にしたマイクロバイオーーム研究を

推進し、かつ質の高い皮膚マイクロバイオーム研究を展開・発信するために、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。日本人固有皮膚マイクロバイオーム研究基盤の整備・確立により、日本人患者集団を対象にした皮膚マイクロバイオーム研究が加速し、皮膚疾患の病態解明や新規治療ターゲットの創出に繋がる研究成果がもたらされることが期待される。日本人固有マイクロバイオーム研究基盤の確立はすでに腸管マイクロバイオームで先行して行われているため、この手法を参考に推進すべきである。

これまでの皮膚マイクロバイオーム研究は細菌を中心に行われてきたものが多くを占める。しかしながら、皮膚マイクロバイオームには、真菌やウイルスなど他の微生物も存在する。今後は細菌以外の微生物についての検討や、微生物間の相互作用についての検討も推進していくべきである。

## **多様性（皮膚科領域）：**

### **1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向**

日本研究皮膚科学会では、2020年よりダイバーシティ委員会が設立された。本委員会は、学会員のダイバーシティをより高めることにより学会内で独創性、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を目標に設置された。

定期的に委員会を開催し、学会としてダイバーシティを高めるためにどのような取り組みができるのか、様々な視点から検討・立案し、実行している。

具体的には、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、現状の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。皮膚科アカデミア領域におけるジェンダーダイバーシティについて、日本皮膚科学会キャリア支援委員と共同し全国調査を行い、その成果を国際誌である *Journal of Dermatological Science* に発表した (Kishibe et al., 2021)。

一方、日本皮膚科学会においてはキャリア支援委員会が組織されており、前述のダイバーシティ委員会と共同して日本の皮膚科領域全体におけるダイバーシティの促進に寄与している。本委員会では学会員のライフイベントに伴う勤務形態の動向調査や意識調査を定期的に行い、問題点を抽出・検討している。

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の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。

### **2) これからの7年に日本で特に取り組むべき問題**

皮膚科領域におけるダイバーシティ対策は近年、臨床（日本皮膚科学会）・研究（日本研究皮膚科学会）の双方向からなされてきた。今後もこの双方向から多様性にアプローチする体制を維持しつつ、皮膚科領域におけるダイバーシティの促進が実際に独創性・新規性の高い基礎・臨床研究が発展するのか、多施設研究や多領域にまたがる大型研究が創出されるのか、定期的に自己評価を行い、問題点の抽出と対策を行っていくことが期待される。

現在はジェンダーダイバーシティを中心に検討と対策が講じられているが、今後はジェンダー以外のダイバーシティ（基礎研究者、国際化など）についての検討と対策を行っていくべきである。

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

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 藤枝重治

スギ花粉症は、日本人の国民病とも言える疾患であり、最新の研究では成人の40%が発症しているとされる。未成年者においても、発症の低年齢化が起こっており、3歳から5歳の園児がスギ花粉症を発症するという20年前では想像もできない状態が起こっている。この原因は、スギ花粉飛散の増加であるとされているが、それだけではないと多くの臨床家および基礎研究者が考えている。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、どれも明確な証明はなされていない。おそらくは、一元的な原因ではなく多面的かつ個人差が非常に大きいのであろうと思われる。しかしながら、アレルギー学に従事する者としては、アレルギー性鼻炎発症を増加させている要因を同定し、対策をとる必要性を痛感している。

福井県で行った疫学調査では、この10年間で30歳未満においては、スギ花粉症患者は増加していたが、40歳以降では新規の発症者はかなり限定され患者数は横ばいであった。一方で通年性ダニアレルギー性鼻炎患者は、20歳以降では増加しているが、20歳以降では患者数の増加は認められなかった。これらのことは、日本におけるアレルギー性鼻炎は、未成年者に対して対策を立てることが重要であることを示している。同時に行った食物摂取との関連では、複数のアレルゲン感作陽性で発症している患者では、健常人に比べ、複数の発酵食品の摂取量が有意に少ないことが判明した。

発酵食品は、腸内細菌にも関連すると言われている。ヒトの気道・腸管などの粘膜には100兆個以上の微生物が棲息し、微生物集合体（マイクロバイオーーム）を作成している。これらマイクロバイオーームは、粘膜細菌叢（フローラ）とも呼ばれ、主たる細菌の構成によって、様々な病気の発症・状況に影響を及ぼしていると言われている。アトピー性皮膚炎では、腸内細菌叢の組成は変わらずとも、特定の菌が多くなると皮膚の状態が変化したり、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいては、皮膚の細菌叢において黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）とコリネバクテリウムが大半を占めたりすることが報告されている。

鼻副鼻腔疾患の中では、欧米の鼻茸合併慢性副鼻腔炎（Chronic rhinosinusitis with nasal polyp: CRSwNP）において、鼻腔に存在する黄色ブドウ球菌が病態形成に関与していると報告されている。黄色ブドウ球菌が産生するブドウ球菌エンテロトキシン（Staphylococcal enterotoxins, SEs）に対するSE特異的IgEを鼻茸中に証明し、SEが慢性副鼻腔炎鼻茸形成のアレルゲン、起因物質であると考えられている。SE自身はスーパー抗原としても働き、抗原非特異的にT細胞を活性化させ、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインを放出させ、Th2環境下を作ることによって鼻茸形成が起こるとしている。アレルギー性鼻炎においては、特徴的な菌の同定はなされていないが、鼻腔内に存在する菌種の減少が問題ともされている。



我々は、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を次世代シーケンサーによって、細菌 DNA の 16S rRNA 遺伝子 V3-V4 領域を PCR 増幅し解析した。その結果、複数感作陽性者とすべて陰性者の間では、鼻腔、口腔、便において有意な細菌叢の違いを認め、複数感作陽性者では、特定の菌の存在に違いがあることが証明された。また特有の細菌が食物繊維やオリゴ糖を発酵することにより生成する短鎖脂肪酸やその他類似物質の影響で様々な効果を誘導する。短鎖脂肪酸は、炭素の数が 6 個以下の脂肪酸で、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸からなる。生成された短鎖脂肪酸は粘膜腔側に存在するが、その後、上皮細胞内に取り込まれ通常エネルギー源として使用される。しかしそれ以外にも、粘膜もしくは粘膜固有層の好中球、樹状細胞、マクロファージ、好酸球など免疫担当細胞に作用し、様々な免疫バランスに影響を及ぼしていると考えられる。それとともに、特定の細菌の成分が、違った細菌の生体への影響を促進したり抑制したりする可能も考えている。

遺伝子多型とアレルギー性鼻炎の関係では、アトピー遺伝子と言われる遺伝子の有意な違いはあったが、アレルギー性鼻炎自身が一遺伝子疾患ではなく、複数遺伝子疾患であると推測されるために、なかなか同定は困難であった。遺伝子発現では、アレルギー性鼻炎患者下鼻甲介の網羅的遺伝子発現と網羅的なメチル化を検討したところ、特定の遺伝子のプロモーター領域において高メチル化が認められた。プロモーター領域の高メチル発現は Type 2 サイトカインで起こり、その領域の遺伝子発現は低下していた。これらのことは、メチル化を操作することで、遺伝子発現が変動し、アレルギー発症予防にシフトさせることができるかもしれない。

## 増加するアレルギー性鼻炎の予防策と地方自治体との連携による社会実装、Virtual Reality (VR)

福井大学 耳鼻咽喉科 坂下雅文

### 温暖化、アレルギー性鼻炎の増加と予防の必要性

本邦では、特に**スギ花粉症の有病率の高さ**がしばしば社会問題として取り上げられる。アレルギー性鼻炎増加の原因は不明であるが、**抗原量の増加**が第一と考えるのが妥当である。ダニによるアレルギー疾患の増加の原因には**地球温暖化**も原因の一つである。空調の長時間使用と室内で過ごす時間の増加がダニ暴露増加になる。スギ花粉症の増加は、花粉飛散量増加に負うもので、毎年増減はあるが1995年以前と以降では花粉飛散量が有意に増加している。

2019年に第3回調査を終えた**アレルギー性鼻炎の全国疫学調査**では、耳鼻咽喉科医およびその家族を対象とした疫学調査がある。(ENGAGE-TF 委員 福井大学坂下が事務局担当：松原ら、日本耳鼻咽喉科学会会報 2020、鼻アレルギーの全国疫学調査 2019 (1998年、2008年との比較) 速報 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として) では、0才から70歳代までの男女およそ2万人のデータを解析した。1998年、2008年と同様の方法で2019年に調査を行った結果、20年間にアレルギー性鼻炎全体では29.8%から49.2%へと増加しており、日本人の2人に1人は何らかの**アレルギー性鼻炎を発症**していた。通年性アレルギー性鼻炎の有病率は18.7%から24.5%となっていたが、高止まりであった。しかし、**スギ花粉症の有病率は、16.2%から38.8%と10年毎に10%ずつ増加**していた。特筆すべきは、スギ花粉症が日本では最も有病率が多く、0~4歳では3.8%であったものが、**5~9才で30.1%となり、10から19歳では49.5%と20才未満が急増**していることが分かり、大変問題と考えられる。全国の小学生疫学調査において**アレルギー性鼻炎は増加**をしていたが、**アトピー性皮膚炎、気管支ぜんそくでは増加は見られず** (Sasaki et. al Allergy 2019)、対策は急務である。疫学コホート研究では、20才以降の発症率は低くなるため**成人以降はより発症しにくい**ことが分かった (Sakashita et. al Allergol Int. 2020)。このコホートでは、成人の発症者を10年間追跡調査した結果、全く自然寛解しないと思われていたスギ花粉症が13%も自然寛解を示したが、**およそ9割の発症者は寛解しなかった**。一方で、成人において感作なし、もしくは感作ありの未発症者からの新規発症は少なかった。これらのことから、**スギ花粉症は発症してしまうとほとんど治らない一方で、20才まで花粉暴露を低く抑えることができれば、新規発症が少ない年齢に達して発症を免れることができる**と考えている。

### 今後7年間に取り組むべき課題 予防研究

前述の調査において5~9才の**新規発症が急増**するのは、未発症の学童が自覚症状のないままマスクをせずに登下校や戸外活動などの屋外活動を活発にする年齢と一致している。2020年からのコロナ禍では、全国的に学童を含めた日本人が一斉にマスクをして過ごすこ

ととなった。これを介入試験と見立てて、この2年間の学童におけるスギ花粉症新規発症率を調査し、低下していることを実証する試験を2021年5月に行う。福井大学耳鼻咽喉科では、福井県（健康増進課、教育庁）と共同して2021年5月に福井県の全県児童4万人のアンケート調査を行う。コロナ禍での新規発症率がそれ以前と比べて低下していれば、**ポストコロナのマスク着用について保健指導を強化する**。学校保健行政において、3～4月のスギ花粉飛散シーズンに学童が外出する際のマスク着用を毎年指導する。この**静的予防行動**に加えて、後述する**動的予防行動**も検討していく。スギ花粉症は指先からのわずか20 $\mu$ L（数滴）の血液で感作されているかを判定できる。これを小学校の**就学前健診において対象児童**に行う。その結果、感作のない児、感作はあるが発症していない児（未発症児）には**重点的に予防行動の指導**を行う。福井大学が地域連携協定を結ぶ永平寺町の8つの小学校（学童およそ700人）において、上記の静的、動的予防行動の実証を行う。このマスク着用と就学前健診での感作状況認識が行動変容を来し、予防効果を示すことができれば、福井市、福井県、**全国へと保健行政範囲を広げていく**。このようにして、研究で得られた知見を**地方自治体との連携により社会実装**していくことができれば、**10年後には学童におけるスギ花粉症の発症を10%抑える**ことができると見込んでおり、その後の**成人の有病率も抑える**こととなる。さらに、行政の負担となっている**医療費の大幅な削減**になると考えられる。この医療費削減は**ナショナルデータベース（NDB）**でのアレルギー性鼻炎の解析からも検証できると考えている。現在 ENGAGE-TF 委員も関わっている NDB からのアレルギー性鼻炎患者抽出の定義付けが功を奏するものと期待される。

**ビッグデータ解析**は現在多くの研究分野においてその利用が進んでいる。先に挙げた NDB はその最たるものであるが、デジタル化が進んだ社会においてスマートフォンからの多数の利用者から得られたデジタルデータを利用する研究も国際的に注目されている。**スマートフォンのアプリ**から、花粉症のアプリをダウンロードして利用者が**鼻炎症状や服薬状況**を日記のように毎日アップロードする。データはクラウドサーバに保存され、すぐに利用可能なデジタルデータになる。これらのビッグデータは**患者の治療行動**を把握することに役立ち、報道機関との連携により**社会的な情報発信**に利用することもできる。今後7年間に整備、発展していく分野と考えられ、福井大学では筑波大学が開発した「アレルギー性鼻炎レコード」を用いた県内スギ花粉飛散数と地域別の症状予測研究を行う。

(<https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20210219140000.html>)

2020年の新型コロナウイルス流行期においては、多くの学会が中止、延期を余儀なくされた。それに代わる有効な手段としてウェブ会議システムの利用が盛んになっている。一方で、対面のような自由な人に行き来は制限されたままであり、その短所を埋める手段として**バーチャルリアリティ（VR）**を用いた**学会**が期待を集めている。2020年7月には一般社団法人海外日本人研究者ネットワーク（UJA）と米国在住日本人研究者会、ENGAGE-TF 委員が連携して日米及びその他の国からの同時参加による世界初のVR空間開催の学会を行った。会場内を自由に行き来してその他の来場者と会話することができる画期的な形態の学

会開催であった。参加者からのアンケートにより、VR めまいの調査を行い今後のVR学会開催の準備も行っている。

## 食物アレルギー領域の展望

国立病院機構 相模原病院 海老澤元宏、柳田紀之

### 過去3年間に得られた知見

#### 新生児～乳児期の介入による発症予防

・アレルギー疾患の家族歴を持つ児において、生後3日以内の人工乳の投与が牛乳蛋白を含む人工乳を避けた群と比較して、2歳時の鶏卵、牛乳、小麦アレルギーを増やすことが明らかになった1)。

・ランダム化比較試験により生後1ヵ月以降の人工乳の除去が牛乳アレルギー発症を促進することが明らかになった(0.8% vs 6.8%)2)。ただし、大豆乳を与える群でも生後3日以内に94%が人工乳を与えられており、生後3日以内に人工乳を与えられていない31人からの牛乳アレルギーの発症はなかった。

#### 食物アレルギーと腸内細菌叢

・双子であっても、食物アレルギーの有無で腸内細菌叢が異なり、健常児ではジアシルグリセロールが豊富で、*Phascolarctobacterium faecium* と *Ruminococcus bromii* の2種類の菌が豊富であった3)。

・3-8ヵ月の牛乳アレルギー乳児に対して *Lactobacillus rhamnosus* GG 使用により、他のアレルギー発症予防、牛乳アレルギーの耐性獲得促進効果を認める4)。

・生後早期の酪酸、プロピオン酸のアレルギー疾患発症予防効果がコホート・マウスの実験で検証5)。

・無菌マウスに健康乳児および牛乳アレルギー乳児の便を移植すると、それぞれの由来によりマウスの細菌叢の構造が異なり、*Anaerostipes caccae* が食物アレルギーから守る方向に働いていた6)。

#### 診断精度の向上

・アレルゲンコンポーネントなど様々なバイオマーカーを組み合わせて診断精度が向上した7)。

・様々な検査の活用のエビデンスが蓄積された8)。

・検査の活用や組み合わせにより、ある程度までは重症度や閾値を推定できる9)。

#### 少量からの段階的な食物経口負荷試験

・少ない負荷量の食物経口負荷試験から段階的に行うのが安全である10) 11)。

・少量を摂取出来れば、コンタミネーションのリスクを軽減できる可能性がある12)。

・アレルゲン性が低い順番(マフィン→ピザ→ライスプディング→非加熱牛乳)の負荷により牛乳アレルギー児の多くが3年以内に非加熱乳を摂取出来るようになる13)。

#### 経口免疫療法

・少量でも経口免疫療法の効果が得られる14)。

・ピーナッツ OIT では 300mg(蛋白量)の維持量は 3000mg 連日摂取の経口免疫療法と治療効

果が同等 15)。

- ・鶏卵、牛乳、小麦の OIT において 25%の目標量と 100%の目標量で治療効果に差はない 16)。
- ・FDA (Food and Drug Administration)において世界で初めてピーナッツ粉末を製剤化した経口免疫療法の治療薬が認可された 17)。
- ・ピーナッツ粉末製剤はピーナッツへの強いアレルギー反応がある小児・青年を対象に経口免疫療法を行い、摂取可能なピーナッツ蛋白量を増やし、ピーナッツ曝露時の症状の重症度を低下させた 18)。

#### **抗体製剤併用**

- ・オマリズマブ併用の複数抗原に対する経口免疫療法が報告された 19)。
- ・オマリズマブ併用は薬剤のコストとオマリズマブ中止による症状再燃が課題 20)。
- ・デュピルマブによる食物アレルギー治療の初の報告 21)があり、現在複数の臨床研究が行われている。(NCT03793608、NCT03682770、NCT03679676) さらに、IL-33 抗体(Phase 2)等も治験が行われている。

#### **プロバイオティクス併用**

- ・プロバイオティクスを併用した経口免疫療法の高い有効性が報告がされている 22-26)。
- ・マウスモデルではオリゴ糖や酢酸併用の経口免疫療法の効果が報告されている 27, 28)。

#### **経皮免疫療法**

- ・2019 年にピーナッツの経皮免疫療法の第 3 相試験の結果が報告された 29)。重篤なアナフィラキシー既往がない 4-11 歳のピーナッツアレルギー児に対してピーナッツパッチ群で 35.3%、プラセボ群で 13.6%の有効率で有意差を認めたが、治療効果は限定的であった。アナフィラキシーが 3.4%に発生した。
- ・理論的にはレストラン等で皿に残存するピーナッツ等による意図しない症状が出現するリスクを低下させる可能性がある 30)。米国で承認に向けて FDA で作業が進められている。

### **これからの 7 年に日本で特に取り組むべき課題**

#### **発症予防および介入**

- ・生後 3 日以内に人工乳を与えられた症例にその後人工乳の回避を行うと、高い確率で牛乳アレルギーを発症するが、発症予防に関しては質の高いエビデンスが不足しており、今後もエビデンスの蓄積が必要である。生後 3 日以内に人工乳を導入することで抗原特異的ではなく鶏卵や小麦のアレルギーの発症にも影響が出るメカニズムの研究。
- ・プロバイオティクス等の研究は菌種や方法により結果は大きく異なり、解釈に注意が必要である 31, 32)。人種間の相違があるため、腸内細菌叢に関連した日本での研究が望まれる。
- ・特定の菌が食物アレルギーを防御する方向に働く。アメリカで成人のピーナッツアレルギー患者への糞便移植の研究が開始されており NCT02960074) 33)、日本でも行われる可能性がある。

### 診断効率や予後予測効率の向上

- ・より診断効率を上げる方法、特に AI や機械学習を用いた方法などの研究 34) 35) が必要。
- ・より多い症例数を集めたレジストリが必要である。

### 食物経口負荷試験の標準化

- ・診断効率が上がれば、食物経口負荷試験のリスクは高くなり、安全性と実効性の両立が急務 36)。
- ・食物経口負荷試験の標準化、標準化された負荷試験結果を用いた診療アルゴリズムの確立が必要。

### より安全な経口免疫療法の方法の確立

- ・経口免疫療法は安全性の改善が課題であり、有効性と安全性を両立した治療の確立が望まれる 37)。
- ・経口免疫療法のマテリアルの製剤化が安全性や治療成績向上に寄与するため、急務である。

### 抗体製剤・プロバイオティクス等の併用

- ・抗体製剤併用により、安全に経口免疫療法を施行出来る可能性があり、今後の研究が必要。
- ・プロバイオティクス併用は安価で安全であり、経口免疫療法への併用の研究が有望である。

### 経口以外の投与経路

- ・高い安全性の観点から、経皮免疫療法の研究は将来性がある。
- ・安全面の懸念があった皮下注射免疫療法がアメリカで再開され、動向について注視する必要がある。

文責：柳田紀之

### Reference

- 1) Urashima M, et al. JAMA Pediatr 2019;
- 2) Sakihara T, et al. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 224-32 e8.
- 3) Bao R, et al. J Clin Invest 2021; 131:
- 4) Berni Canani R, et al. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1906-13 e4.
- 5) Roudit C, et al. Allergy 2019; 74: 799-809.
- 6) Feehley T, et al. Nat Med 2019; 25: 448-53.
- 7) Patil SU, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 2516-24.
- 8) Greenhawt M, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1302-34.
- 9) Santos AF, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 344-55.
- 10) Yanagida N, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 658-60 e10.
- 11) Yanagida N, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 716-8. e6.
- 12) Graham F, et al. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31: 601-7.

- 13) Nowak-Węgrzyn A, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 486-95. e5.
- 14) Nagakura KI, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 512-8.
- 15) Vickery BP, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 173-81 e8.
- 16) Ogura K, et al. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100463.
- 17) Investigators PGoC, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991-2001.
- 18) Vickery BP, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991-2001.
- 19) Andorf S, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 85-94.
- 20) Martorell-Calatayud C, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 544-6.
- 21) Rial MJ, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 673-4.
- 22) Tang MLK, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40: 97-110.
- 23) Tang LX, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;
- 24) Tang MLK, et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: e1-e2.
- 25) Hsiao KC, et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 97-105.
- 26) Tang ML, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44 e8.
- 27) Vonk MM, et al. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 9062537.
- 28) Vonk MM, et al. *Front Immunol* 2017; 8: 1230.
- 29) Fleischer DM, et al. *JAMA* 2019; 321: 946-55.
- 30) Remington BC, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 208-9.
- 31) Zuccotti G, et al. *Allergy* 2015; 70: 1356-71.
- 32) Qamer S, et al. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 1139-49.
- 33) Stephen-Victor E, et al. *Immunity* 2020; 53: 277-89.
- 34) Kuniyoshi Y, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;
- 35) Nachshon L, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;
- 36) Dubois AEJ, et al. *Allergy* 2018; 73: 1383-92.
- 37) Chu DK, et al. *Lancet* 2019; 393: 2222-32.



## 小児食物アレルギーにおける診療の質の向上

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 佐藤さくら

### 小児食物アレルギー診療における問題点

食物アレルギーの多くは乳幼児期に発症し、その有症率は乳児が 8-10%、2-3 歳児が 5-7%、保育所児が 4%、学童以降が 1-5%と報告されている。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。しかし、負荷試験を実施している医療機関は限られており、血液検査だけで食物アレルギーと診断され、不必要な除去を指示されている患者も多い。負荷試験が広く普及しない要因として、標準化された方法がないことと重篤な症状誘発のリスクを伴うことがあげられる。2018 年に実施された「食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査」では負荷試験による症状誘発の約 5%が重篤な症状であった。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。

乳幼児期に発症した食物アレルギーの多くは加齢とともに自然に耐性獲得するが、一部の重症例では学童期以降も遷延化する。遷延化のリスク因子としてアナフィラキシーなど重篤な症状誘発の既往や特異的 IgE 抗体価の高値が挙げられており、このような重症例への治療介入が求められている。食物アレルギーへの積極的な治療介入として、欧米を中心に臨床研究として最も多く実施されているのは経口免疫療法である。わが国でも 2015 年に実施した「経口免疫療法実施状況調査」では 100 施設以上の医療機関で経口免疫療法が実施されていた。経口免疫療法は患者の症状誘発の閾値を上昇させ、脱感作状態を誘導できることがシステマティックレビューにより示されているが、一方で治療に伴う有害事象は回避し難く、自宅でアナフィラキシーを起こすこともあり、安全性に問題がある。最近では目標量を少量とした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。

### 食物アレルギー診療の質の向上への取り組み

小児では食物アレルギーを専門としていない一般の小児科医が食物アレルギー患者の診療にあたることが多い。そのため診療に必要な情報提供や、研修システムの構築は食物アレルギー診療の質の向上に不可欠である。診療に必要な最新の知識に関しては、2021 年 3 月に AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（研究代表者：海老澤元宏）にて「食物アレルギーの診療の手引き 2020」

(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual2020.pdf>) が公開され、エビデンスやエキスパートの意見に基づいた最新の情報が得られるようになっている。また負荷試験の普及および安全性向上のために厚生労働科学研究事業（研究代表者：海老澤元宏）にて「食物経口負荷試験の手引き 2020」

(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual-0FC2020.pdf>) も公開された。また 2021 年秋には食物アレルギー診療ガイドラインの改訂も控えている。

研修システムの構築については、2019 年度より中心拠点病院の事業として、地方拠点病院からの 2 週間の短期研修の受け入れを開始した。相模原病院では小児・成人を合わせた総合研修カリキュラムを作成し (図 1)、年単位での研修が難しい施設においても医師の派遣を検討できるようにした。また長期研修の受け入れも引き続き継続しており、研修終了後に地元に戻り、地域の拠点施設として活躍しているケースもある。2020 年度は新型コロナウイルス感染症の影響で研修が難しくなったため、必要なエッセンスをオンラインで勉強できる研修用コンテンツを作成し、2021 年 2 月に地方拠点施設向けにホームページ上に公開した (<https://sagamihara.hosp.go.jp/allergy-center/kensyu/index.html>)。

### 今後の課題

小児食物アレルギーの診療の質をさらに向上させるためには、専門以外の医師の診断・管理に関するスキルアップが必須と考える。そのためには、簡便に利用できる診断アルゴリズムの確立、負荷試験の標準的施行方法の確立と安全性向上が解決すべき課題となる。また、専門施設においては、免疫療法を含む重症例へのより安全な治療介入法の確立が必要である。

今後、研究により得られた成果が行政における施策や拠点病院事業などに反映され、小児食物アレルギーの診療の質が向上することを期待したい。

## 図 研修内容(1週目)

	月	火	水	木	金
AM	9:00~ 施設案内 (事務担当者) 10:00~ <b>共通</b> 耳鼻科外来見学	<b>共通</b> 皮膚科外来見学	<b>共通</b> 成人食物アレルギー-外来見学	<b>共通</b> 小児アレルギー初診外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎	<b>共通</b> 食物経口負荷試験 栄養食事指導
経口免疫療法、皮下免疫療法 (実施期間中のみ)					
PM	<b>小児</b> 講義: アレルギー疾患総論	<b>共通</b> 実習: アレルギーエキス作製 ※講義	<b>小児</b> 呼吸機能検査 小児アレルギー-外来見学 ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義	<b>小児</b> 食物経口負荷試験 小児アレルギー-外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 アレルギー初診カンファレンス ※エビベン指導	<b>小児</b> 食物経口負荷試験 小児アレルギー-外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義
	<b>成人</b> 講義: アレルギー疾患総論		<b>成人</b> 講義: 免疫学	<b>成人</b> 実習+講義: アスピリン喘息とアスピリン負荷試験	<b>成人</b> 実習+講義: アレルゲン免疫療法

講義:  
成人食物アレルギー総論、成人喘息、ABPA、EGPA、AERDなど  
小児食物アレルギー、小児喘息、小児アトピー性皮膚炎

## 研修内容（2週目）

	月	火	水	木	金
AM	<b>共通</b> 耳鼻科外来見学	<b>共通</b> 皮膚科外来見学	<b>共通</b> 成人食物アレルギー外来見学	<b>共通</b> 小児アレルギー初診外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎	<b>共通</b> 食物経口負荷試験 栄養食事指導
	経口免疫療法、皮下免疫療法（実施期間中のみ）				
PM	<b>小児</b> 食物経口負荷試験 小児アレルギー外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎	<b>共通</b> 実習： 皮膚プリックテスト ※講義	<b>小児</b> 呼吸機能検査 小児アレルギー外来見学 ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義	<b>小児</b> 食物経口負荷試験 小児アレルギー外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 アレルギー初診カンファレンス ※エビベン指導	<b>小児</b> 総括 修了証明書授与（事務担当者）
	<b>成人</b> 実習＋講義： 呼吸機能検査と気道可逆性試験過敏性試験等		<b>成人</b> 講義：化学物質過敏症、重症喘息	<b>成人</b> 講義：抗原同定と抗原回避	<b>成人</b> 総括 修了証明書授与（事務担当者）

## 小児アトピー性皮膚炎患者への正しい情報提供

国立病院機構名古屋医療センター 二村昌樹

小児のアレルギー疾患として最も有症率が高いと推定されているのがアトピー性皮膚炎であるが、小児の場合は7～8割が軽症患者であるため、医療機関を受診しない潜在患者がさらに多く存在すると予想される。その保護者はアトピー性皮膚炎に関する医療情報を医療者からではなくインターネットや SNS を通じて収集しており、正しい情報が患者まで伝わっていない可能性がある。

現在、インターネット上にはエビデンスに基づいた正しい情報と、いわゆるアトピービジネスといわれる詐欺まがいの情報が玉石混交の状態で見られる。欧米では、これまでに学会が主体となり Website 上で日常生活の注意点など患者など一般向けの情報提供が行われてきたが、わが国でも 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」を開設して、アレルギーに関する厳選された正確な情報の提供を開始した。

「アレルギーポータルサイト」には患者向けの情報のみならず、アレルギー患者を診療するすべての医療者にとっても有用な情報が掲載されている。今までは、たとえ医療従事者であってもアレルギーを専門としていなければ、これらの情報を入手することは難しく、「アレルギーポータルサイトに掲載されているものであれば安心して患者に勧められる」という安心感が得られるようになった。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。

「アレルギーポータルサイト」に掲載される情報については、継続的に更新することが求められている。その更新作業には、最新の医学研究を含めて系統的レビューなどによる科学的な精査が必要で、エビデンスを伴わない内容については基礎研究や臨床研究などの新規の研究を行うことが検討されるべきである。特に末端のエビデンスユーザーである臨床医や患者の声を集め、研究の企画立案をおこなう中心的役割が期待されているのがアレルギー中心拠点病院（以下、中心拠点病院）である。

経皮感作のメカニズムに注目が集まり、これまで食物アレルギーから始まるとされていたアレルギーマーチもパラダイムシフトがもたらされ、乳児期のアトピー性皮膚炎こそがその出発点に位置し、その後のアレルギー疾患の発症に大きく影響すると考えられるようになった。したがって小児、ことに乳幼児期のアトピー性皮膚炎の発症率を低下させることは、アレルギー疾患の有病率を低下させるうえで大変重要な課題となっている。2020 年に海外から報告された大規模な介入試験は、従来有効と考えられていた新生児期からの保湿塗布によるアトピー性皮膚炎の予防効果を否定するものであった。また系統的レビューでもその予防効果がないと結論付けられているため、アトピー性皮膚炎の予防方法は存在しないという現状になっている。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を見つけ出して検証し、一般市民が日常的に実施できる予防法が確立されることが望まれ、中心拠点病院はその担い手として期待されること

も大きい。

また、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。その育成方法については、これまで病院や研修会での対面による教育が主であった。しかし 2019 年末からの世界的なコロナ禍で学会や研究会は休会や Web 開催となり、同時に研修会での対面指導も制限されており、現在は研修も Web 上でのオンデマンドやライブでの配信による形を強いられている。Web 配信は双方向型指導におけるコミュニケーションの不自由さなどがある反面、これまで研修に参加できなかった地方在住や育休中の医療者も対象になるというメリットもある。コロナ禍が収束すれば従来通り対面型の研修再開が予想されるが、対面型と Web 型を組み合わせることによって、多くの医療者にとってさらに効率的な研修参加が可能となるであろう。

Web の活用については、診療においても重要な課題となっている。現時点ではアトピー性皮膚炎は保険診療上のオンライン診療料が算定できる適応疾患には含まれていないが、海外からはアトピー性皮膚炎に対するオンライン診療の有用性が複数報告されており、我が国の医療体制においても有用性を早期に検討する必要がある。オンライン診療を行うことは、医療過疎地に居住する患者に対しても容易に専門的な医療提供が可能となり、アレルギー診療の均てん化に大きく貢献することが推測される。

近年、アトピー性皮膚炎の治療薬として生物学的製剤や分子標的薬が次々と開発され、既存治療で改善の乏しい成人の中等症・重症患者に対して日常的に診療で使用されつつある。今後は長期的な安全性が検証されたのち、小児の重症患者に対しても使用されるようになるであろう。そこで中心拠点病院の役割としては、小児アトピー性皮膚炎患者の多くを占める軽症の患児には従来のステロイド薬や保湿薬を中心とした外用療法を行う一方で、炎症が遷延している中等症・重症の患者には既存治療をしっかりと実施した上でこれらの新規薬剤を適切に使用することで、すべての患児とその家族が高い QOL を保ちながら日常生活を過ごせる医療を提供することである。

「良薬」となる情報と「毒薬」となる情報を正確に区別して患者に伝え、適切な医療を提供していくことが、中心拠点病院や都道府県拠点病院、そしてアレルギー診療に携わるすべての医療者に今後期待されていることである。

## 免疫アレルギー疾患に対するモバイルヘルスの利活用による予防・予測・個別化・参加型医療の実現

順天堂大学医学部眼科学講座・順天堂大学大学院デジタル医療講座 猪俣武範

### 1. アレルギー性結膜炎の背景とこれまでの問題点

免疫アレルギー疾患は過去数十年で劇的に増加している(1-4)。そのうち、アレルギー性結膜炎は、世界で 15-20%人が罹患する慢性疾患であり、人生の長期にわたり重症化を繰り返す、生活の質(Quality of Life、QOL)の低下や経済損失を起こす(5-7)。アレルギー性結膜炎の原因として、花粉やPM2.5等の環境因子、年齢・人種・遺伝等の宿主因子、食生活・運動・コンタクトレンズの装用・喫煙等の生活習慣が複合的に関連する(8)。しかし、これらの因子は多岐にわたるとともに生活習慣と密接に関わるため、これまでの疫学的調査方法ではこれらの因子の関連性を複合的に明らかにすることは難しかった(9, 10)。さらに、これまでの病院中心の施設医療では、来院回数の制限からリアルタイムデータの取得は難しく、日常の状態を正確に把握することはできなかった。そのため、アレルギー性結膜炎に対する個々人の自覚症状を観察することによる「多様性の理解」やアレルギー性結膜炎と関連する因子の「見える化・層別化」により、個々人にとって最適化されたアレルギー性結膜炎に対する複合的な対策を提案し、アレルギー性結膜炎の発症・重症化を未然に防ぐ予防・予測医療や個別化医療が重要である。

近年、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。その中でも、ゲノム・オミックス情報やモバイルヘルス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(11-14)。アレルギー性結膜炎が発症してから治療するのでは、個人も国も経済的負担が多いが、遺伝的素因と環境・生活習慣要因との相互作用から発症リスクの個別化予測する予測・予防医療や、ゲノム・オミックス情報による発症罹患後の個別化医療、モバイルヘルスを用いた精密医療が実現すれば、疾患の発症率の低下や効果的治療を効率的に行うことが可能となり、医療費抑制や免疫アレルギー疾患の診療の質の向上に寄与することが予想される。

本稿では、免疫・アレルギー性疾患の中でも、アレルギー性結膜炎ならびに花粉症を中心として、予防・予測・個別化・参加型医療の実現に向けた今後取り組むべき課題を述べる。

### 2. 予測・予防・個別化医療の実現に向けたビッグデータのパラダイムシフト

医療におけるビッグデータの役割は、個々人の患者についてより良い健康プロフィールと、より良い予測モデルを構築して、疾病をより良く診断し治療できるようにすることである(15)。

ビッグデータとは、膨大な量のデータの集まりを指し、データが多量、データの種類・形式が多様、データの発生・更新速度が迅速という三つの特徴を有する(16, 17)。これまでのビッグデータはデータが巨大すぎて管理や分析が困難なため、あまり活用されてこなかった。

しかし、近年の情報通信技術の進歩やコンピューター性能の飛躍的な向上に伴い活用されるようになってきた。これは医療・健康分野においても例外ではなく、人の健康、病気、治療等に関する医療ビッグデータは、医療の質の向上や効率化だけでなく、研究開発等のイノベーションに資するものとして期待されている(18)。

医療においては、電子カルテに記録された診療データや画像データ、診療報酬明細書データ(レセプトデータ)を中心として電子化が進み、医療ビッグデータとして蓄積されるようになってきた。しかし、この医療ビッグデータにおいて「ビッグデータのパラダイムシフト」が起きようとしている。医療情報や疫学調査等の「従来の医療ビッグデータ」から、ゲノム・オミックス情報やIoMT(Internet of Medical Things)デバイスを用いたモバイルヘルスから収集された情報等の「新しい医療ビッグデータ」へとパラダイムシフトを迎えようとしている(19)。これまでの従来の医療ビッグデータは集合的見地から医療事象を見るPopulation Medicineを目的としていた。一方で、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、ゲノム・オミックスによる網羅的分子情報による新しい医療ビッグデータは予測・予防・個別化医療等を目的として、1個体(個人)に関する多様かつ膨大なデータを取得する。このように、予測・予防・個別化医療を実現するためには、従来の集合的見地を個人に当てはめるOne size fits for allの医療はもはや成り立たず、個別化のパターンを網羅的に調べるといったパラダイムの転換が必要である(20)。

### 3. アレルギー性結膜炎におけるモバイルヘルスアプリの利活用

高機能化するスマートフォン端末やタブレット端末等の携帯端末(モバイル端末)を利用して行う医療行為や診療サポート行為のことを「モバイルヘルス」という(21)。モバイルヘルスは、個々人の自己管理や意識変容に有用なツールとしてだけでなく、個々人の生活圏から得たライフスタイル情報の収集や治療アプリケーション等へと応用されている(22)。

新しい医療ビッグデータの収集方法の一つとして、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(23)。ResearchKitやResearchStackは、大規模なオプトイン調査と観察研究を容易にするとともに、世界中でリクルートされた研究参加者に関する生体情報データを収集する新しい方法を提供する。特にResearchKitは多くのモバイルヘルスアプリケーションに用いられ、医療ビッグデータの取得を可能にしている。これまでアレルギー疾患におけるResearchKitを用いたモバイルヘルスアプリケーションは、Asthma Health(2015)(24-26)、Zensoku-Log(2016)、Itch Tracker(2017)(27)、アレルギーサーチ(2018)(28)、アレルギー性鼻炎レコード(2021)等がある。

アレルギー性結膜炎を含む免疫アレルギー性疾患は、環境因子、生活習慣、宿主因子等が複合的に関連してアレルギーの発症や経過に影響を及ぼす(29)。これらの発症要因は多因子かつ複合的であり、発症年齢や重症度、予後等疾患毎に多様な表現型と病態を持つ疾患であるが、これまで個々人にとって最適化された医療は提供されていない。また、免疫アレルギー疾患は、眼、耳、皮膚、鼻、呼吸器、消化器、腎、中枢神経等様々な臓器に症状を呈する。そのため、診療において複数科に併診する必要がある、科横断的に有機的連携が進みにくかった。また、アレルギーマーチにあげられるように、小児期から成人期まで対応する科が変遷し、コホート調査が困難であった。また、ビッグデータ解析に必須となるデータの標準化や国際化は十分に進んでいない。

これらの問題を解決するためには、モバイルヘルスの利活用が有効である。なぜならば、モバイルヘルスアプリケーションでは位置情報や環境情報との連携による個々人の環境因子情報の収集、リアルタイムならびに生涯を通じた生活週間情報の収集、個々人の宿主因子情報のビッグデータ化が可能、という利点がある。また、スマホアプリは質問紙票形式を多く用いるが、疾患の活動性や生活満足度を客観的に評価する患者報告アウトカム(Patient Reported Outcome)に適している。さらに、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に、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。これらのモバイルヘルスアプリケーションの利点を利活用することで、個々人の免疫アレルギー疾患の多様な症状を観察することによる「多様性の理解」や、免疫アレルギー疾患と関連する多因子の「見える化・層別化」により、個々人にとって最適化された免疫アレルギー疾患に対する複合的な対策を提案し、免疫アレルギー疾患の発症・重症化を未然に防ぐ予防・予測医療や個別化医療が重要である。

そこで、我々は花粉症に関連する個別の自覚症状や生活習慣のリアルワールドデータを継続収集することを目的として、2018年2月にResearchKitを用いて開発したiPhone版スマートフォンアプリケーション「アレルサーチ®」をリリースし、クラウド型大規模臨床研究を実施している。スマートフォンアプリケーションを用いたクラウド型臨床研究は、ドライアイや糖尿病といった慢性疾患の早期発見や管理に適している。(12, 13, 30, 31)。花粉症は、臓器、専門領域、診療科が横断的な上、スマホアプリの研究では、工学、統計学、バイオインフォマティクス、ビッグデータ解析、人工知能等の専門性も必要なため、眼科、耳鼻科、内科、アレルギー科、患者・市民参画、疫学統計家、バイオインフォマティシャン等を含んだ科横断的なチームで連携の上開発をおこなった。アレルサーチ®では、研究参加者情報、花粉症の自覚症状、花粉飛散量、PM2.5等の外的因子、生活環境、習慣、花粉症に対する予防行動、QOL 質問紙票、結膜画像ならびにスマホアプリから収集可能な歩数、位置情報、加速度等の情報を収集している。これにより、個々人の日常生活圏と密接に関連した花粉症医療ビッグデータの継続収集が可能となる。さらに、本研究は国立研究開発法人日本



医療研究開発機構 (AMED) の研究開発委託を受託し、患者・市民参画を取り入れた双方向性の研究を開始している。

このようにモバイルヘルスは、花粉症の個人における多様な自覚症状の収集や、生活習慣のモニタリングに適し、ここから収集した新しい医療ビッグデータにより花粉症に対する予測・予防・個別化・参加型医療を実現することができる可能性がある。

#### 4. 免疫アレルギー研究における患者・市民参画

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 (32, 33)。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い。

このような点から、患者・市民参画による患者・市民にとって使いやすいモバイルヘルスマートフォンアプリケーション等の開発と、段階別の目標に応じた一貫した患者・市民参画の取り組みは、非常に先進的であり、モバイルヘルスの研究のみならず、様々な研究の効果的な推進と社会構築に貢献する。また、患者・市民参画により医療や社会に求められるアンメットメディカルニーズを探索することで、研究者からの視点だけでなく、患者・市民としての経験に基づく知見をアプリケーションの開発に活用することが可能である。

我々は 2019 年 10 月より国立研究開発法人日本医療開発機構 (AMED) 支援の元、一貫した患者・市民参画に基づいた花粉症に関するスマートフォンアプリケーション「アレルギーサーチ®」の開発・運用を開始している (AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究分野免疫アレルギー疾患領域、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、研究代表者：猪俣武範) (34)。本研究では、患者・市民参画を取り入れた双方向性の研究を実施することで、複数の視点を反映された研究が円滑に遂行されるシステムを確立し、衣食住を含む花粉症に関連した生活習慣の管理について、適切な情報がより迅速に患者・市民に伝わる情報網の構築が期待される。さらに、本研究開発提案における患者・市民参画の取り組みを研究コミュニティに共有し、将来の研究の効果的な推進が重要である。

#### 5. 最後に

本稿では、免疫・アレルギー性疾患の中でも、アレルギー性結膜炎ならびに花粉症を中心として、これから取り組むべき課題とモバイルヘルス利活用による将来の予防・予測・個別化・参加型医療に向けた取り組みを概説した。モバイルヘルスやゲノムオミックス情報による 1 個体に関する膨大な新しい医療ビッグデータの取得が蓄積することにより免疫・アレルギー

ギー性疾患の病態理解が進み、診断や治療を向上することが可能になる。

#### 参考文献

1. Rigoli L, Briuglia S, Caimmi S, Ferrau V, Gallizzi R, Leonardi S, et al. Gene-environment interaction in childhood asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(4 Suppl):41-7.
2. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1987;79(1):16-24.
3. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy.* 2003;58(7):572-9.
4. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2003;111(6):1232-8.
5. Wong AH, Barg SS, Leung AK. Seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009;3(2):118-27.
6. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. *Allergy Asthma Proc.* 1997;18(2):63-7.
7. Friedlaender MH. Ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):477-82.
8. Leonardi S, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, Bellanti JA. Atopic disease, immune system, and the environment. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):410-7.
9. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126(4):778-83 e6.
10. Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005108.
11. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD010013.
12. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, et al. Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology.* 2019;126(5):766-8.

13. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, et al. Characteristics and Risk Factors Associated With Diagnosed and Undiagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone Application. *JAMA Ophthalmol.* 2019.
14. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Fujimoto K, Okumura Y, et al. Association between Dry Eye and Depressive Symptoms: Large-Scale Crowdsourced Research Using the DryEyeRhythm iPhone Application. *Ocul Surf.* 2020.
15. Lee CH, Yoon HJ. Medical big data: promise and challenges. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(1):3-11.
16. Berman JJ. DEFINITION OF BIG DATA. In: Berman JJ, editor. *Principles of Big Data.* MA: Morgan Kaufmann; 2013. p. 19-26.
17. Laney D. 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety: Gartner.; 2001 [Available from: <http://blogs.gartner.com/doug-laney/files/2012/01/ad949-3D-Data-Management-Controlling-Data-Volume-Velocity-and-Variety.pdf>].
18. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AY, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. *Contribution of the IMIA Social Media Working Group. Yearb Med Inform.* 2014;9:21-6.
19. 猪俣武範. 新しい医療ビッグデータによる医療のパラダイムシフト. *保健の科学.* 2020;62(1):4-9.
20. Ferrando M, Bagnasco D, Varricchi G, Bernardi S, Bragantini A, Passalacqua G, et al. Personalized Medicine in Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):15-24.
21. World Health Organization. mHealth: New horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth 2011 [Available from: [https://www.who.int/goe/publications/goe\\_mhealth\\_web.pdf](https://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf)].
22. Byambasuren O, Sanders S, Beller E, Glasziou P. Prescribable mHealth apps identified from an overview of systematic reviews. *NPJ Digit Med.* 2018;1:12.
23. Zens M, Grotejohann B, Tassoni A, Duttenhoefer F, Sudkamp NP, Niemyer P. Development of a Modular Research Platform to Create Medical Observational Studies for Mobile Devices. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(5):e99.
24. Chan YY, Wang P, Rogers L, Tignor N, Zweig M, Hershman SG, et al. The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit. *Nat Biotechnol.* 2017;35(4):354-62.
25. Chan YY, Bot BM, Zweig M, Tignor N, Ma W, Suver C, et al. The asthma mobile health study, smartphone data collected using ResearchKit. *Sci Data.* 2018;5:180096.
26. Genes N, Violante S, Cetrangol C, Rogers L, Schadt EE, Chan YY. From

smartphone to EHR: a case report on integrating patient-generated health data. NPJ Digit Med. 2018;1:23.

27. Ikoma A, Ebata T, Chantalat L, Takemura K, Mizzi F, Poncet M, et al. Measurement of Nocturnal Scratching in Patients with Pruritus Using a Smartwatch: Initial Clinical Studies with the Itch Tracker App. Acta Derm Venereol. 2019;99(3):268-73.

28. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Fujisawa K, Muto K, Ebihara N, et al. New medical big data for P4 medicine on allergic conjunctivitis. Allergol Int. 2020;69(4):510-8.

29. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3):334-65.

30. Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health Sensors, Smart Home Devices, and the Internet of Medical Things: An Opportunity for Dramatic Improvement in Care for the Lower Extremity Complications of Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(3):577-86.

31. Miller JD NB, Armstrong DG. Current Standards and Advances in Diabetic Ulcer Prevention and Elderly Fall Prevention Using Wearable Technology. Current Geriatrics Reports. 2015;27(4(3)):249-56.

32. 臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査委員会. 患者・市民参画 (PPI) ガイドブック～患者と研究者の協働を目指す第一歩として～. 東京: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構; 2019.

33. Boivin A, Richards T, Forsythe L, Gregoire A, L'Esperance A, Abelson J, et al. Evaluating patient and public involvement in research. BMJ. 2018;363:k5147.

34. Inomata T. AllerSearch for Pollinosis: Crowdsourced Research using Smartphone application: Juntendo University; 2018 [Available from: <http://allergy-search.com>].

## 免疫・アレルギー疾患と内科学臨床、デジタル医療

慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器） 正木克宜

### 1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向

20世紀後半、内科学臨床は呼吸器、循環器、消化器、内分泌、腎臓、脳神経など臓器別診療科ごとに疾患モデルを中心とした研究が進むことで進歩を遂げた。しかし、その弊害として内科医でありながらも専門分野しか診療できない医師が増加したことから、今世紀に入り「病気ではなく人を診る医療」の重要性が語られるようになる。さらに臓器別診療科では臨床・研究・教育体制が乏しかった感染症学や腫瘍学、リウマチ・膠原病学、老年医学、集中治療学などの分野においても各大学や医療機関に講座や診療科が設立され、進歩を遂げている。これらの分野と同じく臓器横断的な性格をもつアレルギー学に関して、各都道府県にアレルギー疾患拠点病院が整備される動きに呼応し、この3年間でいくつかの大学病院や総合病院に内科を含めた診療科が協働した「アレルギーセンター」が設立された。

また近年、重症難治性喘息に対して2型炎症を阻害する各種生物学的製剤が使われるようになったが、これらの薬剤は喘息のみならず蕁麻疹、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にも臨床効果と保険適用を有するものがある。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。

世界的にも重症難治性喘息に対するこれらの薬剤の使い分けについての研究が進んでいるが、「喘息」という1つの疾患に対して検査や評価を行うというよりも「好酸球性気道疾患」あるいは全身性の2型炎症亢進病態と考えて疾患を遺伝子学的、形態学的に分類して治療方針を考えるという姿勢が求められるようになってきている (Asano K, Tamari M, et al. Allergy 2020;75(12):3087)。

### 2) これからの7年に日本で特に取り組むべき課題

アレルギー疾患拠点病院等に所属する内科医は今後、重症難治性喘息患者に加え、複数のアレルギー疾患の合併患者、小児期のアレルギーが寛解しなかった患者の移行期医療、成人食物アレルギー患者、薬物アレルギー患者、ハチ毒などへのアナフィラキシー患者への対応が求められる。上記の疾患はいずれも先述した臓器別診療科の隙間（ニッチ）に陥ってしまい、患者も受診先に困る状況が少なくない。特に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 (今井孝成ら. アレルギー 69(8)701-705. 2020)。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）ということが

わかった（富保紗希、正木克宜ら．第 61 回日本呼吸器学会学術講演会．2021 年 4 月）。すなわち、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。

また、アレルギー疾患ではその病勢が環境中の抗原量の多寡や、生活習慣・職業における増悪因子・トリガーへの曝露に左右されることも多い。昨今、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。国際的には糖尿病の治療アプリ BlueStar（米国 WellDoc 社）や肺がん治療アプリ Moovcare（イスラエル・Sivan Innovation 社）、心房細動への Apple Watch の利用（米国 Apple 社とスタンフォード大）などの取り組みがすでに社会実装されており、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（東京・CureApp 社）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（Masaki K, et al. NPJ Digit Med;3:35. 2020）、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。新型コロナウイルス感染症の拡大で病院受診や呼吸機能検査を含めた各種臨床検査を控える動きもある中、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。喘息では吸入薬のアドヒアランスと正確な吸入手技を保つために吸入器に装着するセンサーと組み合わせるプロペラ（米国・Propeller Health 社）、花粉症では MASK-air（KYomed INNOV）が国際的に広がりを見せており、国内では前者アプリのノバルティス社による社会実装が、後者アプリの千葉大学耳鼻咽喉科による臨床研究が進んでいる（花粉症アプリ・アレルギーの取り組みの詳細は猪俣医師のレポート参照）。

今後の喘息診療および総合アレルギー診療においては、このようなデジタルツールを積極的に利用し、アプリ内に蓄積された行動・睡眠・食事・気象などの情報を「デジタルバイオマーカー」として薬剤選択や治療効果判定などに用いることも検討される。また、成人食物アレルギーなど潜在的患者数に対応できる医師の数が追いついていない分野に関しては、その診療をサポートする目的で、患者が入力した被疑食材から抗原交差性を考慮した検査項目などを自動で提案するアルゴリズムを装填したアプリ（正木ら．特許申請中．特願 2020-167699 号）を医師が利用することで診断精度の標準化・均てん化を図ることも検討される。

## 呼吸器内科領域、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、多様性を中心に

九州大学 呼吸器内科 神尾敬子

### 1. 中等症・重症持続型喘息に対するトリプル吸入療法の普及：現状と今後の課題

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)の使用が適応となった。すなわち、ステップ3以上のコントロール不良成人喘息に対して、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の併用吸入療法が可能となった。しかしながら、当初はICS/LABAとLAMA(ソフトミスト製剤)の別製剤を導入する必要があり、2種類の吸入薬併用の煩雑さ(吸入回数の増加、吸入手技が異なる2つのデバイスの使用)から、喘息に対するLAMA追加治療の非専門医への浸透は不十分であった印象がある。そのため2020年7月に同時吸入可能なICS/LABA/LAMAの3成分配合剤(ブリーズヘラー製剤)が喘息治療薬として初めて製造承認され、また同年末にはトリプル吸入療法可能なエリプタ製剤が成人喘息に対し処方可能となった。トリプル吸入療法(single inhaler triple therapy)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。その一方で、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る。そこで今後の課題として、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(トリプル吸入療法導入のタイミング、患者とマッチした吸入デバイスの選択・吸入指導の重要性と方法、ステップダウン考慮のタイミングと実行等)を介した喘息医療の均てん化が必要である。

また同時に、成人喘息に対するトリプル吸入療法普及の割合は、レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いて経時的にかつ都道府県別に算出・評価可能と思われ、喘息医療の均てん化の指標とすることが望ましいと考える。

### 2. 喘息と慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) のオーバーラップ：現状と今後の課題

喘息とCOPDの病態を形成する原因・機序は異なっており、気道炎症・気道閉塞の特徴・症状も異なるが、喘息の特徴とCOPDの特徴の両者を併せ持つ場合がある。GINA&GOLDの合同委員会は2014年にそのような病態を「喘息の特徴とCOPDの特徴および持続性気流閉塞を有する特徴を示す」と初めて定義し、Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS)と呼称し、2017年公開のGINAではAsthma and COPD Overlap (ACO)と変更された。それをうけ本邦では2018年に、日本アレルギー学会の協力を得て日本呼吸器学会より「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おり、喘息あるいは COPD 患者よりも重症度が高く予後不良といえる。よって適切な早期診断・治療介入の必要性があるが、ACO 診断基準には肺機能検査所見、胸部 CT 画像や呼気中一酸化窒素濃度測定が含まれており、非専門医・非専門機関での診断・加療は困難な可能性がある。そのため今後の課題として、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と考える。

また高齢者喘息では高頻度に ACO が存在することが報告されており、超高齢化社会を迎え今後も高齢化率の上昇が予想される本邦では、ACO 疫学調査による実態の把握が重要である。前述の日本呼吸器学会 ACO 診断と治療の手引きによると、既報の本邦における ACO 有病率は、COPD 症例のうちの 4.2~49.7%、閉塞性肺疾患と診断された症例のうち 15.4~20.7%、40 歳以上の一般住民のうち 0.9%と差が大きい。これは各研究間での ACO 診断基準の違い、年齢・地域差、症例数の少なさが影響しているためと考えられる。そこで ACO の正確な有病率把握を目的とした全国横断的な大規模疫学調査が必須と思われ、レセプト情報・特定健診等情報データベースの活用により、ACO 有病率の算出が可能であるかの検討が今後必要である。

### 3. 小児・成人喘息ならびに COPD 増悪を引き起こすウイルスの同定：臨床研究の報告

気道ウイルス感染は喘息、COPD 増悪の主要な原因であり、増悪により全身性ステロイド投与や入院加療を要する。2000 年以降にヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus: hMPV)、ヒトボカウイルスが急性呼吸器感染症を引き起こすウイルスとして新たに報告され、またライノウイルス (human rhinovirus: HRV) の遺伝子群 HRV C が新規同定された。喘息を対象としたゲノムワイド解析により同定された ORMDL3/GSDMB 遺伝子・CDHR3 遺伝子は、小児期の HRV 感染による喘鳴を伴う細気管支炎を介し、後の喘息発症に関連すると考えられている。日本人を対象とした臨床研究からも、HRV C の受容体である CDHR3 変異が early onset の成人喘息や COPD のリスクファクターであることが報告され 1、2)、ウイルス特異的な各発達段階での喘息発症や病態への関与が解明されつつある。一方で、本邦における小児・成人喘息間または成人喘息・COPD 間での増悪原因ウイルスの差違を検討した報告はなされておらず、実際の患者群を対象とした調査的臨床研究が必要と思われた。

そこで神尾らは、2018 年 4 月から 2020 年 3 月に外来受診した増悪患者 (6 歳から 16 歳の小児喘息 58 例、成人喘息 64 例、ACO を含む COPD44 例) の鼻腔咽頭ぬぐい液を multiplex PCR 法を用いて解析し、増悪原因ウイルスの同定をおこなった (HRV の遺伝子型、enterovirus D68 の同定は国立感染症研究所 藤本嗣人医師の協力を得て解析)。小児喘息、成人喘息、COPD における multiplex PCR 法によるウイルス検出率は 81.0%、48.4%、38.6%であり、最も検出頻度が高いウイルスはそれぞれ HRV/Enterovirus (65.5%)、HRV/Enterovirus



(32.8%), hMPV (15.9%)であった(表1)。さらにHRV/Enterovirus陽性の61検体をCODEHOP法、VP4法、HRV用リアルタイムPCR、Enterovirus D68特異的リアルタイムPCRの4種類の方法を用いてさらに解析したところ、61件中57件(93.4%)でHRV/Enterovirus陽性が確認された(表2)。HRV/Enterovirus陽性例における各遺伝子群の内訳は、小児喘息:HRV A 47.4%, HRV C 34.2%、成人喘息:HRV A 28.6%, HRV C 47.6%と小児・成人いずれにおいてもHRV AおよびHRV Cが喘息増悪を引き起こす主要な遺伝子群であることが確認された(表2)。またCOPDでは全例HRV C陽性(2/2)であり、HRV CはCOPD増悪にも関与することが確認された(表2)。Enterovirus D68は喘息症状のみならず弛緩性麻痺症状を呈する症例が報告されており、本邦でも2015年秋に流行を認めている。今回の調査では小児喘息1症例からEnterovirus D68が陽性となり、成人喘息・COPDからは検出されなかった(表2)。以上のことから、同時期、同地域での前向き臨床研究の結果、①成人喘息と比較し小児喘息増悪にはウイルス感染がより関与する、②HRV AおよびHRV Cは小児喘息のみならず成人喘息増悪を引き起こす主要ウイルスである、③成人喘息とCOPDでは主要な増悪原因ウイルスが異なる可能性がある、④HRV CはCOPD増悪を引き起こす、⑤Enterovirus D68による喘息増悪は稀ではあるが、流行期以外にも認められることが明らかとなった。

表1. Multiplex PCRによる各検出ウイルス件数および頻度

	Pediatric asthma (n=58) n (%)	Adult asthma (n=64) n (%)	COPD (n=44) n (%)
Virus infection	47 (81.0)	31 (48.4)	17 (38.6)
Virus type (%)			
Human Rhinovirus (HRV)/Enterovirus	38 (65.5)	21 (32.8)	2 (4.5)
Human metapneumovirus	1 (1.7)	4 (6.2)	7 (15.9)
Human parainfluenza virus	5 (8.6)	2 (3.1)	4 (9.1)
Influenza A virus	2 (3.4)	3 (4.7)	1 (2.3)
Coronavirus	1 (1.7)	2 (3.1)	2 (4.5)
Respiratory syncytial virus	3 (5.2)	2 (3.1)	2 (4.5)
Adenovirus	1 (1.7)	3 (4.7)	0
human bocavirus	1 (1.7)	0	0
Two or more type of virus detected	5 (8.6)	5 (7.8)	1 (2.3)

表2. HRV/Enterovirus陽性例の各遺伝子群件数および頻度

	Pediatric asthma (n= 38) n (%)	Adult asthma (n= 21) n (%)	COPD (n= 2) n (%)
HRV A	18 (47.4)	6 (28.6)	0
HRV B	0	1 (4.8)	0
HRV C	13 (34.2)	10 (47.6)	2 (100.0)
HRV non-typed	4 (10.5)	2 (9.5)	0
Enterovirus D 68	1 (2.6)	0	0
non-detected	2 (5.3)	2 (9.5)	0

参考文献

- 1) Jun Kanazawa, Hironori Masuko, Yohei Yatagai, Tohru Sakamoto, Hideyasu Yamada, Yoshiko Kaneko, Haruna Kitazawa, Hiroaki Iijima, Takashi Naito, Takefumi Saito, Emiko Noguchi, Satoshi Konno, Masaharu Nishimura, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Nobuyuki Hizawa. Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int.* 2017;66(4):563-567.
- 2) Rie Shigemasa, Hironori Masuko, Kentaro Hyodo, Haruna Kitazawa, Jun Kanazawa, Yohei Yatagai, Hiroaki Iijima, Takashi Naito, Takefumi Saito, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Tohru Sakamoto, Nobuyuki Hizawa. Genetic impact of CDHR3 on the adult onset of asthma and COPD. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(11):1223-1229.