

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08272

研究課題名（和文）食物アレルギーに対する経皮免疫療法とアジュバントの開発

研究課題名（英文）Development of epicutaneous immunotherapy and adjuvant for food allergy

研究代表者

大嶋 勇成（Ohshima, Yusei）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・教授

研究者番号：40303391

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗原を封入したナノ粒子や炎症抑制作用を有する薬剤をアジュバントとして経皮投与する免疫療法を検討した。オボアルブミンOVAを経皮感作させた食物アレルギーモデルを用いた。W/Oクリーム基材にOVA溶液を分散させると、皮膚症状を誘発しなかったが、誘発症状は抑制されなかった。OVAを封入したPoly(d,l-lactidecoglycolide)で作成したナノ粒子の皮下投与では誘発症状は増悪した。アジュバントとしてタクロリムスを用いた場合、誘発症状は増悪した。JAK阻害剤を用いた場合、誘発症状は抑制されなかったが、特異的IgG2a産生が選択的に抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食物アレルギーに対する免疫療法が検討されているが、未だ有効性・安全性に優れた方法は確立されておらず研究段階の治療として位置づけられている。食物アレルギーの発症には経皮感作が関与し、皮膚の炎症が誘発症状の増悪因子と成り得ることから、本研究で得られる抗原の投与方法、アジュバントの免疫療法としての効果は新たな経皮免疫療法を確立する上で重要な情報となる。また、近年、アトピー性皮膚炎とそれに伴う食物アレルギーの予防策として保湿剤等による早期介入が注目されているが、経皮的抗原暴露による食物アレルギーの誘発症状を増悪する条件が明らかとなれば、発症予防策を検討する上でも有用な情報となる。

研究成果の概要（英文）：Epicutaneous immunotherapy with antigen-encapsulated nanoparticles and anti-inflammatory drugs as adjuvants was investigated. A food allergy model with transdermal sensitization to ovalbumin OVA was used. Dispersion of OVA solution in a W/O cream substrate did not induce cutaneous symptoms but did not suppress elicitation symptoms. Subcutaneous administration of nanoparticles made of poly(d,l-lactidecoglycolide) encapsulating OVA exacerbated the symptoms. Tacrolimus as an adjuvant exacerbated the induced symptoms, and JAK inhibitor selectively suppressed specific IgG2a production, but not the induced symptoms.

研究分野：小児科学

キーワード：食物アレルギー 免疫療法 ナノ粒子 アジュバント

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギー患者の増加とその対応が社会的問題となっている。食物アレルギーの治療原則は原因食物の必要最低限の除去であるが、除去対応は患者だけでなく家族にも身体的・精神的・経済的負担を強いる。さらに、誤食によるアナフィラキシーの危険を伴う。原因食物を積極的に摂取可能にするため経口免疫療法が検討されているが、現行の方法では、自然治癒と同じ状態に到達させるのは困難で、大多数の患者では不応答状態 *sustained unresponsiveness* が誘導されるにすぎない (Jones, *J Allergy Clin Immunol* 2016)。また、治療中、軽微なアレルギー症状の誘発は必至であり、重篤な後遺症を残した症例も報告されている。経口免疫療法に代る治療として、近年、食物抗原が放出されるシールを皮膚に貼付する経皮免疫療法が検討されている。しかし、この方法は、安全性は高いが治療効果が弱い。そのため、経口免疫療法よりも有効性、安全性が高い免疫療法の開発が喫緊の課題となっている。

食物アレルギー発症には食物抗原への感作が前提となるが、その機序として経皮感作が注目されている。皮膚バリア機能が障害され、皮膚に炎症が生じると抗原感作が誘導されると考えられている (Tordesillas, *Immunity* 2017)。一方、食物抗原が放出されるシールを貼る経皮免疫療法では、食物抗原が樹状細胞に取り込まれ、制御性 T 細胞が誘導されると考えられている。一般に食物アレルギーの原因となる抗原の分子量は 30-70kDa 程であるが、皮膚角質層は分子量 500Da 以上の分子を通過させにくい (500Da ルール)。そのため、経皮免疫療法で抗原を効率良く樹状細胞に取り込ませるには、角質の皮膚バリア機能を低下させるか、角質層以外の経路を利用する必要がある。角質の皮膚バリア機能を低下させた場合、皮膚炎を惹起する危険があるため感作が増強される危険がある。我々は、動物モデルで経皮感作成立後に皮膚炎を悪化させたり、角質層を物理的に剥がす操作を加えたりすると抗原の経口投与により誘発される食物アレルギー症状が増悪することを報告している (Kawasaki, *Allergy* 2018)。従って、経皮免疫療法を行う上で、皮膚の炎症を惹起しない抗原投与方法とその経路、制御性 T 細胞を誘導する機能を持つ樹状細胞の誘導方法の確立が求められる。

2. 研究の目的

本研究では、食物アレルギーに対する新規の経皮免疫療法の開発を目的とする。免疫療法の安全性を高めるため、抗原を修飾したり、ペプチド化したりすることで IgE との結合エピトープを変化させ、アレルギー性を低下させることが検討されている。しかし、IgE との結合エピトープは患者毎に異なる可能性があり、全ての患者に適用可能なものを作成することは困難である。そこで、本研究では粗抗原をナノ部位に封入することで、IgE を介してマスト細胞に刺激を与えず、樹状細胞に抗原を選択的に取り込ませる方法を検討する。

食物アレルギーの治療としてナノ粒子を用いる方法は経口投与で試みられているが、経口投与では、大量のナノ粒子が必要となることと、アジュバントの設定によってはかえって症状が増悪する問題がある (Virakud, *Clin Rev Allergy Immunol* 2018)。一方、ワクチン開発において、ナノ粒子ワクチンを皮膚に塗布投与した場合、粒子径に応じて毛包部に沈着し、ナノ粒子から放出される抗原が毛包周囲の樹状細胞に取り込まれることが報告されている (Baleeiro, *J Invest Dermatol* 2013)。そこで、この現象を応用し、食物抗原を封入したナノ粒子を用い、角質を傷害せずに食物抗原を樹状細胞に取り込ませる点が本研究の特色である。

我々は経皮感作動物モデルで感作部位に発現する遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、経皮感作局所では T2 反応誘導に関わるサイトカインや好塩基球のマーカーである *Mcp1* 遺伝子の発現が増加し、皮膚バリア構造に関与する遺伝子以外に複数の遺伝子の発現低下を認めた (Kawasaki, *Allergy* 2018, *Gene Expression Omnibus database* 登録番号 GSE95278)。発現が低下した遺伝子により制御されるタンパクや代謝産物などが、制御性 T 細胞や免疫寛容誘導に関わっている可能性も考えられることから、発現が減少するタンパクや代謝産物、あるいはその発現量に影響を与える薬剤を経皮免疫療法のアジュバントとして用いることを検討し、新規アジュバントの開発を狙う。

これまで、ナノ粒子は抗腫瘍免疫を増強させるワクチンとしての利用を中心に研究が進められてきたが、本研究では制御性 T 細胞の誘導により、抗原特異的に過剰な免疫応答を抑制し免疫寛容を誘導する点が特色である。本研究により経皮免疫療法が確立されれば、他のアレルギー疾患や自己免疫疾患の治療にも応用が期待される。

3. 研究の方法

(1) 経皮感作動物モデルと治療効果判定法

ビタミン D3 アナログである MC903 を Balb/c マウスの両耳介に塗布し、その後抗原としてオボアルブミン OVA を塗布することで経皮感作を行った。経皮感作成立後に、OVA の経口チャレンジを行い、誘発される即時型下痢症状をスコア化した。また、体温変化と血中 *mucosal mast cell protease 1* (*mmcp1*) 濃度の変化で評価した。

OVA の初回経口チャレンジ後に、経皮免疫療法を行い、その後、2 回目の OVA 経口チャレンジ

を行い誘発される食物アレルギー症状が1回目のチャレンジと比較して増悪するか、軽快するかで経皮免疫療法の効果を判定した。

また、血清中 OVA 特異的 IgG1, IgG2a, IgE を ELISA で測定した。

(2) ナノ粒子の作成

人体への使用の安全性が確認されている Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) を用いて粒子径を調整したナノ粒子を作成し、OVA をナノ粒子中に封入した。

一部の実験では、ナノ粒子に OVA を封入する代わりに、脂肪酸エステル 2-Ethylhexyl Palmitate に界面活性剤を加えた W/O クリーム基材に OVA の PBS 溶液を懸濁し、ナノサイズの液滴を分散させたものを経皮免疫療法に用いた。

(3) アジュバント候補

皮膚の炎症状態の存在が食物アレルギー症状を増悪することから (Kawasaki, Allergy2018) アトピー性皮膚炎の治療で、皮膚の炎症を抑制する目的で使用されるステロイド、タクロリムス、JAK 阻害剤 CP 690550 citrate のアジュバント効果を検討した。

消化管においては酪酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸が制御性 T 細胞の誘導や経口免疫寛容の成立に関与することが報告されている。酪酸やプロピオン酸は悪臭物質のため皮膚に塗布することは困難であるため、グルコシルコイドとのエステル化合物であるクロベタゾン酪酸エステルとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルによるアジュバント効果を検討した。

4. 研究成果

(1) OVA の経皮的投与方法

PLGA で作成したナノ粒子に OVA 封入し皮膚に塗布した場合には、OVA 特異的 IgG 値が増加するものの、その上昇程度は軽度であり、経口チャレンジによる誘発症状の有意な抑制効果を認めなかった。OVA 封入ナノ粒子を皮下投与した場合には、投与局所の皮膚や、全身のアレルギー反応は誘発されなかったが、その後の OVA 経口チャレンジによる誘発症状は抑制されなかった。ナノ粒子サイズを小さくした場合、粒子内に封入可能な OVA の量の制約が大きいこと、また、ナノ粒子を懸濁液として皮膚に塗布する場合、マウスの皮脂成分のためナノ粒子が毛包周囲に到達しにくい点が問題と考えられた。

脂肪酸エステル 2-Ethylhexyl Palmitate に界面活性剤を加えた W/O クリーム基材に OVA の PBS 溶液を懸濁しナノサイズの液滴を分散させたものを皮膚に塗布すると、OVA の PBS 溶液を塗布する場合に比べ、皮膚症状を誘発することなく OVA を皮膚に塗布投与できたが、経口チャレンジによる誘発症状は抑制されなかった。

(2) クロベタゾン酪酸エステルとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが免疫療法に与える効果

1 回目の経口チャレンジの後、MC903 を皮膚に塗布し、アトピー性皮膚炎様の皮膚の炎症状態を持続させると、2 回目の経口チャレンジにより誘発される症状の増悪を認める。MC903 により惹起される皮膚炎症を、デキサメサゾン塗布することで抑えると、2 回目の経口チャレンジによる誘発症状が軽快することを報告している (Allergy 2018)。そこで、皮膚に免疫療法としての OVA の塗布を反復することで生じる可能性がある炎症をステロイドで抑制し、かつ、酪酸、プロピオン酸がアジュバントとして作用することを期待して、OVA とともに、クロベタゾン酪酸エステル、およびベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを塗布する免疫療法を検討した。しかし、2 回目の経口チャレンジによる誘発症状には有意な抑制効果を認めなかった。

(3) タクロリムスが免疫療法に与える効果

OVA の経皮投与時に、タクロリムス軟膏を重層塗布し、免疫療法に与える効果を検討したところ、OVA 経口再チャレンジにより誘発される症状の増悪を認めた。タクロリムスの全身投与では腸管上皮のタイトジャンクションが減弱し、抗原の腸管上皮の透過性が更新することが指摘されている。タクロリムス外用薬の吸収は、ヒトよりもマウスの方が良いと想定されていることから、アジュバントとしてタクロリムスを経皮投与した場合に、免疫寛容を誘導するよりはむしろ腸管上皮への作用により抗原取り込みが亢進する結果、誘発症状を増悪をきたした可能性が想定された。免疫療法としてのアジュバント効果を検討する上で、ヒトとマウスの皮膚バリア機能の違いを考慮する必要があると考えられる。

(4) JAK 阻害剤が免疫療法に与える効果

OVA の経皮投与時に、JAK 阻害剤である CP690550 citrate を塗布した場合、OVA 経口再チャレンジにより誘発される症状には有意な変化を認めず、チャレンジ後の血清 mmcp-1 値もコントロール群と有意な差を示さなかった。

OVA 特異的 Ig を測定したところ、JAK1 阻害剤を塗布した群ではコントロール群に比べ血清中 OVA 特異的 IgE および特異的 IgG1 値は統計学的に有意ではないが抑制される傾向を示し、特異的 IgG2a 値は選択的に増加していた。JAK1 阻害剤の種類や投与方法、投与量を検討し、OVA 特異

的 IgE 値がより抑制され、Th2 タイプの液性応答を反映すると考えられる特異的 IgG2a がより増加する条件を検討することが必要と考えられる。

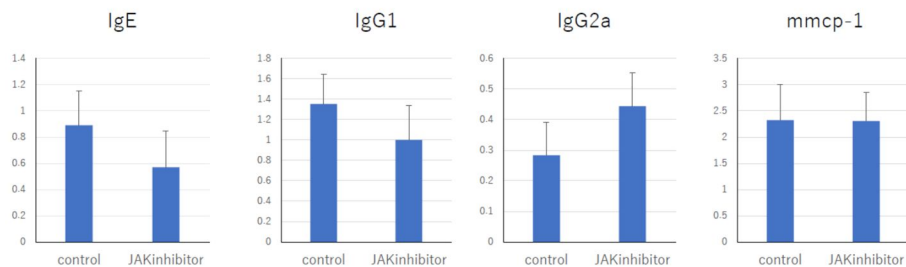


図 JAK 阻害剤 CP690550 citrate をアジュバントとして用いた経皮免疫療法の効果
OVA 経口再チャレンジ前の血清中 OVA 特異的 IgE, IgG 1, IgG 2 a 値と、2 回目の再
チャレンジ後の血清中 mmcp1 濃度を測定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Itoh Naohiro, Yasutomi Motoko, Oyama Noritaka, Hasegawa Minoru, Ohshima Yusei	4. 巻 64
2. 論文標題 Progress of telangiectasia macularis eruptiva perstans exacerbated egg allergy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasutomi Motoko, Nitta Sachiyo, Hayashi Taihei, Yoshikawa Toshihide, Naito Tatsushi, Ohshima Yusei	4. 巻 65
2. 論文標題 Ulcerative colitis developed after remission of eosinophilic pneumonia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15486	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Itoh Naohiro, Ohshima Yusei	4. 巻 72
2. 論文標題 The dual aspects of IgD in the development of tolerance and the pathogenesis of allergic diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 227 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 井上 祐三朗, 大嶋 勇成	4. 巻 36
2. 論文標題 ガイドライン解説 食物アレルギーガイドライン2021 第4章 免疫学の知識	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 195-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤 尚弘, 安富 素子, 村井 宏生, 森岡 茂己, 石原 靖紀, 小倉 一将, 谷口 義弘, 大嶋 勇成	4. 巻 36
2. 論文標題 オンライン勉強会によるアレルギー診療均霑化の試み	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会誌	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋 勇成	4. 巻 64
2. 論文標題 化学物質過敏症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 409-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Naohiro, Yasutomi Motoko, Kawasaki Akiko, Murai Hiroki, Nomura Eishi, Hagihara Yuuki, Ogura Kazumasa, Ohshima Yusei	4. 巻 76
2. 論文標題 Ovomucoid specific IgD increases in children who naturally outgrow egg allergy in a cross sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2607 ~ 2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai Hiroki, Yoshikawa Toshihide, Itoh Naohiro, Miyanaga Miki, Ohshima Yusei	4. 巻 64
2. 論文標題 Acute food protein induced enterocolitis syndrome due to short neck clams	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e14859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 42
2. 論文標題 食物アレルギーの新規治療を目指して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 香川県小児科医会会誌	6. 最初と最後の頁 27～29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 41
2. 論文標題 【小児アレルギーの診療～アレルギー疾患と如何に付き合うか～】アレルギー感作に影響を与える諸因子	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 379～382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Naohiro, Yasutomi Motoko, Kawasaki Akiko, Murai Hiroki, Nomura Eishi, Hagihara Yuuki, Ogura Kazumasa, Ohshima Yusei	4. 巻 76
2. 論文標題 Ovomucoid specific IgD increases in children who naturally outgrow egg allergy in a cross sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2607～2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Naohiro, Murai Hiroki, Kawasaki Akiko, Suzuki Koji, Ohshima Yusei	4. 巻 62
2. 論文標題 Eosinophilic gastroenteritis developed after remission of cow's milk allergy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 233～234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Aiko, Okuno Takashi, Shimizu Tatsuto, Ohta Genrei, Ohshima Yusei	4. 巻 63
2. 論文標題 Mechanical stimulation is a risk factor for phlebitis associated with peripherally inserted central venous catheter in neonates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 561 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebisawa Motohiro, Ito Komei, Fujisawa Takao, Aihara Yukoh, Ito Setsuko, Imai Takanori, Ohshima Yusei, et al	4. 巻 69
2. 論文標題 Japanese guidelines for food allergy 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 370 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 97
2. 論文標題 アレルギー疾患発症予防	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 345~348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 24
2. 論文標題 授乳・離乳の支援ガイドの改訂のポイントと食物アレルギーの予防と対策	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 福井県小児保健協会会報	6. 最初と最後の頁 21~24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 41
2. 論文標題 アレルギー感作に影響を与える諸因子	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 379-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 34
2. 論文標題 プロ・プレバイオティクスによるアレルギー予防は可能か Con : アレルギーの予防は不可能である	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児アレルギー学会雑誌	6. 最初と最後の頁 153-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3388/jspaci.34.153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 22
2. 論文標題 アレルギーと免疫療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 チャイルドヘルス	6. 最初と最後の頁 486-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 37
2. 論文標題 アレルギー特異的免疫療法の作用機序	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋勇成	4. 巻 97
2. 論文標題 アレルギー疾患発症予防	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 345-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Itoh N. Yasutomi M. Oyama N. Hasegawa M. Ohshima Y
2. 発表標題 A pediatric case of egg allergy exacerbated by progression of telangiectasia macularis eruptiva perstans
3. 学会等名 EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋 勇成
2. 発表標題 食物アレルギーの最新の話題
3. 学会等名 第18回日本栄養改善学会北陸支部学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大嶋 勇成
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎の病態から治療を考える：分子標的薬が教えてくれるもの
3. 学会等名 第28回山陽小児アレルギー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安富素子, 新田祥代, 伊藤尚宏, 川崎亜希子, 林泰平, 吉川利英, 内藤達志, 大嶋勇成
2. 発表標題 アレルギー免疫療法中に潰瘍性大腸炎と診断された1例
3. 学会等名 日本アレルギー学会北陸支部 第4回地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安富素子, 新田祥代, 伊藤尚宏, 川崎亜希子, 林泰平, 吉川利英, 大嶋勇成
2. 発表標題 好酸球性肺炎発症後に 潰瘍性大腸炎と診断された1例
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎亜希子, 島田舞子, 奥野貴土, 湯浅光織, 伊藤尚弘, 安富素子, 大嶋勇成
2. 発表標題 治療に難渋している、胎児期より症状を認めた好酸球性腸炎の早産児例
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 気管支喘息におけるデュピルマブの臨床評価
3. 学会等名 第37回日本小児臨床アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naohiro Itoh, Motoko Yasutomi, Akiko Kawasaki, Hiroki Murai, Eishi Nomura, Yuuki Hagihara, Kazumasa Ogura, Yusei Ohshima
2. 発表標題 Ovomucoid-specific IgD increases in children during natural outgrowing who naturally outgrow egg allergy in a cross-sectional study
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤尚弘、安富素子、村井宏生、山田彰子、森岡茂己、石原靖紀、萩原悠紀、小倉一将、林仁幸子、大嶋勇成
2. 発表標題 Web会議を用いた福井県におけるアレルギー診療の均霏化の試み
3. 学会等名 第58回小児アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤尚弘、安富素子、川崎垂希子、村井宏生、野村詠史、萩原悠紀、小倉一将、大嶋勇成
2. 発表標題 横断的研究において自然耐性獲得鶏卵アレルギー児ではオボムコイド特異的IgDが増加する
3. 学会等名 第3回日本アレルギー学会北陸地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 樹状細胞とTh2 型免疫応答
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 小児気管支喘息の長期予後を見据えた治療戦略地域連携の在り方
3. 学会等名 第16回群馬気道疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 小児科臨床に生かす免疫学の視点とは？ アレルギー
3. 学会等名 TOKAI Pediatrics Symposium（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naohiro Ito, Akiko Kawasaki, Hiroki Murai, Koji Suzuki, Yusei Ohshima
2. 発表標題 Food protein-induced enterocolitis syndrome developed after long-term sustained unresponsiveness of IgE-mediated cow's milk allergy
3. 学会等名 EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoko Yasutomi, Taihei Hayashi, Koji Suzuki, Genri Ohta, Yasuhiro Watanabe, Okada, Takeda Yusei Ohshima.
2. 発表標題 Lung granulomatous disease in a patient with GATA2 mutation
3. 学会等名 JAS/WAO XXVII World Congress conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusei Ohshima
2. 発表標題 Overview of Inborn Errors of Immunity from a point of view of allergists
3. 学会等名 JAS/WAO XXVII World Congress conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusei Ohshima
2. 発表標題 Antenatal factors contributing to the development of asthma and its prevention
3. 学会等名 The 29th Congress of Interasthma Japan/North Asia (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuawara Y, Nagao M, Ito S, Okada N, Saito M, Quan Y, Kamiyama F, Ito K, Ebisawa M, Adachi Y, Kamada M, Yoshihara S, Hoshioka A, Tsuuki M, Ohshima Y, Arakawa H, Shimojo N, Ito N, Fujisawa T
2. 発表標題 Epicutaneous immunotherapy for severe milk allergy utilizing a novel antigen delivery device: a double-blind placebo-controlled pilot study
3. 学会等名 JAS/WAO XXVII World Congress conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenta Yamada, Hiroko Shigemi, Genri Ohta, Yusei Ohshima
2. 発表標題 Influence of school closures and social distancing caused by heavy snowfall on the seasonal influenza epidemic in Fukui Prefecture
3. 学会等名 European Society of Pediatric Infectious Diseases 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤尚弘, 安富素子, 宮永美紀, 尾山徳孝, 長谷川稔, 樋口翔平, 今村好章, 大嶋 勇成
2. 発表標題 経口免疫療法適応外とした持久性隆起性斑状毛細血管拡張症を併存した卵白アレルギーの一例
3. 学会等名 第2回日本アレルギー学会北陸地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 食物アレルギーの新規治療を目指して
3. 学会等名 第106回日本小児科学会香川県地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 アレルギー疾患対策基本等と食物アレルギー診療の均霑化 福井県のモデル事業
3. 学会等名 第20回食物アレルギー研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 亜希子, 伊藤 尚弘, 安富 素子, 大嶋 勇成
2. 発表標題 保育士等キャリアアップ研修における食物アレルギー講習の有用性と今後の課題
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤尚弘、川崎亜希子、村井宏生、安富素子、大嶋勇成
2. 発表標題 当院での食物経口負荷試験における安全性の検討
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 小児気管支喘息のエンドタイプとタイプ2炎症の治療：生物学的製剤への期待と課題
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 亜希子, 伊藤 尚弘, 安富 素子, 大嶋 勇成
2. 発表標題 保育士等キャリアアップ研修における食物アレルギー講習の問題点
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 小児アレルギー疾患の病態と治療：生物学的製剤登場がもたらしたもの
3. 学会等名 兵庫県小児科Expert Online Meeting（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 小児重症喘息の病態から治療を考える
3. 学会等名 第2回奈良小児アレルギーカンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 Withコロナ下での小児気管支喘息の管理を考える
3. 学会等名 Asthma Live in Seminar in Fukui（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Murai H, Itoh N, Yasutom M, Kawasaki A, Ohshima Y
2. 発表標題 MiRNA in breast milk may be associated with the development of allergic diseases in breast-fed infants MiRNA in breast milk may be associated with the development of allergic diseases in breast-fed infants
3. 学会等名 EACCI2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村井宏生、伊藤尚弘、川崎亜希子、大嶋勇成
2. 発表標題 ミニシンポジウム：食物アレルギー児を取り巻く社会的環境整備 学校生活管理指導表導入に対する給食主任、栄養教諭の認識の違い
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎亜希子、伊藤尚弘、村井宏生、安富素子、大嶋勇成
2. 発表標題 病原性大腸菌O-6の感染を契機に乳児消化管アレルギーを発症したと考えらえる一例
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 食物アレルギーの新規治療を目指して
3. 学会等名 第25回愛媛小児アレルギー懇話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 食物アレルギーの管理と治療
3. 学会等名 坂井地区薬剤師会10月勉強会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 アレルギーマーチと発症予防
3. 学会等名 第2回倉敷アレルギーフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安富素子、村井宏生、川崎亜希子、伊藤尚弘、大嶋勇成
2. 発表標題 オマリズマブ併用下でダニ経皮免疫療法を完遂した気管支喘息の1例
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 食物アレルギーのup-to-date
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会北陸地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 アレルギー疾患診療拠点病院モデル事業 福井県
3. 学会等名 第20回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 「授乳・離乳の支援ガイド」の改訂のポイントと食物アレルギーの予防と対策
3. 学会等名 第64回福井県小児保健協会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大嶋勇成
2. 発表標題 プロ・プレバイオティクスによるアレルギー予防は可能か？ Con
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------