

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461583

研究課題名(和文)食物アレルギーに対する制御性T細胞誘導を利用した経皮免疫療法の開発

研究課題名(英文)Development of epicutaneous immunotherapy for food allergy using induction of regulatory T cells

研究代表者

大嶋 勇成 (Ohshima, Yusei)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：40303391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：経皮感作成立後、抗原の経口投与によりアレルギー症状を呈するマウスモデルを作成し、食物アレルギー発症後の皮膚の状態が、食物アレルギー誘発症状に与える影響を検討した。経皮感作による食物アレルギー発症後に皮膚症状を悪化させると、抗原経口再投与で誘発される症状の悪化をみとめた。一方、皮膚炎症状を外用ステロイド剤塗布により抑制すると、誘発される食物アレルギー症状は軽快した。乳児期のアトピー性皮膚炎では、食物アレルギーを合併することが多いが、本研究から、経皮的抗原曝露により感作が成立すると、初回の経口摂取時にアレルギー症状を呈すること、症状抑制には、食物除去に加え皮膚症状の改善が重要でと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We established a mouse model, in which after epicutaneous sensitization, allergic diarrhea was induced by initial oral ingestion of an antigen and thereby we examined effects of skin lesion on the induced symptoms of food allergy. After development of food allergy caused by epicutaneous sensitization, continuous exacerbation of the skin lesion deteriorated the oral antigen induced allergic symptoms. Epicutaneous application of steroid improved the skin lesions, leading to suppression of food allergy symptoms. Infants with atopic dermatitis often comorbid with food allergy. Our results suggest that after epicutaneous sensitization, even initial intake of food could induce allergic symptoms and that control of skin lesion is important to prevent the development of food allergy symptoms as well as food elimination.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー 経皮感作 アトピー性皮膚炎 IgE

## 1. 研究開始当初の背景

近年、食物アレルギー患者の増加が社会的問題となっている。食物アレルギーの治療は原因食物の除去が基本となるが、食物除去は患者およびその家族に身体的・精神的・経済的負担を強い。また、誤食によりアナフィラキシーのような重篤な症状が誘発される危険が残る。そのため、積極的に耐性獲得を誘導する方法として経口免疫療法が注目されている。しかし、現行の経口免疫療法には重篤な副作用の可能性が付きまとい、症状誘発の危険に怯えながら原因食物の摂取を長期間続ける必要がある。また、免疫寛容が成立し耐性獲得にまで至る患者の割合は 6 割程度に留まり、重症例では耐性が獲得されにくい問題がある。そのため、より安全でより効果的な免疫療法の開発が望まれている。

経口免疫療法による耐性獲得過程においては、IgE 依存性の好塩基球活性化反応の低下、食物抗原特異的 IgE の一過性の上昇後の低下と食物抗原特異的 IgG4 の上昇、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性 T 細胞の一過性の増加、末梢血単核細胞の抗原特異的サイトカイン産生パターンの変化などが観察される。しかし、これらの変化は、食物アレルギーの耐性獲得機序の本質を反映したものか、単なる二次的变化を示しているものかは不明であり、経口免疫療法および食物アレルギーの耐性獲得機序については未だ不明の点が多い。

我々はこれまで、オボアルブミン (OVA) 特異的 T 細胞レセプター発現マウスを用い、OVA 経口チャレンジにより即時型アレルギー下痢症状を呈する食物アレルギーモデルを作成し、食物アレルギーの病態を解析してきた。その結果、抗原感作マウスの CD8<sup>+</sup>T 細胞中には、食物アレルギー症状を抑制する細胞群が存在し、その抑制機序に CD8<sup>+</sup>T 細胞による IL-10 産生が関与することを IL-10 ノックアウトマウスを用いて証明した。この結果から、制御性 CD8<sup>+</sup>T 細胞が、食物アレルギーの耐性獲得に関わるとともに、その誘導法が食物アレルギーの新規治療法になると考えた。

MHC class I 拘束性の CD8<sup>+</sup>T 細胞が食物抗原のような外来抗原により活性化されるためには、抗原がクロスプレゼンテーションされる必要がある。マンノースレセプターを介した抗原取り込みはクロスプレゼンテーションされやすくなること、リポソームに抗原を封入すると IgE に直接結合出来なくなることを利用し、オリゴマンノース標識リポソームに抗原を封入し投与する免疫療法を検討した。その結果、既に抗原感作が成立したマウスにオリゴマンノース標識リポソームに封入した抗原を点鼻投与した場合、抗原特異的分泌型 IgA 産生と、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性 T 細胞が誘導されるとともに、制御細胞としての機能を発揮する CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>細胞が誘導され、アレルギー性下痢症状が抑制されることが明らかとなった。また、腹腔投与や皮

下投与では抑制効果を認めず、抗原の投与ルートが重要であることが判明した。

食物アレルギーの免疫療法の主たる対象の小児では上気道感染などで鼻症状を呈することが多く、点鼻投与による局所反応への対応が困難であることから、点鼻に代わる抗原投与方法が望まれる。一方、皮下免疫療法は、重篤な副作用のため食物アレルギーは適応外とされている。近年、皮膚角質層に抗原を塗布投与する経皮免疫療法 epicutaneous immunization が報告されたが、その効果は十分とは言えないのが現状である。経皮免疫療法の作用機序は不明な点が多いが、皮膚深部の損傷では Th1 反応が誘導されるのに対し、皮膚上皮浅層への損傷では Th2 反応あるいは制御性 T 細胞が誘導されるとの報告がある。また、上皮に存在するランゲルハンス細胞はクロスプレゼンテーション能を有することから、皮膚上皮浅層を利用した経皮免疫療法により CD8<sup>+</sup>制御性 T 細胞を含めた制御性 T 細胞を誘導することが期待され、食物アレルギーの免疫療法としての可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

食物抗原を免疫療法として経皮的に投与した場合、食物抗原の経口摂取により誘発される免疫応答や症状にどのような影響を及ぼすかを明らかにする。

乳児期の食物アレルギーの発症機序として、従来は経胎盤、経消化管経路での感作経路以外に近年、経皮感作の関与が指摘されている。そのため、全身性感作による食物アレルギーと経皮感作による食物アレルギーの症状とその背景にある免疫応答の違いを明らかにする。

経皮感作により発症した食物アレルギーの症状を増悪、あるいは軽快する因子を明らかにし、経皮免疫療法の治療標的を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 経皮抗原投与方法

Balb/c マウス耳介無毛部にオボアルブミン (OVA) 溶液を染み混ませた濾紙を 48 時間貼付する。貼付による抗原曝露を 1 週間毎に 3 回繰り返す。

経皮免疫療法としてのアジュバント効果を期待して、制御性 T 細胞誘導作用を持つとされるビタミン D3 または、そのアナログである MC903 を OVA 貼付の直前に貼付部に塗布する。ビタミン D3 および MC903 の溶解に用いる溶媒のエタノールをそのコントロールとして塗布する。

### (2) 経口抗原チャレンジ方法

最終の経皮抗原投与後、6 日後に OVA 溶液を栄養チューブを用いて胃内に投与する。

アレルギー症状の評価として投与後の直腸温変化、下痢の出現の有無を観察する。ま

た、同時に OVA 塗布部位の耳介の厚さの変化を測定する。

投与前、投与後に血清を採取する。また、腸管組織、耳介組織を回収し、組織検索用にホルマリン固定するとともに、mRNA 発現解析用に RNAlater 中に保存する。腸管内を PBS で洗浄し、その洗浄液を分泌型 IgA 測定のため回収、保存する。

(3) 抗原特異的 Ig 及び血清中 mmcp-1 の測定  
OVA 特異的 IgE, IgG1, IgG2a, IgA, mmcp-1 を ELISA により測定する。

(4) サイトカイン mRNA 発現の測定

組織より RNAeasy を用いて RNA を拐取し、リアルタイム RT-PCR 方法により各種サイトカインの mRNA 量を定量する。

(5) 組織学的検査

腸管、耳介組織の HE 染色、トルイジンブルー染色標本を作成し、好酸球は肥満細胞などの炎症細胞浸潤、組織変化を評価する。

#### 4. 研究成果

(1) 経皮感作による食物アレルギーモデルの作成とその特徴

OVA の反復耳介塗布により OVA 特異的 IgE 産生が誘導された。その後、OVA の経口チャレンジ投与を行うと、初回の経口チャレンジの時から即時型下痢症状の出現を認めた。隔日で OVA の経口チャレンジを反復すると、誘発される下痢症状は一時的に軽快するが、さらに経口チャレンジを反復すると投与後に低体温出現を認めるようになるとともに下痢症状の増悪を認めた。

OVA の塗布の直前に invitro で制御性 T 細胞の誘導効果が報告されているビタミン D3 をアジュバントとして塗布した場合、経口チャレンジにより誘発されるアレルギー症状は、むしろ増悪し、初回の経口チャレンジの時から、下痢に加え低体温を伴いアナフィラキシーが誘発された。また、血清中の OVA 特異的 IgE 値は、OVA の単独塗布の場合より高値を示し、OVA の感作が増強していた。

ビタミン D3 は TSLP のプロモーター領域に作用し、TSLP の発現を増強することが報告されていることから、ビタミン D3 の皮膚への塗布は皮膚局所の TSLP の発現を誘導し、制御性 T 細胞の分化誘導に作用するよりも、Th2 反応を増強することで、経皮感作を増強したと考えられた。

ビタミン D3 をアジュバントとして用いた経皮感作による食物アレルギーモデルと、従来のアラムとともに OVA を腹腔免疫し、感作を成立させる腹腔感作による食物アレルギーモデルと比較した場合、腹腔感作モデルでは経口抗原チャレンジを 2,3 回反復しなければ即時型下痢症状が誘発されないのに対し、経皮感作モデルでは、初回から症状が誘発されるという違いを認めた。また、経皮感作モデル

では、腹腔感作モデルに比べ、OVA 特異的 IgG1, IgG2a 値は低く、OVA 特異的 IgE 値が高かった。

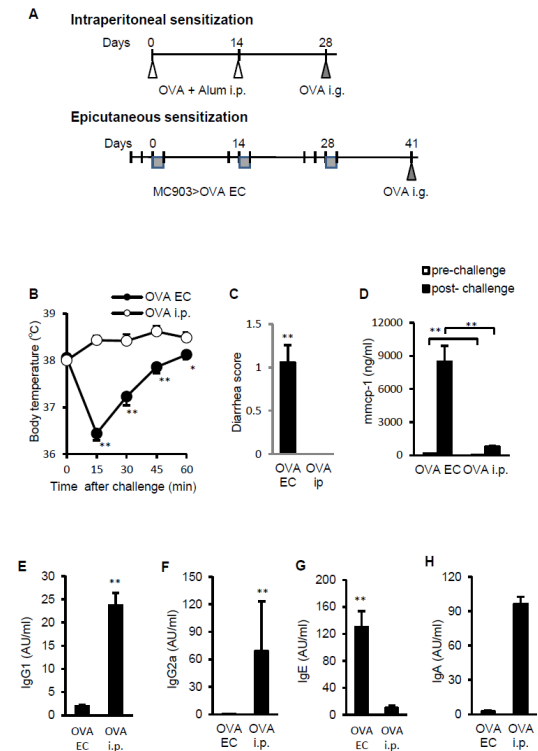


図 1 腹腔感作と経皮感作との違い

ビタミン D3 をアジュバントとして用いた経皮感作による食物アレルギーモデルでは、皮膚へ抗原をチャレンジしていないにも関わらず、経口チャレンジを行うと経皮感作を行った耳介部位が腫脹し、局所への好酸球を中心とした炎症細胞の浸潤を認めた。以上の結果から、経皮感作による食物アレルギーでは、腹腔感作による食物アレルギーとは異なる病態が関与することが示唆された。

ビタミン D3 の長期塗布により高カルシウム血症起る危険があることから、高カルシウム血症に伴う症状の影響を回避した食物アレルギーモデルとするため、ビタミン D3 のアナログである MC903 をアジュバントとして以後の実験に用いることとした。

乳児期のアトピー性皮膚炎では食物アレルギーを合併することが多く、湿疹による皮膚のバリア機能障害が食物抗原感作を起こし、食物アレルギーが皮膚炎の悪化に繋がる可能性が指摘されている。今回、樹立した経皮感作による食物アレルギーモデルは、乳児期のアトピー性皮膚炎に合併する食物アレルギーの臨床像に類似することから、その病態解析に有用なモデルとなることが期待される。

(2) 経皮感作成立後の皮膚炎が食物アレルギー症状に与える影響

経皮感作による食物アレルギーモデルでは初回の経口チャレンジにより低体温、アレ

アレルギー性下痢症状が誘発される。初回のチャレンジの14日後に2回目の経口チャレンジを行うと、初回の時よりも低体温や下痢の程度は軽くなる。しかし、1回目と2回目の経口チャレンジの間に、MC903のみを耳介皮膚に塗布し続けると、塗布部位に皮膚炎が生じて皮膚の肥厚が起きる。皮膚炎が増悪した状況下では、2回目の経口チャレンジにより誘発される即時型下痢症状は1回目の誘発症状よりもより増強していた。

この際、MC903を皮膚に塗布しつづけた群と、MC903の溶媒として用いたエタノールを皮膚に塗布しつづけた群とでは、OVA特異的IgE、IgG1、IgG2aの変化には有意な差を認めなかった。しかし、2回目のチャレンジ前およびチャレンジ後の血清中mmcp-1濃度はMC903を皮膚に塗布しつづけた群で高値を示していた。

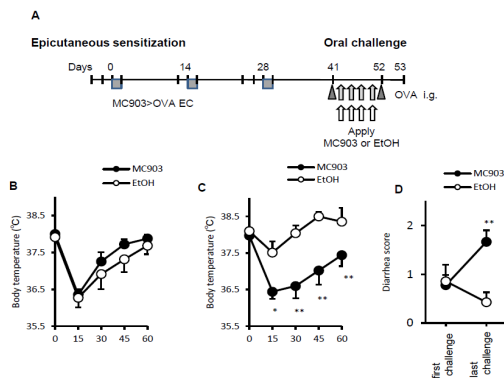


図2 皮膚症状増悪が食物アレルギー誘発症状に与える影響

1回目の経口チャレンジ後に、MC903を耳介皮膚に塗布する代わりに、背中を除毛クリームで除毛後、テープストリッピングを行うことで物理的刺激を加えると、2回目の経口チャレンジにより誘発される症状は1回目よりも増強することが確認された。

これらの結果から、経皮感作成立後に皮膚炎が増悪した状態、あるいは皮膚への物理的刺激が加わる状態が維持されると、皮膚への新たな食物抗原刺激がなくても、消化管粘膜における肥満細胞の活性化状態が維持され、食物抗原経口摂取により誘発される食物アレルギー症状が増悪すると考えられた。

### (3) ステロイド外用による皮膚炎治療が食物アレルギー症状誘発に及ぼす影響

1回目の抗原経口チャレンジ後に、MC903を塗布することで生じる皮膚症状の増悪をデキサメサゾン塗布することで抑制すると、2回目の経口チャレンジで誘発される食物アレルギー症状の増悪は抑制することが出来た。従って、経皮感作による食物アレルギーの誘発症状を抑制するには、皮膚症状を改善することが重要と考えられた。

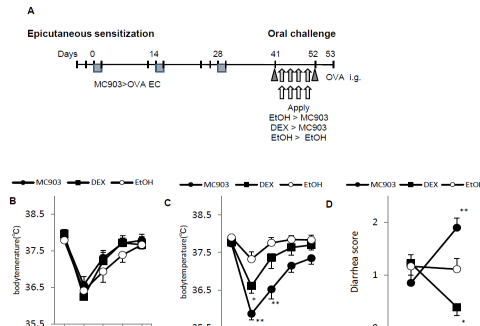


図3 ステロイド外用による皮膚炎コントロールが誘発症状に及ぼす影響

乳児期のアトピー性皮膚炎には食物アレルギーが合併することが多い。本研究により、アトピー性皮膚炎に合併する食物アレルギーは、食物除去を行うとしても、皮膚炎症状を増悪させたままでは、誤食による誘発症状を増悪する可能性があることを示唆しており、食物アレルギーのアウトグローを目指すためには、原因食物の除去だけでなく合併する皮膚炎自体のコントロールも重要であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

- 1) 村井宏生、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 児童館職員の食物アレルギーに対する認識とその問題点 日本小児アレルギー学会雑誌 2016 (in press) 査読有
- 2) Murai H, Okazaki S, Hayashi H, Kawakita A, Hosoki K, Yastutomi M, Sur S, Ohshima Y. Alternaria extract activates autophagy that induces IL-18 release from airway epithelial cells Biochem Biophys Res Commun 2015;464:969-974 査読有 DOI 10.1016/j.bbrc.2015.05.076
- 3) 村井宏生、岡崎新太郎、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 学校給食関連職員の食物アレルギーとアナフィラキシーに対する認識とその問題点 小児科臨床 2015;68:299-305 査読有
- 4) 大嶋勇成 アトピー性皮膚炎 こどもケア 2015;10:9-13 査読無
- 5) 大嶋勇成 実地臨床に役立つ食物アレルギーの最新情報：耐性獲得のメカニズム 小児科臨床 2015;78:1159-1164 査読無
- 6) 大嶋勇成 保育園における食物アレルギーの対応 保育と保健 2015;21:19-20 査読無
- 7) 島田明子、原田康子、大嶋勇成、江口陽子、成田幸子、清川ひろみ 食物アレルギーのある児童生徒への指導 第55回

- 全国栄養教諭・学校栄養職員研究大会報告書 2015;1:118-135 査読無
- 8) Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T, Shigematsu Y, Yasushi A, Mastuyama G, Sawada K, Ohshima Y Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. *Pediatric Int* 2014;56:286-288 査読有 DOI 10.1111/pe.12319
- 9) Hayashi H, Kawakita A, Okazaki S, Murai H, Yasutomi M, Ohshima Y IL-33 enhanced the proliferation and constitutive production of IL-13 and IL-5 by fibrocytes. *BioMed Res Int* 2014;2014:ID738625 査読有 DOI 10.1155/2014/738625
- 10) Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Mayumi Y, Kohno N, Kondo N, Ohshima Y, Committee of Japanese Pediatric guideline for food allergy. Japanese guideline for food allergy 2014 *Allergol Int* 2014; 63:399-420 査読有 DOI 10.2332/allergolint.14-RAI-0770
- 11) Yastumomi M, Murai H, Mayumi M, Ohshima Y. Rice-protein induced enterocolitis with transient specific IgE to boiled rice but not to retort-processed rice. *Pediatr Int* 2014;56:11-112 査読有 DOI 10.1111/ped.12198
- 12) 宇理須厚雄、今井孝成、重松陽介、大嶋勇成 牛乳アレルギー除去調整粉乳の必須栄養素の適正量と非含有の問題 アレルギー・免疫 2014;21:71-81 査読無
- 13) 大嶋勇成 食物アレルギー診療 up date 11.原因食品 小児科 2014;55:572-577
- 14) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎治療のポイント *Monthly Book Derma* 2014;224:19-24 査読無
- 15) 大嶋勇成 小児気管支喘息治療におけるアレルギー免疫療法は必用か？ Conの立場から 日本小児アレルギー学会雑誌 2014;28:105-110 査読有
- 16) Ohshima Y Mucosal immunity and the onset of allergic disease. *Allergol Int* 2013;62:279-289 査読有 DOI 10.2332/allergolint.13-RAI-0585
- 17) 村井宏生、藤澤和郎、岡崎新太郎、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 エピペン実技指導を加えた食物アレルギーに関する講習会は学校関係者のアナフィラキシー対応意識を改善する 日本小児アレルギー学会雑誌 2013;27:566-573 査読有
- 18) 安富素子、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、村井宏生、眞弓光文、和田泰三、大嶋勇成 漢方薬と非ステロイド系消炎鎮痛外用剤による治療で体重減少、電解質異常、低蛋白血症をきたしたアトピー性皮膚炎の1乳児例 アレルギー 2013;62:827-832 査読有
- 19) 大嶋勇成 知っておきたい基礎用語：経口免疫寛容 日本小児皮膚科学会雑誌 2013;32:274-274 査読無
- 20) 大嶋勇成 小児気管支喘息治療におけるアレルギー免疫療法は必用か？ Conの立場から 喘息 2013;26:74-76 査読無
- 〔学会発表〕(計31件)
- 1) Murai H, Okazaki S, Hayashi H, Kawakita A, Yasutomi M, Sur S, Ohshima Y Autolysosome formation is required for autophagy-dependent IL-18 release from airway epithelial cells. 2016 AAAA annual meeting 2016年3月4-7日 ロサンゼルス アメリカ合衆国
- 2) 村井宏生、岡崎新太郎、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 児童クラブ職員に対する食物アレルギー指導の有用性の検討 第52回日本小児アレルギー学会 2015年11月22日 奈良市
- 3) 大嶋勇成 ガイドラインの比較から見えてくるアトピー性皮膚炎診療の考え方 第52回日本小児アレルギー学会 2015年11月22日 奈良
- 4) 安富素子、河北亜希子、林仁幸子、村井宏生、眞弓光文、大嶋勇成 食物アレルギーマウスモデルにおけるオートファジー機能の解析 第52回日本小児アレルギー学会 2015年11月22日 奈良市
- 5) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎の生活管理とスキンケア病態から治療を考える 第36回近畿アトピー性皮膚炎談話会 2015年11月28日 大阪
- 6) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎の生活管理とスキンケア 京都こどもの皮膚病カンファレンス 2015年10月14日 京都
- 7) 大嶋勇成 食物アレルギーの今後の展望 大阪小児科医会第179回学術集会 2015年9月5日 大阪
- 8) Ohshima Y Murai H, Okazaki S, Hayashi H, Kawakita A, Yasutomi M, Sur S *Alternaria* extract activates autophagy that induces IL-18 release from airway epithelial cells EAACI2015 2015年6月6-10日 バルセロナ、スペイン
- 9) Yasutomi M, Kawakita A, Okazaki S, Hayashi H, Murai H, Mayumi M, Ohshima Y Autophagy plays an important role in pathophysiology of food allergy. 第64回日本アレルギー学会学術集会 2015年5月26日 東京
- 10) Murai H, Okazaki S, Hayashi H, Kawakita A, Yasutomi M, Sur S, Ohshima Y Airway epithelial cells exposed to *Alternaria* release IL-18 through secretory autophagy. 第64回日本アレルギー学会学術集会 2015年5月26日



- 東京
- 11) 河北亜希子、岡崎新太郎、林仁幸子、村井宏生、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 経皮感作後の経口抗原投与法の違いが腸管粘膜組織変化に与える影響 第 64 回日本アレルギー学会学術集会 2015 年 5 月 26 日 東京
  - 12) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎にともなう全身症状とその管理 第 3 回小児アトピー性皮膚炎フォーラム 2015 年 3 月 14-15 日 東京
  - 13) 大嶋勇成 最新の食物アレルギー診療 武生市医師会 3 月次医学会 2015 年 3 月 10 日 武生市
  - 14) 林仁幸子、安富素子、岡崎新太郎、河北亜希子、村井宏生、大嶋勇成 当院での食物アレルギーに対する経口免疫療法実施症例の現状 第 10 回日本小児科学会福井地方会 2014 年 11 月 22 日 福井市
  - 15) 安富素子、村井宏生、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、大嶋勇成 経口減感作療法における血清・唾液中特異的抗体の推移 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市
  - 16) 大嶋勇成 病態から考えるアトピー性皮膚炎の治療 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市
  - 17) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎の生活管理とスキンケア 小児科医の立場から 奈良県皮膚小児疾患講演会 2014 年 9 月 25 日 奈良市
  - 18) 大嶋勇成 食物アレルギーの基礎と臨床 Kyoto 60 Medical Meeting 2014 年 8 月 30 日 京都市
  - 19) 林仁幸子、岡崎新太郎、河北亜希子、村井宏生、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 IL-33 は繊維細胞の増減と IL-5, IL-13 の構成的産生を増強する 第 24 回国際喘息学会日本・北アジア大会 2014 年 7 月 18-19 日 名古屋市
  - 20) 大嶋勇成 食物アレルギー診療体制の構築 福井県における病診連携の取り組みと問題点 Food Allergy Expert Seminar in Apollo 2014 年 7 月 6 日 川崎市
  - 21) 河北亜希子、岡崎新太郎、林仁幸子、村井宏生、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 経皮感作後の抗原経口チャレンジ間隔が食物アレルギー症状に及ぼす影響 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 10 日 京都市
  - 22) 村井宏生、岡崎新太郎、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 学校給食担当職員の食物アレルギーに対する認識とその問題点 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年 5 月 10 日 京都市
  - 23) 村井宏生、藤澤和郎、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 学校関係者対象のエピペン実践指導を含む講習会はその意識改善に重

- 要である 第 40 回北陸アレルギー研究会 2013 年 12 月 7 日 金沢
- 24) 河北亜希子、岡崎新太郎、林仁幸子、村井宏生、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 経皮感作による食物アレルギー発症に活性化ビタミン D3 が及ぼす影響 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013 年 11 月 29-12 月 1 日 東京
  - 25) Ohshima Y A novel strategy of immunotherapy for food allergy targeting CD8+ regulatory T cells. The East Asia Allergy Symposium 2013 2013 年 11 月 9-10 日 深圳 中国
  - 26) 安富素子、河北亜希子、岡崎新太郎、林仁幸子、村井宏生、眞弓光文、大嶋勇成 食物アレルギーマウスモデルにおける mTOR 阻害剤の影響 第 50 回日本小児アレルギー学会 2013 年 10 月 19 日 横浜
  - 27) 大嶋勇成 小児喘息の治療にアレルギー免疫療法は必用か? Con no の立場から 第 50 回日本小児アレルギー学会 2013 年 10 月 19 日 横浜
  - 28) 村井宏生、藤澤和郎、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 学校関係者に対する食物アレルギー指導におけるエピペン実技の有用性 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013 年 5 月 11-12 日 横浜
  - 29) 小坂拓也、安富素子、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、村井宏生、眞弓光文、大嶋勇成 レトルト粥と自家製粥で症状誘発の乖離を認めた米アレルギーの 1 乳児例 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013 年 5 月 11-12 日 横浜
  - 30) 大嶋勇成 寛解・治癒をめざす分子標的療法の展望 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013 年 5 月 11-12 日 横浜
  - 31) 大嶋勇成 現状と今後の展望 Th2 優位の抑制 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013 年 4 月 19-21 日 広島

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

- (1) 研究代表者 大嶋 勇成 (Ohshima Yusei)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号：40303391
- (2) 研究分担者 なし
- (3) 連携研究者 なし