

アレルギー・好酸球研究会 2023



**The Workshop on
Eosinophils
in Allergy
and Related Diseases**

2023 年度研究会 会長 **神前 英明**

滋賀医科大学 耳鼻咽喉科 頭頸部外科

プログラム／抄録

2023年**11月23日**(木・祝) 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://nsl.sec-information.net/eosinophils>

アレルギー・好酸球研究会 2023

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

抄 録

1-2 Mouse eosinophil-associated ribonuclease-2 (mEAR2) promotes airway hyperresponsiveness and lung inflammation in the house dust mite induced allergic asthma model.

○ Nguyen Manh Linh¹、神田 晃^{1,2,3}、上岡 裕治⁴、徳弘 圭造⁵、Bui Van Dan¹、
Chu Hong Hanh¹、Le Thi Kieu Nhi¹、小林 良樹¹、尹 泰貴¹、鈴木 健介¹、三谷 彰俊¹、
岩井 大¹

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

²Laboratory Medicine Center, Kansai Medical University Hospital

³Allergy Center, Kansai Medical University Hospital

⁴Department of Molecular Genetics, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University

⁵Department of Genome Editing, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University

Eosinophil derived neurotoxin (EDN), an orthologue of mouse eosinophil-associated ribonuclease 2 (mEAR2), contributes to exacerbation of allergic inflammation. Recent studies showed that level of EDN in the blood correlated with severity of asthma symptoms. To investigate the functional role of mEAR2, we generated mEAR2 deficient mice (mEAR2^{-/-}). We found that Th2-cytokines and IgE production during challenge phase were significantly decreased in the mEAR2^{-/-} mice upon house dust mite (HDM)-induced asthma mode, resulting in the inhibition of airway hyper-responsiveness and lung inflammation. Moreover, we clarified that mEAR2-induced Th2-cytokines expression was inhibited by TLR-2 antagonist *in vitro*, suggested that mEAR2 through TLR-2 contributed to exacerbation of asthma.

1-3 アレルギー性炎症の遷延化におけるスフィンゴミエリンの役割

○豊島 かつお¹、宮坂 智充^{1,2}、有川 智博¹、杉下 歌¹、宍戸 史¹、佐々木 雅史¹、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 東北医科薬科大学病院 アレルギーセンター

【目的】 気管支喘息において Th2 型免疫応答を抑制する CD8⁺T 細胞は肥満により機能異常をきたすがその機序は不明である。本研究では肥満により血中濃度が増加する細胞膜構成脂質のスフィンゴミエリン (SM) に着目し、CD8⁺T 細胞の免疫抑制機能に対する影響を解析した。

【方法】 SM 存在下でマウスの脾臓細胞を TCR 刺激し、CD8⁺T 細胞の IFN- γ 産生量を解析した。さらに SM 存在下で TCR 刺激した CD8⁺T (SM(+))CD8⁺T 細胞を OVA 誘発型喘息モデルマウスに移入し、好酸球性炎症を評価した。

【結果】 SM(+))CD8⁺T 細胞では SM 濃度依存的に IFN- γ 陽性細胞の割合が低下した。SM(-))CD8⁺T 細胞の移入は気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合を有意に低下させたが、SM(+))CD8⁺T 細胞ではその作用が減弱していた。

【結論】 肥満による SM の増加は CD8⁺T 細胞の IFN- γ 産生量を低下させ、好酸球性炎症に対する抑制効果を減弱させる可能性が示唆された。

2-1 白血球における ETosis と細胞外トラップ構成蛋白の検討

○富澤 宏基^{1,2}、有馬 実咲¹、伊東 慶介¹、小玉 早穂子¹、宮部 結^{1,2}、植木 重治¹

¹ 秋田大学大学院 医学系研究科 総合診療・検査診断学講座

² 秋田大学大学院 医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

【目的】 好酸球、好中球、好塩基球、単球、リンパ球の ETosis を経時的に観察し、細胞外トラップの構成蛋白を比較することを目的とした。またメディウムの違いが好酸球 ETosis に与える影響を検討した。

【方法】 白血球を分離し、PMA と A23187 で 180 分間刺激して ETosis を誘導しその細胞死を経時的に観察した。次に好中球 ETs と好酸球 ETs を抽出し、プロテオーム解析でその構成蛋白を比較した。

【結果】 PMA と A23187 による刺激では好中球と好酸球で ETosis を起こしたが、他の細胞では認めないかより長い刺激時間を要した。ETs のプロテオーム解析では好中球で 1416 種類、好酸球で 995 種類の蛋白質が検出された。

【結論】 好中球と好酸球は他の白血球と比較して ETosis を起こしやすいことが示唆される。ETs の構成蛋白には違いがあるが、その機能や臨床的な有用性については今後更なる検討が必要である。

2-3 Tenascin-C は、好酸球のエフェクター機能を活性化する

○家村 秀俊^{1,2}、中込 一之^{1,2}、片山 和紀^{1,2}、星野 佑貴^{1,2}、内藤 恵里佳^{1,2}、宮内 幸子^{1,2}、内田 義孝^{1,2}、野口 哲^{2,3}、小林 威仁^{2,3}、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 ³ 埼玉医科大学総合診療内科

【目的】 細胞外マトリックス蛋白 tenascin-C は、重症喘息患者の基底膜で発現が増加することが報告されている。また血清 tenascin-C 濃度は、気管支喘息のバイオマーカーとして有用である可能性が指摘されているが、その役割については不明確な点も多い。本研究では tenascin-C が好酸球のエフェクター機能を直接的に活性化させるかについて検討した。

【方法】 健常人の末梢血好酸球を使用した。Tenascin-C に対する好酸球接着能は eosinophil peroxidase 発色法で測定した。また tenascin-C の好酸球からの活性酸素産生を cytochrome C 還元法で、好酸球からの eosinophil-derived neurotoxin(EDN) 放出を ELISA 法で測定した。

【結果】 Tenascin-C は好酸球の接着を誘導し、抗 α M や抗 β 2 integrin 抗体は、tenascin-C で誘導された好酸球接着反応を抑制した。さらに tenascin-C は活性酸素産生及び EDN 放出を誘導した。

3-1 セラミドリポソームの点鼻は抑制型受容体 CD300f に作用してアレルギー性鼻炎を抑える

○井出 拓磨¹、伊沢 久未¹、芳川 瑛久^{1,2}、中村 真浩^{1,2}、貝谷 綾子¹、安藤 智暁¹、前原 明絵¹、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順天堂大学耳鼻咽喉科

- 【目的】** 抑制型受容体 CD300f は脂質セラミドを認識してマスト細胞の高親和性 IgE 受容体シグナルを抑制する。本研究の目的は、アレルギー性鼻炎の病態における CD300f の役割と CD300f 標的療法の有効性を明らかにすることである。
- 【方法】** 野生型、CD300f 欠損、コンディショナル CD300f 欠損マウスをブタクサ花粉で感作した後、ブタクサ花粉を鼻腔投与してアレルギー性鼻炎を誘導した。セラミドリポソームの点鼻がアレルギー性鼻炎に及ぼす作用を評価した。症状（くしゃみ頻度）と鼻組織のマスト細胞の数と脱顆粒率、好酸球数を測定した。
- 【結果】** CD300f はマスト細胞の脱顆粒を抑制してくしゃみと好酸球浸潤を抑えた。セラミドリポソームの点鼻は CD300f 依存的に鼻炎症状を抑えた。
- 【結論】** CD300f はアレルギー性鼻炎の病態形成を抑えた。アレルギー性鼻炎に対するセラミドリポソーム点鼻の有効性が確認された。

3-2 マウス Th17 細胞依存的アレルギー性皮膚炎症モデルに対する抗アレルギー外用薬の効果

○田尾 友記子¹、三浦 健人¹、Fatemeh Mirkatouli¹、Enkhbaatar Uyanga¹、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】 慢性特発性蕁麻疹などのアレルギー性皮膚疾患において、Th17 細胞の関与が報告されている。Th17 細胞依存性のマウス抗原誘発皮膚炎症モデルを作出して、抗アレルギー外用薬の効果を検証した。

【方法】 *in vitro* で樹立した抗原応答性 Th17 細胞を移入した BALB / c マウスの耳介皮下に抗原を投与して、皮膚炎症を誘導した。ベタメタゾン、タクロリムス、ジフェンヒドラミン、デルゴシチニブおよびジファミラストの外用薬を塗布し、効果を検討した。

【結果】 Th17 細胞移入マウスへの抗原投与により、耳介肥厚や炎症細胞浸潤を伴う皮膚炎症が惹起された。それらはベタメタゾンおよびタクロリムスにより抑制されたが、他剤は明らかな効果を示さなかった。

【結論】 Th17 細胞は単独でアレルギー性皮膚炎症に関わり、その病態はベタメタゾンおよびタクロリムス外用薬により制御できる可能性が示唆された。

3-4 IL-33 誘導性気道炎症モデルマウスにおける好酸球の役割

○田中 仁美¹、加藤 茂樹²、小賀 徹¹

¹川崎医科大学 呼吸器内科学 ²総合臨床医学

- 【目的】** 今回 IL-33 誘導性気道炎症マウスモデルのタイプ 2 気道炎症における好酸球の役割を検討するために好酸球欠損マウスを用いて検討した。
- 【方法】** C57BL/6 野生型、IL-5 受容体 α 鎖欠損マウス及び好酸球欠損マウスに IL-33 を 3 日間経鼻的に投与し、タイプ 2 気道炎症マウスモデルを作成する。IL-33 最終投与の 24 時間後に BAL を行い、BAL 液中の好酸球、2 型自然リンパ球、及び液性因子の検討をサイトスピン標本、フローサイトメトリー、及び ELISA を用いて解析する。
- 【結果】** IL-33 投与により IL-5 受容体 α 鎖欠損マウス及び好酸球欠損マウスでは野生型マウスに比べて BAL 液中の好酸球数は顕著に減少していたが、2 型自然リンパ球数及び IL-5、IL-13 濃度が有意に高値であった。
- 【結論】** 好酸球の中にタイプ 2 気道炎症を抑制的に調節している亜集団の存在が示唆された。

4-1 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の寛解・再燃予測因子の検討

○田中 淳¹、岡田 直樹¹、友松 克允¹、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

【目的】 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の治療反応性を予測する臨床指標を探索する。

【方法】 第2回全国調査に登録され、浅野の基準を満たす ABPA 症例を、1. 寛解困難群：標準治療後 6 か月以内に寛解せず、2. 早期再燃群：寛解後 12 か月以内に再燃、3. 寛解維持群：無治療あるいは標準治療後 12 か月間寛解維持、の 3 群にわけ比較した。

【結果】 寛解困難群 (56 例) は寛解維持群 (102 例) と比較し、ABPA 発症年齢が低く ($p=0.04$)、血清総 IgE 値、アスペルギルス特異的 IgE 抗体価、アスペルギルス培養陽性率が高かった ($p=0.03$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.003$)。早期再燃群 (38 例) は寛解維持群と比較して呼気 NO 濃度 ($p=0.007$) が高値であった。

【結語】 真菌感作の強さと真菌気道内定着が標準治療抵抗性と関連するが、早期再燃予測因子についてはさらなる検討が必要である。

4-2 ステロイド抵抗性喘息ヒト化マウスモデルを用いたベンラリズマブの治療効果検討

○山田 志保^{1,2}、曾田 香織^{1,2}、黒澤 雄介^{1,2}、福田 麻佐美^{1,2}、丸岡 秀一郎^{1,2}、伊藤 亮治³、権 寧博^{1,2}

¹ 日本大学医学部 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

³ 公益財団法人実験動物中央研究所 免疫研究室

【目的】 治療抵抗性の重症喘息は予後不良であり、解決すべき喫緊の課題である。我々は今までに免疫ヒト化マウス（NOG ヒト IL-3/GM-CSF/IL-5Tg マウス）を用いたステロイド抵抗性喘息ヒト化マウスモデルを確立し、病態解析および創薬への応用を検討してきた。本研究の目的は、ステロイド抵抗性喘息ヒト化マウスモデルを用いて、重症喘息の治療薬である抗 IL-5R α 抗体（Benralizumab）の効果を再現できるかを検証することである。

【方法】 ヒト化マウスに第 1, 2, 3 日に hIL-33, hTSLP およびデキサメタゾンを投与し、第 0, 2, 4 日に Benralizumab を投与した。第 7 日に、肺胞洗浄液、末梢血および肺組織中の好酸球数を評価した。

【結果】 Benralizumab の投与によって、肺胞洗浄液、肺および末梢血中のヒト好酸球数は、有意に減少した。

【結論】 実臨床と同様に、Benralizumab の効果を再現でき、このヒト化マウスモデルは重症喘息の新たな非臨床試験のツールとして有益である。

4-3 舌下免疫療法後の抗原特異的 IgE 抗体の抗原親和性の変化

○中村 圭吾¹、神前 英明¹、坂井 利佳³、湯田 厚司^{1,2}、木戸 博³、清水 猛史¹

¹滋賀医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ²ゆたクリニック ³徳島大学 先端酵素学研究所

【背景】舌下免疫療法（SLIT）により血清中の抗原特異的 IgE 抗体は一時的に上昇するが、臨床症状は軽減する。

【方法】スギ SLIT を施行した患者血清中のスギ粗抗原、Cry j 1、Cry j 2 に対する抗原特異的 IgE 抗体を測定し、Cry j 1、Cry j 2 に対する IgE 抗体の抗原親和性を測定した。さらに、EXiLE（IgE crosslinking-induced luciferase expression）法で、スギ粗抗原特異的 IgE 抗体の架橋活性を測定した。

【結果】スギ粗抗原、Cry j 1、Cry j 2 特異的 IgE 抗体は治療 1 年後に上昇し、その後は減少した。Cry j 1、Cry j 2 特異的 IgE 抗体の抗原親和性は経年的に低下し、スギ粗抗原特異的 IgE 抗体の架橋活性は、Cry j 1、Cry j 2 特異的 IgE 抗体の抗原親和性と正の相関が認められた。

【結論】SLIT により抗原親和性が低下して架橋反応が生じにくい特異的 IgE 抗体が産生される結果、肥満細胞からの脱顆粒が抑制され、臨床効果が得られると考えられた。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5-1 血清 IL-36 subfamily 濃度と喘息病態との関連性

○星野 佑貴^{1,2}、柚 知行^{1,2,3}、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}、四宮 俊^{1,2}、内田 貴裕^{1,2}、宮内 幸子^{1,2}、内田 義孝^{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 ³ 埼玉医科大学 予防医学センター

【目的】 IL-36 subfamily は IL-1 family に属し、細胞外への放出後に活性型に変換される。乾癬や副鼻腔炎における増加が報告されているが、喘息における動態は確認されていない。喘息患者の血中 IL-36 subfamily 濃度を測定し臨床的検討を行った。

【方法】 健常者 33 名、気管支喘息 110 名 (重症 55 名、非重症 55 名) から血清を採取し、ELISA にて IL-36 α 、 β 、 γ および IL-36Ra と IL-38 の各濃度を測定し、重症度や呼吸機能との関連性を検討した。

【結果】 IL-36 α は健常者と比較して重症喘息で高値であった ($p=0.001$)。IL-36 α /Ra と IL-36 α /38 は健常者と比較して重症喘息で高値であった (各々 $p=0.01$, $p=0.007$)。重症喘息においては、IL-36Ra は FEV1 と FVC と正の相関を示した (各々 $r=0.29$, $p=0.02$, $r=0.40$, $p=0.003$)。

【結論】 血清 IL-36 α は喘息の病態に関与することが示唆された。IL-36 subfamily のアンタゴニストは呼吸機能低下に防御的に作用している可能性が考えられた。

5-2 TGF- β の好酸球性疾患における機能的意義の検討

○大津 陽¹、宮田 純¹、小野里 隆太¹、松山 笑子¹、砂田 啓英也¹、佐々木 寿²、正木 克宜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 防衛医科大学校内科学（感染症・呼吸器）

【目的】 TGF- β はアレルギー疾患において免疫寛容を介した制御性の作用と線維化を生じる炎症性作用の両方を有する。好酸球は TGF- β 産生細胞だが、疾患における機能的意義は十分に解明されていない。

【方法】 好酸球性副鼻腔炎患者の血中、鼻茸好酸球の TGF- β 関連分子の発現を健常者血中好酸球と比較検討した。健常者の血中好酸球を TGF- β の存在下・非存在下で IL-5 により刺激し、遺伝子と表面抗原発現を定量 RT-PCR とフローサイトメトリーで評価した。

【結果】 好酸球性副鼻腔炎では、TGF- β 受容体の TGFBR1 の遺伝子発現が血中と鼻茸の両方の好酸球で健常者の血中好酸球と比較して低下していた。鼻茸好酸球では転写因子の SMAD の発現量も減少していた。TGF- β は IL-5 による CD69 発現上昇、CXCR4 発現低下、生存延長作用を抑制した。

【結論】 TGF- β の好酸球に対する制御性の作用が好酸球性副鼻腔炎において減弱している可能性がある。

5-3 好酸球性鼻副鼻腔炎の病態における鼻粘膜基底細胞の役割

○川北 憲人¹、神前 英明¹、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

【目的】 好酸球性鼻副鼻腔炎の病態における基底細胞の役割を検討した。

【方法】 正常ヒト気管支上皮細胞を特殊な培養液で継代して得た基底細胞の形質を有する細胞の性質を、通常の方法で培養した上皮細胞と比較した。鼻茸上皮の基底細胞過形成についても検討した。

【結果】 基底細胞の形質を有する培養上皮細胞では TSLP と TLR3 の mRNA 発現が上昇し、TLR3 リガンドによる TSLP 産生が促進された。一方、通常の培養上皮細胞では PAR2 の mRNA 発現が上昇し、PAR2 リガンドによる TSLP 産生が促進された。IL-4 と IL-13 は、基底細胞の形質を有する上皮細胞の細胞増殖を促進した。鼻茸上皮において Ki67 陽性の細胞増殖能の高い基底細胞が増生していた。

【結論】 鼻茸上皮では IL-4、IL-13 の慢性的な刺激により基底細胞の過形成が生じ、増生した基底細胞が TSLP を産生・放出して 2 型炎症が持続する悪循環を形成している。

6-1 慢性好酸球性肺炎を含むびまん性肺疾患における肺胞洗浄液中リンパ球分画の解析

○原田 園子^{1,2}、原田 紀宏^{1,2}、竹重 智仁¹、笹野 仁史¹、三道 ユウキ¹、田辺 悠記¹、松野 圭¹、
四宮 俊³、加藤 元康¹、伊藤 潤¹、中込 一之³、永田 真³、高橋 和久¹

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

³ 埼玉医科大学 医学部 呼吸器内科

【目的】 好酸球性肺炎（CEP）を含むびまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄（BAL）液中のリンパ球分画の解析を行った。

【方法】 順天堂大学および埼玉医科大学にて BAL が行われたびまん性肺疾患患者を対象に同意が得られた 54 例（サルコイドーシス 6 例、肺線維症を除く特発性間質性肺炎 20 例、膠原病関連間質性肺炎 13 例、慢性過敏性肺炎（CHP）9 例、CEP 6 例）を組入れた。

【結果】 年齢中央値は 71 歳、男性 27 例（50%）であった。BAL 液中リンパ球数は ILC1 と ILC3 に相関（ILC1:r = - 0.29, p < 0.05, ILC3:r = - 0.33, p < 0.05）があり、好酸球数は ILC2 と相関（r = 0.28, p < 0.05）がみられた。CEP を除外すると BAL 液中の好酸球数と ILC2 の相関はみられなくなった。更に、Th2 と Th17 細胞が正に相関し（r = 0.86, p < 0.05）、各疾患に大きな差を認めなかった。

【結論】 CEP においては ILC2 の関与が示唆され、Th2 が関与するびまん性肺疾患では Th17 も関与している可能性が示唆された。

6-2 好酸球は非小細胞肺癌患者の免疫チェックポイント阻害薬治療効果予測バイオマーカー

○竹内 栄治¹、近藤 健介^{1,2}、岡野 義夫¹、松村 有悟¹、市原 聖也¹、國重 道大^{1,3}、門田 直樹^{1,2}

町田 久典^{1,2}、畠山 暢生¹、成瀬 桂史⁴、荻野 広和²、軒原 浩²、篠原 勉³、西岡 安彦²

¹ 国立病院機構高知病院 呼吸器内科 ² 徳島大学呼吸器・膠原病内科

³ 徳島大学地域呼吸器・総合内科学分野 ⁴ 国立病院機構高知病院 病理

【目的】 投与前の末梢血好酸球は、ICI 治療におけるバイオマーカーとなる可能性がある。今回我々は、末梢血好酸球が ICI 治療を受けた非小細胞肺癌（NSCLC）患者の予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 当院及び徳島大学で 2016 年 3 月から 2021 年 8 月の間に NSCLC と診断され ICI 単剤治療を受けた全ての患者を後方視的に検討した。

【結果】 全 166 人の平均年齢は 69 歳。組織型は腺癌 98 人（59%）、扁平上皮癌 45 人（27%）、その他 23 人（14%）。PD-L1 発現は 132 人（80%）で 1%以上。全 166 人の生存期間中央値（MST）は 476 日。末梢血好酸球が 100 未満、100 以上 500 未満、500 以上患者の MST はそれぞれ 339 日、667 日、143 日であり、3 群間で有意な差が認められた（ $P < 0.001$ ）。多変量解析では、好酸球 100 以上 500 未満が独立した因子であった（ $P = 0.04$ ）。

【結論】 末梢血好酸球 100 以上 500 未満の NSCLC 患者が ICI 治療を受けた場合の予後は良好な可能性が示唆された。

6-3 潰瘍を伴う好酸球性十二指腸炎の長期療法の検討

○清水 真理子¹、渡辺 栄一郎²、奥野 由佳子¹、清水 彰彦³、西 明²、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 外科

³ 群馬県立小児医療センター 感染症科 ⁴ 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学

【目的】好酸球性十二指腸炎 (EoD) にはロイコトリエン受容体拮抗薬が奏功することがよく知られているが、潰瘍を伴うような重症例では全身性ステロイドや食物除去を要することも多い。今回、我々は EoD の長期療法について検討した。

【方法】当院で過去 3 年に経験した潰瘍を伴う EoD の治療に関して検討した。十二指腸好酸球数 50 個 / high-power field (HPF) 以上を診断基準とした。

【結果】3 例存在し、全員が 6-7 歳の発症であった。潰瘍の治療後、寛解維持の長期療法として 1 例は原因食物除去、もう 1 例は好酸球性食道炎を伴い全身性ステロイド投与後に食事療法を必要とした。1 例は現在、無治療で寛解が維持できている。

【結論】EoD の長期療法では重症度に合わせて治療戦略を考えることが重要と考えられた。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6-4 テゼペルマブ1回投与で著効した重症喘息症例において、気道炎症への持続効果より得られた考察

○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

症例は、46歳女性。アレルギー性鼻炎、慢性好酸球性副鼻腔炎を合併。喫煙歴はないが受動喫煙歴40年。FFC1000ugにモンテルカスト10mg、テオフィリン400mg/日で治療されていたが、コントロール不十分で、45歳時に鼻茸伴う好酸球副鼻腔炎の手術を受けたが、その後も喘息状態不安定で、時々PSL10-20mg/日を服用していた。

今回、テゼペルマブを1回投与した結果、1ヶ月後には症状が著明に改善（ACT17→25点）し、末梢血好酸球数は793.35→138.32に減少し、FeNOは42→11ppbに低下した。その後の追跡調査では、3ヶ月後に末梢血好酸球数は722.15と再増加したが、FeNOは16ppbで5ヶ月後でも22ppbと正常値内を保ち、ACTも25点を維持している。抗TSLP抗体は好酸球よりFeNOに対する抑制持続効果があり、本症例におけるバイオマーカーはFeNOと考えられる。

アレルギー・好酸球研究会 2023

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

Mini Lecutture

Mini Lecutture

タイトル

Natural history of eosinophil-derived neurotoxin levels and the onset of allergic airway disease in preschool children.

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

Chang-Keun Kim

“Atopic march” is the progression of allergic conditions through infancy and childhood. These allergic conditions have common genetic and environmental predisposing factors, and the key trait of the atopic march is that the presence of one allergic condition increases the risk for the development of others; hence the term ‘march’ . The atopic march typically begins with atopic dermatitis (AD) and then progresses to IgE-mediated food allergy (FA), bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR).

We investigated the association between blood eosinophil-derived neurotoxin (EDN) levels in preschool children with FA or AD and the onset of allergic airway disease (BA, AR). One hundred and twenty-three children under 1-year-old were enrolled in the study, along with controls. EDN values were measured at 3 time points: 1 year, 2 years, and 3 years of age. EDN values were initially similar between those who did and those who did not develop allergic airway disease but then diverged greatly at the 2nd time point and remained divergent at the 3rd time point . Young children with elevated EDN levels during the FA/AD disease period were more likely to develop allergic airway disease (BA, AR) in their first three years of life.

EDN has been used successfully as a predictive marker for recurrent wheezing after respiratory viral infection . However, there are few reports using EDN levels as a predictor of airway allergic disease in preschool children. In this lecture, we will discuss research results as evidence for a link between blood EDN levels and the development of airway allergic diseases in preschool children.

Curriculum vitae

Chang-Keun Kim, MD., PhD, FAAAAI
Professor, Asthma and Allergy Center
Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul

Name: Chang-Keun Kim

born: Korea

Research and/or professional experience:

Chang-Keun Kim is currently Congress President of 'The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Diseases (KAPARD)'. He is also Professor of the Asthma & Allergy Center at Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea.

He is a member of “National Academy of Medicine of Korea” . He is a member of several professional committees including International Fellow of ‘American Academy of Allergy, Asthma and Immunology’ (FAAAAI) (U.S.A.).

He had the Pediatric Allergy and Respiratory Fellowship at Seoul National University Hospital.

He has served a total of 5 years in USA including an Allergy Research Associate at the National Jewish Health, Denver (Sally Wenzel), Mayo Clinic Hospital, Rochester (Hirohito Kita), and University of Wisconsin Hospital (James Gern), Madison, WI, USA.

He has published over 150 peer-reviewed articles in English and Korean journals. His research interests include Biomarkers, bronchial asthma, eosinophils and respiratory infection.

アレルギー・好酸球研究会 2023

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

好酸球優位型重症喘息における治療戦略 - ファセンラの早期導入意義を踏まえて -

埼玉医科大学呼吸器内科・アレルギーセンター

中込 一之

好酸球性炎症の喘息病態の形成における役割として(1)増悪の頻度を高める(2)気道リモデリングを誘導する(3)粘液腺の産生に関与することなどがあげられる。末梢血好酸球数が高値の患者では増悪頻度が高く、好酸球性気道炎症をモニターすることで増悪頻度を減らすことが可能である。また好酸球は TGF- β の産生を介して、リモデリング形成にも、重要な役割を果たす。粘液栓形成は、好酸球性気道炎症と関係し、喘息増悪や換気障害と関連する。抗 IL-5 受容体抗体ベンラリズマブ（ファセンラ®）は、好酸球優位型重症喘息において、好酸球性気道炎症を制御することによって、増悪頻度を減少させ、リモデリング関連分子の発現を抑制する。粘液栓を減少させることも報告されている。

高用量吸入ステロイド+他の喘息治療薬でコントロールできない重症喘息では、生物学的製剤の使用が望ましいが、治療効果予測バイオマーカーが類似することもある。その使い分けは難しい。抗 IL-5 療法は、末梢血好酸球数が高く、増悪が多いほど、喘息に対して、効果を発揮することが明確化されており、特に末梢血好酸球高値例では第一選択と考えられる。

本講演では、重症喘息における好酸球の役割を review した後に、ベンラリズマブによる厳格な好酸球性気道炎症の制御がもたらす治療効果について概説したい。またベンラリズマブの好酸球優位型重症喘息における早期導入意義について、私見も含めて提示したい。

【氏 名】 中込 一之（なかごめ かずゆき）

【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
 令和 3 年 4 月 東京大学附属病院アレルギーリウマチ非常勤講師併任
 令和 5 年 6 月 埼玉医科大学呼吸器内科教授
 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 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 writing notes.

アレルギー・好酸球研究会 2023

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

多層オミクス解析を駆使した好酸球研究の現状・課題・展望

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

宮田 純

好酸球は医療現場において非常に馴染み深い細胞である。好酸球と名前の入った疾患は数知れず、バイオマーカーとしても血球好酸球数はフェノタイプの分類、増悪の予測、抗体製剤の選択と大活躍である。好酸球は組織傷害を引き起こす炎症細胞として、これまで長年の膨大な研究成果が蓄積されており、分化・生存、遊走・接着、脱顆粒・活性酸素産生といった細胞機能を指標として、IL-5を代表とする様々な活性化因子の機能的役割が解明されてきた。近年では細胞死のETosisが粘液栓の形成に寄与することも発見され、細胞としての起承転結が美しく証明されている。

しかしながら、個々の好酸球の「質的な違い」については、他の免疫細胞であるリンパ球・マクロファージのような系統的な分類が確立されておらず、理解が不十分である。組織常在性の好酸球は炎症局所に浸潤する好酸球と異なり、恒常性を維持する作用を有することが示されているが、この違いが分化段階で生じているのか、はたまた組織環境に依存しているのか、全く解明されていない。これは好酸球研究をこよなく愛する者としては受け入れがたい現状である。

私達は好酸球の細胞機能の脂質メディエーター産生に着目し、重症喘息の血中好酸球の脂質メディエーター産生を網羅的に評価するリピドミクス解析を行った。好酸球はシステイニルロイコトリエンを大量に放出する細胞であるが、この解析ではリポキシン、プロテクチンと呼ばれる抗炎症性脂質メディエーターの産生能を有することが判明し、更にその産生能が重症喘息で減弱していることが確認された。この「質的な違い」の原因を解明するため、次の段階として遺伝子と蛋白を標的としたオミクス解析を加えた実験手法を導入した。

これまでに重症喘息、好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性気管支肺真菌症、好酸球性COPDの患者由来の好酸球を解析し、疾患もしくは採取部位による類似点と相違点を明らかとした。局所環境をin vitroで再現することで好酸球の仮想フェノタイプ分類を実現するために、2型サイトカイン・1型サイトカイン・微生物由来因子・ホルモン・ビタミン・脂質などの免疫調節因子の刺激による細胞性質の変化を捉えた。本講演ではこれらの研究成果について、【好酸球を質的に制御する治療薬の有用性】とともに解説し、シングルセル解析などの先進技術が開発された現在における課題と展望についても共有したい。

【氏 名】 宮田 純

【略 歴】

平成 17 年 3 月 慶應義塾大学医学部医学科卒業
 平成 17 年 4 月 横浜市立市民病院 研修医
 平成 19 年 4 月 慶應義塾大学病院内科学教室入局 専修医
 平成 20 年 4 月 慶應義塾大学医学部医学科大学院（呼吸器内科学）
 平成 24 年 4 月 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 助教
 平成 25 年 4 月 東京大学薬学部薬学系研究科・産学連携共同研究室（塩野義製薬） 特任助教
 平成 26 年 4 月 理化学研究所・統合生命医学科学研究センター・メタボローム研究チーム 基礎科学特別研究員

平成 28 年 4 月 佐野厚生総合病院 呼吸器内科 内科副部長
平成 30 年 4 月 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器） 助教
令和 元年 10 月 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器） 学内講師
令和 3 年 4 月 防衛医科大学校 内科学講座（感染症・呼吸器） 講師
令和 4 年 4 月 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 助教
令和 4 年 10 月 慶應義塾大学医学部 呼吸器内科 講師

【受賞歴】

第 16 回東京呼吸病態研究会 研究奨励賞
第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 学術部会賞 優秀賞
第 15 回日本アレルギー学会 学術大会賞
第 30 回 Pneumo Forum 優秀賞
第 671 回日本内科学会関東地方会 関東地方会指導医賞

【資格・役職】

日本内科学会 認定内科医・総合内科専門医・指導医
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・代議員
日本呼吸器内視鏡学会 気管支鏡専門医
日本喘息学会 喘息専門医
がん治療認定医
ICLS インストラクター・JMECC インストラクター
アレルギー・好酸球研究会 幹事

アレルギー・好酸球研究会 2023

The Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases

特別講演

特別講演

タイトル

アレルギー、アナフィラキシーの発症予測精度を向上させる IgE 抗原結合親和性抗体価 (Binding-Avidity) 測定

徳島大学先端酵素学研究所

木戸 博

現行の IgE、IgG 抗体価測定は、抗体の定常領域認識 2 次抗体で抗体濃度のみを測定しており、抗体の機能を決定している可変領域の抗原補足力を評価していない。そのため抗体は機能において一律でないにも係わらず結果的に一律に扱っていることとなり、診断性能が不当に低く評価されている状況にある。我々は体内のポリクローナル抗体の機能として、抗原結合親和性の総和としての (Binding-Avidity) を、定量的に評価する方法を開発して、抗体量×抗体機能 (Binding-Avidity) によって、抗体機能の総和を示すことで、アレルギー、アナフィラキシーの発症予測精度を各段に増加させることに成功した。Binding-Avidity の測定は、我々が開発した DCP マイクロアレイを用い、抗原・抗体反応平衡条件下におけるアレイ上に固相化した抗原と、検体中に添加した非固相化抗原間の抗体を介する競合的結合阻害活性 (IC50) を測定して、抗体量×抗原結合親和性 (Binding-Avidity, 1/IC50) : 抗原結合親和性抗体価で示すことで、抗体の総抗原補足力を迅速に測定する方法である。アレルギー、アナフィラキシーの発症予測精度がこれまで十分とは言えず、確定診断のために抗原負荷試験を実施せざるを得なかった従来からの ImmunoCAP 法等による IgE 抗体価の診断予測精度を、抗原結合親和性抗体価によって各段に増加させ得ることを明らかにした。本講演では、アレルギー、アナフィラキシーの発症予測精度を向上させる IgE の抗原結合親和性抗体価を中心に、その他 IgG の抗原結合親和性抗体価測定の感染症領域での有用性を合わせて紹介したい。

【氏 名】 木戸 博
生年月日：昭和 22 年 10 月 3 日 (75 歳)

【現 職】 徳島大学先端酵素学研究所、特任教授 (生体防御病態代謝研究分野)

【学 歴】
1973 年：弘前大学医学部卒業
1973 年：徳島大学大学院医学研究科生理系専攻博士課程入学
1977 年：徳島大学大学院医学研究科生理系専攻博士課程修了

【職 歴】
1977 年：徳島大学医学部附属病院医員
1979 年：米国ロッシュ分子生物学研究所 研究員
1981 年：徳島大学助手 (医学部附属酵素研究施設)
1989 年：徳島大学助教授 (酵素科学研究センター)
1993 年：徳島大学教授 (酵素科学研究センター)
2007 - 2011 年：徳島大学疾患酵素学研究センター長、
2010 - 2011 年：徳島大学役員参与 (研究担当)
2012 年：生体防御・感染症病態代謝研究寄附講座部門兼務

2013年：定年退職、徳島大学寄附講座、生体防御病態代謝研究部門
特任教授（名誉教授）、現在に至る

【所属学会】

日本生化学会（永年会員、評議員）、International Proteolysis Society (President 2009-2011, Vice President 2001-2005)、
日本病態プロテアーゼ学会（理事、評議員）、日本肺サーファクタント・界面医学界（理事、評議員）、日本アレルギー学会、
日本小児アレルギー学会、日本ワクチン学会、日本感染症学会

【専門分野】

生化学、分子生物学

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