

アレルギー・好酸球研究会 2021



The Workshop on
Eosinophils
in Allergy
and Related Diseases

2021 年度研究会 会長 **神田 晃**

関西医科大学附属病院 臨床検査医学センター
関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（兼務）

プログラム／抄録

2021年**11月3日**(土) 10時00分～17時00分
(幹事会は9時20分開始)

事務局 埼玉医科大学呼吸器内科

<http://ns1.sec-information.net/eosinophils>



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 薬価基準収載

デュピクセント[®] 皮下注 ペン
300mg シリンジ

DUPIXENT[®] デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)



効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売: **サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MAT-JP-2006716-2.0-11/2020

SANOFI GENZYME 

NUCALA
mepolizumab



ヌーカラ
皮下注 100mg
ペン



ヌーカラ皮下注 100mg シリンジ・ペン

在宅自己注射が可能になりました

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果

- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)
- 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。**
- 5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大い傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]**
- 5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。**

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

- 5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。**

6. 用法及び用量

- 〈気管支喘息〉**
通常、成人及び12歳以上の小児にはメボリスマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
- 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉**
通常、成人にはメボリスマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉**
本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。**
- 8.2 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1 参照]**
- 8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。**
- 8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。**
- 8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。**

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者**
- 9.1.1 蠕虫類に感染している患者** 本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2 参照]
- 9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメボリスマブが胎盤を通過することが報告されている。

- 9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメボリスマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

- 〈気管支喘息〉**
- 9.7.1 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。**
- 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉**
- 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。**
- 9.8 高齢者** 一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用** アナフィラキシー(頻度不明)
- 11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 1%以上5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------|------------------------------|-----------------|------|
| 過敏症 | | 過敏症反応(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧) | | |
| 感染症 | | | 下気道感染症、咽頭炎、尿路感染 | |
| 精神神経系 | 頭痛 | | | |
| 呼吸器 | | | 鼻閉 | |
| 胃腸障害 | | | 上腹部痛 | |
| 皮膚 | | | 湿疹 | |
| 筋骨格系 | | | | 背部痛 |
| 全身障害 | | | 発熱 | |
| 投与部位 | | 注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、そつ痒、灼熱感) | | |

注)凍結乾燥注射剤における発現頻度。

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤交付時の注意** 患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。**
- 〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉**
- 21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。**

2021年4月作成(第2版)

その他の使用上の注意については添付文書をご参照ください。

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体 薬価基準収載

生物由来製品 | 劇薬 | 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ヌーカラ皮下注100mgシリンジ
ヌーカラ皮下注100mgペン

NUCALA solution for s.c. injection メボリスマブ(遺伝子組換え)製剤

製造販売元
クラクソ・スミスクライン株式会社 | 文獻請求先及び問い合わせ先
TEL: 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1 | FAX: 0120-561-047(24時間受付)

プレミナリープログラム

各演題 発表6分・討論1分

9:00-9:30 幹事会

9:35-9:40 Opening Remarks

神田 晃 2021 年度会長／関西医科大学附属病院 臨床検査医学センター、
関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（兼務）

Session 1 分化・構造・受容体

座長：神前 英明 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

9:40-9:47 1-1 嗅粘膜傷害・再生過程における炎症細胞浸潤の時間的空間的様式
近藤 健二 東京大学 医学部 耳鼻咽喉科

9:47-9:54 1-2 気道基底細胞の TLR3/TRIF 経路が上皮バリア形成に及ぼす影響
岡本 真一 日本大学 医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

9:54-10:01 1-3 気管支喘息における Th2 細胞分化の亢進に關与する μ オピオイド受容体一塩基多型
宮坂 智充 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室

10:01-10:08 1-4 CD69 signaling in eosinophil induces IL-10 production through Erk1/2 pathway
Bui Van Dan Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Session 2 疾患モデルの解析

座長：中島 裕史 千葉大学 大学院 医学研究院 アレルギー・臨床免疫学

10:09-10:16 2-1 Th17 細胞依存的ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアミノ酸トランスポーター LAT1 阻害薬の効果
林 啓太郎 獨協医科大学 医学部 薬理学講座

10:16-10:23 2-2 重症喘息における 2 型自然リンパ球 (ILC2) の質的变化
松田 将也 摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室

10:23-10:30 2-3 Th17 細胞依存的マウス鼻粘膜炎症モデルに対する dexamethasone の効果
三浦 健人 広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野

Session 3 活性化

座長：植木 重治 秋田大学 大学院 総合診療・検査診断学講座

10:31-10:38 3-1 TNFスーパーファミリー (TNFSF) によるヒト 2 型自然リンパ球の活性化誘導機構
小笠原 徳子 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科兼微生物学講座

10:38-10:45 3-2 アセチルコリンによる好酸球活性化の責任受容体と活性化プロファイルの検討
竹下 裕理 帝京大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学

10:45-10:52 3-3 好酸球の活性化におよぼす各種 2 型サイトカインの直接作用の検討
植田 穰 埼玉医科大学 アレルギーセンター

10:52-10:59 3-4 好酸球性血管浮腫の臨床的特徴と好発時期について
高橋 琴乃 秋田大学 大学院 総合診療・検査診断学講座

Session 4 疾患における役割

座長：斎藤 博久 国立成育医療研究センター研究所・免疫アレルギー研究部

11:00-11:07 4-1 好酸球性副鼻腔炎の鼻茸における Arachidonate 15-Lipoxygenase (ALOX-15) の発現機序
意元 義政 福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

11:07-11:14 4-2 スギ花粉舌下免疫療法における制御性 B 細胞による Memory Th2 細胞、Tfh2 細胞のアポトーシス誘導
新井 宏幸 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

11:14-11:21 4-3 IFollicular Regulatory T 細胞のアレルギー性気道炎症における役割
松本 晃治 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

11:21-11:28 4-4 食物アレルギー患者における Th1/Th2 リンパ球での関連ケモカイン受容体発現の検討
山田 佳之 東海大学 医学部 総合診療学系 小児科学

11:30-12:30 教育セミナー 1

座長：永田 眞 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

高齢者喘息における気道炎症の特徴

杉 知行 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター

好酸球性肺疾患と重症喘息 - 層別化と普遍性を視野に入れた管理

長瀬 洋之 帝京大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学

(12:30-12:35 事務連絡)

(12:35-13:15 食事休憩)

Session 5 発症と増悪因子

座長：海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部

- 13:15-13:22 5-1 真菌関連アレルギー性気道疾患患者宅における住環境の真菌汚染評価
白石 良樹 東海大学 医学部 内科学系呼吸器内科学
- 13:22-13:29 5-2 アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の再燃率とリスク因子の検討
田中 淳 東海大学医学部附属病院 内科学系呼吸器内科学
- 13:29-13:36 5-3 新型コロナワクチンによるアナフィラキシー、アナフィラキシー様反応の原因物質の検討
清水 佳祐 日本大学 医学部 皮膚科
- 13:36-13:43 5-4 花粉・食物アレルギー症候群の合併は成人喘息のコントロール不良因子である
富保 紗希 慶應義塾大学 医学部 内科学 呼吸器内科

13:45-14:45 教育セミナー 2

座長：權 寧博 日本大学 医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

喘息と好酸球性炎症疾患

植木 重治 秋田大学 大学院 総合診療・検査診断学講座

(14:45-14:50 休憩)

Session 6 診断・治療

座長：加藤 政彦 東海大学 医学部 総合診療学系 小児科学

- 14:50-14:57 6-1 未就学児喘息診断における Eosinophil-derived neurotoxin(EDN) の臨床的有用性
小堀 大河 小田原市立病院 小児科
- 14:57-15:04 6-2 多層オミクス解析を用いた IFN- γ 誘導性好酸球の細胞性質の評価
佐々木 寿 防衛医科大学校 内科学講座 (感染症・呼吸器)
- 15:04-15:11 6-3 慢性特発性蕁麻疹患者のオマリズマブ治療前後における血清 free IgE 値の臨床的意義
丹羽 悠介 日本大学 医学部 皮膚科
- 15:11-15:18 6-4 アレルゲン免疫療法は、直接ターゲットとしていないアレルゲンに対する免疫反応も抑制する
中込 一之 埼玉医科大学 呼吸器内科 / アレルギーセンター
- 15:18-15:25 6-5 スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法の効果
上田 翔子 順天堂大学 大学院 医学研究科 呼吸器内科学

Session 7 症例報告

座長：山田 佳之 東海大学 医学部 総合診療学系 小児科学

- 15:26-15:33 7-1 ECRC・EOM 合併重症好酸球性喘息に対して IL-5 および IL-4/13 を標的とした Sequential Biotherapy が有効だった 1 例
大石 景士 山口大学 大学院 医学系研究科 器官病態内科学講座
- 15:33-15:40 7-2 慢性好酸球性副鼻腔炎に対するデュピクセント投与後に好酸球性肺炎を発症した 2 例
栗原 桃子 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科
- 15:40-15:47 7-3 デュピルマブにより消化管アレルギーの耐性獲得をえた症例；ケースレポート
荒川 直哉 群馬大学 大学院 医学系研究科 小児科学分野

15:50-16:50 特別講演

座長：神田 晃 関西医科大学附属病院 臨床検査医学センター、関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (兼務)

Nuclear receptor ROR α controls FOXP3+ regulatory T cell identity and function in protective and pathogenic type 2 immunity.

David DOMBROWICZ Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille,
U1011-EGID, 59000, Lille, France.

16:50-16:55 Closing Remarks

山田 佳之 2022 年度会長／東海大学 医学部 総合診療学系 小児科学

アレルギー・好酸球研究会 2021

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

抄 録

1-1 嗅粘膜傷害・再生過程における炎症細胞浸潤の時間的空間的様式

○近藤 健二¹、浦田 めぐみ¹、菊田 周¹、西嶋 大宣¹、山嵜 達也¹

¹ 東京大学 医学部 耳鼻咽喉科

【はじめに】 嗅神経の傷害に対する反応性や傷害後の再性能は嗅粘膜の部位によって異なる。この背景を探るため、傷害後の嗅粘膜における炎症細胞浸潤の時間的空間的な様式を組織学的に解析した。

【対象と方法】 2 か月齢の C57B6 マウスに嗅粘膜傷害を惹起した。傷害前、傷害後経時的に組織切片を作成、各炎症細胞種の分布を調べた。

【結果】 好中球は傷害後 7 日に嗅粘膜の背内側に浸潤し、傷害後 14 日では浸潤が消失した。マクロファージは非傷害時にも嗅粘膜の全領域に均一に分布しており、傷害後 14-28 日で数が増加した。T リンパ球は傷害後 7-14 日にかけて嗅粘膜の全領域に少数の浸潤がみられ、28 日の時点で消失した。好酸球は傷害後 14-28 日に嗅粘膜の外側に限局して浸潤がみられ、56 日では消失した。

【考察】 嗅粘膜の傷害に対する炎症反応の様式は部位によって異なっていた。好酸球は神経の再生期に同期して組織に浸潤することから、炎症の収束に関わる可能性がある。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

1-2 気道基底細胞の TLR3/TRIF 経路が上皮バリア形成に及ぼす影響

○岡本 真一¹、丸岡 秀一郎¹、豊島 翔太¹、津谷 恒太¹、引地 麻梨¹、高橋 麻衣¹、
福田 麻佐美¹、山田 志保¹、黒澤 雄介¹、神津 悠¹、権 寧博¹

¹ 日本大学 医学部 内科学系 呼吸器内科学分野

- 【背景】** 気道基底細胞（ABC）は気道上皮細胞（AEC）への分化能を有し、上皮バリア形成に関与する。ABC への病原体関連分子パターン（PAMP）の曝露が、上皮バリア形成に及ぼす影響は不明である。
- 【目的】** 本研究の目的は、上皮バリア形成に影響を及ぼす PAMP を同定し、その分子機序を明らかにすることである。
- 【方法】** 初代ヒト気管支上皮細胞（NHBE）を培養液（PAMPs（TLR3,4,5,9 リガンド）添加群, 非添加群）で 3 日間培養後、ALI で 7 日間培養した。上皮バリア機能を経上皮電気抵抗およびデキストラン透過性で評価した。また、ABC によるサイトカイン産生について検証した。
- 【結果】** ALI 前の NHBE は ABC であることを確認した。PAMPs 刺激では、TLR3 リガンド刺激によって ALI 下のバリア形成が減弱し、バリア形成関連分子群の遺伝子発現が減少した。さらに炎症性サイトカイン産生が増強した。
- 【結論】** ABC への TLR3 リガンド刺激は、その後の AEC のバリア形成を減弱化し、気道炎症増悪に関与する可能性が示唆された。

1-3 気管支喘息における Th2 細胞分化の亢進に關与する μ オピオイド受容体一塩基多型

○宮坂 智充¹、川上 佳織¹、中村 豊²、目時 弘仁³、宮田 敏⁴、佐藤 美希¹、曾良 一郎⁵、
山内 広平⁶、河野 資¹、下川 宏明⁷、高橋 知子¹、高柳 元明¹、大野 勲²、

¹東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室 ²東北医科薬科大学 医学部 医学教育推進センター

³東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学教室 ⁴帝京大学大学院 公衆衛生学研究科

⁵神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野 ⁶滝沢中央病院

⁷東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学講座

日常生活における精神的ストレスは気管支喘息増悪の危険因子であり、その過程において μ オピオイド受容体 (MOPR) は重要な役割を果たしている。本研究では、受容体機能に關与する MOPR 遺伝子 (*Oprm1*) の主要な一塩基多型である A112G が、Th2 細胞の分化に及ぼす影響について喘息モデルマウスを用いて解析した。G112 マウスにおける喘息反応は A112 マウスと比較して亢進しており、抗原吸入 48 時間後の G112 マウスの気管支リンパ節では、A112 マウスと比べて、CD4⁺ セントラルメモリー T 細胞、IL-4⁺ エフェクター T 細胞ならびにエフェクターメモリー T 細胞の数が増加していた。一方で、ナイーブ T 細胞を CD3/CD28/IL-2 存在下でモルヒネとともに培養しても、G112 マウスの T 細胞における IL-4 産生は A112 マウスのそれと同程度であった。以上の結果から、T 細胞以外の細胞に発現する *Oprm1* G112 がリンパ節における Th2 細胞分化を亢進させ、喘息病態の増悪に關与している可能性が示唆された。

1-4 CD69 signaling in eosinophil induces IL-10 production through Erk1/2 pathway

○ Bui Van Dan¹

¹Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan

【Introduction】 Eosinophils (Eos) highly expressed CD69 in inflamed tissues, and its expression strongly correlated with number of infiltrated Eos and disease severity. However, CD69 signaling on Eos have been not properly investigated.

【Methods】 We examined the expression of CD69 on asthma lung Eos using FCM. We also investigated the signaling of CD69 on purified Eos by cross-linking. These cultured cells and its supernatant were collected for qPCR and WB, and ELISA.

【Results】 $2.91 \pm 0.76\%$ Eos expressed CD69 in asthma mice. Interestingly, cross-linking to CD69 on Eos upregulated IL-10, and downregulated Th2 cytokines gene expression via Erk1/2 pathway.

【Conclusion】 The signaling through CD69 might indicate the immunoregulation aspect of Eos in steady state, as well as in eosinophilic diseases.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2-1 Th17 細胞依存的ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアミノ酸トランスポーター LAT1 阻害薬の効果

○林 啓太郎¹、佐伯 真弓²、三浦 健人³、山崎 憲政³、尾形 佐和子³、森 晶夫⁴、廣井 隆親²、遠藤 仁⁵、神沼 修^{2,3,4}

¹ 獨協医科大学 医学部 薬理学講座 ² 東京都医学総合研究所 花粉症研究室

³ 広島大学 原爆放射線医学科学研究所 疾患モデル解析研究分野 ⁴ 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

⁵ ジェイファーマ株式会社

【目的】 難治性喘息の発症機構として Th17 細胞の重要性が明らかになりつつある。我々は、アミノ酸トランスポーター L-type amino acid transporter 1 (LAT1) が、T 細胞の機能発現に重要であることを見いだした。今回、マウス Th17 細胞依存的気道炎症モデルに対する LAT1 阻害薬特異的 JPH203 とデキサメタゾン (Dex) の効果を比較検討した。

【方法】 In vitro で樹立した抗原特異的 Th17 細胞を移入した BALB/c マウスに、JPH203 または Dex 投与下で抗原を気管内投与した後、気道過敏性と炎症細胞浸潤を解析した。

【結果】 抗原投与により、気道過敏性亢進と好中球、リンパ球浸潤を伴う気道炎症が惹起された。それらの反応は、JPH203 投与により抑制されたが、Dex では有意な影響を受けなかった。

【結論】 ステロイド抵抗性喘息治療における LAT1 特異的阻害薬の有用性が示唆された。

2-2 重症喘息における2型自然リンパ球（ILC2）の質的变化

○松田 将也¹、田中 祥之¹、神田 晃²、岩井 大²、北谷 和之¹、奈邊 健¹

¹ 摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室 ² 関西医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

【目的】 喘息の重症化に伴う ILC2 の質的变化を明らかにする。

【方法】 卵白アルブミン（OVA）感作マウスに5もしくは500 μ g OVA を気管内投与し反応惹起を行った。デキサメサゾン（DEX）および抗 IL-5 抗体は、惹起期間中に投与した。気道リモデリング、ならびに ILC2 の IL-5 産生および TSLP 受容体量を解析した。

【結果】 5 μ g OVA 群の気道リモデリングは DEX により抑制されたが、500 μ g OVA 群のそれは抑制されなかった。500 μ g OVA 群に抗 IL-5 抗体を処置すると、気道リモデリングに対する DEX 抵抗性は有意に解除された。500 μ g OVA 群由来 ILC2 は、5 μ g OVA 群と比較して大量の IL-5 を産生するとともに TSLP 受容体の発現が顕著に高かった。

【結論】 TSLP 受容体発現の上昇による ILC2 の IL-5 産生の増加が、喘息の重症化に関与することが示唆された。

2-3 Th17細胞依存的マウス鼻粘膜炎症モデルに対するdexamethasoneの効果

○三浦 健人¹、上田 周作¹、山崎 憲政¹、尾形 佐和子¹、川崎 英利¹、森 晶夫²、神沼 修¹

¹ 広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野 ² 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

【目的】 Th17 細胞はアレルギー疾患における好中球性炎症の誘導に関わる。既に Th17 細胞依存性のマウス抗原誘発気管支炎症モデルがステロイド抵抗性を示すことを報告した。今回、Th17 細胞によって誘導されるアレルギー性鼻炎様の鼻粘膜炎症に対する dexamethasone (Dex) の効果を検討した。

【方法】 *In vitro* で樹立した抗原特異的 Th17 細胞を移入した BALB/c マウスに Dex 投与下で抗原を点鼻チャレンジした後、鼻粘膜過敏性亢進と炎症細胞浸潤を解析した。

【結果】 Th17 細胞移入マウスへの抗原チャレンジにより、好中球浸潤を伴う鼻粘膜炎症が惹起された。その反応は Dex 投与により抑制されなかった。

【結論】 気管支だけでなく鼻粘膜においても、Th17 細胞依存性のアレルギー性炎症がステロイド抵抗性を示す可能性が示唆された。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3-1 TNFスーパーファミリー (TNFSF) によるヒト2型自然リンパ球の活性化誘導機構

○小笠原 徳子^{1,2}、高野 賢一¹

¹ 札幌医科大学 医学部 耳鼻咽喉科兼微生物学講座 ² 札幌医科大学 医学部 微生物学講座

Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) initiate type 2 inflammation by producing type 2 cytokines. Although epithelial-derived cytokines are potent activators for ILC2s, many costimulatory cytokines also promote the activation of ILC2s. Purpose: To investigate the role of tumor necrosis factor superfamily (TNFSFs) in the activation of ILC2s. Methods: Flow cytometry and Luminex were used to investigate the receptor expression and the production of type 2 cytokines. Results and Discussion: TNF receptor superfamilies were expressed on human ILC2s. Recombinant TNFSFs with thymic stromal lymphopoietin (TSLP) synergistically enhanced the production of type 2 cytokines. Conclusion: Elevation of TNFSFs and TSLP with the accumulation of ILC2s may play an essential role in type 2 inflammation.

3-2 アセチルコリンによる好酸球活性化の責任受容体と活性化プロファイルの検討

○竹下 裕理¹、伊東 彩香¹、宇治野 真理子¹、山岸 静香¹、小林 このみ¹、杉本 直也¹、
長瀬 洋之¹

¹ 帝京大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学

【目的】 好酸球の気道神経周囲への集積が観察されている。好酸球顆粒蛋白はムスカリン M2 受容体 (M2R) を不活化し、気管支収縮を増強する。我々は Ach が好酸球生存延長を惹起することを報告したが、本研究では、Ach 作用の責任受容体と、Ach による mRNA 発現変化について検討した。

【方法】 末梢血から好酸球を分離し、Ach による生存延長に及ぼす受容体阻害薬の効果を検討した。また Ach 刺激による遺伝子発現の変化を RNAseq で解析した。

【結果】 Ach による生存延長は、M3R アンタゴニスト (4DAMP) で有意に抑制されたが、ニコチン性 Ach 受容体 (nAChR) アンタゴニストでは、抑制されなかった。また、nAChR アゴニスト (DMPP) は、生存を抑制した。Ach で ALAS1, SPTBN1 mRNA 発現が増強し、IL-5 による変化とは大きく異なった。

【結論】 Ach は M3R を介して好酸球生存延長を惹起し、IL-5 とは異なる機構で好酸球を直接活性化した。神経-免疫連関機構の一端を明らかにした。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3-3 好酸球の活性化におよぼす各種 2 型サイトカインの直接作用の検討

○植田 穰^{1,2}、小林 威仁^{1,3}、野口 哲^{1,3}、中込 一之^{1,4}、柚 知行^{1,4}、板澤 寿子^{1,2}、永田 真^{1,4}

¹ 埼玉医科大学アレルギーセンター ² 埼玉医科大学病院小児科 ³ 埼玉医科大学病院総合診療内科

⁴ 埼玉医科大学病院呼吸器内科

【背景】 重症喘息では高用量吸入ステロイド投与によっても好酸球中心の気道炎症が残存することが知られ、ステロイド抵抗性の病態を標的として各種 2 型サイトカインに対する抗体療法が開発されている。これらの効果が好酸球に対する直接的作用であるか否かは不明確である。

【目的】 各種 2 型サイトカインが好酸球活性化を直接的に修飾しえるか否か検討した。

【方法】 健常者末梢血から Negative Selection 法で分離した好酸球に直接 Interleukin (IL) -4、IL-5、IL-13、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) を添加し、好酸球の ICAM-1 への接着反応と活性酸素産生を検討した。

【結果】 既報の如く、IL-5 (100 p M) は好酸球の接着反応、活性酸素産生を著明に誘導した。一方で IL-4、IL-13、TSLP は各々 10nM までの濃度において好酸球の接着反応を誘導せず、活性酸素産生の誘導もなかった。

【結語】 IL-5 以外の各種 2 型サイトカインは好酸球に直接的な影響を示さなかった。

3-4 好酸球性血管浮腫の臨床的特徴と好発時期について

○高橋 琴乃¹、松本 奈津美¹、渡部 健¹、長谷川 諒¹、引地 悠¹、嵯峨 亜希子¹、嵯峨 知生¹、
守時 由起¹、千葉 貴人²、植木 重治¹

¹秋田大学大学院 総合診療・検査診断学講座 ²秋田大学大学院 皮膚科学・形成外科学講座

【目的】好酸球性血管浮腫は、好酸球増多と非圧痕性浮腫を特徴とし、反復性・非反復性のものに分類されている。本邦で報告の多い非反復性圧痕性浮腫の好発時期と臨床的特徴についてまとめる。

【方法】2006年発表の松田らの報告に、自験例、2006年以降発表の症例報告を加え、各症例の発症時期、年齢、性別、国籍、浮腫の場所、浮腫以外の症状、好酸球数、その他検査異常、治療について分析する。

【結果】既報の通り9月～11月の発症が多かった。20～30代が93%、女性が95%であり、日本からの報告が91%を占めていた。ほぼ全例で四肢遠位部に浮腫が起り、浮腫以外には関節痛、紅斑・掻痒などの皮膚症状、体重減少などがみられた。好酸球数の平均は7902/ μ lであった。プレドニゾロンの投与は36.5%の症例で行われ、投与量は30mg/day以下の症例が88.9%であった。

【結論】非反復性好酸球性血管浮腫はいずれの時期にも発症するが、9月～11月の発症が多い。

4-1 好酸球性副鼻腔炎の鼻茸におけるArachidonate 15-Lipoxygenase (ALOX-15) の発現機序

○意元 義政¹、高林 哲司¹、坂下 雅文¹、加藤 幸宣¹、木戸口 正典¹、吉田 加奈子¹、藤枝 重治¹
¹福井大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

- 【目的】**好酸球性副鼻腔炎における Arachidonate 15-Lipoxygenase (ALOX-15) の発現機序を解明する。
- 【方法】**鼻茸組織中の ALOX-15 と periostin の mRNA 発現解析を行った。また鼻茸の ALOX-15 の局在について、ヒト好酸球株化細胞株 EoL-1 細胞と正常ヒト気管支上皮 (NHBE) 細胞を用いて、ALOX-15 産生機序について検討した。
- 【結果】**好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸における ALOX-15 と periostin の mRNA 発現は、非好酸球性副鼻腔炎患者より有意に上昇しており、ALOX-15 と periostin の発現は有意な相関を認めた。ALOX-15 は鼻茸上皮細胞と好酸球に発現していること、IL-4 刺激により ALOX-15 産生が増強されることを見出した。
- 【結論】**好酸球性副鼻腔炎の鼻茸において、局所の ALOX-15 の発現が好酸球炎症と関連していることが分かった。

4-2 スギ花粉舌下免疫療法における制御性 B 細胞による Memory Th2 細胞、Tfh2 細胞のアポトーシス誘導

○新井 宏幸¹、神前 英明¹、湯田 厚司²、清水 猛史¹

¹滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ²ゆたクリニック

【目的】 アレルギー性鼻炎患者の末梢血中では Tfh2 細胞が増加し、Breg が減少しているが、舌下免疫療法後は Memory Th2 細胞が減少する。スギ花粉舌下免疫療法前後の患者の PBMC を用いて Memory Th2 細胞、Tfh2 細胞、Breg の変化を検討した。

【方法】 同一患者のスギ花粉舌下免疫療法前後の PBMC をスギ抗原および各種サイトカインで刺激し、FACS で Breg (BR1 細胞) と Memory Th2 細胞、Tfh2 細胞の割合を検討した。スギ花粉症患者の PBMC から Memory CD4⁺T 細胞を分離し、FasL 刺激によるアポトーシス誘導についても検討した。

【結果】 スギ花粉舌下免疫療法後の末梢血中では、Memory Th2 細胞および Tfh2 細胞は減少し、BR1 細胞は増加した。Memory CD4⁺T 細胞は FasL 刺激によってアポトーシスが誘導された。

【結論】 舌下免疫療法によって Breg が誘導され、Fas-FasL を介して Memory CD4⁺T 細胞中の Memory Th2 細胞や Tfh2 細胞がアポトーシスで減少することが示唆された。

4-3 Follicular Regulatory T 細胞のアレルギー性気道炎症における役割

○松本 晃治¹、紀太 博仁²、清水 猛史¹

¹ 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ² メイヨークリニック アレルギー部門

【背景】 Follicular Regulatory T (Tfr) 細胞は、抗原暴露により T reg 細胞の前駆体から分化するが、アレルギー性炎症における役割は不明である。

【目的】 アレルギー性気道炎症における Tfr 細胞の役割を検討する

【方法】 Tfr 細胞欠損マウスを用いて、ブタクサ花粉を点鼻投与し、気道炎症および血清中の抗原特異的抗体産生、また縦隔リンパ節における T 細胞や B 細胞の分化などを評価した。

【結果】 Tfr 細胞欠損マウスでは血清中の抗原特異的 IgE および IgG1 が減少したが、気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合、肺における 2 型サイトカイン産生は Tfr 細胞の有無に関わらず一定だった。縦隔リンパ節において、Tfr 細胞欠損マウスでは抗体産生に重要な Tfh 細胞および胚中心 B 細胞が減少した。一方 Th2 細胞は Tfr 細胞の有無に関わらず一定だった。

【結論】 Tfr 細胞は、アレルギー性気道炎症において抗原特異的抗体産生に重要であったが、好酸球性炎症には関わっていなかった。

4-4 食物アレルギー患者における Th1/Th2 リンパ球での関連ケモカイン受容体発現の検討

○山田 佳之^{1,2}、渡部 悟³、野村 滋²、清水 真理子²、清水 彰彦²、加藤 政彦^{1,4}

¹東海大学医学部 総合診療学系 小児科学 ²群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科

³国立成育医療研究センター 小児血液・腫瘍研究部 ⁴東海大学医学部附属八王子病院 小児科

【目的】 Th1/Th2 関連ケモカイン受容体発現について、これまでに健常成人で検討し、報告している。今回は食物アレルギー (FA) 患者で検討した。

【方法】 同意を得られた健常群 7 名、FA 15 名で検討した。臨床残余末梢血全血を染色し、フローサイトメトリーを用いて CD4 陽性リンパ球での CXCR3、CCR3-5, 7, 8、及び CRTH2 の発現を測定した。

【結果】 Th1 関連の CXCR3、CCR5 の発現細胞比率は対照群に比べ FA 群で有意に低値を示した。それに対して Th2 関連分子陽性細胞比率は有意な差を認めなかった。

【結論】 FA 群は Th2 有意な病態であり、Th1 関連分子陽性細胞比率が低値を示したと考えられた。CXCR3、CCR5 が発現している末梢血 CD4 陽性 T リンパ球比率は FA の病態を反映する指標となりうる可能性が考えられた。

5-1 真菌関連アレルギー性気道疾患患者宅における住環境の真菌汚染評価

○白石 良樹¹、原田 一宏²、前田 親男²、萩野 文敏²、柳 宇³、関根 嘉香⁴、亀井 克彦⁵、小熊 剛¹、
浅野 浩一郎¹

¹東海大学 医学部 内科学系呼吸器内科学 ²株式会社ダスキン 開発研究所 ³工学院大学 建築学部

⁴東海大学理学部化学科 ⁵千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

【目的】真菌関連アレルギー性気道疾患の増悪・再燃に寄与する可能性がある住環境真菌汚染の評価を試みた。

【方法】昨年秋に真菌関連アレルギー性気道疾患患者宅 17 軒の居間の室内浮遊真菌、ハウスダスト (HD)、エアコンディショナー (AC) 洗浄前後の内部部品 (フィルター、熱交換器、ファン、吹出口) スワブ、AC 洗浄廃液を回収した。真菌 ITS1 領域の定量 PCR、NGS により真菌量、真菌叢を調べ、UniFrac 解析で採取部位ごとの真菌叢の相似性について検討した。

【結果】AC 内部の真菌量は多く、特にファンと吹出口に多い傾向を認めた。AC 洗浄廃液中真菌量と AC 内部部品に高い相関があり、UniFrac 解析により AC 洗浄廃液の真菌叢は、ファン、吹出口の真菌叢と近似性が示された。室内浮遊真菌量は HD 中真菌量と相関せず、AC 内真菌量と弱い相関を示した。AC 洗浄により AC 内部真菌量は有意に低下した。

【結論】AC 送風部位に高度の真菌汚染があり、住環境内の真菌汚染への影響が示唆された。

5-2 アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）の再燃率とリスク因子の検討

○田中 淳¹、小熊 剛¹、岡田 直樹¹、小野 容岳¹、大林 昌平¹、服部 繁明¹、北原 麻子¹、友松 克允¹、
浅野 浩一郎¹

¹ 東海大学医学部付属病院 内科学系呼吸器内科学

【目的】 第2回 ABPM 全国調査における再燃率とリスク因子を検討する。

【方法】 2014年1月から2017年6月に新規に新臨床診断基準で ABPM と診断され、3年以上経過観察された症例の臨床情報を104施設より質問表を用いて収集した。症状増悪・胸部陰影の増悪 / 出現・血清総 IgE 値の50%以上の上昇のうち2項目以上満たし、かつ追加治療を要した場合を再燃と定義した。

【結果】 113症例中87症例で治療が導入され、そのうち59症例（55%）は3年以内に再燃した。再燃率は気管支洗浄液/喀痰真菌培養で *Aspergillus* spp. 検出例で高い傾向にあり、生物学的製剤 (omalizumab, mepolizumab, benralizumab) 導入症例では有意に低かった (6% vs. 24%, $p=0.02$) 。

【結語】 初回治療後3年以内に半数以上の症例で再燃し、生物学的製剤使用が再燃率を下げる可能性が示唆された。

5-3 新型コロナワクチンによるアナフィラキシー、アナフィラキシー様反応の原因物質の検討

○清水 佳祐^{1,2,4}、葉山 惟大^{1,2,4}、丹羽 悠介^{1,2,4}、田杭 真帆^{1,2,4}、伊東 真奈^{1,2,4}、豊島 翔太^{2,3,4}、坂本 朋美^{2,3,4}、藤田 英樹^{1,2,4}、岡山 吉道^{2,3,4}

¹ 日本大学 医学部 皮膚科 ² 日本大学 医学部 免疫・アレルギー学プロジェクトチーム

³ 日本大学 医学部 医学教育センター ⁴ 日本大学 医学部附属板橋病院アレルギーセンター

- 【目的】** 新型コロナワクチン（コミナティ筋注®、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注®）の重篤な副作用としてアナフィラキシーが報告されている。アナフィラキシーの原因物質として、添加物であるポリエチレングリコール 2000（以下 PEG2000）、ペグ化リポソームが想定されている。これらが実際にアナフィラキシーを誘発する原因であるかを検討した。
- 【方法】** 新型コロナワクチン接種によるアナフィラキシーまたはアナフィラキシー様反応を発症した患者 9 名に、PEG2000、ペグ化リポソーム、ポリソルベート 80 を用いたプリックテストおよび好塩基球活性化試験（以下 BAT）、健常者 2 名に BAT のみを施行した。
- 【結果】** 9 名の患者全員が PEG2000、ペグ化リポソーム、ポリソルベート 80 のいずれに対しても、プリックテスト、BAT がともに陰性であった。
- 【結論】** PEG2000、ペグ化リポソームは新型コロナワクチンによるアナフィラキシーの原因物質ではない可能性が示唆された。

5-4 花粉・食物アレルギー症候群の合併は成人喘息のコントロール不良因子である

○富保 紗希¹、正木 克宜¹、田野崎 貴絵¹、西江 美幸¹、渡瀬 麻友子¹、松山 笑子¹、林 玲奈¹、栗原 桃子¹、笹原 広太郎¹、砂田 啓英也¹、浅岡 雅人¹、秋山 勇人¹、入江 美聡¹、加畑 宏樹¹、福永 興壱¹

¹ 慶應義塾大学 医学部 内科学 呼吸器内科

【背景・目的】 成人喘息患者には食物アレルギー（FA）がしばしば合併するが、その実態や病態との関連性は不明である。また喘息に合併頻度の高いアレルギー性鼻炎を原因病態とするFAとして花粉・食物アレルギー症候群（PFAS）が知られる。そこで我々は喘息患者のFA合併実態を抗原食材別に調査した。

【方法】 2020年8月から翌3月に（株）おいしい健康のウェブ上で成人喘息患者を対象に自己記入式で臨床情報を収集した。

【結果】 414人（平均年齢38歳、女性88%）から回答を得た。29%がコントロール不良（喘息コントロールテストスコア20未満）であった。FAは30%に合併し、うち40%がPFASと考えられた。GINA step 4（170人）、step 5（19人）ではPFAS合併率がそれぞれ15%、32%にのぼり、PFAS合併は喘息コントロール不良因子であった（OR 2.07, 95% CI 1.13-33.8, p=0.016）。

【結語】 FAは成人喘息患者の30%に合併し、その主要病態であるPFASは喘息コントロール不良に関連した。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6-1 未就学児喘息診断におけるEosinophil-derived neurotoxin (EDN)の臨床的有用性

○小堀 大河^{1,2,3}、長尾 みづほ²、藤澤 隆夫²、伊藤 秀一³

¹小田原市立病院 小児科 ²国立病院機構三重病院 アレルギーセンター ³横浜市立大学 医学部 小児科学教室

【目的】 未就学児期の喘息が成人期に与える影響も懸念され、早期診断治療の必要性が高まっている。EDN は好酸球性炎症のマーカーとして注目され、我々は学童期において血清 EDN が気管支喘息鑑別に高い診断性能を有することを示した (Pract Lab Med 2019; 17: e00138.)。同様に、EDN が未就学児喘息の診断に有用であるかを検証した。

【方法】 6歳未満を対象として、非アレルギー児を含めた無症状期のボランティアと急性喘鳴で受診した児に対して EDN 測定と国際的疫学調査に用いる喘息アンケートを行い、EDN の喘息診断と重症度判断への有用性について検討した。

【結果】 無症状ボランティアにおいては喘息診断児で有意に、急性喘鳴児においては吸入抗原への感作を有する児、重症度の高い児で有意に EDN 値が上昇し、また回復期で改善を認めた。

【結論】 EDN は未就学児における喘息評価マーカーとして有用である。

6-2 多層オミクス解析を用いたIFN-γ;誘導性好酸球の細胞性質の評価

○佐々木 寿¹、宮田 純^{1,2}、川島 祐介³、福永 興壱²、川名 明彦¹

¹ 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器） ² 慶応義塾大学医学部 呼吸器内科 ³ かずさ DNA 研究所

【目的】 喘息はウイルス感染で増悪するが、一方で好酸球は抗ウイルス活性を有する。IFN-γ; は抗ウイルス作用を持つサイトカインであり、好酸球の活性化能を有する。好酸球の IFN-γ; を介した抗ウイルス活性の機序を解明する。

【方法】 健常者の血中好酸球を IFN-γ; と IL-5 単独、もしくは両方で刺激した。RNA と蛋白を抽出し、トランスクリプトミクス解析、プロテオミクス解析、定量 PCR 法を行った。

【結果】 トランスクリプトミクス解析とプロテオミクス解析では IFN-γ; で刺激した好酸球は抗ウイルス蛋白質の GBP、TRIM 分子群を高発現していた。定量 PCR 法においても IFN-γ; 刺激による GBP、TRIM 分子群の発現上昇を認め、これらの発現は IL-5 の共刺激により低下した。

【結論】 好酸球は抗ウイルス蛋白質の産生により抗ウイルス活性を発揮し、この作用は喘息病態において減弱する可能性がある。

6-3 慢性特発性蕁麻疹患者のオマリズマブ治療前後における血清 free IgE 値の臨床的意義

○丹羽 悠介^{1,2,4}、豊島 翔太^{2,3,4}、清水 佳祐^{1,2,4}、田杭 真帆^{1,2,4}、伊東 真奈^{1,2,4}、葉山 惟大^{1,2,4}、
坂本 朋美^{2,3,4}、藤田 英樹^{1,3,4}、岡山 吉道^{2,3,4}

¹ 日本大学 医学部 皮膚科 ² 日本大学 医学部 免疫・アレルギー学プロジェクトチーム

³ 日本大学 医学部 医学教育センター ⁴ 日本大学 医学部附属板橋病院アレルギーセンター

【目的】 オマリズマブ投与前の慢性特発性蕁麻疹（CSU）患者の血清中 free IgE 濃度が、オマリズマブの治療効果を予測しえるかを検証することを目的とした。方法：オマリズマブ治療を行なった CSU 患者 30 例から治療前と治療後の血清を単離し、血清中 free IgE 濃度を測定した。CSU 重症度の評価には UAS7 を用いた。4～6 回目のオマリズマブ投与時の平均 UAS7 が 6 点以下の患者を responder 群、UAS7 が 7 点以上の患者を non-responder 群と定義した。結果：responder 群（14 人）の治療開始前の free IgE 濃度は、non-responder 群（16 人）よりも有意に高値であった（ $P=0.0344$ 、cut off 値 = 307.7 ng/ml）。結論：オマリズマブ治療前の血清中 free IgE 濃度が 307.7 ng/ml 以上の CSU 患者では有意な治療効果が認められることが分かった。血清中 free IgE 濃度は治療開始前にオマリズマブの有効性の有無を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

6-4 アレルゲン免疫療法は、直接ターゲットとしていないアレルゲンに対する免疫反応も抑制する

○中込 一之^{1,2}、内田 貴裕^{1,2}、関谷 龍^{1,2}、片山 和紀^{1,2}、家村 秀俊^{1,2}、内藤 恵里佳^{1,2}、宮内 幸子^{1,2}、
内田 義孝^{1,2}、柚 知行^{1,2}、永田 真^{1,2}

¹ 埼玉医科大学呼吸器内科 ² 埼玉医科大学アレルギーセンター

【背景】 アレルゲン免疫療法は新規アレルゲンの感作拡大を抑制するが、その機序はよくわかっていない。

【方法】 ダニ及びスギに感作されているが、臨床的には、ダニアレルギー性鼻炎またはスギ花粉症のいずれかのみ単独であり、それゆえに臨床症状を惹起するその標的アレルゲンに対する皮下注射免疫療法を行った患者を対象とした。免疫療法開始前及び1年後で、末梢血単核球（PBMC）からのダニ及びスギ刺激によるIL-5産生の変化を調べた。

【結果】 ダニ免疫療法は、ダニだけでなくスギ刺激によるPBMCからのIL-5産生も抑制した。またスギ免疫療法は、スギだけでなくダニ刺激によるPBMCからのIL-5産生も抑制した。

【結論】 アレルゲン免疫療法は、直接ターゲットとしているアレルゲンだけでなく、ターゲットとしていないアレルゲンに対する免疫反応も抑制した。非特異的な免疫応答の抑制が、新規のアレルギー病態発症の抑制効果に関与する可能性が考えられた。

6-5 スギ花粉症合併喘息患者におけるスギ花粉舌下免疫療法の効果

○上田 翔子¹、伊藤 潤¹、渡邊 敬康¹、佐藤 良彦¹、西牧 孝泰¹、加藤 由香里¹、安部 寿美子¹、
 三道 ユウキ¹、笹野 仁史¹、田辺 悠記¹、竹重 智仁¹、原田 園子²、熱田 了¹、原田 紀宏¹、
 高橋 和久¹

¹ 順天堂大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学 ² 順天堂大学 大学院医学研究科 アトピー疾患研究センター

【目的】 スギ花粉症合併喘息患者に対するスギ花粉舌下免疫療法（SLIT）において、上気道だけでなく下気道症状に対する治療効果を検討する。

【方法】 2016年から2019年にSLITを導入したスギ花粉症合併喘息患者24例のうち、解析可能であった20例において、治療前後の喘息コントロールテストや呼吸機能検査、血液検査データを比較検討した。

【結果】 治療開始1年後のスギ花粉症シーズン中における鼻炎症状のvisual analog scale及び喘息コントロールテストの平均値は、治療前のシーズン中に比べて、それぞれ-5.75（ $p<0.001$ ）及び+2.7点（ $p=0.046$ ）と有意に改善を認めた。また、治療開始後のシーズンオフでは、1年前のシーズンオフに比べて、モストグラフの所見は改善を認め、末梢血の制御性T細胞と血清IL-13は有意に低下し、末梢血の3型自然リンパ球は有意な上昇を認めた。

【結論】 SLITの効果は鼻炎症状だけでなく喘息症状も改善する可能性が示唆された。

7-1 ECRS・EOM合併重症好酸球性喘息に対してIL-5およびIL-4/13を標的とした Sequential Biotherapy が有効だった 1例

○大石 景士¹、筑本 愛祐美²、濱田 和希²、村田 順之¹、山路 義和²、浅見 麻紀²、枝國 信貴²、角川 智之³、平野 綱彦²、松永 和人²

¹ 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学講座 ² 山口大学大学院 医学系研究科 呼吸器・感染症内科学講座

³ 山口大学大学院 医学系研究科 呼吸器・健康長寿学講座

【症例】 46歳女性。5年前に経口ステロイド依存性重症喘息、好酸球性副鼻腔炎 (ECRS)・中耳炎 (EOM) の治療目的で紹介となった。B-Eos 2441/μL、FeNO 26ppb、アトピー陽性と Type2 炎症-high であり、%FEV1 38% と高度の気流制限も伴っていた。メポリズマブを導入も改善乏しくオマリズマブへ変更したところ、喘息コントロールは改善したが ECRS・EOM の改善は乏しかった。その後ベンラリズマブへ変更したが、ECRS・EOM は改善しなかった。そのため、喘息と ECRS・EOM の改善目的にベンラリズマブとデュピルマブを2ヶ月毎に交互投与する Sequential Biotherapy を導入した。その後、喘息コントロールは維持され、ECRS・EOM も改善が得られた。

【考察】 アレルギー性炎症性疾患のトータルコントロールの達成のために、複数の Type2 炎症経路の制御が必要であった症例を報告した。Sequential Biotherapy は単剤での分子標的治療に関する臨床的課題の解決につながる可能性がある。

7-2 慢性好酸球性副鼻腔炎に対するデュピクセント投与後に好酸球性肺炎を発症した2例

○栗原 桃子¹、正木 克宜¹、松山 笑子¹、藤岡 正人²、林 玲奈¹、富保 紗希¹、笹原 広太郎¹、砂田 啓英也¹、浅岡 雅人¹、秋山 勇人¹、西江 美幸¹、入江 美聡¹、田野崎 貴絵¹、加畑 宏樹¹、福永 興壱¹

¹ 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 ² 慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科

【症例 1】55 歳女性。慢性好酸球性副鼻腔炎 (ECRS)・好酸球性中耳炎・気管支喘息があり、ECRS に対してデュピルマブ投与を開始した。5 週後に発熱と呼吸困難が出現し、肺野に線状網状影と浸潤影を認めた。末梢血好酸球数が 3848/μL (26%) と高値であり、気管支肺胞洗浄液で好酸球浸潤を認め、好酸球性肺炎 (EP) と診断した。プレドニゾロン 1 mg/kg/day の投与が著効した。

【症例 2】59 歳男性。ECRS に対しデュピルマブ投与後、11 週後に倦怠感と呼吸困難が出現した。左全肺野の浸潤影を認め、末梢血好酸球数が 4850/μL (26.5%) と高値であり、EP を疑った。プレドニゾロンを 0.5 mg/kg/day で投与開始し、状態は改善した。

【考察】デュピルマブの副作用として EP を含む肺障害の報告は乏しいが、両症例ではデュピルマブ投与後の末梢血好酸球数上昇期に EP が発症し、同薬が EP の原因として疑われた。デュピルマブ投与後の発熱・呼吸困難出現時には、EP を鑑別に挙げた対応が望ましい。

7-3 デュピルマブにより消化管アレルギーの耐性獲得をえた症例；ケースレポート

○荒川 直哉¹、八木 久子¹、重田 大輔²、清水 真理子³、滝沢 琢己¹、山田 佳之^{3,4}

¹群馬大学大学院 医学系研究科 小児科学分野 ²佐久総合病院佐久医療センター

³群馬県立小児医療センター ⁴東海大学医学部附属病院 小児科

【背景】 好酸球性胃腸炎（EGE）は、腸管への好酸球浸潤を特徴とする稀な疾患である。デュピルマブ投与により EGE の原因食品への耐性獲得に至った症例を経験した。

【症例】 症例は、15 歳女児。7 歳時に頻回の下痢、嘔吐が出現し、消化管内視鏡検査にて EGE と診断された。食物経口負荷試験（OFC）を施行し、鶏卵と牛乳が除去となった。11 歳時に喘息に対しオマリズマブを開始したが効果不十分なため、12 歳時にメポリズマブに変更した。メポリズマブにより内視鏡所見は改善したが、原因食品の耐性獲得に至らなかった。14 歳時に喘息のコントロール状態が悪化しデュピルマブを開始した。喘息、EGE とともに症状が改善し、OFC により鶏卵と牛乳への耐性獲得が確認された。

【結論】 IL-5 シグナル抑制は EGE の内視鏡所見を改善したが臨床的には十分ではなく、IL-4/IL-13 シグナルの抑制により原因食品への耐性獲得に至ったと考えられた。

アレルギー・好酸球研究会 2021

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

教育セミナー 1

教育セミナー 1

タイトル

高齢者喘息における気道炎症の特徴

Characteristics of Airway Inflammation in Elderly Asthma

埼玉医科大学呼吸器内科、アレルギーセンター

柚 知行

加齢による生体における免疫機能への影響に対して、“Inflammaging” という概念が提唱されている。この概念では、外界からの刺激、細胞障害、細胞老化、microbiota などの刺激による低強度の炎症の持続が、疾患や予後に影響するとしている。一般に、生体の免疫能は加齢に伴って低下すると認識されてきた。加齢に伴う未分化リンパ球数の減少などは一つの事象と言える。一方で、細胞彼に伴う炎症進展に関する研究が報告されている。マウス循環血液中の老化好中球には、 α Mb2 インテグリンの発現増強、toll-like receptors や NF- κ B シグナル伝達系の亢進といった細胞活性亢進を認められる。ヒト高齢者においては、BAL 中の好中球増加や、好中球エラスターゼ、IL-6、IL-8 などが増加していることが観察されている。

この好中球を代表とする non-type 2 炎症に関して、高齢者喘息において知見が集積してきている。高齢者喘息では、喀痰中好中球比率や好中球エラスターゼ (NE) 活性、MMP、IL-6 や IL-8、IL-17F が若年者喘息と比較して増加している。喀痰中好中球比率や IL-6 の増加は入院リスクに関連し、高齢者喘息における好中球性気道炎症の増幅が、喘息増悪の要因となると推測される。

高齢者喘息では好酸球性気道炎症も増強することが報告されている。HDM 感作マウスモデルでは HDM 気道暴露によって肺中好酸球増加が加齢に伴い増強する。同様にヒト高齢者では血中好酸球の増加や、喀痰中 IL-4 と IL-5、IL-13 の平均発現が加齢で増加していることが観察されている。

当施設での検討では、40 歳未満の喘息患者に比較し 60 歳以上で、喀痰中好中球数と NE 濃度が増加していた。また 60 歳以上の喘息では、喀痰中好中球数と喀痰中 EDN 濃度の相関、喀痰中 EDN 濃度と NE 濃度の相関が認められた。更に 60 歳以上喘息では喀痰中 EDN が呼吸機能低下と相関しており、気道中の活性化好中球と好酸球が連関して、高齢者喘息の気流閉塞に寄与することが推測される。

高齢者では type 2、non-type 2 炎症が混在して気道炎症を形成していることへ着目することで、より病態解析の進展が期待される。

【氏 名】 柚 知行 (そま ともゆき)

【所 属】 埼玉医科大学呼吸器内科、アレルギーセンター

【略 歴】

1993 年 日本医科大学第四内科 (現呼吸器内科) 入局

1995 年 独立行政法人 国際医療センター シニアレジデント

1998 年 日本医科大学付属千葉北総病院 呼吸器センター 助教

2003 年 埼玉医科大学 総合医療センター 第 3 内科 (呼吸器部門) 助教

2008 年 埼玉医科大学 呼吸器内科, アレルギーセンター 助教

2009 年 埼玉医科大学 呼吸器内科, アレルギーセンター 講師

2010 年 - 11 年 メイヨークリニック Allergy Disease Research Laboratory 留学

2015 年 埼玉医科大学 呼吸器内科, アレルギーセンター 准教授

現在に到る

【所属学会】

日本呼吸器学会 専門医、指導医、代議員

日本アレルギー学会 専門医、指導医、代議員

日本内科学会 認定医

日本肺癌学会

日本呼吸器内視鏡学会

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

MEMO

Lined area for notes, consisting of multiple horizontal dashed lines.

教育セミナー 1

タイトル

好酸球性肺疾患と重症喘息 一層別化と普遍性を視野に入れた管理

帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

長瀬 洋之

最初に好酸球性肺疾患の概念が記述されたのは約 90 年前である。1932 年にスイスの医師 Wilhelm Löffler が末梢血好酸球増多と一過性の肺浸潤影を認め、後に Löffler 症候群と呼ばれる疾患群を提唱したことにはじまる。その後、多彩な臨床経過を呈する症例の存在が明らかとなり、1950 年代から 70 年代にかけて、アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (EGPA)、慢性好酸球性肺炎 (CEP) などの概念が確立していった。

好酸球は、細胞傷害作用をもつ顆粒蛋白を内包し、脱顆粒すると組織障害を生じる。喘息では気道上皮が剥離し、気道過敏性が生ずる。好酸球活性化因子はサイトカイン、ケモカイン、脂質メディエーターなど多岐にわたるが、サイトカインの中では、IL-5 は最強の活性化因子であり、好酸球の骨髄での分化や組織での生存延長など、多くの好酸球機能を活性化する。抗 IL-5 標的治療が好酸球性重症喘息に奏功することは周知の通りである。

重症喘息診療においては、表現型分類が生物学的製剤の適切な選択には必須であり、層別化医療が必要である。一方で、吸入ステロイド薬と気管支拡張薬は大多数の喘息患者にとって、普遍的な治療薬として中心的な位置づけを占めている。喘息に共通する生理学的特徴は末梢気道閉塞であり、症状、増悪、長期予後、QOL と深い関連がある。最近では末梢気道障害と臨床経過との関連を検証する大規模な前向き研究が進行中であり、新たなテクノロジーも導入されて、末梢気道障害の重要性が引き続き検証されている。末梢気道への薬剤分布において、pMDI 製剤の優位性が報告されてきており、末梢気道を標的とした治療戦略における位置付けについて再確認したい。喘息治療においては、表現型を念頭に置いた層別化治療と、普遍的な生理学的異常を視野に入れた治療、双方の視点が必要である。

本セミナーでは、好酸球性肺疾患の沿革を振り返る中で、若き Churg 医師と日本人病理医大谷貞雄との接点について触れてみたい。さらに後半では喘息における末梢気道障害をめぐる最近の話題と治療戦略について述べる。

【氏 名】 長瀬 洋之
1968 年 6 月 9 日生 (52 才) 北海道出身

【所 属】 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

【略 歴】
平成 6 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業、東大病院内科

【職 歴】
平成 7 年 6 月 国立国際医療センター内科、呼吸器科 (平成 10 年 5 月)
平成 8 年 4 月 東京大学物療内科入局
平成 13 年 4 月 日本学術振興会特別研究員
平成 14 年 3 月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程卒業
平成 15 年 4 月 帝京大学医学部内科学講座 助手、講師、准教授を経て

平成 28 年 6 月 同 教 授
平成 30 年 7 月 McGill 大学 Meakins-Christie 研究所 Visiting Professor

【賞 罰】

平成 12 年 3 月 International Travel Grant, 57th American Academy of Allergy
Asthma & Immunology Annual Meeting
平成 15 年 2 月 日本アレルギー学会・日本アレルギー協会
アストラゼネカ喘息研究奨励助成
平成 15 年 4 月 真鍋奨学財団研究助成
平成 15 年 11 月 第 7 回呼吸病態研究会優秀賞
平成 17 年 10 月 日本アレルギー協会 アボットジャパン・アレルギー学術奨励賞
平成 28 年 10 月 帝京大学医学部 Best Teacher Award

【そ の 他】

専門分野：呼吸器内科学（気管支喘息、COPD、間質性肺炎）

作成委員：気管支喘息ガイドライン、難治性喘息診療の手引き、喘息・COPD オーバーラップ（ACO）診療の手引き

主要図書：今日の治療薬 気管支喘息・COPD 治療薬、抗アレルギー薬、呼吸障害治療薬、鎮咳薬・去痰薬

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

アレルギー・好酸球研究会 2021

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

教育セミナー 2

教育セミナー 2

タイトル

喘息と好酸球性炎症疾患

秋田大学大学院総合診療・検査診断学講座

植木 重治

喘息における好酸球の役割は紆余曲折があったが、抗 IL-5/IL5 受容体抗体の治療応用がなされたことで、少なくとも一部の喘息フェノタイプにおいて、「悪玉」として一定の位置づけがなされたように思われる。好酸球の主な機能は、多岐にわたる生理活性物質の産生であり、それがどのようなメカニズムで産生され、周囲の組織へどのように影響を与えるか、という視点は、好酸球性炎症疾患の病態を考える上で重要である。

in vitro の好酸球実験を行っている、「とても死にやすくやっかいな細胞」だが、逆にこれが重要な特性であると考えている。寿命の短さ（の少なくとも一部）は ETosis で説明できる。ETosis は能動的な細胞死で、細胞外環境に大きく影響される。本来、生存を延長させるはずの IL-5 は、細胞外の血清濃度が低いと生存延長効果がなくなり、PAF を加えるとむしろ細胞死が促進される。ETosis をきたした好酸球の形態は明確に他の細胞死と異なっており、①細胞膜と核膜の破綻、②形態を保った顆粒の放出、③網状になったクロマチン線維の放出、が主な特徴である。好酸球の ETosis は、活性酸素、カルシウム、PAD4 といった細胞内経路に依存している。生体内で ETosis を引き起こす明確なトリガーは不明だが、喘息をはじめ、EGPA、ABPM、好酸球性副鼻腔炎など、さまざまな好酸球性炎症疾患で ETosis が認められることから、疾患特異性はないと考えている。ETosis によって放出される細胞内蛋白は、生体内で周囲の細胞・組織との相互作用によって、多彩な好酸球性炎症疾患の臨床像の形成に寄与するのではないかと。発見から 140 年以上経っても、私たちに謎を提供し続ける細胞であり、アレルギー・好酸球研究会の存在意義は大きい。

【氏 名】 植木 重治

【所 属】 秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座 准教授

【略 歴】

1999 年 秋田大学医学部 医学科卒業

2003 年 同 医学研究科卒業（医学博士）

秋田大学医学部附属病院 中央検査部 助手

2005 年 帝京大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学 助手

2007 年 秋田大学医学部 統合医学講座臨床検査医学分野 医学部講師

2010 年 ハーバードメディカルスクール / BIDMC (米国) 内科学 客員助教

2012 年 秋田大学大学院 感染・免疫アレルギー・病態検査学講座 医学部講師

2013 年 秋田大学大学院 総合診療・検査学診断学講座（名称変更） 医学部講師

2014 年～ 秋田大学大学院 総合診療・検査学診断学講座 准教授

2017-18 年 ハーバードメディカルスクール / BIDMC (米国) 内科学 客員講師（併任）

2020 年～ 秋田大学附属病院中央検査部 部長・総合診療医センター 副センター長（併任）

【主な研究分野】

アレルギー・好酸球性炎症疾患と病態、感染制御ネットワーク、臨床検査医学

【所属学会など】

日本アレルギー学会（専門医・指導医・代議員・広報委員）、日本臨床検査医学会（専門医・管理医・評議員・教育委員）、日本呼吸器学会（専門医・指導医）、日本プライマリケア連合学会（指導医）、日本内科学会（認定医）、日本臨床検査専門医会（全国幹事）、日本臨床化学会（東北支部幹事）、日本感染症学会（ICD）、日本アレルギー協会（東北支部世話人・研究助成委員）、アレルギー・好酸球研究会（幹事）、秋田県感染対策協議会（庶務幹事）、環境感染学会 DICT、International eosinophil society（At-large director）、The Royal Society of Medicine（Overseas Fellow）、Allergology International（Associate editor）、Frontiers in Immunology（Guest topic editor）、Frontiers in Allergy（Review editor）

【受賞など】

東京呼吸病態研究会研究奨励賞（2005）、秋田大学医学部医学科優秀教育賞（2008）、秋田医学会学術奨励賞（2009）、上原記念生命科学財団海外留学助成ポストドクトラルフェローシップ（2009）、インテリジェント・コスモス奨励賞（2010）、山下太郎学術奨励賞（2013）、秋田大学先進医療プロジェクトコンペ優秀賞（2015）、臨床検査医医学研究振興基金研究奨励金授与（2016）、日本アレルギー協会真鍋奨学助成金授与（2016）、秋田医学会学術賞（2017）、日本臨床検査医学会学術推進プロジェクト採択（2018）、日本医師会医学研究奨励賞（2018）、持田記念研究助成金授与（2019）、秋田大学優秀教員賞（2020）

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

アレルギー・好酸球研究会 2021

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

特別講演

特別講演

タイトル

Nuclear receptor ROR α controls FOXP3+ regulatory T cell identity and function in protective and pathogenic type 2 immunity.

Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, 59000, Lille, France.

David DOMBROWICZ

Regulatory T lymphocytes (Treg) represent a distinct subset of CD4+ T cells that control immune and metabolic homeostasis. Multiple transcription factors orchestrate the development and immunoregulatory functions of Treg. However, the role of transcription factors that fine-tune Treg cell activity and regulate their adaptation to a tissue environment remains poorly understood. The nuclear receptor ROR α regulates Treg cell function in the skin. Here, we report that Treg-specific inactivation of ROR α in mice did neither alter Treg development nor their suppressive function but results in exacerbated type 2 immune responses in the intestine, lungs and adipose tissue. Genome wide analyses further showed that ROR α regulates epigenetic chromatin modification in Treg. In a model of allergic airway inflammation (AAI), transcriptomic profiling of ROR α -deficient lung Treg revealed an increased expression of type 2 cytokines, dysregulated cell cycle progression and defective expansion leading to an aggravated lung pathology characterized by higher eosinophilia, IgE and airway hyperresponsiveness. In a model of diet-induced obesity, ROR α deficiency in Treg also caused increased adipose tissue eosinophilia. However, in contrast to AAI, this led to improved pathology including decreased body weight gain and adipose tissue inflammation, increased insulin sensitivity and improved glucose and cholesterol metabolism. We found that ROR α acts through BACH2 to stabilize Treg phenotype in an inflammatory environments. These results indicate that Treg cell-intrinsic expression of ROR α controls type 2 immune response in non-lymphoid tissues with a positive or a negative impact on disease development based on the pathological context.

Curriculum vitae

Name: David DOMBROWICZ

born: Ougrée (Belgium), December 10th, 1964. Belgian Citizen.

Education:

- PhD, University of Liège (Belgium) 1991. Summa cum laude with congratulations
- Habilitation to Conduct Research, University Lille 2 (France) 2002

Research and/or professional experience:

- Leader Team 3. Inserm U1011. Institut Pasteur de Lille, France (2010-present)
- Co- team leader Team. Inserm U547. Institut Pasteur de Lille, France (2005-2009)

- Research Director (DR2). Inserm U547. Institut Pasteur de Lille, France (2005-present).
- Senior Scientist (CR1). Inserm U167/547. Institut Pasteur de Lille, France (1999-2005).
- Post-doctoral fellow. Inserm U167/547. Institut Pasteur de Lille, France (Prof. A. & M. Capron) (1996-1999).
- Post-doctoral Fellow from National Fund for Scientific Research, Belgium (1994-1996)
- Post-doctoral fellow. NIH, NIAID. Bethesda, MD, USA. (Dr J.-P. Kinet) (1991-1996).
- Doctoral Fellow from National Fund for Scientific Research, Belgium (1988-1991)
- Research Fellow, Department of Endocrinology, University Hospital, Liege, Belgium. Prof. Hennen (1987-1991)

Awards and Honours:

- PEDR (Bonus for outstanding teaching and research) Inserm. (2019-2023)
- Bonus for excellence in publication. Université de Lille (2019)
- Top 1% reviewer for Immunology (Publons) <https://publons.com/author/1362188/david-dombrowicz#profile> (2018 & 2019). 280 certified reviews as of 03/03/21
- Top 3 reviewers for the Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017)
- Certificate of Outstanding contribution in reviewing. Atherosclerosis, European Atherosclerosis Society (2015).
- Ming K. Jeang award for Excellence in Cell & Bioscience (Kostadinova et al. Cell & Bioscience 2012, 2:34. (2013)
- Fellowship and Award from the Pharmacia Allergy Research Foundation (1998 & 1999)
- Léon Frédéricq foundation laureate, Liège, Belgium (1991 & 1992)
- Travel award laureate, Belgium (1988)
- Prize from the Belgian government (1982)

Scientific duties:

- Editor Journal of Immunometabolism and Journal of Respiratory Medicine (2012-present).
- Associate Editor, International Archive of Allergy and Immunology (2011-2017).
- Associate Editor of The Journal of Immunology (2005-2011)
- Member of the Board of Reviewers from The Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017-2018)
- Member of l'EAACI Allergo-Oncology Taskforce (2015-present)
- Scientific Delegate French Agency for Evaluation of Research and Higher Education (AERES). Research Unit section (Immunology) (2010- 2014).
- Scientific manager of the "Metabolic Immunophenotyping Platform" Labex EGID (European Genomic Institut of Diabetes), Lille France. (2010- present).
- Workpackage Leader (Immunology) EU COST Skinbad BM0903 Action. (2011-2013)
- Chair of the Ethics Committee for Animal Experimentation Nord - Pas de Calais (CEEA75), France. (2010-present).
- Member Expert panel EU FP7. Health. Chronic Diseases (2010) and H2020 (2014 & 2015), IMI (208 & 2019)
- Expert for National Research Agency (ANR), France and AERES, France (2007-2009)
- Member of "Reviewing Panel" from National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH) (Bethesda, USA) pour les projets multicentriques "Asthma and Allergic Disease Cooperative Research Centers" (2006 & 2011)
- Member of Evaluation Committee for the Department of Biology, Salzburg University, Austria (2015)

- Expert for European Research Council, European Medical Agency. Orphan Medicine, Medical Research Council(UK), Wellcome Trust (UK), Austrian Science Foundation (SWF), National Fund for Scientific Research (FNRS, Belgium), Federal Office for Scientific Policy (Belgium), Walloon Region (Belgium) (2006-present).

Funding. (last 5 years). Since 2000, 30 grants for a total amount of more than 4 millions euros

European and international grants

2014-2016 European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD/MSD). Macrophage and Treg-specific regulation of diabetes and atherosclerosis by the nuclear receptor ROR α (coordinator) (100 000€).

2016-& 2021 National Psoriasis Foundation (USA). Mechanism of psoriasis exacerbation by fatty acids. (50 000\$). Role of Pentose Phosphate Pathway in Dendritic cell migration in Psoriasis (75000\$) (coordinator)

2016-2020 European Research Council. Advanced Grant to B. Staels. Bile acid, immune-metabolism, lipid and glucose homeostasis (2 500 000 €). Grant to B. Staels (Partner, Head immunology)

2017-2020 Francophone Fondation for Research on Diabetes (FFRD). Role of Treg-expressed ROR α in type2 diabetes (coordinator) (300 000 €).

2017-2022 Leducq Foundation. LEAN (Leducq Epigenetics of Atherosclerosis Network) Defining and targeting epigenetic pathways in monocytes and macrophages that contribute to cardiovascular disease. Grant to B. Staels (Partner, immunology)

National public grants

2014-2019 National Research Agency. Generic Program. Role of fractalkine and its receptor in atopic dermatitis (coordinator) (500 000 €).

2021-2025 National Research Agency. Generic Program. Role of humanized IgE and FcRI in asthma and its potentiation by obesity (partnerr) (700 000 €).

PIA (National excellence program) grants

2010-2020 National Research Agency. Labex EGID. (European Genomic Institute of Dieabetes). (Partner, Head of Axis 5. adipose tissue immune cells)

2016-2021 National Research Agency. RHU PreCINASH. (Partner, Immunology)

Local grants

2013-2015 Region Nord- Pas-de-Calais. Health Environment Research Program. Exacerbation of asthma by obesity: role of innate lymphoid cells. (coordinator) (100 000 €).

2018-2020 Institut Pasteur de Lille. Translational Research Center on Longevity and Healthy Aging (CTRL). Role of PPAR α and fatty acid oxidation in immune response to BCG. (Partner). (200 000 €).

Grants from foundations and charities

2014-2016 Fondation de France (FDF). Cardiovascular diseases. Regulation of diabetes and atherosclerosis by lymphocytic expression of the bile acid receptor FXR (coordinator) (100 000 €).

2018-2021 Foundation for Medical Research (FRM). Cardiovascular diseases. Role of myeloid-expressed ROR α in atherosclerosis (coordinator) (300 000 €).

Industrial and R&D contracts

2015 Pfizer. Psoriasis and metabolism. A physiopathological link? (100 000 €).

2018 Contract. Galderma. Test of compounds of mouse models of atopic dermatitis and psoriasis. (100 000 €)

Tutoring. Since 1997, 14 DEA/Master 2, 8 PhD Thesis, 21 post-doctoral researchers.

Patent.

- Julia, V.; Dombrowicz, D., Glaichenhaus, N. (2015) Inhibition of the fractalkine-receptor interactions for the treatment of atopic dermatitis. Patent N° 14052595.9-1456

5 Key recent publications. - ORCID ID. 0000-0002-0485-8923 - Researcher ID F-7044-2013 - H factor: 40

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dombrowicz+D>
- Haas, J. T., Vonghia, L., Mogilenko, D. A., Verrijken, A., Molendi-Coste, O., Fleury, S., Deprince, A., Nikitin, A., Woitrain, E., Ducrocq-Geoffroy, L., Pic, S., Derudas, B., Dehondt, H., Gheeraert, C., Van Gaal, L., Driessen, A., Lefebvre, P., Staels, B*, Francque, S* and **Dombrowicz, D***. 2019. Transcriptional network analysis implicates altered hepatic immune function in NASH development and resolution. *Nat Met.* 1:610-614
- Mogilenko, D.A, Haas, J.T., L'homme, L., Fleury, S., Quemener, S., Levavasseur, M., Becquart, C., Wartelle, J., Bogomolova, A., Pineau P., Molendi-Coste, O., Lancel, S., Dehondt, H., Gheeraert, C. Melchior, A., Dewas, C., Nikitin, A., Pic, S., Rabhi, N., Annicotte, J-S, Oyadomari, S., Velasco-Hernandez, T., Cammenga, J., Foretz, M., Viollet, B., Vukovic, M., Villacreces, A., Kranc, K., Carmeliet, P., Marot, G., Boulter, A., Tavernier, S., Berod, L., Longhi, M. P., Paget, C., Janssens, S., Staumont-Sallé, D., Aksoy, A., Staels, B., **Dombrowicz, D.** 2019. Metabolic and innate immune cues merge into a specific inflammatory response via UPR. *Cell.* 177:1201-12016 (with editorial material). (IF36.2)
- Paumelle R, Haas J, Hennuyer N, Bauge E, Deleze Y, Mesotten D, Langouche L, Vanhoutte J, Cudejko C, Wouters K, Hannou SA, Legry V, Lancel S, Lalloyer F, Polizzi A, Smati S, Gourdy P, Vallez E, Bouchaert E, Derudas B, Dehondt H, Gheeraert C, Fleury S, Tailleux A, Montagner A, Wahli W, Van Den Berghe G, Guillou H, **Dombrowicz D***, Staels B*. 2019. Hepatic PPAR is critical in the metabolic adaptation to sepsis. *J. Hepatol.* 70:963-973 (* co-senior author). (IF18.2)
- Everaere, L., S. Ait-Yahia, O. Molendi-Coste, H. Vorng, S. Quemener, P. LeVu, S. Fleury, E. Bouchaert, Y. Fan, C. Duez, P. de Nadai, B. Staels, **D. Dombrowicz***, and A. Tsiopoulos*. 2016. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol.* 138:1309-1318 e1311 (* co-corresponding authors). With editorial material. (IF14.1)
- Wawrzyniak, M., C. Pich, B. Gross, F. Schütz, S. Fleury, S. Quemener, M. Sgandurra, E. Bouchaert, L. Moret, L. Mury, C. Rommens, H. Mottaz, **D. Dombrowicz***, and L. Michalik*. (2015). Endothelial but not smooth muscle PPAR β / δ regulates vascular permeability and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 135,1625-1635 (* co-senior authors). (IF14.1).

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing a memo.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing a memo.

アレルギー・好酸球研究会 顧問

伊藤 幸治

高津 聖志

福田 健

アレルギー・好酸球研究会 幹事

○永田 真

浅野浩一郎

岩本 逸夫

植木 重治

海老澤元宏

大田 健

大野 勲

岡山 吉道

加藤 茂樹

加藤 政彦

神沼 修

神田 晃

黒川 真嗣

神前 英明

権 寧博

斎藤 博久

茆原 順一

東田 有智

土肥 眞

中島 裕史

長瀬 洋之

中村 豊

福永 興壱

藤澤 隆夫

松本 健治

松脇 由典

森 晶夫

山口 正雄

山田 佳之

長尾みづほ

代表幹事 ○ 敬省略 (50音順)

事務局：埼玉医科大学呼吸器内科

埼玉医科大学アレルギーセンター



3成分配合喘息治療剤

エナジア[®] 吸入用カプセル
中用量・高用量

ENERZAIR[®] インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル
inhalation capsules

処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

喘息治療配合剤

アテキュラ[®] 吸入用カプセル
低用量・中用量・高用量

ATECTURA[®] インダカテロール酢酸塩／
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル
inhalation capsules

処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

ENZ00003IH0003
2021年6月作成

Kyorin 



喘息治療配合剤

処方箋医薬品[※]

フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

フルティフォーム[®]

50エアゾール56吸入用・120吸入用 125エアゾール56吸入用・120吸入用

Flutiform[®] Aerosol

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



Kyorin Medical Bri

フルティフォーム[®]の情報は、医療従事者向けWebサイト、キョーリンメディカルブリッジよりご覧いただけます。

<https://www.kyorin-medicalbridge.jp>

杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(文献請求先及び問い合わせ先: 杏林製薬株式会社 情報センター)

作成年月: 2021.4

協賛会社一覧

杏林製薬株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

サノフィ株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

50 音順

