

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：小児期食物アレルギーの新規管理法の確立に関する研究
2. 研究開発代表者：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長 海老澤 元宏
3. 研究開発の成果

【研究開発目的及び内容】

本研究班では、前研究班から継続している複数の多施設共同臨床研究・介入試験の研究成果および新たな食物アレルギーに関する知見を基に「食物アレルギーの診療の手引き」を改訂し情報発信することを最終到達目標としている。以下に示す研究を遂行予定である。

1. 経口免疫療法（OIT）関連：1) 緩徐法による中等症の鶏卵・牛乳・小麦アレルギーに対する OIT の用量依存性の多施設共同研究（緩徐法による多施設 OIT） 2) OIT の長期治療成績・副作用に関する全国調査、3) 重症例への急速導入法による OIT（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ）の長期予後の検討、4) 重症例への新規治療法として①少量導入法による OIT、②牛乳に対する TGF- β 高含有食品併用 OIT、③経皮免疫療法の評価、5) 病態解明として、OIT 実施患者血清の網羅的 microRNA 解析による食物アレルギーの寛解誘導に関わる microRNA 同定、及び経皮感作による食物アレルギー動物モデルを用いた病態解明。
2. 新規診断方法の開発：アレルゲンコンポーネント（小麦、ゴマ、ソバ、ナッツ類、エビ、キウイ等）の臨床的有用性の検討。
3. 発症・進展予防：1) 食物アレルギーの遺伝要因を解明するために、食物アレルギー関連遺伝子のゲノムワイド関連解析（GWAS）、2) 疫学調査による出生時期および日光照射量と食物アレルギーの関係の検討、3) 牛乳アレルギー発症予防効果に関するランダム化比較試験、4) 発症早期の段階での多施設共同で行う鶏卵アレルギー重症化予防の微量部分摂取による介入試験

【研究開発概要及び成果】

H27 年度までの成果を以下にまとめる。OIT に関しては、1) 緩徐法による多施設 OIT では、目標量設定 100%と 25%の 2 群で結果を比較した。いずれの抗原でも治療効果に対する目標量の用量依存性を認めず、25%目標量でも十分であることを明らかにした。2) OIT の長期治療成績・副作用に関して 日本小児科学会研修指導施設 524 施設を対象に調査を実施し、OIT 実施施設は 102 施設、症例数は 7973 名で 4 年前の調査と比して倍増していた。一定の治療効果を認めたが、アナフィラキシー例も含め自宅での症状誘発リスクは高く、OIT は一般診療ではなく研究的診療として先進医療等に位置づける必要があると考えられた。3) 重症例への急速導入法による OIT（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ）では、長期間の治療・観察が必要なこと、牛乳の治療成績が不良であることが判明した。4) 重症例への新規治療法として①少量導入法による OIT（目標量が急速導入法の 1/6~1/100）、②牛乳に対する TGF- β 高含有食品併用 OIT、③経皮免疫療法を開始した。①では計 171 名を登録し、開始 1 年後には 43~71%が少量の目標量に対して安定的な無反応状態となり、副作用は激減した。5) 病態解明については、食物アレルギー動物モデルを用いた検討から、経口抗原投与を反復したときの消化管粘膜組織の変化が明らかになり、安全性の高い OIT プロトコール作成の参考になる。また OIT 実施患者血清の網羅的 microRNA 解析では、食物アレルギーの寛解誘導に関わる microRNA 候補を同定した。新規診断方法の開発では、アーモンド（Pru du 4）、エビ（Pen m 4）のアレルゲンコンポーネントを新たに調整し、小麦、キウイについて臨床性能を検討中である。発症・進展予防では、GWAS のメタ解析を行い、ゲノムワイド有意水準を満たした 3 つのゲノム領域の一つ（3p23）は食物アレルギーに特異的な関連領域の可能性が示唆された。牛乳アレルギー発症予防効果ランダム化比較試験では、目標症例の 9 割を登録し、H28 年度に中間解析を行う。発症早期の段階での多施設共同で行う鶏卵アレルギー重症化予防の微量部分摂取による介入試験のプロトコールを概ね確定した。

4. その他：特記事項なし