

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

令和 6 年 8 月

厚生労働行政推進調査事業費補助金

免疫・アレルギー疾患政策研究事業

「免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の進捗評価と課題抽出、体制強化に関する研究」研究班

1. はじめに

我が国において、気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患を有する者は増加の一途をたどっている。

アレルギー疾患はしばしば発症や増悪を繰り返し、症状の悪化や治療のために通院や入院など生活の質を著しく損なうだけでなく、時にはアナフィラキシーショックなど致死的な転帰をたどることもあることから、国民の健康と生活にとって重大な問題である。

このような背景から我が国のアレルギー疾患対策の一層の充実を図るために平成 26 年にアレルギー疾患対策基本法が成立・公布され、更に総合的な推進を図るために平成 29 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）が厚生労働大臣により策定され、令和 4 年に現状を踏まえた一部改正がなされた。

基本指針において、アレルギー疾患の発症や増悪にはアレルゲンの曝露などの環境的な因子が関連していることから、我が国としてのアレルギー疾患に対する環境や生活への取り組みが必要であることに加え、疾患対策としてアレルギー疾患に係る根本的治療の開発や普及、また我が国のアレルギー疾患の現状を把握する疫学研究の継続的な推進のために患者の視点に立った研究の長期的かつ戦略的な推進が必要とされてきた。

また、リウマチ性疾患においては、平成 30 年 11 月に報告された「リウマチ等対策委員会報告書」の中で、今後のリウマチ対策の全体目標として「リウマチ患者の疾患活動性を適切な治療によりコントロールし、長期的な QOL を最大限まで改善し、継続的に職業生活や学校生活を含む様々な社会生活への参加を可能とする」とされている。この目標を達成するために、「医療の提供等」、「情報提供・相談体制」、「研究開発の推進」について方向性を示し、報告書に基づいた今後の課題に対して取り組んでいるところである。

これらの諸問題の解決に向け「免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略」（以下、10 か年戦略）が平成 31 年に策定され、免疫アレルギー疾患研究を推進してきた。

10 か年戦略では「本態解明」「社会の構築」「疾患特性」の 3 つの戦略を柱に、「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¹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²及び予防的・先制的医療³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」することを目指すこととした。

そしてその評価体制として、「各研究項目において、10 年という長期間の中で常に目標設定を明確に行い、その進捗状況や、国内外の免疫アレルギー研究の全体像や、患者をはじめとする国民のニーズ等を正確に継続的に把握し、10 か年戦略の中間評価と見直しを行う」とされていることから、本研究班では我が国の免疫アレルギー疾患研究の進捗状況や現在の課題を把握するとともに、今後重点的

¹ 症状や機能障害の程度であり、病気の勢いのこと。客観的な数値（スコア）などで表すことにより、治療の効果などを評価するのに役立つ。

² ある疾患に属する患者を、いくつかの集団に分類し、各集団に適した治療法を選択することを目的とした医療のこと。精密医療ともいう。

³ ある疾患の発症リスクが高い人に対し、発症前から医学的介入を行うことによって、発症を未然に防ぐことを目的とした医療を指す。

に取り組むべき研究について議論し、今後の方向性を示すこととした。

2. 各戦略の成果と後半期間に取り組むべき研究について

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

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

戦略1-1: 免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究

背景：免疫アレルギー疾患は、多様かつ複合的要因を有する疾患であり、患者によって、治療に対する反応性や副作用の発現に違いがあることが、これら疾患の診療や研究を困難にしている。そのため、遺伝学的・分子生物学的な解析を含めた科学的、かつ詳細な病態解析に基づいて、患者を特定のグループに分け（層別化）、それぞれのグループに最適な医療を導入することで、患者負担の軽減と診療の効率化を進めていく必要がある。そのためには、基盤となる基礎研究・疫学研究・臨床研究を推進することで、免疫アレルギー疾患の根源的な本態解明を目指す必要がある。

戦略策定後の成果：免疫アレルギー疾患領域では患者遺伝学的要因（ゲノム情報）の解析に、それぞれの疾患に関連する組織や細胞での遺伝子発現情報や環境情報（皮膚の細菌叢等）を組み合わせた病態解明が行われ、多くの成果が得られた。また、新型コロナウイルス感染症における血管炎を誘導する仕組みや重症化を予測するマーカーも同定された。

現在の課題：一方で、多様な病態をとる免疫アレルギー疾患では、疾患の本態メカニズムの解明は未だ十分ではない。例えば、分子標的薬⁴等の新たな治療薬の選択肢が増えたのに対し、どの治療が個々の患者の病態に合った最適な治療かを判断し、効果の乏しい治療を選ばずに治療選択ができるようになるための知見が望まれる。1 細胞レベルでの解析（シングルセル解析⁵）や空間的遺伝子発現解析⁶等の最新技術を用いることで、病態の根本原因となる細胞等を明らかにすることが可能になりつつあるが、これらを活用した研究は未だ少ない。

今後推進すべき研究：免疫アレルギー疾患の本態解明の研究を推進し、根治療法の発展及び新規開発を目指し、基礎と臨床が両輪となり研究を推進する。

- 最新の解析技術を用い、適宜既存の動物モデル等を活用した、個々の疾患病態を詳細に理解する研究
- 大部分を占める軽症から中等症症例に対する最適医療の推進に資する研究

⁴ 病気の原因となる特定の分子や細胞を狙って症状を抑える薬。

⁵ 一つ一つの細胞の特徴を詳細に調べることで、体の中でどの細胞がどのように働いているかを明らかにする技術。

⁶ 組織のどの部分で特定の遺伝子が活発に働いているかを示すことで、体の中で細胞がどのように機能しているのかを視覚的に理解する技術。

- 既存治療で改善しない症例についての病態解明研究
- AI・DXを活用した診断補助ツール⁷の開発及び研究の推進

戦略 1-2 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発

背景：免疫アレルギー疾患は増悪、軽快、寛解、再燃を繰り返し、長期にわたり生活の質が著しく損なわれることがある。また、一度発症すると、複数のアレルギー疾患を次々に発症し得る（アレルギーマーチ）等の特徴を有する。そのため、生活の質の向上や、医療経済的な観点からも、アレルギー疾患の発症を予防する予防的・先制的医療を実現化していく必要がある。

戦略策定後の成果：乳児期における早期の治療介入が、その後のアレルギー疾患を一部予防できる可能性が示された。

現在の課題：一方で、標準的治療、及び早期介入をもってしても、発症を予防できない患者が一定数存在することも明らかになりつつある。これら標準的治療、及び早期介入でも発症予防できない患者に関する科学的知見を集積し、それらに基づき、どのような患者に、どの治療を選択するか、等の予防的・先制的医療の戦略を具体化していく必要がある。遺伝子発現情報（トランスクリプトミクス）により、分子病態による層別化（エンドタイプ）⁸が進み、それらが疾患重症度や増悪傾向、治療応答性に関連することが明らかとなっている。個別化医療を提供するため、トランスクリプトミクス等のオミックス解析の臨床への活用が期待されている。

今後推進すべき研究：免疫アレルギー疾患の発症を予防する予防的・先制的医療を実現化していくため、下記の研究を推進する。

- 最新の科学的手法⁹を用いて先制医療の対象を明らかにする研究
- 低侵襲¹⁰に取得できる細胞/組織等を用いた研究

戦略 1-3 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の關係に着目した基盤研究

背景：免疫アレルギー疾患では、多様かつ複合的要因が関与していると考えられている。特に、患者の周囲の自然環境及び住居内の環境は重要であり、そこでの生活の仕方並びに周囲の者の理解に基づく環境の管理等に大きく影響される。このように、免疫アレルギー疾患は外的因子と宿主因子が複雑にその病態に関与していることが想定されているが、現時点においてその本態解明は十分ではない。

⁷ 病気の診断をより正確に行うために役立つ技術。

⁸ 病気の原因となる分子レベルでの違いに基づいて患者を分類し、より効果的な治療を提供する方法。

⁹ 臨床症状や家族歴のみでなく、遺伝学的情報や環境要因等の外的要因、一細胞レベルでの免疫解析等を用いた手法。

¹⁰ 体に負担が少ないことを指す。

戦略策定後の成果：皮膚に常在する菌から産生される物質が皮膚の免疫応答をうまく調節していること、またアトピー性皮膚炎では黄色ブドウ球菌の割合が増加し、正常細菌叢が破綻して皮膚炎の増悪につながる事が明らかとなってきた。宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究の推進は一定の効果を得ていると考えられる。

現在の課題：一方で、新たな外的因子の同定や対処方法を検討していく必要もある。環境モニタリングと適切な環境整備を、免疫アレルギー疾患の予防法や治療法につなげ、普及させるためには、食品・飲料・化粧品・住居や寝具・家電・ヘルスケア、海洋・森林・宇宙を含む自然環境等の他領域との有機的な連携が不可欠であるが十分ではない。

今後推進すべき研究：多様かつ複合的要因の関与する免疫アレルギー疾患の病態解明において、下記の研究を推進する。

- アレルギーに関わる環境の整備につながる研究及び他領域との連携研究
- 新規外的因子の同定や対処方法の研究

戦略 1-4: 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

背景：アレルギー疾患は全身的反応を起こしうる疾患で、内科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科、小児科など多岐にわたる診療科が関与する臓器横断的な疾患である。さらに、その発症及び重症化には多様かつ複合的な要因を有する。このようなアレルギー疾患特有の性質に鑑み、臓器間を連関させるメカニズムの解明や、異分野融合に関する研究開発が不可欠である。

戦略策定後の成果：前述のアトピー性皮膚炎等では異分野融合が進み、新たな病態解明のフレームワークが進みつつある。また、新型コロナウイルス感染症のパンデミックという国家的課題が生じた中で、免疫アレルギーの研究アプローチにより、肺病変が重症化するメカニズムが解明されるとともに、新たな重症化判定及び予測マーカーが同定された。これら臓器連関・異分野融合研究の推進には一定の効果が得られている。

現在の課題：一方で、その成果は限定的であるため、推進方法の革新も望まれている。得られた成果を迅速に社会実装¹¹するには、意思決定プロセスが迅速で柔軟なスタートアップ¹²と連携することも有用であるが、日本の免疫アレルギー領域では、民間会社のスタートアップ投資額は、海外と比較して極めて少なく（国籍別に比較すると概ね米国:欧州:日本=20:6:1【免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤及び評価基盤の構築_令和4年度総括研究報告書】より）、ヘルスケアアプリ・疾患横断型等への投資に偏っている。また、基礎研究から社会実装まで、異分野融合に関する研究も少ない。

今後推進すべき研究：臓器連関・異分野融合研究は引き続き有望な戦略項目であることを鑑み、以下の研究を推進する。

- 炎症・免疫や神経等、相互に影響する新たな分子機構の解明研究
- 多元的データをAI等の活用を通じて、治療標的の創出、治療の高精度化を目指す研究
- 工学、化学、環境学研究等と連携した研究

¹¹ 研究や技術の成果を実際の社会や生活で役立てるために導入すること。

¹² 新しいアイデアや技術をもとに、事業を始める新興企業のこと。

●得られた成果の社会実装を目指す開発研究

(2) 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

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

戦略2-1: 患者・市民参画による双方向性の免疫アレルギー研究の推進に関する研究

背景：患者・市民が臨床試験等に主体的に参画する上で何が必要なのか、検討を行うとともに、疾患の経過、治療効果に関する患者の全国調査や臨床検体の収集を行い、介入を伴う臨床試験等のデザイン、実施、報告書作成に対して、患者・市民の参加を進める必要があるとされる。こうした経験を通じて、患者・市民の理解が深まり、より双方向性の研究推進が可能となる。

戦略策定後の成果：これまで、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データ基盤の開発、運用が、花粉症やアトピー性皮膚炎の領域で進められ、これまで見落とされてきた実社会・実臨床におけるアンメットニーズ¹³を抽出し、課題解決を図る研究が推進されている。また、2018 及び 2022 年に日本医療研究開発機構（AMED）が、がんおよび難治性疾患の患者団体、研究者を対象として行った臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査との比較検討の結果、アレルギー領域における患者・市民参画（PPI）の現状や課題が明らかになりつつある。

現在の課題：患者側からは、研究の理解を深める取り組みのニーズが、研究者側からは、患者会との接点作りの方法や、情報や研究についてどのような協力が行えるのか事例集等のニーズ、及び患者と研究者間の PPI の共通認識を明確にする必要性が明らかとなってきた。

今後推進すべき研究：免疫アレルギー疾患は有症者が多いため、PPI を実践するには適した研究領域である。また、多くの患者会が存在し、それぞれの立場でより良い医療を患者が享受できるような貢献をしている。以下のような取り組みの継続により、患者本人及び家族が疾患をより理解する土壌が醸成されていくと期待される。

●患者・研究者・市民への効果的な情報発信を推進し PPI の共通認識の醸成に資する研究

●患者（会）を含む研究協力体制の構築、事例集等の蓄積を行う研究

戦略2-2: 免疫アレルギー研究におけるアンメットメディカルニーズ等の調査研究開発

背景：多岐に渡る免疫アレルギー疾患について科学的な知見に基づく適切な情報を入手できる体制を整備することや正しい知見に基づいた情報提供等を通じ、生活の質の維持向上のための支援が必要である。また、医療に求められるニーズだけではなく、社会に対してのニーズ等の収集・評価も行う必要があり、そのためには、国民の理解と参画に基づいて疫学研究が実施され、遺伝学的要因・環境要因に関する情報と、患者ニーズの両者を、包括的に調査・評価を行い、その上で疾患活動性や生活満足度を「見える化」する等により、患者ニーズを充

¹³ いまだに満たされていないニーズを指す。

足するために重要な基礎研究及び臨床研究を横断的に実施する必要がある。その研究成果を社会実装することで、患者満足度の高い医療提供を可能とし、職業生活、学校生活等を含め安心して生活できる社会を構築していくことが必要となる。

戦略策定後の成果：リアルワールドデータ（RWD）¹⁴やスマートフォンアプリケーションを用いたデジタルコホート研究¹⁵によるデータ収集によるアンメットニーズの「見える化」やアンメットニーズ調査を踏まえつつ科学的知見に基づいた情報提供を行う等の研究が行われてきた。デジタル基盤を用いることで、これまで可視化できていなかった患者実態が明らかとなり、特に花粉症では、眼と鼻両方に症状のある患者は、より自覚症状が強く多様な特徴を持つことが明らかとなった。

現在の課題：RWDを使用した研究の論文が出始めているものの、十分ではない。また、免疫アレルギー疾患患者のニーズは技術の進歩や治療の変化により、時々刻々と変化するが、それらに対応可能なアンメットニーズ探索の（妥当性評価も含む）基盤構築が確立されていない。調査対象となった患者のみに限らない、国民のアンメットニーズを把握し、多様性の理解を深め、さらにAIやDXも活用し個々に最適な医療の提供を目指す必要がある。

今後推進すべき研究：

- アンメットニーズ解決に資する、デジタル基盤を活用した社会実装をめざす研究
- 免疫アレルギー疾患におけるアンメットニーズに対する縦断かつ横断的な調査基盤の構築を行う研究
- NDB¹⁶やPMDA¹⁷、NHO¹⁸、ナショナルセンター等、多様なデータベースを活用したアレルギー診療の実態調査研究

戦略 2-3: 免疫アレルギー研究に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究

背景：アレルギー疾患の医療提供体制を整備するために、都道府県アレルギー疾患医療拠点病院（以下、都道府県拠点病院）が設置され、現在 47 都道府県 78 病院が各都道府県によって選定されている。都道府県拠点病院の役割としては重症患者の診療だけではなく、人材育成、情報提供に加え、国が長期的かつ戦略的に推進する全国的な疫学研究、臨床研究等に協力することが求められている。また、免疫アレルギー疾患は多岐にわたるため、各疾患に関連した学会、中心拠点病院ならびに都道府県拠点病院等が連携し、大規模な臨床研究などの構築を目指す必要がある。

戦略策定後の成果：これまでに都道府県拠点病院を活用し、本邦において初めて全年齢の各アレルギー疾患の有病率を調査する疫学研究が実施された。今後同手法にて継続的に調査を

¹⁴ 日常生活や医療現場で実際に得られたデータのことで、現実の状況に基づく情報。

¹⁵ スマートフォンやウェアラブルデバイスなどのデジタル技術を使って、健康や生活習慣に関するデータを長期間にわたって集め、分析する研究。

¹⁶ 日本の医療機関での診療や処方情報を集めた大規模なデータベース。

¹⁷ 日本で医薬品や医用機器の安全性と有効性を評価し、承認や監視を行う機関。

¹⁸ 日本全国にある国立病院を運営し、質の高い医療を提供する政府の機関。

していくことで、本邦におけるアレルギー疾患の有病率の変化を把握することが可能となることを見込まれる。また、免疫アレルギー疾患に関連した学会が連携したタスクフォース¹⁹を形成し、免疫アレルギー疾患における国際連携・人材育成を目指した基盤構築を行っている。

現在の課題：拠点病院は各都道府県に指定されたが、拠点病院を中心とした各地域の臨床研究基盤ネットワークはまだ構築されていない。また、臨床研究を遂行するためのCRC等からなる支援基盤は脆弱であり、このような研究ネットワークを構築し維持するための包括的な仕組み作りが進んでいない。免疫アレルギー疾患の特徴である罹患者数の多さ・軽症から重症まで多岐にわたる患者を包括した研究体制が確立されていない。

今後推進すべき研究：

- 全国の、研究協力可能な患者・医療機関と繋がりやすい、診療ネットワークを活用した研究
- 拠点病院等を活用したアレルギー疾患有病率の継続的な疫学調査
- バイオバンク等の研究資源を効果的に活用するための臨床研究基盤構築に資する研究

戦略2-4: 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

背景：免疫アレルギー疾患医療の課題は、主たる診療科である内科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科、小児科だけでなく、検査や治療の過程でアナフィラキシー等のアレルギー疾患を発症する患者に接する診療科においても存在する。さらに医師、歯科医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師、管理栄養士その他の多職種が免疫アレルギー疾患医療に携わることから、最新の科学的知見に基づく適切な医療に関する情報の提供、免疫アレルギー疾患医療に関する研究及び専門的知識と技術を有する医療従事者の育成を推進する必要がある。

戦略策定後の成果：診療科・職種横断的な遠隔研修プログラムによるアレルギー診療教育の均てん化への有用性が示唆されている。また、海外の日本人研究者のネットワークとの連携のもと、国際連携に向けた国外日本人研究者の優れた研究成果の収集が開始された。AMED等で免疫アレルギー領域の若手研究者を公募対象とした研究実績が増えてきており、今後の発展が期待される。

現在の課題：一方で、現状では国外の研究者と連携して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。免疫アレルギー研究、診療を担う次世代の若手育成、ダイバーシティの要素が少ない。

今後推進すべき研究：免疫アレルギー疾患に携わる医療人ならびに若手研究者の持続可能な育成基盤の確立にむけて、学会の垣根を超えた連携体制を構築し、下記の研究を推進する。

- 国際的若手研究者の育成基盤及び研究体制の確立と、それらを活用した研究
- 継続的な横断的アレルギー診療教育・リカレント教育の有効性を実証する研究
- 免疫アレルギー疾患領域における国際共同研究の推進

(3) 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

¹⁹ 特定の課題を解決するために専門家が集まって一時的に組織されるチーム。

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

戦略3-1: 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究

背景：アレルギー疾患は一度発症すると、新たなアレルギー疾患を発症しうる特徴を有しており、母子関連を含めた小児期からの発症予防が重要である。また、重症化の予防が必要であり、研究等の成果を普及し、活用し、および発展させることが必要である。これらを踏まえてコホート研究、病態解明研究、前向き介入研究²⁰の推進と、研究成果については教育資材等を開発して社会全体に普及するなどの方策が必要である。

戦略策定後の成果：乳児期からアレルギー疾患への積極的な治療介入が新たなアレルギー疾患の発症予防につながる可能性が報告された。また食物アレルギーや若年性特発性関節炎の診療においては、小児と成人の狭間となる移行期の問題も踏まえて、国民に提供される診療の均てん化を目指した診療指針が策定された。

現在の課題：発症予防に対する一定の成果が得られているものの、母体情報を含めて遺伝学的要因及び環境要因を統合的に解析して、さらなる免疫アレルギー疾患の有症率低下を目指した研究が求められている。また、移行期（学童期以降）に関連する病態、現在の課題についての研究は乏しい。移行期の管理・治療法が確立していない疾患については指針の策定が望まれる。更に、木の実類アレルギーや食物アレルギーの特殊型等、近年急増している疾患の実態調査や原因究明に資する研究は少ない。

今後推進すべき研究：

- 急増する疾患の実態把握及び病態解明研究
- 母体情報、遺伝学的要因及び環境要因を統合的に解析した病態解明研究
- 科学的根拠に基づいた情報提供と、それらが有症率に及ぼす影響に関する調査研究
- 小児期から成人期までシームレスな診療の指針策定に資する研究

戦略3-2: 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

背景：我が国では、依然としてアレルギー疾患を有する者の増加が見られている。特に成人発症の免疫アレルギー疾患は自然寛解することが稀である。また、突然症状が増悪することにより、致命的転帰をたどる例もある。そのため、これらの免疫アレルギー疾患に係る研究の推進並びに研究等の成果を普及し、活用し、発展させることが必要である。

戦略策定後の成果：診断基準の画一化や診療ガイドラインの策定などを通じて、薬剤アレルギー、成人食物アレルギー、真菌関連アレルギー性気道疾患、関節リウマチと多岐にわたる成人発症免疫アレルギー疾患医療の質の向上が進められている。

現在の課題：加齢や老化に関する研究は国内外で推進されているものの、成人発症アレルギー疾患を包括的に解析した検討は、国内外を問わず少なく、今なお成人発症免疫アレルギー

²⁰ 特定の治療や介入が将来どのような効果をもたらすかを、時間をかけて追跡し評価する研究。

疾患の本態解明は十分ではない。また、診療・管理ガイドラインの有効性等、未だに明らかになっていないことが多い点も問題であり、引き続き良質なエビデンスの蓄積が必要である。またアレルギーと病態が関連していると考えられる類縁疾患も増加傾向にあるが、その病態解明は十分ではない。

今後推進すべき研究：免疫アレルギー疾患の加齢に伴う特性変化に応じた医療の開発および最適化を目指して、以下の研究を推進する。

- 免疫学的老化や加齢性の疾患特性変化のメカニズムを解明する研究
- 年齢層毎の予防・診断・治療戦略の構築を推進する研究
- 年齢特性に応じた医療等の実臨床への展開とその有効性を検証する研究

戦略 3-3: 重症・難治性・治療抵抗性²¹の免疫アレルギー疾患研究

背景：免疫アレルギー疾患は多様かつ複合的な要因を有する疾患であり、時に全身性の重篤な症状をきたす。重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患は、患者本人や家族にとり、社会に支障をきたすこともあることから、それらの予防、診断及び治療等に係る技術の向上その他の研究等の成果を普及し、活用し、並びに発展させることが重要である。

戦略策定後の成果：食物アレルギー患者では好塩基球が全身性アナフィラキシー誘導に関与していることが報告された。重症・難治性・治療抵抗性の病態には各種生物学的製剤が臨床応用され、例えば、重症気管支ぜん息では生物学的製剤の有効性を予測する研究が進められている。疾患の発症と重症化の要因、診療・管理ガイドラインの有効性及び薬剤の長期投与の効果並びに副作用等については明らかになっていないことが多いが、動物モデルを用いた抗体製剤中止後のアレルギー再燃の原因解明をすすめる研究が行われている。

現在の課題：いまだに本態解明は十分ではなく、基礎研究の成果が臨床応用されるまでに至っていない。生活環境に関わる多様で複合的な要因が、発症及び重症化に関わっていることがその原因の特定を困難にしている。また、重症・難治性の疾患が患者の日常生活や長期予後に与える影響についても明らかになっていない。

今後推進すべき研究：

- 免疫学的基礎研究による重症・難治性・治療抵抗性の病態解明
- 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患が各ライフステージに与える影響等の評価
- 本邦でのリアルワールドにおけるデータベース登録，継続観察研究
- 分子標的薬がもたらす長期的な影響を明らかにする研究

戦略 3-4: 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

背景：免疫アレルギー疾患は国民の生活に多大な影響を及ぼしているが、現時点においても本態解明は十分ではない。免疫アレルギー疾患に起因する死亡者数を減少させるため、本態解明の研究を推進し根治療法の発展及び新規開発を目指す必要がある。免疫アレルギー疾患

²¹ 通常の治療方法では効果が見られない状態のこと。

の中にも希少疾患に該当する疾患が存在することが知られており、中でも単一遺伝子変異²²に起因して免疫アレルギー疾患症状を呈するものを対象として、その遺伝子や病態の解析をすることによって、免疫アレルギー疾患の治療対象となる標的分子が判明する可能性がある。

戦略策定後の成果：高度な免疫不全を伴わない重症アレルギー疾患患者の一部には、単一遺伝子変異が原因となり症状が引き起こされている可能性が明らかにされた。また、難治性のアレルギー炎症を誘導する新たな細胞群やパスウェイ²³も明らかになりつつある。

現在の課題：一方で、これらの取り組みはアレルギー領域の研究者だけで推進するのは困難である。2015-2018年頃にはAMEDを中心として、希少疾患領域との連携の取り組みが行われていたが、継続性が課題となっている。特に、診断が困難な患者に対する網羅的遺伝学的解析結果と、Human Phenotype Ontology (HPO)²⁴形式に標準化されたフェノタイプ情報の国内外でのデータシェアリングによって診断を進める未診断疾患イニシアチブ (IRUD)²⁵や、原因と考えられる遺伝子バリエーションの機能的解析に関するリバーstransレショナルリサーチを進めるJ-RDMMといった取組を参考に取り入れていく必要がある。

今後推進すべき研究：国内の他領域での取組や、国際的なコンソーシアム²⁶の動向を踏まえ、下記の研究開発を推進していくことが重要となる。

- 希少疾患領域と連携し、単一遺伝子変異を含む希少免疫アレルギー疾患研究の継続
- 一般の免疫アレルギー疾患でも、症例が極めて少ない特定の患者群を対象とした研究
- 希少疾患症例から得られた知見を一般の免疫アレルギー疾患の診断、治療へ応用する研究

3. おわりに

我が国の免疫アレルギー疾患対策において、発症及び重症化の要因や病態解明、免疫アレルギー疾患の標準診療の確立等の課題解決に向けて、疫学研究、基礎研究及び臨床研究を長期的かつ戦略的に推進するため10か年戦略は策定された。前半の5年間で、免疫アレルギー疾患医療の均てん化に資するガイドラインの作成や、災害時のみならず平時からの災害準備の推進等、免疫アレルギー疾患を有する者がその居住する地域に関わらず安心して生活できる社会の構築に寄与してきた。また、基礎研究においては、IgEの発見とアレルギー発症機序、免疫グロブリンの遺伝子再構成²⁷、免疫チェックポイントシステム²⁸等、世界をリードする発見を続けてきた我が国の先達の業績を引き継ぎ、さらに推進するため、アカデミアに限らない多様性・学際性と、日本に閉じこもらない国際連携等を念頭に、複数の関連学会の協力のもと、全ての関係者がビジョンと目標の達成に向けて自発的に活動して

²² 一つの遺伝子に起こる小さな変化のこと。これらが原因で特定の病気が引き起こされることがある。

²³ 細胞内で様々な分子が協力して情報や物質を伝達し、特定の働きを実現する経路のこと。

²⁴ 病気に関連する人の特徴や症状を標準化して記述するための辞書のようなもの。

²⁵ 未診断疾患患者の情報共有と診断確定、そして治療を見据えた病態解明を目的としている。臨床の情報及び遺伝学的な解析結果などに基づいて総合的に診断を行う体制や、国際連携が可能なデータベースの構築を行う体制を構築し、研究開発を推進する環境を整備している。

²⁶ 共通の目標を達成するために複数の組織や専門家が協力して結成する連合体。

²⁷ 体が病原体に対抗するために、抗体を作る遺伝子を組み換えて多様な抗体を生み出す仕組み。

²⁸ 免疫細胞が正常な細胞を誤って攻撃しないようにブレーキをかける仕組み。

きた。10 か年戦略では、先制的医療等を目指す本態解明に関する基盤研究、研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究、ライフステージ等特性に注目した重点研究を3つの戦略としている。各研究戦略に基づいて生まれた研究が、発展すると共に有機的に繋がり、研究基盤の強化やよりインパクトの大きい成果となることが望まれる。

前半5年間の評価をもとに、世界の免疫アレルギー疾患研究の全体像、患者を始めとする国民ニーズの把握を、持続可能なプラットフォームとしていくことが必要となる。今回の中間評価では、戦略横断的に関係し、全戦略の推進に繋がる項目として、「個々の患者における病態をより詳細に理解するために、最新の科学的手法を最大限に活用して免疫アレルギー研究を行うこと」、「レジストリー²⁹やバイオバンク、国内外のネットワークを活用し持続可能な研究基盤体制を充実させていくこと」、「患者数が急増するアレルギー疾患やアレルギー類縁疾患の病態解明及び適切な情報提供に向けて他疾患領域との連携していくこと」、「研究成果の社会実装に向けた研究開発インフラと積極的に連携していくこと」が、今後の推進すべき研究として挙げられた。10年という限りある時間の中で、免疫アレルギー領域の研究戦略を推進することは、免疫アレルギー疾患に悩まれる患者・家族が安心して暮らせる社会の醸成に貢献するものと期待される。

²⁹ 特定の病気や治療に関する患者データを集めて管理し、研究や医療の改善に役立てるデータベース。