

アレルギー・好酸球研究会 2022



The Workshop on
Eosinophils
in Allergy
and Related Diseases

2022 年度研究会 会長 山田 佳之

東海大学医学部 総合診療学系 小児科学

プログラム／抄録

2022年11月3日(木) 9時35分～16時55分

(幹事会は9時00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)

最適使用推進ガイドライン対象品目

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

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-2206392-1.0-09/2022

sanofi

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
 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

Session 1 疾患モデルの解析

- 座長：岡山 吉道 日本大学 医学部 免疫・アレルギー学グループ
 9:43-9:50 1-1 喘息マウスモデルにおける CGRP 受容体拮抗薬リメゲバントの好酸球浸潤抑制効果
 河野 資 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室
 9:50-9:57 1-2 アレルギー性炎症の制御におけるスフィンゴミエリンの役割
 豊島 かおる 東北医科薬科大学 医学部 医学教育推進センター
 9:57-10:04 1-3 マウスアレルギー性鼻炎モデルに対する $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの効果
 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 2 活性化 (好酸球)

- 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/耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
 10:07-10:14 2-1 アスペルギルス抽出物によるヒト好酸球の活性化機序に関する検討
 佐々木 寿 防衛医科大学校 内科学講座 (感染症・呼吸器)
 10:14-10:21 2-2 慢性肉芽腫症由来の好中球・好酸球の ETosis の差異
 伊東 慶介 秋田大学大学院 総合診療・検査診断学講座
 10:21-10:28 2-3 水疱性類天疱瘡における好酸球由来ガレクチン-10 の MMP 産生への関与
 佐藤 貴彦 秋田大学医学部附属病院 皮膚科・形成外科学講座

Session 3 好酸球以外の細胞の役割

- 座長：神前 英明 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科学
 10:31-10:38 3-1 ペリオスチンは好中球のエフェクター機能を誘導する
 野口 哲 埼玉医科大学アレルギーセンター
 10:38-10:45 3-2 プロエンケファリン代謝産物によるヒト2型自然リンパ球 (ILC2) の活性化機能
 黒澤 雄介 日本大学医学部附属板橋病院 内科学系 呼吸器内科学分野
 10:45-10:52 3-3 結膜杯細胞におけるシアル化ムチンが示す保護作用
 安藤 智暁 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

Session 4 診断・治療

- 座長：中村 豊 東北医科薬科大学病院 呼吸器内科
 10:55-11:02 4-1 Comparison of Asthma Biomarkers in School Children
 Kwon EunMi Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital
 11:02-11:09 4-2 Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease
 Kim Chang-Keun Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital
 11:09-11:16 4-3 重症喘息に対するメポリズマブの臨床効果と薬物血中濃度の推移の検討
 西牧 孝泰 順天堂大学 医学部 呼吸器内科学講座
 11:16-11:23 4-4 舌下免疫療法における濾胞性制御性 (follicular regulatory) T 細胞の変化と臨床症状スコアについて
 村尾 拓哉 滋賀医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

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

自然免疫から紐解く IL-4/IL-13 を中心としたアレルギー病態形成メカニズム

本村 泰隆 大阪大学 医学系研究科 感染症・免疫学講座 生体防御学教室

2型炎症における好酸球の役割と IL-4/IL-13 制御の意義

中込 一之 埼玉医科大学 呼吸器内科・アレルギーセンター

(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：植木 重治 秋田大学大学院 総合診療・検査診断学講座

- 13:15-13:22 5-1 小児気管支喘息急性増悪時における肺炎球菌の抑制性作用にはアレルギー感作が重要である
鎌 裕一 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学
- 13:22-13:29 5-2 喘息増悪予測因子としての血清 Galectin-10 値の有用性の検討
小林 このみ 環境再生保全機構 喘息の動向等に関する調査研究班
- 13:29-13:36 5-3 末梢血好酸球数および FeNO に基づいた、重症喘息サブタイプの後方視的観察研究
星野 佑貴 埼玉医科大学呼吸器内科

13:40-14:40 教育セミナー 2

座長：藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院

**重症喘息における好酸球標的治療のいま
- 好酸球の多面性から寛解に関する議論まで -**
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

(14:40-14:50 休憩)

Session 6 疾患における役割

座長：加藤 政彦 東海大学医学部 総合診療学系小児科学 / 東海大学医学部附属八王子病院小児科

- 14:50-14:57 6-1 経口免疫寛容における好酸球の役割の解明
栗原 俊二郎 千葉大学大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学
- 14:57-15:04 6-2 血便があり消化管好酸球増多を認めた症例の検討
清水 真理子 群馬県立小児医療センター アレルギー・リウマチ科
- 15:04-15:11 6-3 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の臨床像を規定する因子の検討
岡田 直樹 東海大学 医学部 内科学系 呼吸器内科学

Session 7 症例報告

座長：宮田 純 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科

- 15:14-15:21 7-1 アナフィラキシーショックの原因精査に苦慮した金アレルギー症例
渡邊 直人 聖隷横浜病院 アレルギー内科
- 15:21-15:28 7-2 yellow urticaria を生じた血小板濃厚液によるアナフィラキシーショックの1例
清水 佳祐 日本大学 医学部 皮膚科
- 15:28-15:35 7-3 壊死性腸炎後の切除組織で eosinophil extracellular trap cell death を認めた重症新生児乳児食物蛋白誘発胃腸症の一例
今出 礼 愛仁会高槻病院 小児科
- 15:35-15:42 7-4 家族経営味噌醸造従事者に発症した麹菌への即時型アレルギーの1例
秋山 勇人 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科

15:45-16:45 特別講演

座長：山田 佳之 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学

好酸球性消化管疾患の病態、診断、治療
木下 芳一 兵庫県立はりま姫路総合医療センター

16:50-16:55 Closing Remarks

神前 英明 2023 年度会長 / 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科学

MEMO

A series of horizontal dashed lines for taking notes.

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases 2022

2022 Chairperson **Yoshiyuki Yamada** Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

Preliminary program

November 3, 2022 (Thursday) 9:35-16:55

(Board meeting starts at 9:00)

office Department of Respiratory medicine,
Saitama Medical University
<http://ns1.sec-information.net/eosinophils>

Preliminary program

Each subject: Presentation 6 min, Discussion 1 min

- 9:00-9:30 Board of Members meeting
 9:35-9:40 Opening Remarks
 Yoshiyuki Yamada 2022 Chairperson / Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

Session 1 Analyses of Disease Models

Chairperson : Yoshimichi Okayama Allergy and Immunology Research Project Team, Research Institute of Medical Science, Nihon University School of Medicine

- 9:43-9:50 1-1 Rimegepant, CGRP receptor antagonist, suppresses eosinophil infiltration in a murine asthma model
 Tasuku Kawano Div. Pathophysiology, Fac. Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University
- 9:50-9:57 1-2 The biological important role of increased sphingomyelin expression in control of allergic inflammation
 Kaoru Toshima Center for Medical Education, Faculty of Medicine, Tohoku medical and pharmaceutical university
- 9:57-10:04 1-3 Effect of an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist on murine models of allergic rhinitis
 Kento Miura Department of Disease Model, Research Institute of Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

Session 2 Activation of Eosinophils

Chairperson : Akira Kanda Department of Pathology and Laboratory Medicine, Allergy Center, and Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University,

- 10:07-10:14 2-1 Study on the mechanism of activation of human eosinophils by aspergillus extract
 Hisashi Sasaki Division of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, National
- 10:14-10:21 2-2 Differences between Neutrophil and eosinophil ETosis in a patient with chronic granulomatous disease
 Keisuke Ito Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine
- 10:21-10:28 2-3 Eosinophils Derived-galectin-10 is Involved in the Blister Formation in Bullous Pemphigoid
 Takahiko Sato Department of Dermatology and Plastic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine

Session 3 Role of Cells other than Eosinophils

Chairperson : Hideaki Kouzaki Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Shiga University of Medical Science

- 10:31-10:38 3-1 Periostin up-regulates the effector functions of neutrophils
 Toru Noguchi Department of Allergy Center, Saitama Medical University
- 10:38-10:45 3-2 Activating function of human type 2 innate lymphoid cells (ILC2) by proenkephalin metabolites
 Yusuke Kurosawa Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University of Medicine
- 10:45-10:52 3-3 Sialylation confers protective properties to the conjunctival goblet cell mucins
 Tomoaki Ando Atopy (Allergy) Research Center, Juntendo University Graduate School of Medicine

Session 4 Diagnosis and Treatments

Chairperson : Yutaka Nakamura Tohoku Medical and Pharmaceutical University

- 10:55-11:02 4-1 Comparison of Asthma Biomarkers in School Children
 EunMi Kwon Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital
- 11:02-11:09 4-2 Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease
 Chang-Keun Kim Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital
- 11:09-11:16 4-3 Association with clinical response and serum concentration of mepolizumab in severe asthma
 Takayasu Nishimaki Department of Respiratory Medicine Juntendo University Graduate School of Medicine
- 11:16-11:23 4-4 Correlation between the change of follicular regulatory T cell and clinical score improvement in sublingual immunotherapy
 Takuya Murao Department of otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shiga University of Medical Science

11:30-12:30 Educational Seminar 1

Chairperson : Makoto Nagata Department of Respiratory Medicine, Allergy Center, Saitama Medical University

The role of innate immunity in IL-4/IL-13-mediated allergic diseases.

Yasutaka Motomura Laboratory for Innate Immune Systems, Department of Microbiology and Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University

The role of eosinophils in type2 Inflammation and the significance of controlling IL-4/IL-13 in eosinophil-predominant severe asthma

Kazuyuki Nakagome Department of Respiratory medicine, Allergy Center, Saitama Medical University

(12:30-12:35 Clerical contact)

(12:35-13:15 Lunch break)

Session 5 Onset and Exacerbation Factor

Chairperson : Shigeharu Ueki Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

13:15-13:22 5-1 Allergic sensitization is critical factor for the suppressive role of pharyngeal Streptococcus pneumoniae

Yuichi Kama Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

13:22-13:29 5-2 Galectin-10 may be a possible biomarker of asthma exacerbation

Konomi Kobayashi Environmental Restoration and Conservation Agency

13:29-13:36 5-3 Retrospective Study of Severe Asthma Subtypes Based on Blood Eosinophil Counts and FeNO

Yuki Hoshino Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

13:40-14:40 Educational Seminar 2

Chairperson : Takao Fujisawa National Hospital Organization Mie National Hospital

**Updating eosinophil targeted therapy in asthma
-from multifacet eosinophil biology to clinical remission-**

Hiroyuki Nagase Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

(14:40-14:50 Break)

Session 6 Roles in Diseases

Chairperson : Masahiko Kato Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine/Tokai University Hachioji Hospital

14:50-14:57 6-1 A role of eosinophils in oral tolerance for food allergy

Shunjirou Kurihara Department of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine Chiba University

14:57-15:04 6-2 A retrospective study of pediatric patients presenting bloody stool with gastrointestinal eosinophilia

Mariko Shimizu Division of Allergy and Rheumatology, Gunma Children's Medical Center

15:04-15:11 6-3 Factors that define the clinical picture of allergic bronchopulmonary aspergillosis(ABPA)

Naoki Okada Department of Pulmonary Medicine, Tokai University School of Medicine

Session 7 Case Reports

Chairperson : Jun Miyata Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

- 15:14-15:21 7-1 A case of gold allergy that was difficult to investigate the cause of anaphylactic shock
Naoto Watanabe Department of Allergy internal medicine, Seirei Yokohama Hospital
- 15:21-15:28 7-2 A case of anaphylactic shock due to platelet concentrate with yellow urticaria
Keisuke Shimizu Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine
- 15:28-15:35 7-3 Severe non-IgE mediated Gastrointestinal food allergy in a patient with necrotizing enterocolitis,
which caused by eosinophil extracellular trap cell death
Aya Imaide Department of Pediatrics, Takatsuki General Hospital
- 15:35-15:42 7-4 Immediate allergy to Aspergillus oryzae in a family miso brewer
Yuto Akiyama Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University
School of Medicine

15:45-16:45 **Special Lecture**

Chairperson : Yoshiyuki Yamada Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

Pathogenesis, diagnosis and treatment of eosinophilic gastrointestinal disease

Yoshikazu Kinoshita Hyogo Prefectural Harima-Himeji General Medical Center

16:50-16:55 Closing Remarks

Kouzaki Hideaki 2023 Chairperson / Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Shiga University of Medical Science

アレルギー・好酸球研究会 2022

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

抄 録

1-2 アレルギー性炎症の制御におけるスフィンゴミエリンの役割

○豊島かおる¹、宮坂 智充^{1,2}、有川 智博¹、宍戸 史¹、佐々木 雅史¹、井ノ口 仁一³、大野 勲^{1,2}、中村 豊^{1,2}

¹ 東北医科薬科大学 医学部 医学教育推進センター ² 東北医科薬科大学 アレルギーセンター

³ 東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 機能病態分子学教室

【目的】 スフィンゴミエリン (SM) は細胞膜構成脂質の一種で、膜上でのシグナル伝達に重要な役割を担う。高脂肪食負荷マウスや肥満患者では血中の SM 濃度の増加と質的变化が報告されており、肥満による喘息の重症化に関与する可能性が推察されている。本研究では肥満との関連及びアレルギー性炎症への関与が報告されている CD8⁺ T 細胞に着目し、CD8⁺ T 細胞機能における SM の役割を解析した。

【方法】 卵白アルブミンペプチド (OVA₂₅₇₋₂₆₄) 特異的な T 細胞抗原受容体 (TCR) を発現した OT-I マウスの脾臓細胞を SM 添加条件下で TCR 刺激し CD8⁺ T 細胞の増殖性ならびに炎症性サイトカインと細胞障害性顆粒の産生量を解析した。

【結果】 SM を添加した CD8⁺ T 細胞では増殖性が低下し、SM 濃度依存的に TCR 刺激後の IFN- γ と Granzyme B、perforin 陽性細胞の割合が低下した。

【結論】 SM の増加が CD8⁺ T 細胞機能を低下させアレルギー性炎症を修飾している可能性が示唆された。

1-3 マウスアレルギー性鼻炎モデルに対する $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの効果

○三浦 健人¹、松浦 安那¹、山下 修平¹、山崎 憲政¹、宇田 直人¹、尾形 佐和子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】** ニコチンを含む煙草副流煙の暴露により、マウスアレルギー性鼻炎モデルの病態が抑制されることを既に報告した。各種免疫細胞には $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体($\alpha 7nAChR$)が発現する。アレルギー性鼻炎モデルに対する $\alpha 7nAChR$ アゴニストGTS-21の効果と作用機序を検討した。
- 【方法】** 抗原感作マウスおよび抗原特異的Th2細胞移入マウスに抗原を点鼻して鼻粘膜炎症を誘導した。抗DNP-IgEで受動感作したマウスにDNP-BSAを投与して皮膚受動アナフィラキシー(PCA)反応を誘導した。それらに対するGTS-21の効果の評価した。
- 【結果】** GTS-21投与により感作モデルの抗原誘発くしゃみ反応が抑制されたが、Th2細胞移入マウスの鼻粘膜炎症ならびにPCA反応は影響を受けなかった。
- 【結論】** GTS-21は、T細胞や肥満細胞に直接作用することなくアレルギー性鼻炎の症状を軽減する可能性がある。

2-1 アスペルギルス抽出物によるヒト好酸球の活性化機序に関する検討

○佐々木 寿¹、宮田 純²、松山 笑子²、砂田 啓英也²、奥隅 真一^{2,3}、持丸 貴生^{2,3}、正木 克宜²、
加畑 宏樹²、川名 明彦¹、植木 重治⁵、浅野 浩一郎⁶、福永 興壺²

¹ 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器） ² 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

³ 日野市立病院内科 ⁴ 東京医療センター呼吸器内科・アレルギー内科

⁵ 秋田大学大学院医学研究科 医学専攻病態制御医学系 総合診療・検査診断学講座

⁶ 東海大学医学部内科学系 呼吸器内科

【目的】 アスペルギルスはアレルギー性気管支肺真菌症の原因真菌として重要である。気道では真菌を伴う粘液栓の形成に好酸球が重要とされているが、好酸球に対するアスペルギルスの活性化機序は十分に解明されていない。

【方法】 健常者由来の血中好酸球を単離し、真菌抽出物（アスペルギルス・アルテルナリア）で30分から24時間刺激した。フローサイトメトリー法と定量RT-PCR法を用いて、遺伝子発現、表面抗原発現、生存に与える影響を検証した。

【結果】 真菌抽出物の刺激により培養30分後から24時間後まで細胞表面のCD11b・CD69の発現亢進とCD62Lの発現低下、IL-8のmRNA発現上昇が認められた。これらの変化が確認される濃度域において、アスペルギルス抽出物では培養24時間後まで細胞の生存が維持されたが、アルテルナリア抽出物では細胞死が誘導された。

【結論】 アスペルギルス抽出物は好酸球の即時的かつ持続的な活性化を誘導することが確認された。

2-2 慢性肉芽腫症由来の好中球・好酸球の ETosis の差異

○伊東 慶介¹、宮部 結¹、有馬 実咲¹、富澤 宏基¹、嵯峨 亜希子¹、守時 由起¹、矢野 道広²、
高橋 勉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 小児科学講座

慢性肉芽腫症（CGD）では Nox2 遺伝子の変異により、好中球の活性酸素（ROS）依存性の ETosis が起こらないことが報告されているが、好酸球については検討されていない。今回、c.615T>A [p.Phe205Leu] の変異を有する CGD 患者由来の好中球と好酸球を分離し、PMA で誘導される ETosis について比較検討を行った。この結果、CGD 患者では細胞外トラップ形成を認めなかったが、好酸球ではシトルリン化した細胞外トラップを認めた。CGD 患者由来の好中球の ROS 産生はほぼ完全に抑制されていたものの、好酸球では ROS 産生が観察され、さらに Nox 阻害薬である DPI 存在下で明らかな抑制が認められた。本遺伝子変異を有する CGD 患者における好中球と好酸球の ETosis には、Nox2 の機能に明確な違いがあることが示された。

2-3 水疱性類天疱瘡における好酸球由来ガレクチン -10 の MMP 産生への関与

○佐藤 貴彦¹、千葉 貴人¹、中原 剛士²、植木 重治³、渡部 健³、河野 通浩¹

¹ 秋田大学医学部附属病院 皮膚科・形成外科学講座 ² 九州大学医学部附属病院 皮膚科

³ 秋田大学医学部附属病院 総合診療・検査診断学講座

【目的】 水疱性類天疱瘡の水疱形成機序は未だ不明な点が多い。病変部に多数の好酸球が浸潤し、網状 DNA を放出する細胞死 (EETosis) がみられ、ガレクチン -10 の放出が報告されている。我々はガレクチン -10 が水疱形成に寄与する可能性に着目した。

【方法】 病変部の好酸球やガレクチン -10、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現を観察し、ガレクチン -10 で刺激した培養表皮角化細胞と線維芽細胞からの MMP 産生やシグナル経路を検討した。

【結果】 病変で EETosis が観察され、水疱中のガレクチン -10 濃度が上昇していた。病変部で健常人に比し MMP の染色性が増強していた。培養表皮角化細胞と線維芽細胞はガレクチン -10 刺激で MMP 産生が認められ、p38、ERK、JNK、NF- κ B のシグナルを介していた。

【結論】 病変部の好酸球ガレクチン -10 が、MMP 産生を増強して水疱形成に寄与する可能性が示唆された。

3-1 ペリオスチンは好中球のエフェクター機能を誘導する

○野口 哲^{1,2,3}、中込 一之^{1,3}、家村 秀俊^{1,3}、清水 寿顕^{1,3}、小林 威仁^{1,2,3}、植田 穰^{1,3}、片山 和紀^{1,3}、
柚 知行^{1,3}、中元 秀友²、永田 真^{1,3}

¹ 埼玉医科大学アレルギーセンター ² 埼玉医科大学総合診療内科 ³ 埼玉医科大学呼吸器内科

【目的】細胞外マトリックス蛋白である periostin はマトリセルラー蛋白として機能することが知られる。我々は periostin が α M β 2 integrin を介して好酸球エフェクター機能を誘導することを報告した (Noguchi T, et al. JACI2016)。一方で periostin 発現は間質性肺炎など好中球の関与する疾患でも亢進しており、今回 periostin が好中球を直接活性化するか否かを検討した。

【方法】健康な非喫煙者の血液から好中球と好酸球を分離し periostin を coat した plate で 2 時間 incubate。活性酸素産生は cytochromeC 還元法で測定し Myeloperoxidase (MPO) 及び好中球エラスターゼ放出、leukotriene (LT) B4 産生は ELISA で測定した。

【結果】periostin は好中球の活性酸素産生、MPO、好中球エラスターゼ放出、LTB4 産生を誘導した。periostin によって誘導された好中球の活性酸素産生は好酸球と同程度であった。

【結論】periostin は好中球エフェクター機能を直接誘導しうることが確認された。

3-2 プロエンケファリン代謝産物によるヒト 2 型自然リンパ球 (ILC2) の活性化機能

○黒澤雄介^{1,2}、豊島翔太^{1,2}、丸岡秀一郎^{1,2}、岡山吉道²、権寧博^{1,2}

¹ 日本大学医学部附属板橋病院 内科学系 呼吸器内科学分野

² 日本大学医学部附属板橋病院 アレルギーセンター

【目的】 気管支喘息などの 2 型炎症に関わる ILC2 が IL-33 刺激によりオピオイドペプチドであるプロエンケファリン (PENK) の代謝産物を産生することが報告されたが、オピオイドペプチドのアレルギー発症機構への関与についての報告はない。PENK の代謝産物の受容体である MrgX family の ILC2 の発現と機能を解析した。

【方法】 ヒト末梢血から ILC2 を単離し、MrgX family の mRNA の発現を qPCR で確認した。ILC2 を PENK の代謝産物である BAM8-22 単独、PGD2 単独、BAM8-22 と PGD2 で 24 時間刺激した上清を回収し、ELISA でサイトカインを測定した。

【結果】 ILC2 では MrgX1 が有意に高発現していた。ILC2 を MrgX1 のリガンドである BAM8-22 で刺激したところ、単独刺激ではサイトカイン産生は惹起されなかったが、PGD2 との共刺激によって IL-8、IL-5 および IL-13 の産生を増強した。

【考察】 ILC2 は BAM8-22 により好酸球性、好中球性炎症を増悪させることが示唆された。

3-3 結膜杯細胞におけるシアル化ムチンが示す保護作用

○安藤智暁¹、松澤萌^{1,2,3}、深瀬紗綾^{1,2,3}、木村芽以子^{1,2,3}、久米泰治^{1,2,3}、伊沢久未¹、前原明絵¹、
奥村康¹、松田彰³、村上晶³、海老原伸行^{2,3}、北浦次郎¹、

¹ 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 ² 順天堂大学 浦安病院 眼科

³ 順天堂大学 眼科学

【目的】 結膜杯細胞ムチンを修飾するシアル化糖鎖の役割を明らかにする。

【方法】 結膜杯細胞をシアル酸除去の前後で染色比較する。結膜の遺伝子発現とシアル化酵素の機能解析を行う。ヒト結膜における遺伝子・糖鎖発現を調べる。ブタクサ花粉 (RW) によるアレルギー性結膜炎モデルを行う。

【結果】 結膜杯細胞の粘液顆粒はシアル酸を持つが、Balb/c マウスにおいては St6galnac1 遺伝子の変異によりシアル酸が欠損していた。正常な St6galnac1 遺伝子を導入した Balb/c 系統 (Ao マウス) はシアル化ムチンを発現し、その粘液は効率的な花粉粒子の捕捉や粘液層による隔離能を示した。慢性刺激を伴うヒト結膜疾患において ST6GALNAC1 遺伝子発現やその糖鎖産物が増加していた。Ao マウスにおいては RW による結膜炎モデルが軽症化した。

【結論】 結膜杯細胞ムチンのシアル酸は花粉粒子などの異物を除去・隔離することによりアレルギー性結膜炎の発症を抑制する。

4-2 Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease

○ Kim Chang-Keun¹、Kang Dong Yoon²、Callaway Zak^{1,3}、Kim Kyoung Soo⁴、Kwon Eun Mi¹、Yamaide Fumiya⁵、Nakano Taiji⁵、Suzuki Yoichi⁶、Mashimo Yoichi⁶、Hata Akira⁶、Okamoto Yoshitaka^{7,8}、Shimojo Naoki⁹

¹Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Biomedical Science, School of Biological Sciences, University of Ulsan, Ulsan, Korea

⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

⁶Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

⁷Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

⁸Chiba Rosia Hospital, Chiba, Japan

⁹Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University, Chiba, Japan

Purpose: To investigate an alternate marker of eosinophilic inflammation, eosinophil-derived neurotoxin (EDN), in a number of allergic diseases. Methods: Three hundred ninety-six elementary school-age children with various allergic conditions were recruited for this study. EDN levels in these groups were compared to those in 93 healthy controls (HC). Results: All subjects with allergic disease had elevated levels of serum EDN (median: FA, 124.2 ng/mL; AD, 110.8 ng/mL; BA, 131.5 ng/mL; AR, 91.32 ng/mL) compared to HC (38.38 ng/mL) ($p < 0.0001$). EDN levels also correlated well with total immunoglobulin E ($R_s = 0.5599$, $p < 0.0001$). Conclusions: EDN may be a worthy biomarker of eosinophil activity and a useful screening tool for allergic diseases including FA, AD, BA, and AR.

4-3 重症喘息に対するメポリズマブの臨床効果と薬物血中濃度の推移の検討

○西牧 孝泰¹、原田 紀宏¹、笹野 仁史¹、大内 麻由³、原田 園子^{1,2}、佐藤 良彦¹、加藤 由香里¹、
安部 寿美子¹、上田 翔子¹、三道 ユウキ¹、田辺 悠記¹、伊藤 潤¹、熱田 了¹、柳下 薫寛³、
濱田 哲暢³、高橋 和久¹

¹ 順天堂大学 医学部 呼吸器内科学講座 ² 順天堂大学 アトピー疾患研究センター

³ 国立がん研究センター研究所 分子薬理研究分野

【目的】 ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体メポリズマブは、既存の治療に抵抗する好酸球性重症喘息に対して用いられる。当院にてメポリズマブを使用した 27 例について 1 年間の経過および血中メポリズマブ濃度の推移について検討した。

【方法】 喘息コントロールテストスコアが 25 点の total control あるいは 3 点以上の増加、増悪回数の減少、一秒量が 100ml 以上改善の 3 項目中 2 項目以上を満たすものを Responder、3 項目すべて満たすものを Super-responder と定義し、投与開始 3 ヶ月、6 か月、12 か月後の血中メポリズマブ濃度を液体クロマトグラフ質量分析計で測定した。

【結果】 Responder、Super-responder で血中メポリズマブ濃度の有意な上昇を認めた一方で Non-responder では濃度上昇を認めなかった。

【結論】 メポリズマブの治療効果と血中メポリズマブ濃度に関連がある可能性が示唆された。

4-4 舌下免疫療法における濾胞性制御性 (follicular regulatory) T 細胞の変化と臨床症状スコアについて

○村尾 拓哉¹、神前 英明¹、湯田 厚司²、清水 猛史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

【はじめに】 舌下免疫療法 (SLIT) はアレルギー性鼻炎 (AR) に対する唯一の根治治療であるが、詳細な作用機序は解明されていない。SLIT と抗体産生を制御する濾胞性制御性 T (Tfr) 細胞の関連については不明である。

【目的】 SLIT の作用機序として末梢血中の Tfr 細胞の割合に注目し、臨床症状の改善度との関連を検討する。

【方法】 ダニ AR 患者の SLIT 前後の末梢血単核球を用いて、Tfr 細胞及び Tfh 2 細胞の割合の変化と臨床症状スコアの改善度との関連について評価した。

【結果】 SLIT 後 1 年で施行前と比べて Tfr 細胞は有意に増加し、Tfh2 細胞は有意に減少した。SLIT 前後の Tfr 細胞の変化率と臨床症状スコアの改善度に有意な正の相関を認めた。Tfh 2 細胞の変化率はいずれの臨床症状スコアの改善度とも相関を認めなかった。

【結論】 SLIT 後 1 年で Tfr 細胞は有意に増加し、Tfr 細胞の変化率が臨床症状スコアの改善度と相関した。Tfr 細胞の変化率が SLIT の有効性を反映していた。

5-1 小児気管支喘息急性増悪時における肺炎球菌の抑制性作用にはアレルギー感作が重要である

○鎌 裕一¹、山田 佳之¹、小池 隆志¹、煙石 真弓¹、平井 康太^{1,2}、望月 博之^{1,2}、加藤 政彦^{1,2}

¹ 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学 ² 東海大学医学部附属八王子病院 小児科

【目的】気管支喘息（喘息）におけるアレルギー感作と細菌保菌の関連について検討する。

【方法】喘息急性増悪で来院した患者のうち、咽頭培養を施行し得た53名（2.7/2.5歳、mean/median）を対象とし、喘鳴持続期間、吸入性抗原感作の有無、咽頭培養の検出菌、血清中 eosinophil cationic protein（ECP）、17種類のサイトカイン/ケモカインについて比較検討した。

【結果】咽頭より肺炎球菌（47%）、モラクセラ・カタラーリス（11%）、インフルエンザ桿菌（11%）が主に検出された。吸入性抗原感作有りの症例では、肺炎球菌陰性例に比べて、陽性例では喘鳴持続期間が有意に短かった。吸入性抗原感作有りの症例では、感作無しの症例に比べて、有意にECPが高く（33.1 vs. 7.8, median, [ng/mL], $p=0.042$ ）、IFN- γ が低かった（5.6 vs. 16.4 [pg/mL], $p=0.032$ ）。

【結論】喘息急性増悪に対する肺炎球菌の抑制性の働きには、アレルギー感作が重要であることが示唆された。

5-2 喘息増悪予測因子としての血清 Galectin-10 値の有用性の検討

○小林 このみ¹、長瀬 洋之¹、岩永 賢司¹、田中 明彦¹、増子 裕典¹、斎藤 純平¹、鈴川 真穂¹、町田 健太郎¹、原田 紀宏¹、相良 博典¹、檜澤 伸之¹、井上 博雅¹、谷口 正実¹、中村 裕之¹、東田 有智¹、大田 健²

¹ 環境再生保全機構 喘息の動向等に関する調査研究班 ² 複十字病院 厚労科研補助金事業

【目的】 好酸球内に存在し気道炎症の起点となりうるシャルコライデン結晶を構成する Galectin-10 (Gal10) が喘息増悪予測因子となりうるか検討した。

【方法】 対象は 2010-2014 年に多施設喘息コホートに登録された 476 名 (59.1 歳、女性 61.3%)。末梢血好酸球数、血清 Gal10 値、好酸球数補正 Gal10 値 (Gal10/好酸球数) と 1 年間の増悪との関連を検討した。増悪は経口ステロイドを要する悪化が 2 回以上と定義した。

【結果】 増悪群では Gal10 値が高値傾向 (50.1 vs 34.2 ng/ml, $p=0.069$)、補正 Gal10 値が有意に高値であった ($p<0.001$)。ROC 解析で決定した補正 Gal10 値の Cut-off 値以上では増悪頻度は有意に高かった (14.7% vs 7.9%, $p<0.05$)。単変量解析で補正 Gal10 値は有意に増悪に寄与し (OR: 1.37, 1.06-1.77)、寄与は好酸球数より大きかった。末梢血好酸球数 150 未満の症例でも補正 Gal10 値は増悪群で高値であった。

【結論】 補正 Gal10 値は喘息全体の増悪予測に有用な可能性がある。

5-3 末梢血好酸球数および FeNO に基づいた、重症喘息サブタイプの後方視的観察研究

○星野 佑貴^{1,2}、柚 知行^{1,2}、内田 義孝^{1,2}、朝戸 健^{1,2}、宇野 達彦^{1,2}、石井 玲奈^{1,2}、片山 和紀^{1,2}、
関谷 龍^{1,2}、家村 秀俊^{1,2}、内藤 恵里佳^{1,2}、内田 貴裕^{1,2}、宮内 幸子^{1,2}、中込 一之^{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

【目的】 血中好酸球数 (b-EOS) と FeNO は喘息において好酸球性気道炎症を反映するバイオマーカーとして認識されている。我々は以前に FeNO と b-EOS を基準とした喘息サブタイプの病態について報告した (Soma T, et al. AI 2018)。生物製剤が使用されている実臨床の中で、同サブタイプ分類別の病態あるいは喘息増悪に関する情報は十分ではない。

【方法】 重症喘息患者 112 名を FeNO 27ppb 及び b-EOS 265/ μ l を基準に 4 群へ分類した。各 4 群において症例エントリー後 1 年間の喘息増悪を後方視的に評価した。

【結果】 高 FeNO/ 高 b-EOS 群、高 FeNO/ 低 b-EOS 群、低 FeNO/ 高 b-EOS 群、低 FeNO/ 低 b-EOS 群は各々 31 名、24 名、28 名、29 名であった。4 群間で高 FeNO/ 低 b-EOS 群は増悪回数が最も多かった ($p=0.03$)。高 FeNO/ 低 b-EOS 群は 4 群間で無増悪期間が最も短かった (追跡期間中央値 93 日、willcoxon $p=0.03$)。

【結論】 高 FeNO/ 低 b-EOS 群は治療を十分に行なっても増悪のリスクが高い可能性がある。

6-1 経口免疫寛容における好酸球の役割の解明

○栗原 俊二郎¹、横田 雅也¹、鈴木 浩太郎¹、影山 貴弘¹、目黒 和之¹、田中 繁¹、岩田 有史¹、
須藤 明¹、中島 裕史¹

¹ 千葉大学大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学

【目的】 経口免疫寛容は腸管内で曝露された抗原に対する特異的反応の抑制が起こるがそのメカニズムは明らかではない。近年、好酸球の多様な機能が明らかにされているが、経口免疫寛容における役割は不明である。本研究では経口免疫寛容の誘導における好酸球の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 野生型 (WT) マウスおよび好酸球欠損 (Δ dbiGATA) マウスに、OVA/Alum の腹腔内投与による感作後に OVA を胃内投与し食物アレルギーを誘発した。腹腔内感作の2週間前に、OVA を飲料として5日間投与して経口免疫寛容を誘導し食物アレルギー誘発後の直腸温低下、下痢スコア、血清 OVA 特異的 IgE に対する影響を評価した。

【結果】 経口免疫寛容の誘導により、WT マウスではアレルギー応答 (直腸温低下、下痢スコア、OVA 特異的 IgE) が低下したが Δ dbiGATA マウスでは低下しなかった。

【結論】 好酸球が食物アレルギーへの経口免疫寛容の誘導に関与している可能性がある。

6-2 血便があり消化管好酸球増多を認めた症例の検討

○清水真理子¹、清水彰彦²、西明³、野村滋¹、山田佳之^{1,4}

¹群馬県立小児医療センター アレルギー・リウマチ科 ²群馬県立小児医療センター 感染症科

³群馬県立小児医療センター 外科 ⁴東海大学医学部総合診療学系小児科学

【目的】 当院では血便の精査で病理学的に好酸球浸潤を認めることがしばしばあるが、好酸球性消化管疾患（EGID）の診断は容易ではないことも多い。

【方法】 2022年3月までの3年間の血便に対し、内視鏡検査を行った症例の病理所見を後方視的に検討した。

【結果】 内視鏡検査数延べ50例（32人）、のうち32例で20個以上/high-power fieldの好酸球浸潤を認めた。アレルギー歴を17例に認め、EGIDを疑い治療されたのは、全身性ステロイド投与2例、ロイコトリエン受容体拮抗薬11例、プロトンポンプ阻害薬6例（4人）、食事療法2例、生物学的製剤3例（1人）であった。

【結論】 血便の鑑別においてもEGIDは重要な疾患であると考えられた。

6-3 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の臨床像を規定する因子の検討

○岡田 直樹¹、大林 昌平¹、服部 繁明¹、田中 淳¹、北原 麻子¹、友松 克允¹、白石 良樹¹、小熊 剛¹、山本 義郎²、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東海大学 理学部 数学科

【背景】 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の臨床像は多様性に富む。

【方法】 ABPM 診断基準 5 点以上かつ *Aspergillus fumigatus* 特異的 IgE 陽性例を対象に、喘息・アトピー素因（ダニ感作）の有無による臨床像の比較、14 の臨床指標による因子解析を行った。

【成績】 非アトピー型喘息合併例（30 例）ではアトピー型喘息合併例（53 例）と比べ血清総 IgE 値、*A. fumigatus* 特異的 IgE 値とも低値、喘息非合併例（25 例）では無症状例、培養陽性例が多い傾向にあった。一方、末梢血好酸球数や粘液栓の有無には 3 群で差がなかった。因子分析よりアトピーコンポーネント、好酸球コンポーネント、真菌コンポーネントが ABPA の臨床像を規定することが示唆された。

【結論】 喘息・アトピー素因の有無により ABPA の臨床像は異なるが、好酸球コンポーネントとそれに伴う粘液栓は共通して認められる。

7-1 アナフィラキシーショックの原因精査に苦慮した金アレルギー症例

○渡邊 直人^{1,2}

¹ 聖隷横浜病院 アレルギー内科 ² 東京アレルギー・呼吸器疾患研究所

49歳女性。201X年10月朝食（チキン弁当、チーズトースト、麦茶）後に蕁麻疹出現し、翌年4月朝食（餃子、麻婆ナスチャーハン）後蕁麻疹出現し精査のため当科受診となった。その後も食事中に数回アナフィラキシーショックに陥りエピペン自己注後救外受診した。症状出現時の摂取物は様々であった。

検査所見で、WBC 9134/ul (Eo 1.6%) ,IgE 220,RAST は78項目測定し全て陰性、プリックテストでは、牛乳、チーズ、イカに擬陽性を認めたが、各々を単独摂取可能であった。食パンとうどん及びショックに陥ったメロンパンの経口負荷試験を施行したが全て陰性であった。しかしながら、他院皮膚科に依頼した金属パッチテストで、塩化金酸 (2+)、塩化白金酸 (+)、四塩化イリジウム (2+)、塩化亜鉛 (+) が陽性で、金粉によるプリックテストで陽性を認めた。再問診上数カ所銀歯治療されており、現在歯科にて銀歯を取り除く代替え治療中であるがアナフィラキシーは出現していない。

7-2 yellow urticariaを生じた血小板濃厚液によるアナフィラキシーショックの1例

○清水佳祐^{1,2,4}、葉山惟大^{1,2,4}、丹羽悠介^{1,2,4}、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

29歳、女性。周産期心筋症、急性心不全で経皮的心肺補助法を施行中に、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿を複数回輸血されていた。アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの静注および血小板製剤の輸血を施行し、数時間後に血圧低下および体幹四肢に多発する黄色調の膨疹が出現した。アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムあるいは血小板製剤によるアナフィラキシーショックが疑われ、アドレナリン筋注、抗ヒスタミン剤およびステロイド静注により循環動態は改善し、翌日には膨疹が消退した。発症から192日後にアナフィラキシーショックの原因精査のためプリックテスト、好塩基球活性化試験を施行したところ、投与した血小板濃厚液の上清で陽性を示した。

7-3 壊死性腸炎後の切除組織で eosinophil extracellular trap cell death を認めた重症新生児乳児食物蛋白誘発胃腸症の一例

○今出 礼¹、郷間 環¹、石森 真吾¹、榎本 真宏¹、西野 昌光²、山田 佳之³、谷内 昇一郎¹

¹ 愛仁会高槻病院 小児科 ² 愛仁会千船病院小児科 ³ 東海大学医学部小児科

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸症 (non-IgE GIFA) は近年増加傾向にあるがその病態は未だ不明である。今回重症 FPIES より壊死性腸炎 (NEC) をきたし、切除組織より eosinophil extracellular trap cell death (EEtosis) を認めた一例を経験したので報告する。症例は正期産の女児で、生後より混合栄養が行われ、日齢 13 より発熱、水様下痢、嘔吐、体重増加不良を認め牛乳アレルギーと診断された。日齢 49 と日齢 84 にそれぞれ高度加水分解乳とアミノ酸乳栄養下で NEC を発症し、その後炎症による癒痕狭窄に対し日齢 116 に狭窄部切除術を要した。切除組織の HE 染色では空腸粘膜内に脱顆粒を伴う多数の好酸球浸潤を認めた。免疫組織化学染色では好酸球細胞外に放出された major basis protein, galectin-10, net-like DNA を認め EEtosis による炎症と判断した。これらの所見より NEC の原因は牛乳に対する non-IgE GIFA と診断した。non-IgE GIFA における EEtosis の関与を証明した初めての症例である。

7-4 家族経営味噌醸造従事者に発症した麹菌への即時型アレルギーの1例

○秋山 勇人¹、正木 克宜¹、加治 正憲¹、野村 かりん²、中山 真吾¹、寺井 秀樹¹、加畑 宏樹¹、
宮田 純¹、川田 一郎¹、福永 興壺¹

¹ 慶應義塾大学 医学部 呼吸器内科 ² 慶應義塾大学病院 卒後臨床研修センター

26歳男性。19歳から実家が経営する味噌醸造の作業を手伝い始めた。24歳から作業中の咳嗽、呼吸困難、鼻漏、喉頭部と眼部の痒みが出現し、当院に受診した。ハンノキ花粉感作による花粉症があるが喘息や手湿疹の合併・既往はない。皮膚プリックテストでは醸造所で扱う種麹と麹、市販の麹はいずれも陽性であった。味噌は弱陽性であったが、麹菌 (*Aspergillus oryzae*) の含有量が多い種類の味噌ではやや反応が大きかった。味噌醸造では麹菌を含む種麹を米にまぶして麹を増やす。以上の点を踏まえ、本症例は麹菌に対する即時型アレルギーが原因として疑われた。作業中の抗原曝露の回避は困難であり、今後の作業の中止を指導した。居住区域と作業場が隣接しているため、抗原曝露によるアナフィラキシーに備えて自己注射アドレナリンを処方した。職業性の種麹・麹アレルギーは醸造過程を考慮した検査と症例毎の適切な生活指導が必要であり、文献的考察を加えて報告する。

アレルギー・好酸球研究会 2022

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

自然免疫から紐解く IL-4/IL-13 を中心としたアレルギー病態形成メカニズム

大阪大学大学院医学系研究科生体防御学

本村泰隆

アレルギー性疾患は、アレルゲン（抗原）に対する T 細胞を中心とする過剰な 2 型炎症によって引き起こされると考えられてきた。しかしながら、2010 年に新規のリンパ球である 2 型自然リンパ球（ILC2）が発見されたことにより、アレルギー性疾患の概念が大きく変わりつつある。T 細胞は抗原により活性化するのに対し、ILC2 は、抗原ではなく組織障害により上皮細胞が細胞死を起こす際に放出される危機因子である IL-33 に応答することで IL-5 や IL-13 を産生し、好酸球浸潤を伴う 2 型炎症を誘導する。さらに、近年、IL-33 以外の様々なサイトカイン、神経ペプチド、脂質、ホルモンなどが ILC2 の活性化に寄与することが明らかとなり、生体内の生理活性物質により ILC2 を介したアレルギー反応が誘導される。このことは、アレルギー性疾患の特徴であるアレルゲンだけではなく、ストレスや運動、温度などの生体の変化や環境因子により症状が増悪、再発を起こす現象を解明できる可能性を示唆している。自然免疫を担う ILC2 のアレルギー病態における役割が徐々に明らかとなってきたことから、アレルギー病態での自然免疫の重要性が見えてきた。生物学的製剤の登場により、IL-4/IL-13 がアレルギー病態の形成に中心的な役割を持つことが確認できたいま、自然免疫からその病態を再考する必要があると言える。ILC2 を含め、好塩基球、肥満細胞、好酸球などの自然免疫細胞も IL-4/IL-13 産生細胞として知られている。そこで、本講演では、自然免疫と IL-4/IL-13 の関係に着目することで、自然免疫という観点から IL-4/IL-13 を中心としたアレルギー病態を紐解く。

【氏 名】 本村 泰隆（もとむら やすたか）

【所 属】 大阪大学 医学系研究科 感染症・免疫学講座 生体防御学教室 准教授

【学 歴】

平成 17 年 3 月 東京理科大学理工学部 応用生物科学科卒業
 平成 19 年 3 月 東京理科大学大学院・生命科学研究科 修了
 平成 22 年 3 月 東京医科歯科大学大学院・生命情報科学教育部高次生命科学専攻 修了
 平成 22 年 3 月 博士（理学）取得

【職 歴】

平成 22 年 4 月～24 年 3 月 東京理科大学 生命科学研究科 ポストドクトラル研究員
 平成 24 年 4 月～26 年 8 月 東京理科大学 総合研究機構 ポストドクトラル研究員
 平成 26 年 9 月～27 年 3 月 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
 免疫細胞システム研究グループ 特別研究員
 平成 27 年 4 月～30 年 3 月 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
 自然免疫システム研究チーム 基礎科学特別研究員
 平成 30 年 4 月～30 年 11 月 理化学研究所 生命医科学研究センター
 自然免疫システム研究チーム 研究員
 平成 30 年 12 月～現在 大阪大学 医学系研究科 感染症・免疫学講座 生体防御学教室 准教授

【賞 罰】

平成 28 年 12 月 6 日 Best Presentation Award、第 45 回日本免疫学会

平成 29 年 7 月 22 日 SMI/MI Journal Poster Award、18th International Congress of Mucosal Immunology

平成 30 年 12 月 1 日 Immunity Poster Award、the 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (ILC2018)

令和 3 年 12 月 8 日 第 16 回日本免疫学会研究奨励賞、第 50 回日本免疫学会

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

教育セミナー 1

タイトル

2 型炎症における好酸球の役割と IL-4/IL-13 制御の意義

埼玉医科大学 呼吸器内科・アレルギーセンター
中込 一之

重症喘息では、吸入ステロイド治療下でも好酸球性気道炎症が残存する。好酸球性気道炎症の誘導に最も重要なサイトカインは IL-5 で、骨髄における好酸球の分化、活性化、炎症局所における生存延長などに関わるが、好酸球の遊走を直接誘導しないことも知られている。一方、IL-4/IL-13 は、血管内皮細胞における好酸球特異的の接着分子である VCAM-1 の発現を誘導し、気道上皮細胞などでは、好酸球の遊走に重要な役割を果たす CCR3 ligands の発現を亢進させ、炎症局所では好酸球を活性化させうるペリオスチン発現を亢進させることなどにより、IL-5 非依存的に好酸球性気道炎症を誘導する。

デュピルマブは IL-4 受容体 α に対する抗体で、IL-4/IL-13 のシグナルをブロックする。様々な細胞に作用し包括的にアレルギー性炎症及び免疫応答を制御することで、重症喘息だけではなく、鼻茸を伴う副鼻腔炎やアトピー性皮膚炎に対しても保険適応となっている。また上述の機序から、好酸球性気道炎症を抑制することが想定される。さらに最近、デュピルマブによる呼吸機能の改善は 3 年以上持続することが報告された。抗 IL-5 療法は、末梢血好酸球数が高いほど、増悪抑制効果があることが知られているが、デュピルマブも末梢血好酸球数が高いほど、増悪抑制効果及び呼吸機能改善効果が大きいことが報告されている。喘息治療における抗 IL-5 療法と比較したデュピルマブの strong point としては、呼気 NO 高値症例に対する効果、粘液腺に対する効果、さらに呼吸機能低値または経年低下例に対する効果などがあげられる。

【氏 名】 中込 一之 (なかごめ かずゆき)

【所 属】 埼玉医科大学 呼吸器内科・アレルギー学

【略 歴】

平成 8 年 3 月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
 平成 8 年 5 月 東京医科歯科大学附属病院麻酔蘇生科研修医
 平成 9 年 6 月 国立相模原病院内科
 平成 9 年 12 月 関東中央病院内科
 平成 11 年 7 月 山梨県立中央病院内科
 平成 12 年 7 月 東京大学附属病院アレルギーリウマチ内科医員
 平成 13 年 4 月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程入学
 平成 17 年 3 月 同上卒業
 平成 17 年 4 月 東京大学附属病院アレルギーリウマチ内科医員
 平成 19 年 9 月 埼玉医科大学呼吸器内科非常勤講師併任
 平成 20 年 4 月 東京大学附属病院アレルギーリウマチ内科助教
 平成 20 年 7 月 埼玉医科大学呼吸器内科講師
 平成 23 年 8 月 ウィスコンシン大学小児科客員研究員 (Visiting assistant scientist)
 平成 26 年 1 月 埼玉医科大学呼吸器内科講師
 平成 29 年 9 月 埼玉医科大学呼吸器内科准教授
 現在に至る

【学 会】

日本内科学会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本リウマチ学会

【専 門 医】

日本内科学会 認定内科医、認定内科専門医

日本呼吸器学会 専門医、指導医

日本アレルギー学会 専門医、指導医

日本リウマチ学会 専門医

【 賞 】

第23回呼吸器学会 学会奨励賞

第2回IAA学術集会 Young Investigator 賞

第38回かなえ医薬振興財団 研究助成

平成23年度万有生命科学振興国際交流財団 海外留学助成

2014年内藤記念科学振興財団 研究助成

MEMO

A series of horizontal dashed lines for taking notes.

アレルギー・好酸球研究会 2022

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

重症喘息における好酸球標的治療のいま - 好酸球の多面性から寛解に関する議論まで -

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

好酸球機能には多面性がある。善玉的側面として、感染症からの生体防御、代謝調節、免疫調節、組織修復機能などの、恒常性維持機能を有している。一方で、悪玉機能として、喘息気道における組織障害、リモデリング、粘液栓形成などに関与している。後者の抑制を目指して、IL-5 標的治療が確立してきた。抗 IL-5 抗体であるメポリズマブの効果予測マーカーは血中好酸球数である。開発当初は、バイオマーカーで患者を選択しなかったために、有効性が示されなかった。その後好酸球性喘息に限定した検討で、増悪抑制効果が証明され、経口ステロイド減量効果も示された。この過程で、生物学的製剤選択における喘息表現型の重要性が、実臨床レベルで示された。抗 IL-5 抗体は、喘息における生物学的製剤開発の手本となり、その後の他剤の開発期間短縮に貢献したと思われる。

抗 IL-5 抗体投与後のヒトの丁寧な解析は、新たな好酸球生物学の局面を示している。メポリズマブ投与後も、血中や組織中には一定数の好酸球が残存している。一方で、好酸球除去力の強い IL-5 受容体 α 抗体との明確な臨床効果の差異は明確ではなく、IL-5 非依存的に生体内で残存している好酸球の性質に興味が集まっている。動物実験では、IL-5 非依存的に生存し、制御性機能をもつ好酸球 (resident eosinophils) の存在が示唆されている。ヒトのメポリズマブ投与後の残存好酸球が、それと同等かどうかは完全には証明されていないが、健常人好酸球と類似していたとする報告もある。

重症喘息に対して、現在わが国で 4 種の生物学的製剤が使用可能となり、新たな治療目標を定める必要性もでてきた。すなわち、患者 QOL が健常人に近い形で保たれる、臨床的寛解の概念である。重症喘息では、治療を完全に中止できる寛解を目指すことは現実的ではなく、治療下での寛解、すなわち Clinical remission on treatment の概念が登場しており、当面の治療目標として妥当ではないかと考える。現在の寛解の定義や臨床的知見についても触れて、将来の喘息治療の目標について考察してみたい。

【氏 名】 長瀬 洋之

【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】

1994 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業、東大病院内科
1995 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)
1996 年 4 月 東京大学物療内科入局
2001 年 4 月 日本学術振興会特別研究員
2002 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
2003 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
2016 年 6 月 同 教 授
2018 年 7 月 McGill 大学 Meakins-Christie 研究所 Visiting Professor

【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：喘息予防・管理ガイドライン、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、喘息診療実践ガイドライン

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 taking notes.

アレルギー・好酸球研究会 2022

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

特別講演

特別講演

タイトル

好酸球性消化管疾患の病態、診断、治療

Pathogenesis, diagnosis and treatment of eosinophilic gastrointestinal disease

兵庫県立はりま姫路総合医療センター

木下 芳一

好酸球性消化管疾患 (EGID) は消化管に多数の好酸球が浸潤し、消化管の機能障害を引き起こすとともに不快な症状が出現する疾患である。異常好酸球浸潤は食道から大腸までの1つあるいは複数のセグメントに起こるとともに、粘膜層から漿膜下層まで様々な層に起こるがその詳細な原因は明らかとなっていない。食道上皮扁平上皮層を中心に好酸球浸潤が起こる好酸球性食道炎 (EoE) の病因と病態が最もよく解析されており、食物や花粉などの空中の抗原が原因となって起こる ILC2 を中心とした自然免疫と Th2 を中心とした獲得免疫の異常反応が原因であろうと考えられている。

食道のみに異常好酸球浸潤をきたす EoE と食道以外の消化管に病変を有する EoE 以外の好酸球性消化管疾患 (non-EoE EGID) は症状のみならず、その重症度、血液検査での異常値の出現頻度、診断における内視鏡検査と生検組織検査の役割と診断感度・特異度が異なっている。EoE では内視鏡検査は有用で内視鏡像を見るだけで、その存在を強く疑うことが可能である。また、生検診断における統一基準も作成されている。一方、non-EoE EGID では内視鏡検査の有用性は限定的であり、生検診断のための統一した基準は作成されていない。

治療においても、各種の治療に対する反応性が EoE と non-EoE EGID では異なっている。EoE ではプロトンポンプ阻害薬は有用であるが、non-EoE EGID では有用性は限定的である。また、EoE に対しては局所作用ステロイドの有用性が高いが、non-EoE EGID ではその有用性はいまだ検討中である。最近、好酸球性消化管疾患の病態を考えた中和抗体療法が治療に用いられるようになってきた。日本においても複数の中和抗体製剤の臨床開発が進んでいるが、EoE と non-EoE EGID に同一の中和抗体製剤が有用であるか否かについても今後の検討が必要である。

本講演では好酸球性消化管疾患を EoE と non-EoE EGID に分けて、その類似性ととも違いについてもフォーカスをあて、その病態と診療上の特徴を解説することを試みる。

【氏 名】 木下 芳一（きのした よしかず）

【所 属】 兵庫県立はりま姫路総合医療センター

【職 歴】

昭和 55 年 7 月 神戸大学医学部附属病院内科 研修医
 昭和 56 年 7 月 宇和島市立病院内科 医員
 昭和 62 年 6 月 米国ミネソタ州メイヨークリニック生理学に Research Fellow として留学
 平成 元年 8 月 三木市民病院消化器科 医長
 平成 4 年 7 月 神戸大学医学部老年科 助手
 平成 6 年 9 月 神戸大学医学部老年科 講師
 平成 9 年 9 月 島根医科大学医学部内科学講座第二 教授
 平成 14 年 2 月 島根医科大学医学部附属病院光学医療診療部 部長（兼任 ～18 年 4 月）
 平成 14 年 4 月 島根医科大学卒後臨床研修センター センター長（兼任 ～17 年 3 月）
 平成 15 年 10 月 島根大学医学部消化器・肝臓内科学講座 教授（大学合併により変更）
 平成 16 年 11 月 島根大学医学部 副学部長（兼任、～19 年 9 月）
 平成 17 年 4 月 島根大学 評議員（兼任、～18 年 3 月）
 平成 18 年 4 月 島根大学医学部内科学講座第二 教授（講座の名称変更）
 平成 19 年 10 月 島根大学 医学部長（兼任、～21 年 9 月）
 平成 24 年 4 月 島根大学医学部附属病院 副院長（兼任、～30 年 3 月）
 平成 31 年 4 月 社会医療法人 製鉄記念広畑病院 病院長（令和 2 年 4 月より兵庫県立 姫路循環器病センター 院長と兼任）
 令和 2 年 4 月 兵庫県立 姫路循環器病センター 院長
 令和 4 年 5 月 兵庫県立 はりま姫路総合医療センター 院長

【所属学会等】

日本消化器病学会（財団評議員、前副理事長）
 日本消化器内視鏡学会（社団評議員）
 日本高齢消化器病学会（監事） 日本食道学会（評議員）
 日本神経消化器病学会（理事） 国際観光医療学会（理事）
 日本消化管学会、PMDA 専門委員
 全国自治体病院協議会
 日本医療マネジメント学会
 神戸大学医学研究科外部評価委員、島根大学名誉教授
 Journal Reviewer : Journal of Gastroenterology and Hepatology, Oncology,
 Cancer Research, Alimentary Pharmacology and Therapeutics
 Oncogene, Am J Gastroenterology, J Gastroenterol

【認 定 医】

日本消化器病学会 指導医
 日本消化器内視鏡学会 指導医
 日本消化管学会 指導医

【賞 罰】

平成 5 年度日本医師会医学研究助成費（平成 5 年）
 第 9 回日本消化器病学会奨励賞（平成 8 年）
 第 10 回日本消化器病学会総会会長賞（平成 9 年）
 平成 11 年度上原記念生命科学財団研究助成（平成 11 年）
 島根大学優良教育実践表彰（平成 24 年）

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes, spanning most of the page width.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing notes, starting below the MEMO header and extending to the bottom of the page.

アレルギー・好酸球研究会 顧問

伊藤 幸治 大田 健 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	荏原 順一
東田 有智	土肥 眞	長尾みづほ	中島 裕史
長瀬 洋之	中村 豊	原田 紀宏	福永 興壱
藤澤 隆夫	松本 健治	松脇 由典	宮田 純
森 晶夫	山口 正雄	山田 佳之	

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

NOVARTIS



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 /
inhalation capsules モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル

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 /
inhalation capsules モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル

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

協賛会社一覧

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