

平成 30 年 8 月 23 日

免疫アレルギー研究 10 カ年戦略策定に資する報告書

2018 年 3 月 30 日

厚生労働科学特別研究事業

「アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」研究班

1. はじめに
2. 本報告書の目的・作成の経緯および特徴
3. 免疫アレルギー研究 10 カ年戦略:10 年後の Vision, Goal に向けた 3 つの Action Plans
4. Action 1: 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開発
5. Action 2: 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発
6. Action 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開発
7. 免疫アレルギー研究 10 カ年戦略策定前および後に望まれること
8. 組織
9. 謝辞

1. はじめに

我が国の国民2人に1人が何らかのアレルギー疾患を有し、社会問題化している昨今、アレルギー疾患対策基本法(以下、基本法)が2014(平成26)年6月に成立し、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)が2017(平成29)年3月に告示された。本基本指針においては、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しており、今後の取り組みの方針として、『…諸問題の解決に向け、疫学研究、基礎研究、治療開発(橋渡し研究の活性化を含む。)及び臨床研究の長期的かつ戦略的な推進が必要である。』(基本指針第四(1))とされている。

我が国のアレルギー対策における現状は、大きく三つの問題点を抱えている。すなわち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である。①としては、眼、耳、皮膚、鼻、呼吸器、消化器等様々な臓器に症状を呈する疾患のため、診療において複数科が併診する必要あり、その結果高いレベルでの研究成果を生み出すための有機的連携が進みづらい状況にある。次に②としては、アレルギー疾患の特長の一つであるアレルギーマーチー乳児期にアトピー性皮膚炎として発症したアレルギー疾患が、小児期に経時的に食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などの別のアレルギー疾患に変わっていく過程においては、対応する診療科も変わり、コホートの調査が不可能になることによって、新たなリサーチクエスチョンを創出しがたくなる。③の国際連携については、現状希少疾患や感染症分野から推進されているが、common diseasesの領域でも重要性が理解されている。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は十分には進んでおらず、国際連携どころか自国内での連携も不十分な実情がある。

今回の基本法、基本指針に基づく研究戦略の策定に当たり、こうした背景をもとに、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)、基礎および臨床研究者、研究支援者、製薬・医療機器企業、食品、ヘルスケア、家電メーカー等複数分野の専門知識と患者さん、そして患者さんのご家族の意見を有機的に統合した免疫アレルギー研究開発の基盤の醸成、小児から成人への円滑なトランジション、国際連携可能な研究基盤情報の構築とグローバルデータシェアリングの推進等が必要となる。

以上より、複数の関連学会の協力のもと、本研究班において、我が国の免疫アレルギー研究10カ年戦略(以下、10ヶ年戦略)策定に資する本報告書を作成した。ライフサイエンス立国を目指す我が国の10年後を見据えた野心的Vision、GoalそしてAction Plan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、全国民に貢献すると信じてやまない。

2. 本報告書の目的・作成の経緯および特徴

本報告書は、2018 (平成 30) 年度から始まる 10 カ年戦略の策定に向けた feasibility study として、現状の我が国における研究状況を正確に把握し、今後免疫アレルギー疾患に対して、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を形成するための準備を行い、この報告書をもとに、10 ヶ年戦略を適切に立案することを目的とする。

本 10 ヶ年戦略を策定する上で、我が国における免疫アレルギー疾患研究開発が有する日本の独自性・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となる。まず、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、世界にも稀に見るものであり、「国、地方公共団体、医療保険者、国民、医師その他の医療関係者及び学校等の設置者又は管理者の責務(基本法 2 ページ)」において総合的に推進されることは、大きな原動力となる。また、general physician を経て専門医が診察する欧米の医療制度ではなく、最初から専門医の診察を受ける我が国の医療体制においては、診断正診率の高さと、細やかな患者対応が診療の早い段階から担保されていることも特筆すべきことと言える。300 を超える医療機関で食物負荷試験の結果に基づき患者の個別対応が行われるなど、容易にアクセス可能な、専門医療機関による診療体制が整備されているのはその一例である。近年、単一遺伝子疾患、体細胞変異が多い難病、がんの領域で遺伝学的解析をベースにした Precision Medicine が推進されているが、より多くの因子が関与する疾患におけるアプローチは世界的にも明確な手法が確立されていない。また、生物学的製剤の普及により医療コストの上昇も大きな問題となり始めている。一方で、免疫アレルギーが関与する疾患では、血液もしくは外界とのインターフェイスにおけるバリア臓器から免疫担当細胞等が比較的容易に採取可能であり、日本人が比較的均一な遺伝学的背景を有すること、島国であるがゆえに限定され、四季の中で、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、スギ植樹という歴史的な植林政策に関連したスキ花粉症の高罹患率により抗原特異的にアレルギー反応抑制法を開発しやすい疾患集団を有していることは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に働く。さらに、我が国の免疫アレルギー疾患の研究開発が、アトピー性皮膚炎制御による食物アレルギー発症率の減少等、継時的特性にもとづく Preemptive Treatment (先制攻撃的治療) の可能性を実証してきたという実績を有すること等を併せて鑑みると、適切な population に対する効率的な Preemptive Treatment を明らかにし、多因子疾患における Precision Medicine の実装と医療コスト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していると言っても過言ではない。

本報告書作成にあたり、厚生労働省が中心となって、7 つの学会すなわち、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本眼科学会、日本呼吸器学会、日本免疫学会の協力の下、今後の 10 年間に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 名の研究者をご推薦いただいた (8 章参照)。これらの研究協力者と、アレルギー分野の研究開発を担う研究代表者、研究分担者によって、研究体制が構築され、以下の経緯で作成がなされた (図 1)。10 年後の Vision をもとに、達成すべき 3 つの Goal と、必要となる Action Plan を明確化した。これまで本分野で精力的に活動していた人材のさらなる支援の推進と、新しい分野の医師、基礎および臨床研究者、研究支援者、製薬・医療機器企業等の積極的参入と、患者さん、そして患者さんのご家族の意見との効果的融合をもとにした国内外の英知の結集を我が国における免疫アレルギー研究 10 カ年戦略の礎としたい。



図 1: 免疫アレルギー研究 10 カ年戦略策定に資する報告書作成の経緯

3. 免疫アレルギー研究 10 年戦略:10 年後の Vision, Goal に向けた 3 つの Action Plans

Vision: 全国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎の Precision Medicine の実現により、免疫アレルギー患者数の減少と重症患者死亡の根絶を目指す

Goal I: 免疫アレルギー患者数の 10%*の減少と、革新的医療技術に基づく層別化予防・診断・治療の実現

*数値目標については最終的に厚労省内検討協議会等にて決定する

Goal II: 患者を含む全国民*が参画し、その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

*基礎研究者、医師、医療関係者(看護師、薬剤師、栄養士、臨床検査技師等)、研究支援者、製薬・医療機器企業、食品、ヘルスケア、家電メーカーと患者さん、そして患者さんのご家族、等

Goal III: 重症アレルギー患者死亡者数ゼロ*と、ライフステージに合わせた免疫アレルギー医療の最適化

*数値目標については最終的に厚労省内検討協議会等にて決定する

免疫アレルギー研究 10 年後の Vision と Goal

The new vision: 全国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎の Precision Medicine の実現により、免疫アレルギー疾患の減少と重症患者死亡の根絶を目指す

Goal 1

免疫アレルギー患者数の10%の減少と、革新的医療技術に基づく層別化予防・診断・治療の実現

Goal 2

患者を含む全国民が参画し、その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

Goal 3

重症アレルギー患者死亡者数ゼロと、ライフステージに合わせた免疫アレルギー医療の最適化

図 2: 我が国の免疫アレルギー研究に望まれる 10 年後の Vision と 3 つの Goals

Goal I 達成に向けた Action Plan I: 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研究開発

- I a. Deep-phenotyping、マルチオミックス統合解析等に基づく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
- I b. Precision Medicine に立脚した将来の先制治療の実用化を目指す研究開発
- I c. 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
- I d. 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

Goal II 達成に向けた Action Plan II: 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発

- II a. Patient Public Involvement (PPI) の推進に関する研究
- II b. 免疫アレルギー領域における unmet medical needs の調査研究開発
- II c. 免疫アレルギー領域に係る Central IRB や同意取得プラットフォーム等臨床研究基盤構築に関する開発研究
- II d. 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

Goal III 達成に向けた Action Plan III: 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開発

- III a. 母子関連を含めた小児免疫アレルギー疾患研究
- III b. 高齢者を含めた Adult-onset 免疫アレルギー疾患研究
- III c. 重症・難治性の免疫アレルギー疾患研究
- III d. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

免疫アレルギー研究 10 年戦略に望まれる 3 つの柱



図 3: 我が国の免疫アレルギー研究 10 年戦略に望まれる 3 つの柱

免疫アレルギー研究10 年戦略 Action Plans

I. 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開発



- I a. Deep-phenotyping、マルチオミックス統合解析等に基づく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
- I b. Precision Medicineに立脚した将来の先制治療の実用化を目指す研究開発
- I c. 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
- I d. 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

II. 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発



- II a. Patient Public Involvement (PPI) の推進に関する研究
- II b. 免疫アレルギー領域におけるunmet medical needsの調査研究開発
- II c. 免疫アレルギー領域に係るCentral IRBや同意取得プラットフォーム等臨床研究基盤構築に関する研究開発
- II d. 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

III. 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開発



- III a. 母子関連を含めた小児免疫アレルギー疾患研究開発
- III b. 高齢者を含めたAdult-onset免疫アレルギー疾患研究開発
- III c. 重症・難治性の免疫アレルギー疾患研究開発
- III d. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究開発

図 4: 我が国の免疫アレルギー研究 10 年戦略で推進する Action Plans

4. Action I：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開発

I a. Deep-phenotyping の標準化、マルチオミックス統合解析等に基づく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. 背景】 免疫アレルギー疾患は、発症年齢や重症度、予後など疾患毎に多様な phenotype と病態を持つ疾患である。故にこれらの疾患を対象とした研究では、自然経過、平均的な治療に対する反応性、副作用の出現率等のばらつきが大きく、期待する結果が得られないことも多い。近年、気管支喘息やアトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹の治療薬として抗 IgE 抗体や抗 IL-5 抗体、抗 IL-4 抗体、抗 IL-13 抗体など新たな分子標的薬が開発されているが、これらの治療の効果にも個人差があることが明らかになってきた。多様性を理解した上で、詳細な phenotype の解析、すなわち deep-phenotyping[1]、と画一的なバイオマーカーでなく分子ネットワークの理解に基づく endotype の解析 (endotyping) とを含めた総合的な観点から患者を層別化し、最適な医療を導入していくことが求められている。このような患者層別化の過程においては、診断基準、分類基準を施設間で標準化することが病態生理の把握や治療効果の判定等様々な研究推進に必須の基盤となる。さらに、次項で述べる先制治療を目指す Precision Medicine の実装には健常人の層別化、すなわち潜在的発症ハイリスク群の選別と、モデル生物における phenotype 等標準化との整合性も極めて重要な課題となる。

【2. 現状把握と国際情勢】 我が国ではエコチル調査において大規模出生コホートが、東北メディカルメガバンク事業において三世代コホートが継続されており、これら国内に存在する臨床情報データベースを統合し、患者 phenotype をベースに層別化を図る試みが行われている。アトピー性皮膚炎については、内因性と外因性の層別化について我が国から報告がなされている[2]。好酸球性副鼻腔炎については、多施設共同研究で患者データの蓄積が行われ、臨床指標をもとに診断基準が確立する等国際的にも先駆的な取り組みがなされている[3]。アレルギー性鼻炎においては舌下免疫療法の効果が患者によって異なるため、医療の適切化・効率化の観点から血液中のバイオマーカーによって治療導入前に予測を行う研究が行われている[4]。しかし、データベース毎の情報採取項目、言語の統一化、免疫アレルギー疾患の診断定義の明確化、収集される情報の悉皆性等が問題となっている。希少疾患においては難病登録が部分的なデータベースとなっているが、臨床経過のデータ蓄積のためにはさらに整備が必要であり、未診断疾患イニシアチブ (IRUD) や難病プラットフォーム等の基盤が形成されてきている。特に IRUD においては、Human Phenotype Ontology (HPO) に基づく患者登録および、関連するモデル生物等の活用に向けた国際コンソーシアム (IRUD Beyond: beyond genotyping) 等の形成が進んでおり[5]、その他の領域でも進められている基盤整備の過程で得られたノウハウを含めて最大限活用することが望まれる。

免疫アレルギー患者の臨床情報とともに、末梢血や皮膚、気道病変などを採取し、免疫担当細胞に分離した後、ゲノム情報、RNA 情報、発現蛋白情報、血中の metabolites (代謝産物) を採取し、これらを統合的に解析することで、特定の集団(subpopulation)に分け、それぞれでの特徴、治療反応性などを詳細に検討するマルチオミックス解析の推進が重要である一方、これらの解析を一研究室、施設で遂行することは不可能であり、既存プログラム、研究施設の利活用が望まれる。ゲノム解析については難病、がんの領域で単一遺伝子疾患に関する拠点形成が進んでおり、トランスクリプトーム・エピゲノム解析については自己免疫疾患、アトピー性皮膚炎に関する拠点研究が開始されている。

アメリカでは 2015 年のオバマ大統領の一般教書演説における”Precision Medicine Initiative”をもとに NIH の大型予算を得てビックデータを活用した診断・創薬の研究が展開している。アジアの AD と欧米の AD に関しては、日本とアメリカで共同研究が進んでおり、それぞれの相違が明らかになってきている[6]。他国でも大規模な出生コホート研究で時系列による層別化、deep-phenotyping が行われているが、乳幼児期から高齢者まで、など数十年の長期にわたるコホートはまだ存在しない。希少疾患領域では HPO 形式でのデータ登録が国際的なデータベースで標準化されており、すでに世界初の疾患の同定等に極めて大きく寄与しており、関連研究者が ICD-10 から ICD-11 への改訂委員会メンバーに加わる等世界的な注目を浴びている。Phenotype の標準化はヒトにとどまらない。特定の患者群を対象とした研究開発、治療を迅速に進めるためには、共通の症状 / phenotype を呈するモデル生物の利活用を推進する必要がある、両者の整合性をもった標準化がすでに推進されている。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】 研究戦略早期においては、まず国内に存在する疾患毎のデータベースを検証し、統合可能性の可否を検討すると共に、データベース標準化を睨んだ情報採取項目(各疾患の経過、治療反応性、副作用等を含む)、言語の選定を行うタスクフォースを形成する。また同時に血液、皮膚、粘膜、尿、便等の検体の保管について、東北メディカルメガバンクやナショナルセンターバイオバンク等既存基盤の利活用等もあわせて、海外との連携が可能なデータベース、バイオバンクの整備を推進する。

後期においては疾患別の標準化されたデータベースの運用を開始し、層別化された患者群ごとに endotype を反映するバイオマーカーや deep-phenotyping の統合的解析を実装化し、個別化治療プログラムにつながるシステムを確立する。

我が国では保険制度の影響もあり、患者受診率が高いため、データベースの標準化さえ進めば、海外よりも綿密且つ有用なビックデータが得られる可能性が高い。既知の臨床情報、パラメーターにとらわれず、工学系の技術を取り入れたユニークな解析方法を用いた検討も支援する。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】 最終的に 10 年後において、各免疫アレルギー疾患において標準化された疾患別データベースの利活用に基づく層別化医療を臨床に導

入し、疾患発症前、あるいは軽症の段階において、適切な治療薬の選択を可能にする等、日常診療における効率化と治療効果の向上を目指す。これらの実装は医療費の削減、労働生産性の向上に寄与する。

【5. Reference】

1. Robinson PN. Deep Phenotyping for Precision Medicine. *Human Mutation* 2012; 33: 777–80.
2. Kabashima-Kubo R, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci* 2012; 67: 37–43.
3. Tokunaga T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015; 70: 995–1003.
4. 神沼 修、他: アンサンブル学習によるスギ花粉症の治療効果を判定する血清バイオマーカーセットの同定. *日本薬理学雑誌* 2015; 146: 259–62.
5. Adachi T, et al. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25: 1025–8.
6. Noda S, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1254–64.
7. Berry CE, et al. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 607–12.
8. FitzGerald JM, Emery P. Modifying the trajectory of asthma—are there lessons from the use of biologics in rheumatology? *Lancet*. 2017; 389: 1082–84.
9. Paternoster L, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 964–71.

I b. Precision Medicine に立脚した将来の先制治療の実用化を目指す研究開発

【1. 背景】もともと Personalized Medicine という考え方が先行していた。これは患者の個別の精密な診断と、患者を取り巻く環境要因などの情報を加え、複数の医療方法から患者に最も適した治療法を選択し提供する考え方である。患者それぞれに適した治療法を選択し提供することは、極めて有効な医療方法ではあるが、これにかかる医療費は高額となり、これまで以上に医療費を負担できる一部の人間のみが享受できうるものであった。これに対して、Precision Medicine は、患者を従来の画一的な疾患名のもとに診断して一つの枠にはめるのではなく、特定の病態を呈する集団や特定の薬物に反応が期待される集団 (subpopulation) に分類し、その集団ごとの治療法や疾病予防を確立し提供するものであり、費用対効果に優れていると期待されている。

免疫アレルギー疾患における種々の clinical phenotype の背景には環境要因やそれらへの応答に影響する遺伝的要因により形成された分子ネットワークの調節不全である endotype が存在する。次世代シーケンサー解析などの進歩により、個人ゲノムやその他の生体分子情報が精密・迅速に分析され、疾病の原因や発症の過程が分子レベルでより詳細に理解されるようになり、これらの知見が患者(健常者)の subpopulation 分類を可能としている。さらに、deep-phenotyping とそこから得られたデータの標準化が、希少疾患領域の診断や適切な治療、ケアの提供等実臨床の場で強力な威力を発揮し始めている。

【2. 現状把握と国際情勢】 Precision Medicine を遂行するための手段として、genome、transcriptome、epigenome、proteome、metabolome、microbiome などの情報を統合したマルチオミックスが強力な方法論となってきた。特に、免疫が関係する疾患は、患者の末梢血や病変に代表されるリンパ球などの免疫担当細胞が比較的容易に採取可能であり、さらに免疫担当細胞の機能分化したサブセットに分離することも比較的容易であることから、マルチオミックスを遂行しやすい疾患群である。免疫応答の多様性をオミックス技術により包括的に解明し、ヒトの健康維持や疾患病態の解明につなげる国際プロジェクトも現在進行中である(The Human Functional Genomics Project、<http://www.humanfunctionalgenomics.org>)。

欧米では多くの免疫関連多因子疾患に対し患者の subpopulation を探索し、疾患と生体分子などとの関係を明確にするという目標が掲げられ、生体分子情報を活用した医療を一般の医療現場へ広げていくための方策や、医療ビッグデータの研究活用という点での施策が構築されている。ソフトウェア及びツールを開発するとともに、それぞれに相互協力する大規模プロジェクトとしてコンソーシアムが形成されている[1-4]。しかし、実際にどのような患者群を対象に、どのような治療を選択するか、等の戦略は明確化されておらず、潜在的患者群に対する先制治療も具体化されていない。

早期診断、至適治療、予後予測の正確かつ迅速な判断に資する疾患マルチオミックスプロファイルの実利用に向けた我が国の取り組みは、上述した解析環境整備が十分でなく、さらに製薬企業、医療機器企業等との連携に基づく開発フェーズでも国際共同治験への参画が出遅れる等の問題があるものの、先制治療のシーズとして多くのものが生まれ始めている。食物アレルギーでは鶏卵の早期摂取が、鶏卵アレルギーの予防に効果があることも示されている [5]。また、皮膚における特定の菌種に対する偏り (dysbiosis) がこれらアトピー性皮膚炎の発症に重要であることも報告されており[6]、皮膚における dysbiosis の解除および皮膚だけでなく目、鼻、口等の外界とのインターフェイスのバリア強化は、その後に引き続く、他のアレルギー性疾患の発症予防、すなわちアレルギーマーチに対する先制治療の開発戦略で極めて重要な可能性がある。

【3. 10カ年戦略で推進が望まれること】 研究戦略早期においては、現在進行中のアレルギーマーチの先制治療に資する研究等を推進し、戦略後期の適応拡大等を狙う治験開始を目指す。研究推進の中で、企業等との連携における問題点や社会実装に向けた好事例を明らかにする。さらに、

研究中期には I a. 免疫アレルギー疾患の deep-phenotyping およびマルチオミックス解析によって層別化されたいかなる subpopulation を対象とするかを明確にした上で、生物モデル等を用いたメカニズム解明および非臨床 POC 確立研究開発とともに、全国規模の多施設共同臨床試験の実施体制の基盤確立を推進する。

後期において我が国の質の高い診療情報と比較的均一なゲノム背景に基づくユニークなデータを最大限活用した幅広い群を対象とした治験準備につなげる。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】患者あるいは健常者に対して deep-phenotyping や endotyping などの「検査」を行い決定した subpopulation ごとに、関連するパスウェイ等を標的とした「治療的または予防的介入」を行い、QOL の向上または発症率の減少につなげるとともに、介入後の「予後予測」にもとづき、長期的ケアまたはフォローを行う。

【5. Reference】

1. De Jager PL, et al. ImmVar project: Insights and design considerations for future studies of “healthy” immune variation. *Semin Immunol.* 2015; 27: 51-7.
2. Teruel M. et al. Omics studies: their use in diagnosis and reclassification of SLE and other systemic autoimmune diseases. *Rheumatology.* 2017; 56: i78-i87.
3. Galli SJ. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1289-300.
4. <https://commonfund.nih.gov/bd2k> and <https://www.genome.gov/27540473/electronic-medical-records-and-genomics-emerge-network/>
5. Natsume O, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 276-86.
6. Kobayashi T, et al. Dysbiosis and Staphylococcus Aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity.* 2015; 42: 756-66.

I c. 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

【1. 背景】生体と外界とを隔てるインターフェイスにおいて生じる免疫アレルギー疾患では、宿主側の免疫学的、遺伝学的背景を含む宿主因子だけでなく、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となる。例えば、アトピー性皮膚炎患者の皮膚や喘息患者の気道の dysbiosis の疾患発症における重要性、及び免疫異常との関連が報告されている。喫煙、大気汚染や PM2.5 への曝露、さらには特定のウイルスへの易感染性が特に気道アレルギーの発症や増悪、重症化に重要な役割を果たしている。小児発症 IgE 関連アレルギー疾患群におけるアレルギーマーチと同

様に、成人発症好酸球関連アレルギー疾患群も複数の病態を呈することから、共通する遺伝素因、環境要因、あるいは両者が関与していることが強く示唆される。

先制医療の実現には宿主因子と環境因子に係る情報を収集し、適切なアルゴリズムの適用によって疾患に罹患するリスクを予測することが求められる。我が国の比較的均一な遺伝学的背景のもとに、地域、天候、季節等の多様性を比較検討していくことは将来のブレークスルーに貢献しうる強みとなる。

【2. 現状把握と国際情勢】 アトピー性皮膚炎患者の皮膚や喘息患者の気道の dysbiosis と、疾患発症における重要な免疫異常との関連が報告されている [1]。喘息病態をドライブする因子として、気道における細菌叢の異常、アレルギー感作、皮膚や気道の上皮バリア異常、ライノウイルス易感染性、肺の成長障害やアスピリン過敏、肥満などが既にその候補として挙げられているが、それぞれの endotype と強く関連する特異的な外的因子等はいまだ明確ではない [2-4]。

すでに日本赤十字社の保管検体を活用した研究において、地域間、世代間相違に関する成果が出始めており、スギ花粉特異的 IgE 陽性率は日本人一般成人の 64% におよび、20 歳代男性の吸入アレルゲン感作陽性率は 94% と極めて高い (未発表データ)。これらの知見の検証や新たな研究開発のため、既存のコホート調査や、東北メディカルメガバンク事業三世代コホート等の活用も望まれている。

海外においては、アーミッシュとフッターライトという類似した遺伝的背景を有する集団の比較検討において、古典的農耕を営む群 (アーミッシュ) における喘息発症リスクが近代的農耕を営む群 (フッターライト) よりも低いことが示され、異なる農耕様式等に基づく外的因子と自然免疫反応の相違に関する報告がなされる等、外的因子を含めた新たな側面からの研究が大きな注目を浴びて推進され始めている [5]。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】 研究戦略早期においては、免疫アレルギー疾患の皮膚、気道粘膜等における細菌・真菌・ウイルス叢の偏りとゲノム・エピゲノム等宿主因子との関連について現在進行中の研究を推進するとともに、より簡便な環境アレルゲン測定法の開発によって、環境介入の必要度とその効果判定ができるようにする。体内環境についても高コストなマイクロバイオーーム解析に代わる経時的なモニタリングを検討する。利活用するサンプルおよびコントロールとしてのサンプルとして、既存のコホート調査や東北メディカルメガバンク三世代コホート等との情報交換及び連携のもと、家系情報の活用、サンプルサイズの大規模化、全ゲノム情報の解読と活用、人生初期からの詳細な環境要因の同定と疾患予防や治療への活用、正確な表現型の取得/中間表現型の取得、高頻度変異・希少変異・環境因子の統合解析などを可能とする環境整備を行う。

後期においては、有効な環境整備法を開発することが重要である。室外アレルゲン (スギなど) のコントロールには政策的な対応が必要であるが、室内アレルゲンのコントロールについては住居や寝具・家電メーカー等との共同研究開発が可能であり、これは我が国における新たな産業の創生

にも繋がります。同様に体内環境の整備には食品・飲料・化粧品メーカー等との共同研究開発が重要である。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】Dysbiosis、ウイルス感染、喫煙や大気汚染などの種々の外的因子に関与する宿主因子の役割、外的因子との相互作用に関する体系化された知見に基づいた体内外の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する。

【5. Reference】

1. Kobayashi T, et al.: Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015; 42: 756-66.
2. Muraro A, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72:1006-21.
3. Agache I, et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67: 835-46.
4. Hizawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 678-87.
5. Stein MM, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med*. 2016; 375: 411-21.

I d. 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究

【1. 背景】免疫アレルギーの研究は基礎と臨床が情報を共有することにより、先進的な研究成果が多数報告されてきた。一方、免疫学的メカニズムや、かゆみなど神経学的な知見、外界とのインタフェイスであるバリア機能の解析等は共通項が多いにもかかわらず、複数臓器に症状・所見をみとめることから、我が国においては呼吸器内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科など、各診療科でそれぞれの領域の疾患について研究されており、臓器連関的な研究が困難であった。

【2. 現状把握と国際情勢】我が国の免疫アレルギー疾患に関する多くの研究プロジェクトにおける患者登録が、アンケート調査からバイオバンクまで幅広い形で行われてきた。しかし、それらの多くは、しばしば疾患特異的であり、他分野の疾患を包括した共通のフォーマットは用いられていないのが現状である。欧米諸国においては、国をあげた、各疾患の登録システムが完備されている国も多く、そのデータベースを利用した疫学研究結果も多く報告されている。また、臓器の枠を超えた研究の推進には、たとえば医師の主観によるところが大きい喘息の聴診所見をデータに変換するなど、他分野でも利活用可能な客観的データの収集と標準化が必要となり、異分野交流が重要な要素となる。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】 研究戦略早期においては、上記の項目に関して現状を正確に把握し、進展状況をまとめる。以下は、本項もしくは他項との連携のもとに推進が検討されるべき研究の一案となる。

- 1) 経皮感作、経粘膜感作の比較[1]
- 2) かゆみ[2]、アナフィラキシーなどを標的とした多臓器比較検討。
- 3) PM2. 5やディーゼル粒子など、多臓器に影響を及ぼす環境因子に対する反応性の比較[3].
- 4) 各臓器に分布する免疫細胞、間質細胞、上皮細胞の細胞生物学的比較[4].
- 5) トランスクリプトーム、エピゲノムに関しては、2017 年度に AMED で採択されたプロジェクト(例. 東京大学: 自己免疫疾患、理研: アトピー性皮膚炎)からの支援を得て免疫アレルギーに関連する多臓器において比較検討する[5].

また、解明すべき点について整理し、モデル生物等を用いた基礎的研究を行うことにより、解決可能性を模索するとともに、I a において推進される層別化と、診療領域において近い将来に実装される保険番号制度とを連携し、臓器をまたがって患者情報を把握できる基盤構築を推進する。中期/後期においては、上記検討に基づき、明らかになった点を、I b に提供することで将来の先制医療の開発を推進する。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】 最終的に 10 年後において、臓器を越えて患者情報を共有する基盤が形成されるとともに、先制治療に資する新規診断、治療標的等が明確になる。

【5. Reference】

1. Jensen-Jarolim E, et al. Outstanding animal studies in allergy II. From atopic barrier and microbiome to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17: 180-7.
2. Pongcharoen P, et al. An evidence-based review of systemic treatments for itch. *Eur J Pain*. 2016; 20: 24-31.
3. Orellano P, et al. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12: e0174050.
4. Kumagai N, et al. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25:165-87.
5. Bunyavanich S, et al. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 31-42.

5. Action II: 免疫アレルギー研究の効果的な推進と評価に関する横断研究開発

II a. Patient Public Involvement (PPI) の推進に関する研究

【1. 背景】慢性疾患である免疫アレルギー疾患では長期的な疾患管理をコンプライアンスよく行うために患者のニーズに立脚した診療ガイドライン作り、および教育プログラムの策定が必要である。また、臨床研究においては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。また、アレルギー疾患の管理・治療には環境要因への配慮は重要であり、薬物療法などと並行して、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である。従って、アレルギー疾患の諸問題は医療のみで解決できるのではなく、学会、研究組織と患者(関連)・市民団体、あるいは食品・生活産業等を巻き込んだ研究推進が求められる。

【2. 現状把握と国際情勢】我が国ではいくつかの一般社団法人や非営利活動(NPO)法人格を有する患者(関連)・市民団体が医療者と連携して適切な医療情報の提供や患者教育等積極的な活動を展開しているが[1]、臨床研究における患者(関連)・市民団体との連携は一部の希少疾患を除いてはまだ十分ではない。一方、本分野のパイオニアである英国においては2000年代以降NHSの研究のデザイン、実施、報告に患者や患者(関連)・市民団体が参加できるよう制度が整えられており[2]、被験者保護の議論と整理された研究参画や、特定の疾患に焦点を当てず疾患を網羅する団体の参画促進・育成の重要性が明らかとなっている。

また、教育・保育関連はもちろん、食品関連をはじめとする多くの企業が、アレルギーへの理解を深めて多くの商品開発やサービスの提供を行っており、その活動の多くは、正しい知識や標準的な治療への理解に基づいた有益なものであるが、一部に不適切な情報を流して誤った治療を勧め、営利目的の活動をする団体も存在するため、国民からは正しい情報の発信源を識別しにくい状況がある。

【3. 10カ年戦略で推進が望まれること】研究戦略早期においては、すでに活動している諸団体等相互の情報交換を通じて、「法人格を有する」「特定の疾病に焦点を当てない」等の患者(関連)・市民団体が、臨床研究や倫理委員会等に参画するための feasibility study を推進する。国の政策において進められる患者・市民教育に関するプログラムや市民講座の開催との連携、歯科・公衆衛生・保健所等とのさらなる協力が重要となる。また、各学会のホームページ等を通じて PPI 関連情報の充実を図る。

後期においては、上記の feasibility study、連携等に基づき適切と考えられる団体と共同で、疾患の経過、治療効果に関する患者の全国的な調査や臨床検体の収集等を行う。また介入を伴う臨床研究や治験の研究デザイン、実施、報告書作成への患者(関連)・市民団体の参加の適切性を明確にする。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に 10 年後において、適切な患者マネジメント情報がより迅速に個々の患者に伝わる情報網づくりの構築を目指すとともに、介入を伴う臨床研究や治験が患者・市民の目線も含めた多様な視点で円滑迅速に遂行されるシステムの確立を目標にする。

【5. Reference】

1. NPO 法人 日本アレルギー友の会 <http://www.allergy.gr.jp/activity/>
2. Patient and public involvement policy. <https://www.nice.org.uk/about/nice-communities/public-involvement/patient-and-public-involvement-policy>

II b. 免疫アレルギー領域における unmet medical needs の調査研究開発

【1. 背景】免疫アレルギー疾患は免疫バランスの異常によって発症するが、正常と異常との明確な境界はない。バランスの異常を引き起こす要因は大きくは遺伝因子と環境因子に分けられるが、両者の間の相互作用もある。それぞれの疾患形成に関わる細胞、細胞の反応性、細胞が産生する液性因子は非常に多様であり、近年の解析手法の進歩によって複雑性はむしろ指数関数的に増加しているため、個々ではなくシステムとして解析する必要性が認識されている。また、現状の薬物療法や免疫療法などの治療法では十分な患者満足度が得られていない一方、実際に何がニーズとして求められているか十分には明らかとなっていない。患者の遺伝因子、環境因子の収集と、患者ニーズの両者を包括的かつ横断的に調査、評価する研究が真の unmet medical needs 把握に望まれている。

【2. 現状把握と国際情勢】我が国におけるスギ花粉症に対する調査によって、抗ヒスタミン薬に対する患者満足度がわずか 35%で、不満足と回答した患者は効果や眠気に不満であるという unmet medical needs が明らかとなった。国際的にはアレルギー性鼻炎に対して、MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis が立ち上げられ、花粉飛散開始日の正確な予測、合併症も含めた疾患管理の最適化、チーム医療の確立などが unmet medical needs として挙げられている。各種ガイドラインと実地診療の乖離の検出を unmet medical needs と挙げる報告もみられる。これらダイナミックに変動する情報を様々な視点から客観的に効率的に収集していくには、産業界との連携が必要不可欠である。また、環境因子にマイクロバイオームを加えた外的因子とのインターフェイスであるバリア臓器と免疫、神経システムが形成する複雑なネットワークを俯瞰するメカニズムを解明するため、システムバイオロジーと言われる新しい手法が注目されている (<http://www.pathblast.org/>)。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】前期においては、まず免疫アレルギー患者の環境因子と needs を包括的かつ横断的に検出するプログラムの整備を進める。アプリ、ウェアラブルデバイス等を用いて、患者ニーズとあわせて効率的な情報収集を研究につないでいく戦略が望まれ、Information and Communications Technology (ICT) ツールや Clinical Decision Support System

(CDSS)の活用などが一案となる。さらに、収集されたデータをシステムバイオロジーや Omics 手法で統合し、ニーズの克服に必要な基礎および臨床研究につなげるとともに、unmet medical needs 自体を検出するシステムの構築を推進する。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に 10 年後において、医療技術の進歩に応じた unmet medical needs の早期検出システムの構築と、最新の unmet medical needs に応じた基礎および臨床研究、すなわちリバーストランスレーショナルリサーチの推進によって、患者満足度の高い医療提供が可能となる。

【5. Reference】

1. Bousquet J et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015; 70: 1372-92.
2. Yang HJ et al. Unmet Primary Physicians' Needs for Allergic Rhinitis Care in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9: 265-71.
3. Reyes NJ, et al. New insights into mononuclear phagocyte biology from the visual system. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17: 322-32.
4. Stefania D, Vergara D. The Many-Faced Program of Epithelial-Mesenchymal Transition: A System Biology-Based View. *Front Oncol*. 2017; 7: 274.
5. Tsigkinopoulou A, et al. Respectful Modeling: Addressing Uncertainty in Dynamic System Models for Molecular Biology. *Trends Biotechnol*. 2017; 35: 518-29.

II c. 免疫アレルギー領域に係る Central IRB や同意取得プラットフォーム等臨床研究基盤構築に関する開発研究

【1. 背景】多施設共同臨床試験において、医療行為の介入研究の安全性等の担保や、多くの施設が参加する観察研究における審査の統一性の担保、および実臨床に即さない倫理判断等にもとづく質の低い審査の回避等、真に患者のために重要な倫理審査を迅速に行うため、世界的に中央倫理審査委員会（Central Institutional Review Board: CIRB）による審査等が推進されている。

【2. 現状把握と国際情勢】日本では人を対象とする医学系指針、ゲノム指針において一括審査が可能とされており、臨床研究法においては特定臨床研究について、認定倫理審査委員会による審査を義務付けている。アメリカにおいては改正コモンルールにより、一括審査が義務化されることとなった。イギリスでは EU 臨床試験指令/規則に則って 2004 年から一括審査が義務化され、治験薬臨床試験は 60 日以内、遺伝子治療等は 90 日以内に審査を終了しなければならない、等倫理体制整備が進んでいる。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】研究戦略早期においては、まず免疫アレルギー研究領域において侵襲を伴う医療行為の介入研究、多くの施設が参画する観察研究の両者における CIRB

審査を、臨床研究中核病院等を主体に実施し、Good Practice や問題点の抽出を図るタスクフォース (TF) を形成する。TF 内では、同分野の同意取得に重要となる最低限の項目等の策定や、同意内容と患者データ・サンプルとの紐付けを進め、将来のこれらデータ・サンプルの効果的な 2 次利用推進を図る。

後期においては、上記検討に基づき、免疫アレルギー研究領域の研究推進に関する情報・経験が豊富な CIRB 機関を明確にするとともに、スマートフォン・アプリ等を活用した非匿名化下での患者-同意内容-サンプル/データの連結による、「ダイナミック IC」の実現を目指す。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に 10 年後において、免疫アレルギー研究領域の研究推進に係る CIRB 担当機関の明確化、スマートフォン・アプリ等を活用した非匿名化下での患者-同意内容-サンプル/データの連結による「ダイナミック IC」の実現によって、我が国における臨床研究推進に資する革新的な基盤を構築する。

【5. Reference】

1. 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床研究法の概要. 平成 29 年 10 月 4 日
2. 藤原康弘. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較. 2013 年 2 月 20 日.
3. 栗原千絵子. EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. Clin Eval 31 (2) 2004.

II d. 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

【1. 背景】近年、アレルギー疾患の病態が欧米人とアジア人で異なる可能性が指摘され[1]、欧米で報告された論文成果を我が国の医療へ転用することは慎重になる必要がある。したがって、免疫アレルギー研究分野における諸問題を解決するには、国内のみならず国外の研究者と連携して課題に取り組む必要がある。また、10-30 年先の国際的な競争力を高めるためには、国際的に活躍できる研究者を、年齢・性別・人種等の偏りなく我が国で育成していくことが必要であり、このような人材を育成する基盤構築が求められる。併せて、日本の免疫アレルギー研究・開発・診療の状況に関する英語での情報発信強化も望まれている。

【2. 現状把握と国際情勢】現状では国外の研究者と連携して、The Human Frontier Science Program (HFSP)や Horizon 2020 等の国際競争資金を獲得し研究を遂行している研究者は少ない。免疫アレルギー分野に限った具体的な統計データは存在しないが、科学工学系博士号取得者に占める外国人の割合は欧米と比較して少ない(平成 20 年版 科学技術白書:文部科学省)ことを考慮すると、免疫アレルギー分野においても国内施設の国際化、及び国際連携が進展しているとは言えない。また、国内の学会では、日本免疫学会、日本研究皮膚科学会は英語化が推進されているが、その他の学会は日本語での発表が中心である。海外のアレルギー関連の学会においても日本からの演題は少なく、中国や韓国、シンガポールなどのアジア諸国と比べても、国際社会

における日本の存在感は薄れつつあり、特に将来を担う若手研究者が英語を用いて国際舞台で活躍する場は限られている。さらに、臨床研究、基礎研究の分野共に、研究者を志す若手・女性自体が少なくなっており、マンパワー、研究費、得意分野も異なる各々の施設で全て分野での人材育成を行うことは困難であるため、大学医局の垣根を越えオールジャパンでの人材育成を行うべく国内施設での連携を深める必要がある。

General physician を経て専門医が診察する欧米の医療制度ではなく、最初から専門医の診察を受ける我が国の医療体制においては、診断正診率の高さと、細やかな患者対応が診療の早い段階から担保されていることも特筆すべきことと言えるが、英語での情報発信の乏しさから海外に十分に状況が伝わっていない現状は、国際共同研究、国際共同治験等に日本が入りづらい状況を生むリスクをはらんでいる。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】

<多様性を有する研究者の育成> 研究戦略前期においては、まず全国の大学・研究所を対象に、免疫アレルギー領域における国際競争力を有する研究者(臨床研究、基礎研究)を年齢・性別・人種等の偏りなく育成していくにあたって必要な基盤を兼ね備えているか調査を行い、結果を幅広く共有する。また、上記基盤を有する施設への国内留学や連携研究を推進するとともに、国外留学の推進を図った既存のプログラム等も積極的に活用する。これらの取り組みを学会が主導的に支援するとともに、重要な研究課題に関する若手研究者を中心としたタスクフォースチーム(TF)を学会を超えて形成し、解決すべき課題を明確にする。免疫サマースクールやアレルギースクールのような既存の交流の場の活用や、新たな場の設定も、研究者の育成推進の一案となる。

<国際連携の推進> 前期においては、国際学会における共催シンポジウムの開催、演者派遣、ワークショップ開催等を通して、人的交流の促進を図る。また、海外留学生受け入れ等既存のプログラムの積極的活用等を行う。また、我が国には国際的にも評価され得る多くの素晴らしい施設が存在するが、国際的なプレゼンスを発揮し切れていないと考えられるため、中期においては、海外の国際競争資金の獲得を目指す前段階として、国外施設と連携して取り組むプロジェクトに対する国内の研究推進を重点的に行うことで、海外競争資金獲得の足がかりとする。また同プロジェクト内で、短期～長期の若手研究者交流(交換留学、研究者雇用)を付随させることで、研究者が海外での活躍の場を手に入れる機会を増やすこと、国内の施設に国外からの研究者を受け入れることで多様化、国際化することを目指す。後期においては、国外の研究者と連携して、HFSP, Horizon2020 等、国際競争研究資金の獲得と国際連携研究の増加を目指す。国際的なワークショップの開催等はその推進策の一案となる。

また、全期間を通じて国内外の成果等の双方向性の情報発信・共有の強化を図ることが望まれる。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に10年後において、国外の研究者と連携して、HFSP, Horizon2020 等国际競争研究資金の獲得、国際連携研究の増加等、国際的に活躍できる研究者が年齢・性別・人種等の偏りなく多様性を持って増加することを目指す。

【5. Reference】

1. Noda S, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1254-64.

6. Action III: 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開発

IIIa. 母子関連を含めた小児免疫アレルギー疾患研究開発

【1. 背景】アレルギー疾患の発症には、遺伝的素因に加えて、在胎中を含む環境因子によるエピジェネティクス等が複雑に絡み合って発症すると考えられる。乳児期にアトピー性皮膚炎として発症したアレルギー疾患が、小児期に経時的に食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などの別のアレルギー疾患に変わっていく、いわゆるアレルギーマーチの存在から、特に出生直後の環境因子、授乳・離乳を含む食物摂取、さらに経皮感作に影響する乳児期早期の皮膚バリア機能の発達は、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がある。また、バリア臓器における microbiome が宿主の免疫応答に影響を与えることを示唆する多くの研究が報告されているが、実際にどの菌種がどのような影響を与えるかについての臨床的な知見は十分ではない。

近年、母体血及び臍帯血中の抗原特異的 IgE を測定した検討で、胎児由来の食物抗原に対する特異 IgE が吸入抗原に対する特異的 IgE と比較してより高頻度に検出されたことが報告された[1]。また母乳中には母親が摂取した食物抗原の他、IgA や TGF β 等が含まれ、感染症や炎症の防御に重要な役割を果たしているが、アレルギー疾患を持つ母親の母乳中には IL-4, IL-5, IL-13 などのサイトカインが含まれることも報告されている。乳児が母乳摂取後に皮疹等アレルギー症状の悪化をきたすことは日常、観察されるものの、その原因については未だ明らかとなっていない。さらに近年急増している好酸球性食道炎や好酸球性胃腸炎など消化管アレルギーも不明な点が多い。以上の点から、母子関連を含めた小児免疫アレルギー疾患の継時的特性に注目した研究を重点的に推進することが極めて重要となる。

【2. 現状把握と国際情勢】アレルギーマーチの概念は日本の小児科から提唱された概念で、最初の症状は乳児湿疹やアトピー性皮膚炎として始まることより、経皮感作の重要性が注目されている。日本と欧米のグループは独立に、アトピー性皮膚炎のハイリスク群(親または兄弟がアトピー性皮膚炎)の新生児に対して早期から保湿剤でスキンケアを始めることにより、アトピー性皮膚炎の発症率を低下させることを証明した[2,3]。欧米諸国では、多くの出生コホートが進行しており、アレルギー疾患の発症やその予防法に迫る様々な知見が報告されている[4-7]。日本からはランダム化比較試験により、乳児期からのアトピー性皮膚炎治療のもと、卵アレルギーの発症を 8 割減少させる等世界に先駆けた成果が報告されている[8]。また、環境省が進める世界最大規模のエコチル調査がすでに 10 万人を超える登録者を持ち、免疫・アレルギー分野も中心仮説の 1 つとなって、登録された児のフォローアップ調査が進行中である。さらに、適切な動物モデル等を用いた基礎的研究が、病態解明の基盤として極めて重要となるが、国内での研究者は十分ではないのが現状である。

子宮内での食物に対する IgE 抗体産生のメカニズムや母体のアレルギー状態のそれらに対する影響も明らかにされていない。我が国の季節性アレルギー性鼻炎は国民病とも言われ、20-30 歳代の女性に多く、有病率も 30%を超えている。母親のアレルギー疾患の有無や重症度による母乳成分の変化については国内外共に知見がない。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】 前期においては、既存のコホート研究のデータ・サンプルを活用した免疫アレルギー疾患の発症に関与する遺伝的素因及び環境因子を、可能な限り児の母の情報を含めて統合的に解析する研究と、適切な動物モデル等を用いた病態解明研究を並行して推進する。後期には、それらの情報をもとに抽出されたハイリスク患者群もしくはハイリスク親群を対象として、前向き介入研究を推進する。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】 最終的に 10 年後において、特にハイリスクな素因を持つ国民に対して、生活の中で実施可能な免疫アレルギー予防策を提案する。最終評価は、国民全体のアレルギー疾患有症率の低下に反映することとなる。アトピー性皮膚炎のハイリスク群(親または兄弟がアトピー性皮膚炎)に新生児期から保湿剤によるスキンケアを行うことにより、アトピー性皮膚炎のみならず、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎など他のアレルギー性疾患の発症を予防できること等を証明する。乳児アレルギーに対する母体のアレルギー及び母乳の影響等について、科学的な情報提供を行う。

【5. Reference】

1. Kamemura N, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 113-21
1. Horimukai K, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 824-30.
2. Simpson EL, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 818-23.
3. Fernández-Rivas M et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy.* 2015; 70:576-84.
4. Gough H et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26:431-7.
5. McGowan EC et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 171-8.
6. Bisgaard H et al. Deep phenotyping of the unselected COPSAC2010 birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 1384-94.

7. Natsume O, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 276-86.

IIIb. 高齢者を含めた Adult-onset 免疫アレルギー疾患研究開発

【1. 背景】気管支喘息や鼻炎、副鼻腔炎、接触性皮膚炎、薬疹などは、高齢者を含め成人発症 (adult-onset) を示すことが少なくない。さらに、アトピー性皮膚炎においても成人発症の群は、異なる特徴を有する。2 型サイトカインや IgE が中心的に作用するアトピー型が主体の小児期アレルギーと比較して、皮膚・粘膜バリア機能の加齢変化や免疫低下 (immunosenescence) などの要因が重なり、病態が複雑であることが特徴である。成人においてもアレルギー疾患の合併はみられるが、小児で示されているアレルギーマーチが成人発症アレルギーでもみられるのか、メカニズムも含め未明である。アスピリン喘息 (AERD)、アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) 等喘息を背景として発症するアレルギー関連重症気道疾患に代表されるように、小児と比較して成人で重症化や致死性が高まること、ステロイド全身投与に反応するが再燃を繰り返す、などの特徴を持つことから、対策は急務である。

【2. 現状把握と国際情勢】国際的には、成人発症アレルギーの傾向として、①過小診断、②過小治療、③タイプ2以外の免疫応答の関与、④ステロイド抵抗性、⑤肥満の関与、⑥喫煙の関与、⑦うつとの関与、などが挙げられている。我が国ではさらに、⑧真菌の関与、⑨性差 (男性優位) などが提案されている。しかし、成人発症アレルギーを包括的に解析した検討は国内外を問わず渉猟し得ない。一方で、aging (加齢、老化) に関する研究は国内外で推進されており、AMED-CREST 「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」の立ち上げや Nature Partner Journal Aging and Mechanisms of Disease の発刊等が続いている。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】前期においては、まずアレルギーあるいは 2 型免疫反応の関与が疑われる成人発症疾患 (adult-onset アレルギー) の抽出を行う。次いで抽出された成人発症アレルギー疾患の自然経過 (疾患の合併状況や小児からの移行の有無など) や背景 (生活環境やマイクロバイームなど) などを包括的かつ横断的に検出するプログラムの整備を進め、成人発症アレルギーのクラスタリングを試みる。AMED ですでに推進されているアレルギー関連重症気道疾患や成人発症に焦点を当てて推進されているその他の免疫アレルギー疾患研究者と、モデル動物を用いた *in vivo* 解析、加齢変化や immunosenescence のメカニズム解明等を行う基礎的研究者との連携によって諸外国を大きくリードする日本独自の研究が期待される。

後期においては、成人発症アレルギー疾患群を統合的に検討する大型かつ長期の研究組織の構築等により、前期に得られた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行う。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に10年後において、加齢変化や免疫低下等成人発症アレルギーの免疫学的病態と発症誘因が解明され、さらにバイオマーカーを用いた成人発症アレルギーの包括的診断法および治療法の確立と発症予防を目指す。

【5. Reference】

1. Dunn RM J et al. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy*. 2018; 73: 284-294.
2. Oyamada Y et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int*. 2015; 64: 175-80.
3. Tanei R and Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; 16: 75-86.

IIIc. 重症・難治性の免疫アレルギー疾患研究開発

【1. 背景】免疫アレルギー疾患患者の多くは比較的長期にわたる慢性症状を呈するが、一方で食物や蜂、薬剤等に対するアナフィラキシーにおいては急速かつ重篤な症状をきたし、死に至ることも稀とは言えない。また、アナフィラキシーでなくても重篤な症状を呈するアレルギーは社会問題となっており、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) や中毒性表皮壊死症等は高い致死率を有する疾患として知られている。

難治性アレルギー疾患は食物アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎等を含む小児発症 IgE 関連アレルギー疾患群と、アスピリン喘息 (AERD)、アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM)、慢性好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 等を含む成人発症好酸球関連疾患群とに大別される。幼児期あるいは小児期に発症する難治性アレルギー性眼疾患として、角結膜増殖性病変を特徴とする春季カタルとアトピー性角結膜炎があげられる。アレルギー免疫療法や2型炎症関連分子 (IgE、Th2 サイトカイン) を標的とした抗体医薬が開発され治療成績の改善は期待できるものの、前者は有効性や安全性の面で、後者はコストや治療中止後の再燃などの面で問題が多く、解決には至っていない。また、個々の疾患の臨床像や免疫学的病態などについてはこれまで研究がされている、ライフステージレベルでの長期にわたる研究は十分には行われていない。

【2. 現状把握と国際情勢】我が国のアナフィラキシーの死亡者数は年間 50-70 人程度で推移しており、うち最も多いアレルギーは医薬品、ついで蜂が報告されており、近年のエピネフリン自己注射剤の普及にもかかわらず、食物に対するアナフィラキシーによる死亡者もゼロにはなっていない。薬剤アレルギーの最重症型の一つである中毒性表皮壊死症は致死率 20-40%と言われており、我が国からその疾患概念が提唱された重症薬疹の一型である DIHS も徐々に知見が蓄積され、経過中の自己免疫疾患の合併等により死亡する症例の存在が明らかとなってきている。

難治性アレルギー疾患に関する疫学調査は行われているが、比較的頻度が低い疾患についてのレジストリ研究は単施設あるいは少数施設で行われているのみで、重症例を対象とした悉皆的調査は、将来的に介入研究を行う上でも重要となる。また、長期間にわたる予後も含めた研究は海外でも少ない。例えば、アトピー性角結膜炎の長期観察と手術治療の必要性[1]、生下時以前からの長期観察で、妊娠中毒症がアレルギー性鼻炎および結膜炎の発症と関連するというもの[2]、アレルギー免疫療法が臨床所見と生活レベルを向上させるという長期観察[3]、そして国内からは免疫抑制点眼薬による proactive 療法による 5 年を超える長期治療成績報告[4]などがある。また、好酸球関連疾患では人種によって病態に様々な差異があり、好酸球性食道炎が欧米で多い一方、好酸球性胃腸炎は我が国で多く、慢性副鼻腔炎に合併する鼻茸ではアジア人では好酸球だけでなく好中球の浸潤が多く見られる。アトピー性皮膚炎に合併し、重篤な眼機能障害をきたすアトピー性角結膜炎は我が国では多い一方、欧米ではほとんど見られない等の報告もなされているが、こうした差異が遺伝的要因なのか、環境的要因なのかは明確にはなっていない。また、多施設型の前向き研究で行われたものではなく、重症アレルギー性眼疾患の実際のライフステージに与える影響や臨床経過はほとんど解明されていないといえる。さらに、今後多くの抗体医薬が上市され、難治性アレルギー疾患の治療戦略上重要となるがそれらを比較検討するプラットフォームがないため、臨床医はエビデンスのないまま薬剤を選択せざるを得ない。

近年、自然免疫に関する知見の集約が進む中で、我が国から報告された Innate Lymphoid Cell (Type 2) の免疫アレルギー疾患、特に重症・難治性疾患の病態への寄与が明らかにされてきており、世界に先駆けた我が国の研究成果として大きな注目を浴びている[5]。

【3. 10 年戦略で推進が望まれること】 研究戦略早期においては、重症・難治性免疫アレルギー疾患のうち焦点を絞って診断基準の明確化と標準化を行い、学会等を中心とした多施設共同観察研究を推進するとともに、Innate Immunity を含めた基礎的研究の推進を併行する。中期においては、実際に 10 年間といった期間を定め、死亡例や再燃を繰り返す重症例等対象を明確にしたデータ収集を開始し、患者のデータベース登録、継続観察を行う。成長に伴う臨床所見の変化や転居などにも対応することが望ましい。患者データ・サンプルとの紐付けを進め、将来のこれらデータ・サンプルの効果的な 2 次利用推進を図る。基礎的研究の成果は戦略的に統合し、トランスレーショナルリサーチへとつなげる。アナフィラキシーの克服にあたっては、救急科、麻酔科、放射線科等との連携や、2 相性の反応を十分に考慮した解析等が重要となる。

また、重症・難治性免疫アレルギー疾患における抗体医薬の有効性を明らかにするため、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) とも連携し、市販後情報等を活用したエビデンスに基づく適正使用のガイドラインを作成する。重症・難治性アレルギー治療薬の領域ではこれまで困難であった企業との連携基盤を早期から構築する。特に既存薬の repositioning は、common diseases においては企業が判断を下しにくい状況が続いており、基盤構築の過程で併せて対策の検討が望まれる。

上記検討に基づき、長期間の臨床観察から、重症・難治性免疫アレルギー疾患の病態が生活に与える影響や予防可能な併発病変の詳細、治療薬の安全性を明らかにし、特に死亡者を根絶するための方針を具体化する。また、異なる抗体医薬を比較、あるいは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を、早期に構築した企業との連携基盤のもとに実施する。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に 10 年後において、抗体医薬等の重症・難治性免疫アレルギー疾患治療についても適応拡大を含めた治験結果をもとに、がん治療薬と同様に適正使用に必要なエビデンスを我が国から体系的に発信し、重症・難治性免疫アレルギー疾患の小児期から成人までを対象とする標準的な治療を社会実装し、死亡者数ゼロを実現する。

【5. Reference】

1. Koçluk Y, et al. Atopic keratoconjunctivitis: long-term results of medical treatment and penetrating keratoplasty. Arq Bras Oftalmol. 2016; 79: 376-9.
2. Byberg KK, et al. Birth after preeclamptic pregnancies: association with allergic sensitization and allergic rhinoconjunctivitis in late childhood; a historically matched cohort study. BMC Pediatr. 2014; 14: 101.
3. Petersen KD, et al. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. World Allergy Organ J. 2013; 6: 15.
4. 森貴之, 他. 春季カタルに対する免疫抑制点眼薬を用いた proactive 療法の治療成績. あたらしい眼科 2018; 35: 243-6.
5. Moro K, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature. 2010;463:540-4.

III.d. 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究開発

【1. 背景】 Rare Diseases 分野での研究開発の、免疫アレルギー疾患を含む Common Diseases への移行 ”Rare-to-Common: R2C”は、PCSK9 阻害剤, SGLT2 阻害剤等の成功を受けて、世界的に多くの関心を集めている。希少疾患領域での研究開発は、FDA, EMA だけでなく PMDA/厚生労働省でも推進しており、欧米を中心としたスタートアップ企業だけでなく、多くのメガファーマが本領域での開発に注力し、承認取得後の Common Diseases への適応疾患の拡大が一つの開発戦略となっているケースが増えている。

【2. 現状把握と国際情勢】米国においては FDA が fast track designation, priority review designation を含む Break-through Therapy と、市販後のフォローを必須とする Accelerated Approval 等数々の優先審査の枠組みを作り新薬開発の促進を図っており、欧州においても EMA PRIME 等類似の枠組みが導入されている。我が国においては、PMDA における「希少疾病用医薬

品等の指定制度」「先駆け審査指定制度」に加え、2017年10月より「医薬品条件付早期承認制度」が導入され、希少疾患領域等での開発促進のための規制の枠組み作りが進んでいる。海外では多くの製薬企業が希少疾患領域での開発に特化する一方で、内資の製薬企業等は一部の企業を除いてまだ十分に注力しきれておらず、スタートアップ企業による開発基盤自体が成熟されていないこともあり、R2Cの戦略が不十分なのが現状である。また、免疫アレルギー疾患の中にも、希少疾患や難病に該当する疾患群が存在する場合、積極的に希少疾患領域での規制緩和を有効活用していくことが望まれるが、過去の成功事例は十分には蓄積されていない。

【3. 10カ年戦略で推進が望まれること】研究戦略早期においては、免疫不全等希少疾患領域での研究者、比較的患者数の多い疾患でも phenotype が明確な少数の患者群を対象とする研究者、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、研究開発状況を棚卸しするとともに、組織的に Drug Repurposing を進めるための基盤案を作成し、関係者間での同意形成を図る。特に、単一遺伝子変異に起因する免疫アレルギー疾患等のモデル生物等を用いた詳細な病態解明を、新規創薬シーズにつなげる開発プラットフォームは一案となる。

後期においては、上記検討に基づき構成される組織的開発基盤を PDCA サイクルのもとに運営し、Drug Repurposing 等を介した戦略的”R2C”および”reverse R2C”の実現を目指す。

【4. 推進の結果に達成されるゴールと、その評価方法】最終的に10年後において、免疫アレルギー研究領域における開発シーズの増加および、これまでとは異なる経路で開発された新規治療の創出、および希少疾患領域の研究開発への有機的還元。

【5. Reference】

1. Guidance for Industry: Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics. May, 2014.
2. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 平成 29 年 10 月 20 日、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
3. 希少疾病用医薬品等ガイド- オーファンドラッグ等指定制度等の概要. 2014 年 8 月 28 日. 厚生労働省医政局研究開発振興課, 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医薬品医療機器総合機構, 医薬基盤研究所研究振興部開発振興課

7. 免疫アレルギー研究 10 年戦略策定前および後に望まれること

本 10 年戦略策定に資する報告書は、複数の関連学会の協力のもと、アカデミアに限らない多様性と、明確な数値目標設定による具体性等を念頭に策定されたものであるが、実際の 10 年戦略策定前および後にさらに勘案されるべきものとして以下のものが挙げられる。

7-1. 策定前に望まれること

- ・10 年戦略の数値目標(特に Goal 1, 3) に関する確認
- ・アカデミア以外のステークホルダーによる内容の確認
- ・本研究分野への投資によって、どのような世界戦略がうまれ得るかの記載の追加
- ・用語集・キーワード集の作成

7-2. 策定後に望まれること

- ・各アクションプランの推進主体の明確化(タスクフォースの設定等)
- ・各アクションプランの推進主体および学会の取り組み等を進捗管理する主体の明確化(研究班の設定等)
- ・ヘルス産業と医療産業との境界の整備
- ・10 年戦略の定期的見直しと見直し主体の明確化(進捗管理する主体と同一もしくは整合性を持った主体が望ましい)

8. 組織

研究代表者

玉利真由美 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター
基盤研究施設(分子遺伝学)教授

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 福井大学医学部 感覚運動医学講座 耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授

天谷雅行 慶應義塾大学 医学部 皮膚科 教授

足立剛也 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)プログラムオフィサー

研究協力者

浅野浩一郎 東海大学医学部 内科学系 呼吸器内科 教授

石井健 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチンアジュバント研究センター センター長

伊藤浩明 あいち小児保健医療総合センター 副センター長

内尾英一 福岡大学医学部 眼科学 教授

岡野光博 国際医療福祉大学 医学部 耳鼻咽喉科 教授

梶島健治 京都大学大学院 医学研究科 皮膚科学 教授

近藤健二 東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 感覚運動機能講座
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 准教授

今野哲 北海道大学大学院 医学研究院・医学院 呼吸器内科学講座 准教授

佐伯秀久 日本医科大学大学院 皮膚粘膜病態学 教授

長尾みづほ 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 アレルギー疾患治療開発研究室
室長

檜澤伸之 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻
呼吸病態医学分野 教授

福島敦樹 高知大学 医学部 眼科学講座 教授

森田英明 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所
アレルギー研究室 室長

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
副センター長

関連学会

日本アレルギー学会

日本小児アレルギー学会

日本皮膚科学会

日本耳鼻咽喉科学会

日本眼科学会

日本呼吸器学会

日本免疫学会

9. 謝辞

本調査にあたり全面的にご協力いただいた日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本眼科学会、日本呼吸器学会、日本免疫学会に謝意を表す。また、原稿の作成にご尽力いただいたすべての研究者および関係者の皆様に感謝の意を表す。