

平成30年8月23日

免疫アレルギー疾患研究戦略検討会 報告書
免疫アレルギー疾患研究10カ年戦略 骨子(案)

I はじめに(「アレルギー疾患対策基本法」に基づく新たな免疫アレルギー疾患研究戦略)

II 対象とする疾患

III 我が国の免疫アレルギー疾患研究において推進すべき研究

- 1 我が国における問題点と独自性・優位性
- 2 10年後のビジョンと3つの目標、およびそれらの達成に求められる戦略
- 3 戦略1: 本態解明(先制治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究)
 - (1) 免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究
 - (2) 将来の先制治療の実用化を目指す研究開発
 - (3) 宿主因子と外的因子の相関に着目した免疫アレルギー解析の推進
 - (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
- 4 戦略2: 社会の構築(免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究)
 - (1) 臨床試験への患者・市民参画(Patient and Public Involvement (PPI))の推進に関する研究
 - (2) 免疫アレルギー領域におけるアンメットメディカルニーズの調査研究開発
 - (3) 免疫アレルギー領域に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究
 - (4) 免疫アレルギー領域における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究
- 5 戦略3: 疾患特性(ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究)
 - (1) 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究
 - (2) 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究
 - (3) 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究
 - (4) 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

IV おわりに

免疫アレルギー疾患研究戦略検討会構成員名簿

I はじめに

- ・国民2人に1人が何らかのアレルギー疾患を有している
- ・アレルギー疾患対策基本法(以下、基本法)が2014年6月に公布され、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2017年3月に告示
- ・基本指針においては、医療の質の均てん化等医療提供体制に対する取り組みに加え、アレルギー疾患に関する調査及び研究に関する事項を明記
- ・今後の方向性と具体的な研究事項を明示する免疫アレルギー疾患の研究戦略の策定に向けた検討を行うため、特別研究班が設置され、関係する学会の協力を得て報告書が作成された
- ・研究班の報告書をベースに本検討会での議論を加え、本研究戦略が作成された
- ・目的は、現状の研究状況を正確に把握し、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し、免疫アレルギー疾患を有するものが安心して生活できる社会を構築し、かつ、国際的に有意義な研究成果を日本から発信するための基盤形成である

II 対象とする疾患

- ・基本法において、6疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎)を規定
- ・本研究10カ年戦略においては、基本法で規定される6疾患を中心に、薬剤アレルギーやその他アレルゲンに起因する人体に有害な局所的または全身的反応に関わる疾患、及び関節リウマチや皮膚・粘膜臓器(腸管、気管、生殖器等)の異常に起因する疾患等、何らかの免疫反応が関与する疾患等も含めこれら6疾患の病態解明等に資する疾患を対象とする

Ⅲ 我が国の免疫アレルギー疾患研究において推進すべき研究

1 我が国における問題点と独自性・優位性

問題点

- ・我が国のアレルギー対策は、三つの問題点を有する。①横断的問題、②垂直的問題、そして③国際連携における問題がある
- ・①の横断的問題としては、アレルギー疾患は複数臓器に症状を呈する疾患のため、診療において複数科を併診する必要がある、有機的連携が不十分
- ・②の垂直的問題としては、幼児期の湿疹やアトピー性皮膚炎が将来の食物アレルギーやぜんそくなどアレルギーが関係した病気の発症に繋がる、いわゆるアレルギーマーチの過程において、対応する診療科が変わり、コホートの調査の実施が困難なため、新たな研究課題の創出が難しい
- ・③の国際連携における問題として、情報の収集・蓄積に必須となるデータやサンプルの標準化が十分に進んでいないため、国際連携だけでなく自国内での連携も十分ではない

独自性・優位性

- ・本研究戦略を策定する上で、日本の独自性・優位性を最大限活用することは、世界に先駆けた研究開発を推進する上で極めて重要
- ・基本法の存在と、基本法および基本指針に基づく10ヶ年戦略の策定は、世界でも先進的
- ・日本は海外と比べると、比較的均一な遺伝学的背景を有し、また、疾患と季節変動との関連を解析しやすい地域であること等により、多因子疾患における網羅的統合解析において極めて有利
- ・我が国の免疫アレルギー疾患の研究開発が、継時的特性にもとづく先制攻撃的治療(Preemptive Treatment)の可能性を実証してきたという実績を有する
- ・以上より、効率的なPreemptive Treatmentを明らかにし、多因子疾患における精密医療(Precision Medicine)の実現と医療費の適正化等に資するエビデンス創出を推進する上で極めて大きな優位性を有する

2 10年後のビジョンと3つの目標、およびそれらの達成に求められる戦略

10年後のビジョン

産学官民の連携に基づいて、免疫アレルギー疾患に対して「コントロール改善」と「防ぎ得た死の根絶」のために、「疾患コントロールの見える化」や「層別化医療・先制治療の実現に資する医薬品や医療機器の開発」を通じて、免疫アレルギー疾患を有する者が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。

本ビジョンを達成するため、以下に取り組む

- ・本態解明（先制治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究）
- ・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）
- ・疾患特性（ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究）

3 戦略1: 本態解明 (先制治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究)

目標1: 免疫アレルギー疾患の見える化に基づく患者数の(x%)減少と革新的な医療技術に基づく層別化予防・診断・治療や先制治療の実現に向けて、新規治療につなげるための基盤となる研究を推進

(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

- ・多様性を理解し、**deep-phenotyping** や、**endtyping** 等を含めた総合的な観点から患者を**層別化**し、それぞれに最適な医療を導入
- ・アレルギー免疫療法や抗体医薬等、患者の状態に応じ、治療を組み合わせる臨床研究の推進
- ・既存基盤の統合等によるデータベースの標準化や国際連携可能なバイオバンクの利活用

(2) 将来の先制治療の実用化を目指す研究開発

- ・患者を層別化し治療法や疾病予防を提供する Precision Medicine は、費用対効果に優れる
- ・**次世代シーケンサー**解析などの進歩により、遺伝子情報等が精密かつ迅速に分析され、原因や発症過程が詳細に理解され、患者及び健常者の層別化が可能
- ・実際に症状が出現する前の対処や、治療抵抗性に至ることを未然に防ぐ治療法を開発

(3) 宿主因子と外的因子の相関に着目した免疫アレルギー解析の推進

- ・免疫アレルギー疾患では、宿主因子と様々な外的因子との相互作用を解明していくことが重要
- ・宿主因子と外的因子に係る情報を収集し、疾患に罹患するリスクを予測し先制医療を実現
- ・我が国の比較的均一な遺伝学的背景をもとに、地域、天候、季節等との相互作用を比較検討していくことは将来にむけた大きな強み
- ・環境モニタリングと適切な環境整備により、免疫アレルギー疾患の予防法や治療法を開発
- ・食品・飲料・化粧品メーカー・住居や寝具・家電メーカー・ヘルスケア企業等産業界等との連携のもと、室内外のアレルゲンのコントロールなど有効な環境整備方法の開発

(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

- ・免疫学的メカニズムや、かゆみなど神経学的な知見、バリア機能の解析等は共通項が多い一方で、複数臓器に症状をみとめることから、各診療科の垣根を越えた研究が不可欠
- ・多臓器に影響を及ぼす環境因子に対する反応性の比較、各臓器に移動・再分布する免疫細胞等の細胞生物学的比較等に基づく多臓器比較検討を推進
- ・モデル生物やヒトでの免疫現象との比較等の基礎的研究を行い、患者情報による層別化を把握する基盤を構築し、先制医療の開発を推進

4 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2: 患者を含む国民が参画する免疫アレルギー疾患の疫学研究や、国民一人一人の貢献を重要視する免疫アレルギー疾患の国際的研究開発基盤の確立と研究成果等の社会への還元の実現に向けて、国内外の産学官民のあらゆる力を結集して研究開発を進められるようにする仕組み作りを推進

(1) 臨床試験への患者・市民参画 (Patient and Public Involvement (PPI)) の推進に関する研究

- ・長期的な疾患管理を十分に行うために患者ニーズに基づく診療ガイドライン等が必要
- ・研究デザインに患者意見を取り入れることで、人権保護や研究の質の向上等を実現
- ・薬物療法と並行し、衣食住を含む生活上の管理、及び社会的な理解と対策が重要
- ・学会、研究組織と患者・市民団体、あるいは食品・生活産業等と連携した研究推進が重要

(2) 免疫アレルギー領域におけるアンメットメディカルニーズの調査研究開発

- ・現状の治療法では患者満足度が低く、実際のニーズの収集・評価も不十分。見える化が必要
- ・国民の理解と参画に基づく疫学や遺伝因子、環境因子の評価、及び患者ニーズの評価が必要
- ・収集されたデータを統合し、患者ニーズの克服に必要な基礎および臨床研究の実施
- ・産学官民の連携によりエビデンスを有する研究成果等を社会実装し、疾患を有する者が、職業生活、学校生活等を安心して行える社会を構築

(3) 免疫アレルギー領域に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究

- ・世界的に中央倫理審査委員会 (Central Institutional Review Board: CIRB) による審査等を推進
- ・整備を進めている各都道府県拠点病院の全国ネットワークを用いた研究体制の構築を推進
- ・免疫アレルギー研究領域における研究経験が豊富な CIRB 機関を確立
- ・スマートフォン・アプリ等を活用したスムーズな同意取得等の環境整備を推進

(4) 免疫アレルギー領域における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

- ・10-30年先の国際的競争力を高めるため、国際的な研究者を年齢・性別・人種等に偏りのない育成と、英語での情報発信強化が必要
- ・国際競争力を有する研究者を育成可能な施設の調査を行い、国内留学や連携研究を推進
- ・国際的な人的交流・情報収集を促進し、国際プロジェクトへの国内の研究推進を重点的に実施
- ・若手研究者交流を行い、海外での活躍の場を増やすとともに国外からの研究者を受け入れることで多様化、国際化させ、国際競争研究資金の獲得と連携研究の増加を推進
- ・基礎研究における教育の機会を増やし、基礎研究を担う人材の裾野を拡大

5 戦略3: 疾患特性 (ライフステージ等免疫・アレルギー疾患の特性に注目した重点研究)

目標3: ライフステージ別の医療の最適化や、一部の重症免疫アレルギー疾患における「防ぎ得た死」をゼロにするために、各疾患の持つ特徴や分子病態の違いに基づく診断方法や治療法と対象者に応じた教育資材の開発を推進する

(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

- ・アレルギーマーチの概念は、出生前後の環境や母乳、または乳児期の皮膚の発達が、生涯に及ぶアレルギー感作やアレルギー疾患の発症に影響を与える可能性を示唆
- ・既存の研究データやサンプルを活用し、発症に関与する遺伝的素因及び環境因子に母の情報を含めて統合的な解析と、適切なモデル生物等を用いた病態解明研究を並行して推進
- ・抽出されたハイリスク患者群・親群を対象として、前向き介入研究等を推進

(2) 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

- ・高齢者を含め成人発症患者が少なからず存在する。成人発症群は、異なる特徴を有する
- ・成人発症アレルギーを包括的に解析した事例は、国内外において不十分
- ・モデル生物を用いた *in vivo* 解析、加齢変化や免疫学的老化のメカニズム解明により、我が国独自の研究を推進。研究成果に基づき得られた治療プログラムを大規模集団に展開し、検証とフィードバックを実施することが必要

(3) 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

- ・多くは慢性症状を呈するが、一方でアナフィラキシー等は、重篤であり、死に至ることもある
- ・難治性アレルギー疾患には、小児発症 IgE 関連群や成人発症好酸球関連群などがある
- ・長期的な重症・難治性免疫アレルギー疾患における病態解析及びその病態が生活に与える影響や、予防可能な併発病変の解明と治療薬の長期使用による影響評価が必要
- ・「防ぎ得た死亡」をゼロにするための方針とその具体化が必要
- ・異なる抗体医薬の効果と副作用等の比較検討や重症例に複数の抗体医薬を併用するランダム化比較試験等を既存基盤や企業連携のもとに実施することが必要

(4) 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

- ・希少疾患領域での研究開発は、新規薬剤開発の成功例もあり、PMDA や厚生労働省も推進
- ・研究者、企業、開発推進者等との検討において、Rare Diseases 領域、Common Diseases 領域でのシーズ、研究開発状況の整理が必要

- ・単一遺伝子変異に起因する免疫アレルギー疾患等において、モデル生物等を用いた詳細な病態解明を実施し、新規創薬シーズの発掘を推進

8. おわりに

- ・今回策定した「免疫アレルギー疾患研究 10 カ年戦略」は、各研究において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

- ・10年という長期的方向性の中で、その進捗状況や、国内外の免疫アレルギー研究の推進状況の全体像、および患者をはじめとする国民のニーズ等を正確に把握し、本研究 10 カ年戦略の中間評価と見直しを行うことが必要

- ・ライフサイエンス立国を目指す我が国の 10 年後を見据えたビジョン及び目標と戦略は、免疫アレルギー疾患に悩まれる患者さんだけでなく全疾患領域、全国民に貢献

- ・産学官民が一体となり「免疫アレルギーの本態解明」を推進

- ・基礎研究、臨床・公衆衛生研究、政策研究が有機的に結びつき、エビデンスを有する研究成果等が社会実装されることにより、国民の生活の質が高まる社会が構築されることを期待