

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患等実用化研究事業 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

(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Establishment of a novel method to manage food allergy in children

研究開発担当者 (日本語) 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

所属 役職 氏名： (英語) Motohiro Ebisawa

Director, Department of Allergy

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology

Sagamihara National Hospital

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 食物アレルギーの診療の手引き作成
開発課題名: (英語) Development of a guideline for management of food allergy
研究開発分担者 (日本語) 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
所属 役職 氏名: (英語) Sagami-hara National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy, Director, Motohiro Ebisawa

分担研究 (日本語) 多施設 OIT
開発課題名: (英語) Multicenter oral immunotherapy for food allergy
研究開発分担者 (日本語) 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
所属 役職 氏名: (英語) Sagami-hara National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy, Director, Motohiro Ebisawa

分担研究 (日本語) OIT 長期経過に関する解析
開発課題名: (英語) Long-term follow-up of rush OIT for severe food allergy
研究開発分担者 (日本語) 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
所属 役職 氏名: (英語) Sagami-hara National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy, Director, Motohiro Ebisawa

分担研究 (日本語) 新規免疫療法 (少量導入)
開発課題名: (英語) Low dose OIT for severe food allergy
研究開発分担者 (日本語) 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
所属 役職 氏名: (英語) Sagami-hara National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy, Director, Motohiro Ebisawa

分担研究 (日本語) ランダム化比較試験における経口免疫療法の長期経過
開発課題名: (英語) Long-term follow-up of a randomized clinical trial of OIT for severe egg allergy and milk allergy.
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構三重病院 院長 藤澤隆夫
所属 役職 氏名: (英語) Mie National Hospital, Director, Takao Fujisawa

分担研究 (日本語) 新規免疫療法 (経皮免疫療法)
開発課題名: (英語) Epicutaneous immunotherapy for food allergy
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構三重病院 院長 藤澤隆夫
所属 役職 氏名: (英語) Mie National Hospital, Director, Takao Fujisawa

分担研究 (日本語) 新規免疫療法 (免疫調節物質 TGF- β 高含有食品併用 OIT)
開発課題名: (英語) OIT with adjunctive intake of TGF- β -rich food
研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構三重病院 院長 藤澤隆夫
所属 役職 氏名: (英語) Mie National Hospital, Director, Takao Fujisawa

分担研究 (日本語) 食物アレルギーの二次予防に関する研究
開発課題名: (英語) Secondary prevention of food allergy
研究開発分担者 (日本語) あいち小児保健医療総合センター 副センター長 伊藤浩明
所属 役職 氏名: (英語) Aichi Children's Health and Medical Center, Vice President, Komei Ito

分担研究 (日本語) OIT の免疫応答
開発課題名: (英語) Immunological response in OIT
研究開発分担者 (日本語) 福井大学医学系部門医学領域小児科学 教授 大嶋勇成
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Professor, Yusei Ohshima
研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授 下条直樹
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics Graduate School of Medicine Chiba University, Professor, Naoki Shimojo

分担研究 (日本語) アレルゲンコンポーネントによる新規診断法の開発
開発課題名: (英語) Development of a new diagnostic method using allergen components
研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院農学研究科 准教授 丸山伸之
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Associate Professor, Nobuyuki Maruyama

分担研究 (日本語) 牛乳アレルギーの発症予防に関する研究
開発課題名: (英語) Study on prevention of milk allergy
研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部 教授 浦島充佳
所属 役職 氏名: (英語) The Jikei University School of Medicine, Professor and Division chief of Molecular Epidemiology, Mitsuyoshi Urashima

分担研究 (日本語) 鶏卵アレルギー乳児に対する完全除去防止の効果に関する研究
開発課題名: (英語) Randomized trial of preventing complete avoidance in challenge-proven severe egg-allergic infants
研究開発分担者 (日本語) 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
所属 役職 氏名: (英語) Sagami National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Department of Allergy, Director, Motohiro Ebisawa

分担研究 (日本語) 食物アレルギーの GWAS 解析
開発課題名: (英語) Analysis of a genome-wide association study (GWAS) for food allergy
研究開発分担者 (日本語) 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム, 研究員 広田 朝光
所属 役職 氏名: (英語) Laboratory for Respiratory and Allergic Diseases, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN; Researcher; Tomomitsu Hirota

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本研究班では、企業を巻き込んだ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」を改訂しわが国の診療のレベルアップを最終到達目標としている。

研究班は①経口免疫療法（OIT）に関する研究、②治療・管理に関する研究から成る。

①に関しては、1) 昨年実施した OIT の全国調査のデータ（4 年前と比して実施施設は約 2.1 倍、症例数は約 5.7 倍に増加:102 施設;7973 例）を英文論文にまとめ投稿準備中。2) 多施設において検討した軽症～中等症に対する OIT 101 例（鶏卵 51、牛乳 26、小麦 24）において、全抗原で治療効果に関して目標量設定 100%と 25%での 2 群間の違いを認めなかったことに焦点を当て英文論文投稿準備中。3) 重症例への急速導入法の OIT（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ）の 3～7 年の長期経過で Kaplan-Meier 推定法による検討を加え、牛乳の治療成績が不良であることを明らかにした。4) 重症例への新規免疫療法の一つとして少量導入法による OIT（目標量が急速導入法の 1/6～1/100）の症例と種類（大豆、カシュー等）を追加し合計 262 例（前年比 91 例増）に到達した。治療開始 1 年後には 50～68%が目標量に対して 2 週間治療中断後も無反応化し一定の治療効果が得られ、治療中の症状誘発リスクは軽減し安全面での改善が認められた。また牛乳に対する多施設共同研究として TGF- β 高含有食品併用 OIT（25%目標）は 3 例、大阪薬科大学との共同開発した経皮免疫療法は 25 例症例登録された。5) 免疫応答については、動物モデルでの解析では、皮膚炎症状の持続や皮膚局所のマスト細胞の活性化が食物アレルギーの誘発症状に関与する可能性が示唆された。ヒトでの解析では、OIT の増量期前後で変動する血清中 microRNA を同定した。今後 OIT 治療マーカーとしての可能性を模索する。

②に関しては、1) 診断開発ではナッツ、エビ、キウイ等のアレルゲンコンポーネントについて検討し、アーモンドの Vicilin fragment およびエビの Pen m 4 の診断有用性とキウイ Act d 1 が全身症状と関連することを明らかにした。2) アドレナリン自己注射薬使用例の全国調査では 266 例を集積し、2 割は使用後も重篤な症状が残存することを明らかにした。3) 牛乳アレルギーの発症予防効果に関する研究では、中間解析にて出生 1 日目から母乳栄養+少量ミルク群の方が完全母乳栄養または母乳+少量アミノ酸乳群より即時型食物アレルギー発症率が高く生後 1 週間以内の異種タンパクへの曝露が牛乳アレルギー発症の鍵になる可能性が示唆された。4) 即時型食物アレルギーへの新規介入研究として QP 研究所と開発した鶏卵パウダーとプラセボを用いて 2 歳未満の鶏卵アレルギー児に対する完全除去の防止効果を多施設共同で検証する（PRECA Study）。プロトコール作成が終了し、倫理委員会の承認を得て H29 年度から症例登録を開始する。5) 遺伝的背景として、フィラグリン遺伝子の機能喪失変異は食物アレルギーと有意に関連することを明らかにした。

英文

Our study group aims to revise “Food Allergy Management Guideline” based on our own results obtained from multicenter intervention studies involving companies and new information and evidence, which result in the improvement of the level of food allergy practice in Japan. Our study group projects consist of A) research on oral Immunotherapy (OIT), and B) research on treatment and management of food allergy.

A) Research on oral Immunotherapy

- 1) We are almost ready to submit a paper in English on the result of the nationwide survey of OIT performed in 2015 (OIT facilities had increased by 2.1 times and the number of patients who received OIT by 5.7 times compared to 4 years ago; A total of 7973 cases were collected from 102 facilities).
- 2) Regarding multicenter OIT study for mild to moderate 101 cases (hen's egg:51, cow's milk:26, wheat:24), we are ready to submit a paper in English focusing on the fact that there was no difference in the therapeutic effect between the group with a target dose of 100% and that with a dose of 25%.
- 3) In long-term follow-up of rush-OIT for severe hen's egg, cow's milk, wheat and peanut allergy, we found that the therapeutic effect was lowest in OIT for cow's milk by using Kaplan-Meier method.
- 4) As for treatment of severe food allergy, we have changed the method to OIT targeting low doses. We further recruited 91 cases (total 262 cases) and added different allergens (soybean, Cashew etc.). After 1 year of treatment, 50 to 68% of cases passed the oral food challenge to the targeted low dose after 2 weeks of discontinuation of the treatment. The rate of adverse reactions during low-dose OIT was reduced, and improvement in safety of the treatment was observed. OIT with adjunctive intake of TGF- β -rich food and epicutaneous immunotherapy for milk allergy have been started in a multicenter study. The former registered 3 cases and the latter 25 cases.
- 5) As for the study on immunological responses, in animals, skin barrier disruption exacerbated oral challenge induced food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. Topical steroid treatment ameliorated skin inflammation and thereby inhibited food allergy symptoms. These data suggest that control of skin lesions is important for improvement of food allergy. In humans, by use of microRNA array, we identified 17 micro RNAs that may change after the dose escalation phase of rush OIT for food allergic patients. Real time PCR confirmed that levels of one micro RNA changed during the course of the dose escalation period with statistical significance. We will further pursue the possibility that it may be useful as a marker for treatment efficacy during OIT.

B) Research on treatment and management for food allergy

- 1) In order to develop a diagnostic method using new allergen components, we prepared allergen components of foods known to cause anaphylaxis and evaluated their diagnostic performance in multi-center clinical tests. Diagnostic performance of allergen components for almond, shrimp and kiwifruit were evaluated. As a result, the diagnostic performance of almond vicilin fragment and shrimp Pen m 4 was found to be better than commercial extract ImmunoCAP. The specific-IgE values against Act d 1 was also found to be a possible factor associated with severe symptoms in patients with kiwifruit allergy.
- 2) A nationwide surveillance collected 266 cases in which an adrenaline auto-injector was used, which revealed that grade 4 symptoms remained in 20% of the cases after use of an adrenaline auto-injector.
- 3) In the study of preventing milk allergy, atopic sensitization rate was significantly higher in the usage of cow's milk formula group than the breast feeding group from the neonatal period. The

rate of immediate type food allergy was also significantly higher in the milk group than breast feeding group. RR=4.62 (95%CI: 2.42-8.83, P<0.0001). Exposure of food allergen during neonatal period seems to be critical for the development of food allergy.

- 4) As a new intervention study for severe immediate type egg allergy, we will be assessing the effect of preventing complete avoidance in children less than 2 years old in a multicenter randomized trial (PRECA study). We have established the protocol, got an ethical committee approval and will start case registration in 2017 business year.
- 5) We performed a genome-wide association study for food allergy and identified three susceptible loci for food allergy in the first year. Since Filaggrin loss-of-function variants are well-established genetic risk factors for atopic dermatitis, we additionally assessed the associations of a total of six Filaggrin loss-of-function variants, which have been reported in Japanese populations. We found a significant association between the six Filaggrin variants and food allergy.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10 件、国際誌 32 件）

1. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int*, 65(2), 135-140.
2. Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, Iikura K, Yanagida N, Imai T, Ebisawa M. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int*, 65(2), 153-157.
3. Ogura K, Iikura K, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Two patients with acute pancreatitis after undergoing oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*.
4. Yanagida N, Minoura T, Takahashi K, Sato S, Ebisawa M. Salmon roe-specific serum IgE predicts oral salmon roe food challenge test results. *Pediatr Allergy Immunol*, 27(3), 324-7.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Eigenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, . EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.*, 27 Suppl 23, 1-250.
6. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Gandhi S, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda A, Wasserman S, Schünemann HJ, Brożek JL. World Allergy Organization-McMaster

- University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J.*, 9, 10.
7. Yepes-Nuñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia CA, Zhang Y, Morgano GP, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Gandhi S, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda A, Wasserman S, Schünemann HJ, Brożek JL. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Organ J.*, 9, 17.
 8. Cingi C, Wallace D, Bayar Muluk N, Ebisawa M, Castells M, Şahin E, Altıntoprak N. Managing anaphylaxis in the office setting. *Am J Rhinol Allergy*, 30(4), 118-23.
 9. Dhami S, Nurmatov U, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen L, Sackesen C, Sampson H, Santos A, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy*, 6, 24.
 10. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ebisawa M. Comparisons of outcomes with food immunotherapy strategies: efficacy, dosing, adverse effects, and tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 16(4), 396-403.
 11. Sato S, Ogura K, Takahashi K, Sato Y, Yanagida N, Ebisawa M. Usefulness of antigen-specific IgE probability curves derived from the 3gAllergy assay in diagnosing egg, cow's milk, and wheat allergies. *Allergol Int*, 66 (2) , 296-301.
 12. Borres MP, Maruyama N, Sato S, Ebisawa M. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. *Allergol Int*, 65(4), 378-387.
 13. Ebisawa M, Izuhara K. Food allergy: Current perspectives. *Allergol Int*, 65(4), 361-362.
 14. Okada Y, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Heated egg yolk challenge predicts the natural course of hen's egg allergy: a retrospective study. *World Allergy Organ J*, 9(1), 31.
 15. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Blanca M, Brown S, Bunnag C, Hulett AC, Castells M, Chng HH, De Blay F, Ebisawa M, Fineman S, Golden DB, Haahtela T, Kaliner M, Katelaris C, Lee BW, Makowska J, Muller U, Mullol J, Oppenheimer J, Park HS, Parkerson J, Passalacqua G, Pawankar R, Renz H, Rueff F, Sanchez-Borges M, Sastre J, Scadding G, Sicherer S, Tantilipikorn P, Tracy J, van Kempen V, Bohle B, Canonica GW, Caraballo L, Gomez M, Ito K, Jensen-Jarolim E, Larche M, Melioli G, Poulsen LK, Valenta R, Zuberbier T. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*, 9(1), 33.
 16. Braido F, Scichilone N, Lavorini F, Usmani OS, Dubuske L, Boulet LP, Mosges R, Nunes C, Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Levi-Schaffer F, Rosenwasser LJ, Bousquet J, Zuberbier T, Canonica GW, Cruz A, Yanez A, Yorgancioglu A, Deleanu D, Rodrigo G, Berstein J, Ohta K, Vichyanond P, Pawankar R, Gonzalez-Diaz SN, Nakajima S, Slavyanskaya T, Fink-Wagner A, Loyola CB, Ryan D, Passalacqua G, Celedon J, Ivancevich JC, Dobashi K,

- Zernotti M, Akdis M, Benjaponpitak S, Bonini S, Burks W, Caraballo L, El-Sayed ZA, Fineman S, Greenberger P, Hossny E, Ortega-Martell JA, Saito H, Tang M, Zhang L;. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organ J*, 9(1), 37.
17. Khayat-zadeh A, Gharaghozlou M, Ebisawa M, Shokouhi Shoormasti R, Movahedi M.. A Safe and Effective Method for Wheat Oral Immunotherapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.*, 15(6), 525-535.
 18. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M, Takahashi T, Ohya Y. Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int*
 19. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Nagakura K, Ogura K, Ebisawa M. Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen’s Egg Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol*, 171(3-4), 265-268.
 20. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O’ Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos A, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*
 21. Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Ebisawa M. Negative Act d 8 indicates systemic kiwifruit allergy among kiwifruit-sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1.
 22. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Borres MP, Ebisawa M. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. *Pediatr Allergy Immunol*
 23. Babaie D, Mesdaghi M, Nishino M, Mansouri M, Ebisawa M. Oral and Sublingual Immunotherapy: Potential Causes for Eosinophilic Gastrointestinal Disorders?. *Int Arch Allergy Immunol*
 24. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Nagakura KI, Ogura K, Asaumi T, Ebisawa M. Reactions of Buckwheat-Hypersensitive Patients during Oral Food Challenge Are Rare, but Often Anaphylactic. *Int Arch Allergy Immunol*
 25. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*.
 26. Nagakura K, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Novel immunotherapy and treatment modality for severe food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.
 27. Sugiura S, Matsui T, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Kando N, Ito K. Development of a prediction model of severe reaction in boiled egg challenges. *Allergol Int*. 2016, 65, 293-299.
 28. Sugiura S, Kondo Y, Tsuge I, Nakagawa T, Kando N, Ito K, Koyama N. IgE-dependent mechanism and successful desensitization of erythritol allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016, 117, 320-1.
 29. Sakihara T, Sugiura S, Ito K. The ingestion of cow’s milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow’s milk allergy. *Asia Pac Allergy*. 2016, 6, 207-12.

30. 松井照明、杉浦至郎、中川朋子、武藤太一郎、榎村春江、漢人直之、伊藤浩明. ゆで卵白 1.0g の摂取が可能な鶏卵アレルギー児に対する生の状態で取り分け加熱した卵黄 1 個の経口負荷試験. 日小ア誌. 2017, 31, 63-71.
31. 村井宏生、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 児童館職員の食物アレルギーに対する認識とその問題点 日本小児アレルギー学会誌 2016, 30, 553-561
32. 安富素子、村井宏生、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、眞弓光文、大嶋勇成 教育現場で学校生活管理指導表(アレルギー疾患用)が活用されるための提案 小児科臨床 2016, 69, 1692-1698
33. 大嶋勇成 小児アレルギー疾患の修飾因子 アレルギー 2016, 65, 739-744
34. 大嶋勇成 アレルギー疾患治療の最近の進歩と今後の動向 小児科 2016, 23, 1348-1353
35. 大嶋勇成 アレルギーと関連する免疫細胞・サイトカイン 小児内科 2017, 49:9-15
36. 大嶋勇成 組織細胞のアレルギーへの関与 小児内科 2017, 49: 28-32
37. 大嶋勇成 免疫療法と腸内細菌叢のバランス 臨床免疫・アレルギー科 2017 (in press)
38. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017 Feb 15;356:i6583.
39. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 5;9:CD011511
40. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016 Jul;71(7):1001-9.
41. 丸山 伸之. 食物アレルギー 食物アレルギー Food Allergy 診断と治療社 (2016) p.110-117
42. 丸山 伸之. バイオテクノロジーの進歩と抗原学 アレルギー・免疫 医薬ジャーナル社 (2016) p. 21-27

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ebisawa M, Current aspects of food allergies in Japan, 口頭, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/12, 国外
2. Ebisawa M, Session roadmap, 口頭, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/13, 国外
3. Nishino M, Inoue T, Yamamoto M, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M, Differences in the oral food challenge results of 3 tree nuts (almond, cashew nut, and walnut), 口頭, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/12, 国外
4. Manabe T, Yanagida N, Ogura K, Asami T, Takahashi K, Sato S, Ebisawa M, Better management of peanut allergy by low dose oral food challenge, 口頭, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/12, 国外

5. Sato S, Yamamoto M, Inoue T, Yanagida N, Ebisawa M, Ana o 3-specific IgE antibodies improve diagnosis of cashew nut allergy in Japanese children, ポスター, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/13, 国外
6. Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M, Usefulness of component-specific IgE identifying risk factors for severe kiwifruit allergy in children, ポスター, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/13, 国外
7. Sugizaki C, Goto F, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M, Comparison of infantile allergic disease prevalence with a 12 year interval (2nd report), ポスター, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016, 2016/6/14, 国外
8. Ebisawa M, Okada Y, Sato S, Yanagida N, Usefulness of very low dose oral food challenge and oral immunotherapy, ポスター, Collegium International Allergologicum, 2016/4/7, 国外
9. Ebisawa M, Usefulness of component resolved diagnosis (CRD) for diagnosis of food allergy, 口頭, Chinese College of Allergy and Asthma, The 10th International Summit on Allergic diseases, PUMCH, 2016/8/13, 国外
10. Ebisawa M, Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy, 口頭, New era of precision medicine on allergy and immunology, 2016/9/25, 国外
11. Ebisawa M, Multiple Food Desensitization, 口頭, WAO International Scientific Conference, 2016/12/9, 国外
12. Ebisawa M, Component Resolved Diagnosis in Food Allergy, 口頭, WAO International Scientific Conference, 2016/12/9, 国外
13. Ebisawa M, Sampson H, Food Allergy and Anaphylaxis, ポスター, WAO International Scientific Conference, 2016/12/8, 国外
14. Ebisawa M, Epidemiology of Food Allergy in Asia - Differences from the Western World, 口頭, APAAACI and APAPARI 2016, 2016/10/18, 国外
15. Ebisawa M, Oral Immunotherapy and Anti-IgE Antibody-Adjunctive Treatment for Food Allergy, 口頭, APAAACI and APAPARI 2016, 2016/10/19, 国外
16. Ebisawa M, Oral Immunotherapy (OIT) in Food Allergy: Current Practices and Challenges, 口頭, APAAACI and APAPARI 2016, 2016/10/20, 国外
17. Ebisawa M, Recent advances in food allergy, 口頭, Pediatric Allergy and Respiratory Disease Korea 2016, 2016/11/11, 国外
18. Yamamoto M, Sato S, Inoue T, Nishino M, Nagakura K, Asaumi T, Ogura K, Yanagida Y, Ebisawa M, Efficacy of Component Resolved Diagnosis in Walnut and Cashew Nut Allergies, ポスター, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting 2017, 2017/3/5, 国外
19. Taniguchi H, Ogura K, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M, Natural History of Hen's Egg Allergy from 6 to 12 Years of Age, ポスター, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting 2017, 2017/3/5, 国外
20. Ebisawa M, Management of food allergy, 口頭, The third International Congress of Immunology, Asthma and Allergy, 2017/2/16, 国外

21. Ebisawa M, Component Resolved Diagnosis in Food Allergy, 口頭, The third International Congress of Immunology, Asthma and Allergy, 2017/2/16, 国外
22. 海老澤 元宏, 日本アレルギー学会 ガイドラインに基づいたアナフィラキシーへの対応, 口頭, 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 2016/5/26, 国内
23. 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 少量からのアプローチ: 食物経口負荷試験と経口免疫療法, 口頭, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/14, 国内
24. 海老澤 元宏, 佐藤 さくら, Utility of specific IgE as a biomarker for predicting clinical reactivity in food allergy, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/17, 国内
25. 佐藤 さくら, 杉崎 千鶴子, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 大嶋 勇成, 下条 直樹, 藤澤 隆夫, 海老澤 元宏, 全国経口免疫療法実施状況調査の報告, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/17, 国内
26. 井上 隆志, 赤司 賢一, 渡辺 雅子, 池田 勇一, 芦塚 修一, 本木 隆則, 鈴木 亮平, 相良 長俊, 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 小野 純也, 太田 昭一郎, 出原 賢治, 勝沼 俊雄, 小児喘息バイオマーカーとしてのペリオスチンの有用性, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/17, 国内
27. 山本 幹太, 佐藤 さくら, 井上 隆志, 西野 誠, 永倉 颯一, 浅海 智之, 小倉 聖剛, 海老澤 元宏, クルミ・カシューナッツアレルギー診断におけるコンポーネントの有用性, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/17, 国内
28. 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 岡田 悠, 海老澤 元宏, 食物アレルギーの早期対応と重症例への早期介入, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
29. 佐藤 さくら, 柳田 紀之, 海老澤 元宏, 難治性食物アレルギーに対するオマリズマブ併用免疫療法, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
30. 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 真部 哲治, 海老澤 元宏, 食物アレルギーに関する病診連携の適切なタイミングと方法, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
31. 鈴木 俊輔, 真部 哲治, 柳田 紀之, 高橋 亮平, 永倉 颯一, 浅海 智之, 小倉 聖剛, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 卵黄経口負荷試験の検討, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
32. 高橋 亨平, 柳田 紀之, 浅海 智之, 永倉 颯一, 真部 哲治, 小倉 聖剛, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 小麦の食品マトリックスとしての加熱鶏卵負荷試験結果への影響, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
33. 真部 哲治, 佐藤 さくら, 林 典子, 柳田 紀之, 海老澤 元宏, 経口免疫療法を受け2年以内に確認試験で陰性を確認した児のその後の臨床経過, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/18, 国内
34. 佐藤 さくら, 柳田 紀之, 小倉 聖剛, 海老澤 元宏, 免疫寛容による食物アレルギー治療の現状, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/19, 国内
35. 丸山 伸之, 佐藤 さくら, 田中 昭, 海老澤 元宏, 小麦 ω -5 グリアジン陰性症例におけるアレルギーコンポーネントの臨床性能の解析, 口頭, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/19, 国内
36. 海老澤 元宏, 教育機関におけるアナフィラキシー対応を考える, 口頭, 第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 2016/7/16, 国内

37. 海老澤 元宏, ガイドラインに基づいたアナフィラキシー対応, 口頭, 第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 2016/7/16, 国内
38. 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 食物経口負荷試験の変更点, 口頭, 第 53 回日本小児アレルギー学会, 2016/10/9, 国内
39. 佐藤 さくら, 海老澤 元宏, 経口免疫療法, 口頭, 第 53 回日本小児アレルギー学会, 2016/10/9, 国内
40. 佐藤 さくら, 山本 幹太, 海老澤 元宏, ナッツ類のアレルゲンコンポーネント解析と日常診療への応用, 口頭, 第 53 回日本小児アレルギー学会, 2016/10/8, 国内
41. 海老澤 元宏, 食物経口負荷試験ができない施設での対応 (含む病診連携), 口頭, 第 3 回総合アレルギー講習会, 2016/12/17, 国内
42. 海老澤 元宏, 医師の立場から, 口頭, 第 17 回食物アレルギー研究会, 2017/2/19, 国内
43. 平山淳也, 長尾みづほ, 伊藤直香, 藤澤隆夫, 下条直樹, 岩田力. 食物アレルギー難治症例に対する治癒を目指した取り組み 鶏卵、牛乳アレルギーに対する急速経口免疫療法の長期予後の検討. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 (国内 東京 口演 2016/6/18)
44. 桑原優, 長尾みづほ, 伊藤卓洋, 平山淳也, 貝沼圭吾, 杉本真弓, 藤澤隆夫. 重症食物アレルギー児に対する経口免疫療法の長期経過について. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 (国内 東京 口演 2016/6/18)
45. 亀田桂子, 長尾みづほ, 平山淳也, 伊藤直香, 下条直樹, 岩田力, 藤澤隆夫. 食物アレルギー検査・経口免疫療法 鶏卵および牛乳アレルギーに対する急速経口免疫療法の長期予後. 第 53 回日本小児アレルギー学会 (国内 口演 前橋 2016/10/8)
46. K. Kameda, M. Nagao, J. Hirayama, N. Itoh-Nagato, N. Shimojo, T. Iwata, T. Fujisawa “Real life” outcome of oral immunotherapy for severe food allergy AAAAI 2016.3.6 (国外 米国 ポスター)
47. ピーナッツ・ナッツアレルギー患者における複数のナッツアレルギー併発に関する検討. 口頭、林直史、加藤泰輔、小野学、酒井一徳、田上和憲、田島巖、崎原徹裕、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 65 回日本アレルギー学会学術大会、2016/6/17-19、国内。
48. 小児果物アレルギーの臨床像と花粉感作との関係、口頭、加藤泰輔、小野学、田上和憲、崎原徹裕、田島巖、林直史、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 65 回日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内
49. 急速経口免疫療法の長期予後と予後に関連する因子の検討、口頭、酒井一徳、加藤泰輔、小野学、田上和憲、崎原徹裕、田島巖、林直史、佐々木溪円、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 65 回日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内。
50. アドレナリン自己注射器使用症例の集積調査、口頭、小野学、伊藤浩明、赤澤晃、今井孝成、亀田誠、笹本和弘、吉原重美、海老澤元宏、第 65 回日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内。
51. 継続的な乳微量摂取は負荷試験の重症度を低下させる、口頭、田上和憲、加藤泰輔、小野学、酒井一徳、田島巖、崎原徹裕、林直史、佐々木溪円、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 65 回日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内。
52. 乳児期の人工乳使用と即時型牛乳アレルギー発症の関連、口頭、崎原徹裕、加藤泰輔、小野学、田上和憲、田島巖、酒井一徳、林直史、佐々木溪円、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 65 回

- 日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内.
53. 事前の抗原微量摂取が急速経口免疫療法に及ぼす影響について、ポスター、田島巖、伊藤浩明、杉浦至郎、中川朋子、林直史、崎原徹裕、酒井一徳、田上和憲、小野学、加藤泰輔、第 65 回日本アレルギー学会学術大、2016/6/17-19、国内.
 54. 急速経口免疫療法治療中の患児・保護者が望む治療のゴールとは～治療の負担度、食生活調査を行って～、口頭、小島友美、井関夏実、出口友梨香、佐々木亜子、榎村春江、小野学、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 55. 鶏卵で即時型誘発歴のない児に対する「ゆで卵白 2g を食べられるかどうか」の予測～TS/Pro の有用性の検討～、口頭、崎原徹裕、川満豊、国島知子、加藤泰輔、小野学、田上和憲、田島巖、酒井一徳、林直史、佐々木溪円、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 56. 卵白 2g 摂取開始基準の妥当性の検討～解除指導 1 年後の摂取量評価より～、口頭、田島巖、伊藤浩明、杉浦至郎、中川朋子、酒井一徳、田上和憲、小野学、加藤泰輔、高里良宏、田嶋直哉、北村勝誠、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 57. 小麦負荷試験における重症度改善と特異的抗体価の関係、口頭、田嶋直哉、北村勝誠、高里良宏、加藤泰輔、小野学、酒井一徳、田上和憲、田島巖、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 58. 小児におけるバナナ・キウイアレルギーの検討、口頭、加藤泰輔、田嶋直哉、北村勝誠、高里良宏、田島巖、小野学、田上和憲、酒井一徳、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 59. アドレナリン自己注射薬「誤射事例」に関する全国調査の報告、口頭、佐々木溪円、小野学、中川朋子、杉浦至郎、伊藤浩明、海老澤元宏、第 53 回日本小児アレルギー学会、2016/10/8-9、国内.
 60. Importance of dietary counseling, 口頭、Komei Ito, APAAACI & APAPARI, 2016/10/17-20.
 61. Grain and legume allergy, 口頭、Komei Ito, APAAACI & APAPARI, 2016/10/17-20.
 62. Shrimp tropomyosin (Pen a 1): Is it a true shrimp allergen or just a cross-reactive allergen to mite tropomyosin (Der p 10)? ポスター, Kazunori Tagami, Satoshi Nakayama, Taisuke Katou, Manabu Ono, Kazunori Sakai, Iwao Tajima, Naoya Tajima, Katumasa Kitamura, Kemal Sasaki, Yoshihiro Takasato, Tomoko Nakagawa, Shiro Sugiura, Komei Ito, APAAACI & APAPARI, 2016/10/17-20.
 63. Long-term outcome of rush oral immunotherapy to food allergies in children, ポスター, Manabu Ono, Taisuke Katou, Kazunori Sakai, Iwao Tajima, Kazunori Tagami, Naoya Tajima, Katumasa Kitamura, Kemal Sasaki, Yoshihiro Takasato, Tomoko Nakagawa, Shiro Sugiura, Komei Ito, APAAACI & APAPARI, 2016/10/17-20.
 64. Four cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis after the consumption of Rosaceae fruits in children, ポスター, Tomoko Nakagawa, Taisuke Kato, Manabu Ono, Kazunori Sakai, Iwao Tajima, Kazunori Tagami, Naoya Tajima, Katumasa Kitamura, Kemal Sasaki, Yoshihiro Takasato, Shiro Sugiura, Komei Ito, APAAACI & APAPARI, 2016/10/17-20.
 65. Public Elementary School Teachers' Comprehension of the Usage of an Epinephrine-auto-injector (EAI) in Japan. ポスター Murai H, Itoh N, Kawasaki A, Yasutomi

- M, Ohshima Y San Francisco, USA, 2016年11月10-14日、国外
66. 小児アレルギーにおける免疫療法 気道アレルギー予防・治療としての SCIT、SLIT の位置付けと選択. 口演 大嶋勇成 東京 2016年9月17-18日、国内
 67. 食物アレルギー発症後の皮膚症状が誘発症状の推移に与える影響 口演 河北 亜希子, 林 仁幸子, 村井 宏生, 安富 素子, 眞弓 光文, 大嶋 勇成 東京 2016年9月17-18日、国内
 68. The mechanism of suppressive effects on a food allergy mouse model by 3-methyladenine. 口演 Yastumomi M, Kawakita A, Okazaki S, Hayashi H, Murai H, Mayumi M, Ohshima Y 東京 2016年9月17-18日、国内
 69. 食物アレルギー(疫学社会対応) 全国経口免疫療法実施状況調査の報告 口演 佐藤 さくら, 杉崎 千鶴子, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 大嶋 勇成, 下条 直樹, 藤澤 隆夫, 海老澤 元宏 東京 2016年9月17-18日、国内
 70. 食物アレルギー発症後の皮膚症状への介入が誘発症状に与える影響 口演 河北 亜希子, 野村 詠史, 伊藤 尚弘, 林 仁幸子, 村井 宏生, 安富 素子, 大嶋 勇成 前橋 2016年10月8-9日、国内
 71. 完全母乳栄養児におけるアレルギー疾患発症と母乳中 miRNA プロファイルとの関係 口演 村井 宏生, 岡崎 新太郎, 伊藤 尚弘, 河北 亜希子, 安富 素子, 大嶋 勇成 前橋 2016年10月8-9日、国内
 72. 小児アトピー性皮膚炎の病態から治療を考える 口演 大嶋勇成 長野市 2016年4月20日 第568回長野市小児科集談会
 73. 食物アレルギーの新規治療を目指して 口演 大嶋勇成 岐阜市 2016年7月7日 第13回岐阜小児血液免疫アレルギー難治疾患研究会、国内
 74. 最新食物アレルギーガイドラインを読み解く 口演 大嶋勇成 熊谷市 2016年10月14日 第16回埼玉北部小児喘息アレルギー研究会、国内
 75. 食物アレルギー 動物モデルからのメッセージ 口演 大嶋勇成 東京 2017年1月21日 第25回関東アレルギークラブ、国内
 76. 食物アレルギーの最新情報 口演 大嶋勇成 福井 2017年2月18日 第11回日本栄養改善学会北陸支部学術大会、国内
 77. Clinical utility of recombinant allergen components in diagnosing buckwheat allergy. 口頭, Maruyama N., Sato, S., Yanagida, N., Cabanos, C., Ito K., Borres, M.P., Movérare, R., Tanaka, A., Ebisawa M. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Wien 2016/6/14. 海外.
 78. Seed storage proteins in crops: biosynthesis and accumulation. Maruyama N. The second Kasetser University and Kyoto University Bilateral Symposium on Food, Environment, and Life for the Next Generation 2016/12/6 Kyoto 国内.
 79. 小麦ω-5 グリアジン陰性症例におけるアレルゲンコンポーネントの臨床性能の解析. 口頭, 丸山 伸之, 佐藤 さくら, 田中 昭, 海老澤 元宏, 日本アレルギー学会, 東京国際フォーラム, 2016/6/19, 国内.
 80. 食物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネント. 愛知免疫アレルギーを語る会, 名古屋国際ホテル, 2016/8/6, 国内
 81. Association of a variant in interleukine 13 (IL13) with food allergy in the Japanese population, ポスター, Hirota T, Tamari M, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M, Imai T, et al. The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/4, 国内

82. Association study of childhood food allergy in the Japanese population with GWAS-discovered loci of atopic dermatitis, ポスター, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016. 2016/6/13, 国外
83. Filaggrin loss-of-function variants are associated with susceptibility to food allergy in the Japanese population, ポスター, Hirota T, Tamari M, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M, Imai T, et al. Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI) 2016, 2016/10/18-20, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 保育園・学校におけるアレルギー対策、伊藤浩明、認定 NPO 法人アレルギー支援ネットワーク主催アレルギー大学ベーシックプログラム、2016/9/4、国内
2. 食物アレルギーの最新医療、伊藤浩明、認定 NPO 法人アレルギー支援ネットワーク主催アレルギー大学上級講座、2016/10/15、国内

(4) 特許出願

該当なし