

03. 免疫アレルギー・感染研究部

部長:松本 健治

【ミッション・目標】

乳幼児期は、病原・非病原微生物の侵入や、食物の摂取、物理的・精神的ストレスへの暴露など種々の成育環境に適応しながら、生体調節システムとしての免疫系が確立される重要な時期である。われわれは環境適応のために働く免疫系ロバストネスの機序および、その破綻によって生じる障害の機序を明らかにすることで、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患、川崎病などの免疫異常疾患に対する有効な予防制御方法を発見・開発することを最終的な目標として研究を行っている。

先進工業諸国においては前世紀後半から急激な感染症の減少等、衛生環境の改善に反比例してアレルギー疾患・免疫異常疾患が急増している。我が国の乳幼児は人類史上最も衛生的な環境下において、様々な環境汚染物質、アレルゲン・抗原と接触していくことによりこれらの疾患を発症する。われわれはアレルギー疾患・免疫異常疾患の発症機序、増悪機序を網羅的な分子解析手法を用いて探索し、臨床部門との共同研究によりそれらの分子群の医学的・生物学的意義を検証し、予防法、治療法を開発していく。

また、母児感染研究室は、胎児・小児期感染症の発症メカニズムを解明し、その成果を診断・治療法の開発に応用することを目標とする。主な研究対象疾患は、サイトメガロウイルス(CMV)や風疹ウイルス(Rubella virus, RV)による先天性ウイルス感染症および慢性活動性EBV感染症などのEBV関連疾患である。先天性CMV感染症における難聴や精神発達遅滞などの神経学的合併症の発症メカニズムの解析、先天性風疹症候群(Congenital Rubella Syndrome; CRS)解析の基盤となる新規RV感染モデルの確立、保存臍帯を用いた先天性ウイルス感染症の診断法確立、EBV関連疾患の発症メカニズム解明と新規診断・治療法開発を進めている。

【研究プロジェクト】

1. 小児の難治性免疫アレルギー疾患に対する有効な予防・制御療法の開発
2. オミックス情報に基づく免疫アレルギー疾患解析研究
3. IgE非依存性の食物誘発性消化管アレルギーの疫学調査及び病態解析
4. 先天性ウイルス感染症の感染モデル確立と発症メカニズムに関する研究

【研究体制】（平成28年12月31日現在）

部 長：松本健治（免疫アレルギー研究部長）

室 長：中村浩幸（母児感染研究室長）、平成28年4月～野村伊知郎（免疫療法研究室長）、平成28年9月～森田英明（アレルギー研究室長）

特別研究員：藤原成悦

研究員（旧流動）：杉江真以子、廖華南

研究員（非常勤）：岡田直子、五十嵐ありさ、二村恭子

大学院生：溜雅人（東京慈恵会医科大学小児科大学院）、外山扇雅（東京医科歯科大学大学院）、折茂圭介（東京女子医科大学大学院）、近藤力太（東京電機大学大学院）

共同研究員：斎藤博久（研究所副所長）、中江進（東京大学医科学研究所 フロンティア研究拠点併任）、松田明生（日本医療研究開発機構）、本村健一郎、原真理子（自治医科大学耳鼻咽喉科）、折原芳波（早稲田大学高等研究所）、鈴木啓子（戸田中央総合

病院)、新江賢(杏林大学保健学部免疫学)、海野浩寿(東京慈恵会医科大学小児科)、竹田知広(関西医療大学保健医療学部)、鈴木真穂(東京病院呼吸器内科)、山口宗太(東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科)、石川良子(昭和大学医学部小児科)、木村廣光、中島敏治(横浜薬科大学)

学生:宮下聖基、佐藤春菜、千葉亮輔、飯倉雅典、飯泉直也(以上5名、東京バイオテクノロジー専門学校インターンシップ生)

研究補助員:相田奈緒、島本芳子、白川千賀、武田和江、藤原雅子、山田倫子

事務:宇佐美千尋、笹川継子、樽見明美、吉川朋子

【共同研究体制】

1. 小児の難治性免疫アレルギー疾患に対する有効な予防・制御療法の開発

国立成育医療研究センター病院:総合診療部(阪井裕一部長、益田博司医員)、感染症科(宮入烈医長)、循環器科(小野博医長)、腎臓リウマチ膠原病科(石倉健司医長)、国立成育医療研究センター研究所:周産期研究部(秦健一郎部長、中林一彦室長)、成育社会医学研究部(森崎菜穂室長)、国立成育医療研究センター病院内科系診療部アレルギー科(大矢幸弘医長、成田雅美医員、福家辰樹医員)、同周産期・母性診療センター(左合治彦副院長、佐々木愛子医員)、同研究所小児血液・腫瘍研究部(清河信敬部長)、同研究所システム発生・再生医学研究部(高田修治部長)、同再生医療センター生殖・細胞医療研究部(梅澤明弘副所長)、都立小児総合医療センターアレルギー科(赤澤晃部長)、東京慈恵会医科大学小児科学講座(勝沼俊雄准教授、堀向健太助教)、東京医科歯科大学国際健康推進医学分野(藤原武男教授)、高知大学医学部小児思春期医学教室(脇口宏学長、藤枝幹也教授)、同大学医学部免疫学教室(宇高恵子教授)、獨協医科大学小児科学教室(吉原重美准教授)、千葉大学医学部小児病態学教室(下条直樹教授)、独立行政法人国立病院機構相模原病院アレルギー性疾患研究部(海老澤元宏部長、佐藤さくら病因・病態研究室長)、愛媛大学小児科(篠原示和医員)、アレルギー児を支える全国ネット・アラジーポット(栗山真理子幹事)、鶴見大学付属病院眼科(藤島浩教授)、青葉こどもクリニック(倉光誠医師)、松田小児科医院(松田健太郎院長)、東京理科大学理学部応用化学科(大塚英典准教授)、徳島大学疾患酵素学研究センター(木戸博センター長、亀村典生助教)

2. オミックス情報に基づく免疫アレルギー疾患解析研究

東京大学医科学研究所・フロンティア研究拠点(中江進特任准教授、東京大学より国立成育医療センター併任辞令)、理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 疾患関連遺伝子研究グループ呼吸器疾患研究チーム(玉利真由美チームリーダー)、理化学研究所 統合生命医科学研究センター創薬抗体基盤ユニット(竹森利忠基盤ユニットリーダー)、千葉大学大学院医学研究院疾患生命医学・バイオメディカル研究センター(幡野雅彦教授)、日本大学医学部先端研究センター(岡山吉道准教授)、国立東京病院(大田健院長、鈴木真穂呼吸器内科医長)、帝京大学呼吸器・アレルギー内科(山口正雄教授)、昭和大学呼吸器・アレルギー内科(相良博典教授)、岐阜薬科大学(永井博弼学長、田中宏幸准教授)、獨協医科大学リウマチ・膠原病内科(有馬雅史准教授)、米国 Northwestern 大学医学部(Robert P. Schleimer 教授、加藤厚准教授、Bruce S. Bochner 教授)、藤田学園保健衛生大学皮膚科学講座(松永佳世子教授、矢上晶子教授)、順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター(奥村康教授)、同耳鼻咽喉科学講座(浅香大也講師)、東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科(吉川衛教授)、慶應義塾大学医学部眼科学教室(坪田一男教授、深川和己医員)、同病理学教室(金井弥栄教授)、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科軟骨再生学(関矢一郎准教授、大

関信武研究員)、同大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野(烏山一教授)、日本メナード化粧品(株)総合研究所(長谷川靖司研究員、長谷部祐一研究員)、くろさか小児科アレルギー科(黒坂文武院長)、筑波大学遺伝医学教室(野口恵美子教授)、La Jolla Institute for Allergy and Immunology(川上敏明教授、川上裕子教授)、東京理科大学基礎工学部生物工学科(西山千春教授)、国立がん研究センター基盤的臨床開発研究コアセンター(吉田輝彦センター長)、同ゲノム生物学研究分野(河野隆志研究分野長)、同創薬臨床研究分野(尾野雅哉ユニット長)、同遺伝医学研究分野(坂本裕美ユニット長)、国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター(新飯田俊平センター長)、国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター(後藤雄一副センター長)、国立国際医療研究センター研究所代謝疾患研究部(安田和基部長)、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全化学部(斎藤嘉朗部長、齊藤公亮主任研究官)、慶應義塾大学先端生命科学研究所(曾我朋義教授、平山明由特任助教)

3. IgE 非依存性の食物誘発性消化管アレルギーの疫学調査及び病態解析
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(山田佳之部長)、島根大学消化器肝臓内科(木下芳一教授)
4. 先天性ウイルス感染症の感染モデル確立と発症メカニズムに関する研究
国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科(守本倫子医長)、同感染症科(宮入烈医長、枝吉美奈研究員)、再生医療センター(阿久津英憲部長)、同研究所周産期病態研究部(秦健一郎部長、河合智子室長、中林一彦室長)、新潟大学医学部小児科(齋藤昭彦教授)
5. EBV 関連疾患の発症メカニズムおよび新規診断・治療法開発に関する研究
国立成育医療研究センター教育研修部(石黒精部長)、東京医科歯科大学血液内科(新井文子講師)、同小児科(森尾友宏教授)、九州大学医学部小児科(大賀正一教授)、日本大学医学部血液膠原病内科(武井正美教授)、大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科(澤田明久副部長)、東北大学災害科学国際研究所(児玉栄一教授)

【研究の概要】

免疫療法研究室

[これまでの研究成果]

IgE 非依存性の食物誘発性消化管アレルギー(消化管アレルギー)は、2000 年以降、我国で報告数が急増しており、その 10%は重大な合併症を起こすことから、疾患概念の構築が急務であった。2009 年よりオンライン登録システムを介した全国症例集積研究を開始し、これまでに約 600 名の患者情報を集積している。患者情報を解析することにより、J Allergy Clin Immunol 2011、Curr Allergy Asthma Rep. 2012 において、初期の疾患概念構築に成功した。非 IgE 依存性の食物誘発性消化管アレルギー、および好酸球性胃腸炎、食道炎は、厚生労働省研究班の活動が認められ、一括して好酸球性消化管疾患として、国の難病指定を受けることになり、診断基準、重症度分類、医療助成を受ける症状範囲の決定などを行った。更に、患者末梢血由来単核球を用いた検討で、IgE 非依存性の消化管アレルギーの病態には抗原特異的に産生される TNF- α や IL-13 が重要であることを世界で初めて明らかにした。

[本期間の研究成果]

1. 消化管アレルギーの診断治療指針の作成

成人にいたる消化管アレルギー患者すべてを対象とする厚生労働省研究班を組織し（消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発研究；野村伊知郎主任研究者）、Minds 準拠のガイドラインを作成すべく、好酸球性消化管疾患 Minds 準拠診療ガイドライン委員会（野村伊知郎；統括委員長）を発足させた。消化管アレルギーに関する内外の論文のシステマティックレビューを行い、ガイドラインの作成中である。

2. バイオマーカーの探索

非 IgE 依存性の食物誘発性消化管アレルギーのうち、嘔吐や下痢を認めず、体重増加不良のみを認める亜型は、症状が非特異的であることから、診断が遅れやすい。そこで本疾患特異的なバイオマーカーによる診断法の確立が急がれる。本研究期間において、血清中の Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), IL33 が本疾患特異的に上昇していることを見出した。（J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(1): 299）

アレルギー研究室

[これまでの研究成果]

小児期のアレルギー疾患の発症は、遺伝的要因と環境要因の相互作用によって制御されることが明らかとなっている。アレルギー研究室ではこの内、遺伝的要因に関する研究は理化学研究所遺伝子多型研究センター・アレルギー体質関連遺伝子研究チームおよび筑波大学遺伝医学教室らと共同で解析を進めている。一方環境要因に関する研究は疫学研究から、アレルギー発症に関わる因子群の探索を行い、その機序を試験管内で網羅的な遺伝子発現解析を行って探索する、という方法論で推進している。また、マウスモデルを用いたアレルギー発症責任遺伝子群の機能解析も並行して行っている。更に、アレルギー疾患発症予防法の確立を目的に、国立成育医療センター・アレルギー科と共同研究を行い、介入研究を行っている。

アレルギー発症に関与するメカニズム解析の一環として、これまで IL-1 ファミリーサイトカインである IL-33 によるアレルギー性炎症惹起機構、および組織の線維化に関与するペリオスチンによる炎症惹起機構に着目して研究を行ってきた。

1. IL-33 によるアレルギー性炎症惹起機構

これまで IL-33 が組織構成細胞から産生されること、マスト細胞や好塩基球、マクロファージ等の自然免疫系の細胞を介して、アレルギー性炎症を惹起することをヒト気道組織構成細胞やマウス喘息モデルを用いて明らかにしてきた。（Oboki K. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(43): 18581, Yagami A. J Immunol. 2010; 185(10): 5743, Ohno T. PLoS One. 2011; 6(4): e18404, Morita H. Allergol Int. 2012; 61(2): 265, Nakanishi W. PLoS One. 2013; 8(10): e78099）

2. ペリオスチンによる炎症惹起機構

従来主要な産生源として認識されていた線維芽細胞のペリオスチン産生はステロイド薬により顕著に抑制される一方で、微小血管内皮細胞由来のペリオスチン産生はステロイド抵抗性であることを明らかにしてきた。（Shoda T. Allergy. 2013; 131(2): 590）

3. アレルギー疾患発症予防法の確立

新生児期から毎日保湿剤を塗布し続けることにより、アトピー性皮膚炎の発症リスクが3割以上低下することを明らかにしてきた（Horimukai K. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(4): 824）。更にアトピー性皮膚炎発症が卵アレルギー発症と関連することも確認されたことから、乳児期のアトピー性皮膚炎が食物アレルギー等の他のアレルギー疾患の発症誘因となることが示唆された。保湿剤に予防効果があることを示したのは世界初であり、この成果は2014年10月1日付け新聞各紙に紹介されるなど、注目されている。

4. その他

医薬基盤研究「多層的疾患オミックス解析に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」の一環としてアレルギー疾患の疾患解析拠点およびトランスクリプトーム領域の解析拠点として研究を行っている。さらに、Birth Cohort Study として、理研オープンラボ、および成育

母子コホート研究などに、積極的に参画している。

[本期間の研究成果]

1. IL-33 によるアレルギー炎症誘導機構の解明

近年のゲノムワイド関連解析で、インターロイキン 33 (IL-33) とその受容体 ST2 が多くのアレルギー疾患の発症と強い相関を持つことが明らかとなり、IL-33 による免疫応答がアレルギー疾患の発症や病態形成に重要な役割を担っている可能性が示唆されている。IL-33 上皮細胞や内皮細胞に恒常的に存在し、これらの細胞がウイルス感染や抗原の刺激により壊死することにより放出され、アレルギー性を誘導すると考えられてきた。我々は IL-33 が血小板内にも存在し、血小板由来の IL-33 がアレルギー性炎症の惹起に関与していることを明らかにした。(Takeda et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5): 1395)

2. IL-33 とマスト細胞を介した制御性 T 細胞の新規誘導法の解明

マスト細胞は IgE と抗原複合体による高親和性 IgE 受容体の架橋を介して活性化され、様々なアレルギー炎症誘導因子を放出することで、アレルギー性炎症の主要なエフェクター細胞であると考えられてきた。一方で、近年皮膚移植や、移植片対宿主病 (Graft versus host disease:GVHD) において、マスト細胞が炎症を抑制する働きがあることが明らかになった。我々は、マスト細胞が IL-33 によって活性化されると、IL-2 の産生を介して制御性 T 細胞を増幅することで、アレルギー性気道炎症を抑制することを明らかにした。(Morita et al. *Immunity.* 2015; 43(1): 175) 近年、欧米では自己免疫疾患や臓器移植での拒絶応答を抑制する新しい治療法として制御性 T 細胞の移植が試みられている。しかし、血中から採取できる制御性 T 細胞は少なく、自家移植するためには体外での増幅が必要となることが難点であった。今回明らかになった新たな制御性 T 細胞の増幅機構が、これらの新規治療法の開発に寄与する可能性がある。

3. アレルギー性角結膜炎におけるペリオスチンの有用性

組織の線維化に関与するペリオスチンは、これまで喘息やアトピー性皮膚炎におけるバイオマーカーとして有用であることが知られている。我々はペリオスチンが、アレルギー性角結膜炎においても有用なバイオマーカーになることを新たに明らかにした。(Fujishima et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2): 459)

4. 食物アレルギー発症予防法の確立

これまで鶏卵やピーナッツを始めとした食物アレルギーの原因となりやすい食品は、離乳期早期から摂取を避けることが望ましいと考えられてきた。しかし近年、乳児期からピーナッツ抗原を食べさせる習慣のある地域の方が、離乳期にピーナッツを食べさせない地域に比べてピーナッツによる食物アレルギーが少ないという疫学調査結果が判明した。そこで、離乳期早期にアレルギーを起こしやすい原因食物を摂取することにより、食物アレルギーの発症を予防できるかを、ランダム化比較試験を用いて検討した。その結果、離乳期早期に鶏卵を摂取させることで、鶏卵による食物アレルギーを 8 割予防できることを明らかにした。

(Natsume O et al. *Lancet*; 389(10066): 276) この研究成果は、従来の定説を覆す大きな発見であるだけでなく、現実的な食物アレルギー予防法になり得る点で非常に注目を集めている。

母児感染研究室

1. 先天性ウイルス感染症の感染モデル確立と発症メカニズムに関する研究

1) CMV 感染モデルを用いた神経障害発症メカニズムに関する研究

先天性 CMV 感染症は様々な臓器障害を呈するが、感音性難聴、精神発達遅滞や小頭症などの神経学的合併症は感染児の予後に重大な影響を及ぼす。これまでに、先天性 CMV 感染症に合併する神経学的障害の発症メカニズムを明らかにする目的で、ヒト iPS 細胞から神経

幹・前駆細胞を作製し、新たな CMV 感染細胞モデルを確立した。その解析により、1) CMV が神経幹・前駆細胞に感染し、CMV 複製遺伝子群の発現にともない子孫ウイルスを産生し得ること、2) ミトコンドリア機能障害や小胞体ストレス応答が関与する細胞死を誘導すること、などを明らかにした。

平成 27・28 年は、先天性 CMV 感染症に合併する感音性難聴など神経学的障害の発症メカニズムを明らかにする目的で、iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞に CMV を感染させることで発現変動する細胞遺伝子をマイクロアレイや RNA-Seq により解析した。変動遺伝子の中に、中枢神経系や聴覚の形成・機能に重要な役割を果たす細胞遺伝子を探索した結果、1) 遺伝性難聴の原因遺伝子として知られる SLITRK6 の発現が CMV 感染によって著しく抑制されること、2) CMV による SLITRK6 発現抑制は、ヒトアストロサイトーマ細胞株 U373 MG やヒト神経芽腫細胞株 SH-SY5Y など複数の神経系培養細胞に共通して観察されること、3) CMV がコードする immediate-early 2 (IE2) 遺伝子、とくに IE2 C 末端領域 548 番目のグルタミン残基が SLITRK6 発現抑制に関与していること、などを明らかにした。今後は、CMV による SLITRK6 発現抑制が先天性 CMV 感染症で見られる難聴・神経障害発症にどのように関連するのかについてさらに解析する予定である。

2) RV 感染モデルの確立に関する研究

風疹ウイルス (Rubella virus, RV) が妊娠初期の胎児に感染すると難聴、精神発達遅滞、心疾患、白内障などをともなう先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome; CRS) を引き起こす。RV はヒトのみを自然宿主とする RNA ウイルスで、RV 感染動物モデルが存在しないこともあり、CRS 発症機序については不明な点が多い。平成 27・28 年には、CRS 発症機序解析の実験基盤となる新規 RV 感染モデルを確立する目的で、iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞およびヒト神経系細胞株に対して RV 実験室株 (RA27/3) を感染させた。その結果、複数の神経系培養細胞で RV 遺伝子産物 (E1、E2、Capsid) の発現が確認され、神経系培養細胞で RV 感染が成立することが確認された。また、iPS 細胞と iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞とでは RV 遺伝子産物の発現様式が異なることから、iPS 細胞から神経幹・前駆細胞への分化誘導にともなう細胞変化が RV 遺伝子産物発現に影響を及ぼすことが示唆された。現在、CRS における神経障害発症機序を明らかにするために、神経系細胞機能への RV 感染の影響について解析を進めている。

3) 保存臍帯を用いた先天性感染症の後方視的診断に関する研究

当センター耳鼻咽喉科を受診する原因不明の難聴児に対して、保存臍帯を用いた先天性 CMV 感染症の後方視的診断を継続した。平成 27・28 年は 60 例中 2 (3.3%) が陽性であった。一方、当センター耳鼻咽喉科において、3 歳以上の先天性 CMV 感染児 22 例について、聴力の変動と神経学的画像所見、運動発達レベルなどとの連関、長期間にわたる聴力評価の必要性などについて検討が進められている。

保存臍帯を用いた CRS の后方視的診断を行う目的で、平成 28 年に保存臍帯から RV ゲノムを検出するための実験系構築を開始した。CRS とすでに診断されている感染児由来の保存臍帯から RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法およびコンベンショナル RT-nested PCR 法により RV ゲノムを検出できることをこれまでに確認した。現在、世界保健機関 (WHO) の定める RV 遺伝子型分類を行うための実験系構築に取り組んでいる。

2. EBV 関連疾患の発症メカニズムおよび新規診断・治療法開発に関する研究

特任研究員 藤原成悦は、東京医科歯科大学等と共同で慢性活動性 EBV 感染症の新規治療薬開発に関する基盤研究を行った。また、EBV 感染ヒト化マウスモデルを用いた免疫細胞治療の前臨床研究について論文発表を行った。日本大学医学部との共同研究では、ヒト化マウスにおける EBV による破骨細胞誘導メカニズムに関する研究を行った。また、mRNA の新規検出法開発に関する研究を行った。さらに、名古屋大学を中心として進められた「慢性活動

性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン」の作成に、診療ガイドライン統括委員会委員として参加した。

【平成 27 年研究業績】

下線は研究実施時点において国立成育医療センター研究所免疫アレルギー・感染研究部に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著 (欧文)]

1. Kamemura N, Takashima M, Morita H, Matsumoto K, Saito H, *Kido H. Measurement of allergen-specific secretory IgA in stool of neonates, infants and toddlers by protection against degradation of immunoglobulins and allergens. *The Journal of Medical Investigation*. 2015; 62(3-4): 137.
2. Wakiguchi H, *Hasegawa H, Kaneyasu H, Kajimoto M, Fujimoto Y, Hirano R, Katsura R, Matsumoto K, Ichiyama T, Ohga S. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants with Down syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015; 26(8): 821.
3. Goubard A, Loiez C, Abe J, Fichel C, Herwegh S, Faveeuw C, Porte R, Cayet D, Sebbane F, Penet S, Folligné B, Desreumaux P, Saito H, Sirard JC, Simonet M, *Carnoy C. Superantigenic *Yersinia pseudotuberculosis* induces the expression of granzymes and perforin by CD4+ T cells. *Infect Immunity*. 2015; 83(5): 2053.
4. *Shoda T, Morita H, Nomura I, Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, *Kinoshita Y. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergy International*. 2015; 64(3): 260.
5. *Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, *Matsumoto K. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. *Allergy*. 2015; 70(3): 334.
6. *Anaparti V, Ilarraza R, Orihara K, Stelmack GL, Ojo OO, Mahood TH, Unruh H, Halayko AJ, Moqbel R. NMDA receptors mediate contractile responses in human airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015; 308(12): L1253.
7. Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Nakamura H, Yamada H, Oka A, *Inoue N. A Thr72Ala polymorphism in the NKG2D gene is associated with early symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *Infection*. 2015; 43(3): 353.
8. Gocho Y, *Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H, Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A. A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(12): 2445.
9. Morita H, Arae K, Unno H, Miyauchi K, Toyama S, Nambu A, Oboki K, Ohno T, Motomura K, Matsuda A, Yamaguchi S, Narushima S, Kajiwara N, Iikura M, Suto H, McKenzie AN, Takahashi T, Karasuyama H, Okumura K, Azuma M, Moro K, Akdis CA, Galli SJ, Koyasu S, Kubo M, Sudo K,

- Saito H, Matsumoto K, *Nakae S. An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic airway inflammation by promoting regulatory T cell numbers. *Immunity*. 2015; 43(1): 175.
10. Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, and *Fukami M. Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2015; 3(6): 550.
11. *Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y, Yokoi K, Inoue T, Hiramatsu T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Katagi H, Ikegami M, Ida H, Nakazawa A, Okita H, Matsumoto K. Paraneoplastic syndrome of angiomatoid fibrous histiocytoma may be caused by EWSR1-CREB1 fusion-induced excessive interleukin-6 production. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2015; 37(7): 554.
12. Morita H, Arae K, Unno H, Toyama S, Motomura K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Saito H, Matsumoto K, *Nakae S. IL-25 and IL-33 contribute to development of eosinophilic airway inflammation in epicutaneously antigen-sensitized mice. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0134226.
13. Nunomura S, *Okayama Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Endo-Umeda K, Terui T, Makishima M, Ra C. Activation of LXRs using the synthetic agonist GW3965 represses the production of pro-inflammatory cytokines by murine mast cells. *Allergology International* 2015; 64 Suppl: S11.
14. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, Sasaki T, Niizeki H, Saito H, Matsumoto K, *Ohya Y. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis. *Allergology International* 2016; 65(1): 103.
15. Tanabe K, Kitagawa E, Wada M, Haraguchi A, Orihara K, Tahara Y, Nakao A, *Shibata S. Antigen exposure in the late light period induces severe symptoms of food allergy in an OVA-allergic mouse model. *Scientific Reports*. 2015; 5: 14424.
16. Yano M, *Imamura T, Asai D, Kiyokawa N, Nakabayashi K, Matsumoto K, Deguchi T, Hashii Y, Honda YK, Hasegawa D, Sasahara Y, Ishii M, Kosaka Y, Kato K, Shima M, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M, Horibe K, Ichikawa H, Sato A. Identification of novel kinase fusion transcripts in paediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with IKZF1 deletion. *British Journal of Haematology*. 2015; 171(5): 813.
17. Arai E, Gotoh M, Tian Y, Sakamoto H, Ono M, Matsuda A, Takahashi Y, Miyata S, Totsuka H, Chiku S, Komiyama M, Fujimoto H, Matsumoto K, Yamada T, Yoshida T, *Kanai Y. Alterations of the spindle checkpoint pathway in clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. *International Journal of Cancer* 2015; 137(11): 2589.
18. Funaki S, Nakamura T, Nakatani T, Umehara H, Nakashima H, Okumura M, Oboki K, Matsumoto K, Saito H, *Nakano T. Global DNA hypomethylation coupled to cellular transformation and metastatic ability. *FEBS Letter*. 2015; 589(24 Pt B): 4053.

19. Jinta M, Imadome K, Komatsu H, Yoshimori M, Kurata M, Fujiwara S, Miura O, *Arai A. L-Asparaginase monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: A pilot Study. *Journal of Medical and Dental Sciences*. 2015; 62: 1-9.
20. Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, *Fujiwara S. Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease. *Immunotherapy* 2015; 7: 335-341.
21. Yoshimori M, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Yamamoto K, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, *Arai A. P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Medicine*. 2015; 4(10): 1494-504.
22. Usui M, Fujikawa T, Osawa M, Hakii C, Ikumi N, Nozaki T, Kitamura N, Fujiwara S, *Takei M. Self-assembly formed by a short DNA probe pair: application for highly sensitive mRNA species detection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 467(4): 1012-8.

[総説 (欧文)]

1. *Matsumoto K. Preface to the Proceedings of the Workshop on Eosinophils in Allergy and Related Diseases 2014. *Allergology International*. 2015;64 Suppl: S1.
2. Shoda T, Futamura K, Orihara K, Emi-Sugie M, Saito H, Matsumoto K, *Matsuda A. Recent advances in the roles of vascular endothelial cells in allergic inflammation. *Allergology International*. 2016; 65(1): 21.
3. Orihara K, *Saito H. Controlling the peripheral clock might be a new treatment strategy in allergy and immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 137(4): 1236.
4. *Fujiwara S, Imadome K, and Takei M. Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. *Experimental and Molecular Medicine*. 2015; 47: e135.
5. *Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2015; 6 (Suppl. 1): 38-48.

[総説 (和文)]

1. 松本健治：知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語「alarmin」 日本小児アレルギー学会雑誌、2015:29;222
2. 松本健治：知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語「IL-18」 日本小児アレルギー学会雑誌、2015:29;223-4
3. 松本健治：知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語「IL-25」 日本小児アレルギー学会雑誌、2015:29;225-6
4. 松本健治：知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語「IL-33」 日本小児アレルギー学会雑誌、2015:29;227-8
5. 松本健治：知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語「TSLP」 日本小児アレルギー学会雑誌、2015:29;229-30

6. 二村恭子, 松本健治: Cognate interaction between skin barrier dysfunction and immune responses in atopic dermatitis. アレルギーの臨床 2015 35 巻 10 号 Page936-39(2015.09)
7. 松本健治: 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 教育講演 9 「アレルギーの発症機序と発症予防戦略」 Therapeutic Research 2015;36;755-7
8. 松本健治: 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 教育講演 9 「アレルギーの発症機序と発症予防戦略」 Therapeutic Research 2015;36;755-7
9. 藤原成悦、今留謙一、武井正美: ヒト化マウスを用いるウイルス感染症研究: 病態の再現から予防・治療法の評価まで. 臨床免疫・アレルギー科. 2015; 63(3): 263-270.
10. 今留謙一、藤原成悦、大賀正一: EBV 関連リンパ増殖性疾患-疾患概念と病態解析研究-. 血液内科 2015; 71(2): 187-193.

[著書 (英文)]

1. Matsumoto K: Non-IgE-Related Diagnostic Methods (LST, Patch Test). in Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA (eds): Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chemical Immunology and Allergy. Basel, Karger, 2015, vol 101, pp 79-86
2. Fujiwara S, Matsuda G, and Imadome K. Epstein-Barr virus infection in humanized mice. In Poluektova, L.Y., Garcia-Martinez, J.V., Koyanagi, Y., Manz, M.G., Tager, A.M. Eds. Humanized Mice for HIV Research, Springer, New York, 2015, pp.493-508.

[著書 (和文)]

1. 松本健治: 免疫アレルギー 1. 気管支喘息 in 「こども病気 遺伝について聞かれたら」 松原洋一・呉繁夫・左合治彦 編、診断と治療社、東京
2. 石川良子、松本健治: 第 4 編 アレルギー対策食品・素材の開発 第 1 章 抗アレルギー食品・素材 1. 乳酸菌 (プロバイオティクス) in 「食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発」 森山達哉、亀山浩 監修、シーエムシー出版、東京
3. 石川良子、松本健治: 子どもの免疫力と病気の関係 教育と医学、2015;6;492-9
4. 松本健治: IL-5 分子消化器病学 2015;12;193-7
5. 藤原成悦: 動物モデル. 「EB ウイルス」改訂第 3 版 (高田賢蔵 監修). 診断と治療社、東京, pp.76-81, 2015.

2. 学会発表

[招待講演・特別講演・シンポジウム・ワークショップ]

1. 松本健治: 児のアレルギー発症に及ぼす妊娠中や生後の環境因子 第 33 回静岡県耳鼻咽喉科アレルギー研究会, 静岡, 2015.1.24
2. 松本健治: なぜヒトはアレルギーになるのか 第 442 回福岡地区小児科医会学術講演会, 福岡, 2015.1.28
3. 松本健治: 小児科医が考えるアトピー性皮膚炎におけるバリア障害と免疫反応のクロストー

- ク. 第3回小児アトピー性皮膚炎フォーラム、東京、2015.3.14.
4. 松本健治：教育講演9「アレルギーの発症機序と発症予防戦略」. 第64回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.27.
 5. 野村伊知郎：シンポジウム15「非IgE依存性消化管アレルギー 最新の知見、レビュートーク、患者登録システム解析結果と消化管アレルギーの残された問題点」 第64回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.28.
 6. 正田哲雄、野村伊知郎：シンポジウム15「消化管アレルギー診療に役立つバイオマーカーの探索経過」 第64回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.28.
 7. 松本健治：「自然リンパ球と気管支喘息」. Scientific Exchange Meeting in Gunma、前橋、2015.6.26.
 8. 松本健治：「自然免疫応答と気管支喘息」札幌気管支喘息セミナー2015、札幌、2015.7.2.
 9. 松本健治：「進化の系統発生的痒みのメカニズム」小児喘息アレルギーセミナー2015、東京、2015.7.23.
 10. 松本健治：「アレルギー感作のメカニズム」ラテックス OAS フォーラム 2015、東京、2015.7.26.
 11. 松本健治 シンポジウム8 「気道炎症の難治化機序 5. 気道炎症性疾患における自然免疫系の役割」 国際喘息学会日本北アジア部会、横浜、2015.9.4.
 12. 松本健治：アフタヌーンセミナー「上皮細胞とアレルギー性炎症」 第4回日本眼科アレルギー講習会、東京、2015.10.3.
 13. 松本健治：シンポジウム1 食物アレルギーはなぜ増えたか～その真相に迫る 追加発言「Gut microbiome と宿主の免疫応答—新しいアレルギーの研究領域」 第52回日本小児アレルギー学会、奈良、2015.11.21.
 14. 松本健治：シンポジウム 自然リンパ球 「自然リンパ球に影響を与えるサイトカイン」 第2回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、横浜、2015.12.12.
 15. 松本健治：イブニングシンポジウム アトピー性皮膚炎最新事情 「アトピー性皮膚炎の発症と免疫細胞」 第2回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、横浜、2015.12.12.
 16. 松本健治：シンポジウム 発症予防と免疫療法 「食物アレルギーの発症予防と経口免疫療法」 第2回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、横浜、2015.12.13.
 17. 藤原成悦：ヒト化マウスをもちいた EB ウイルス関連疾患モデル. 日本獣医臨床病理学会 2015 年大会シンポジウム「疾病モデルを用いた病態の解明 ～獣医臨床研究における NOG マウスの有用性を考える～」. 2015 年 5 月 31 日、日本獣医生命科学大学、東京.
 18. 藤原成悦：EB ウイルスと自己免疫疾患. 第2回 MS サマーカレッジ. 2015 年 8 月 2 日、札幌.
 19. 藤原成悦：EB ウイルス感染モデルマウス：種の壁をどう乗り越えるか？ 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会教育講演. 2015 年 10 月 17 日、長崎.
 20. Fujiwara S：Humanized mouse models of Epstein-Barr virus infection and associated diseases. The 3rd Beijing Conference on Histiocytosis. October 25, 2015, Beijing.

[社会的インパクト]

1. 取材「病気は飼い主にも伝染るんです」AERA 朝日新聞ウイークリー 2015.7.13号 (No. 30)

【公的研究費】

[文部科学省]

松本健治

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 B（平成 27～29 年度）

研究課題名：「好酸球特異的プロテアーゼ PRSS33 の機能解析」

研究代表者 助成金額 312 万円(直接経費：240 万円, 間接経費：72 万円) (平成 27 年度)

岡田直子

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究 B（平成 27～28 年度）

研究課題名：「重症アレルギー眼疾患の結膜繊維芽細胞におけるペリオスチンの恒常的な発現機構の解明」

研究代表者 助成金額 208 万円(直接経費：160 万円, 間接経費：48 万円) (平成 27 年度)

本村健一郎

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究 B（平成 27～28 年度）

研究課題名：「初代培養合胞体栄養膜細胞の母児免疫寛容・生体防御機構と妊娠合併症発症機序の解明」

研究代表者 助成金額 208 万円(直接経費：160 万円, 間接経費：48 万円) (平成 27 年度)

五十嵐ありさ

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究 B（平成 27～29 年度）

研究課題名：「アレルギー疾患におけるヒト上皮細胞 microRNA の役割」

研究代表者 助成金額 130 万円(直接経費：100 万円, 間接経費：30 万円) (平成 27 年度)

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構]

松本健治

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「好酸球性消化管疾患の原因食物特定のための検査法の開発（課題管理番号：15ek0109108h0002）」（平成 27 年度～平成 29 年度）

研究代表者 助成金額 2,011.3 万円（平成 27 年度）

松本健治

「創薬基盤推進研究事業」

研究課題名：「多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発（課題管理番号：15ak0101043h0501）」（平成 27 年度～平成 31 年度）

分担研究者 助成金額 2,750 万円（平成 27 年度）

野村伊知郎

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「好酸球性消化管疾患、成長発達障害を防ぐための血清診断法開発研究（課題管理番号：15ek0109117h0002）」（平成27年度～平成29年度）
主任研究者 助成金額 1,750万円（平成27年度）

藤原成悦

「難治性疾患実用化研究事業」
研究課題名：「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築（課題管理番号：15ek0109117h0002）」（平成27年度～平成29年度）
主任研究者 助成金額 550万円（平成27年度）

[内閣府]

松本健治

平成27年度食品健康影響評価技術研究
研究課題名：「食品ごとの『IgE抗体の作らせやすさ』を測定する系の樹立に関する研究（課題番号：1506）」（平成27年度）
分担研究者 助成金額 1,000万円（平成27年度）

[厚生労働省]

野村伊知郎

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業（平成26～28年度）
「新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究」
主任研究者 助成金額 1,730.7万円（平成27年度）

藤原成悦

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業（平成26～28年度）
「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築」
分担研究者 助成金額 100万円（平成27年度）

[成育医療研究開発費]

松本健治

平成24年度成育医療研究開発費
「成育疾患の臨床的特性の分子基盤および遺伝子発現調節機構の解析と診断治療への応用（24-3）」（平成24年度～平成28年度）
分担研究課題「トランスクリプトーム解析などによる胎盤の遺伝子発現制御機構と成育疾患発症機序の解明」
分担研究者 助成金額 260万円（平成27年度）

松本健治

平成26年度成育医療研究開発費
「小児アレルギー疾患の発症予防をめざした研究（26-9）」（平成26年度～平成28年度）
主任研究者 助成金額 1,530万円（平成27年度）

松本健治

平成 27 年度成育医療研究開発費

「小児期の血漿中 miRNA プロファイルのバイオマーカーとしての有用性を検討するためのデータベース作成 (27-15)」 (平成 27 年度～平成 29 年度)

主任研究者 助成金額 1,100 万円 (平成 27 年度)

杉江真以子

成育医療研究開発費 (平成 26～28 年度)

「小児気管支喘息の発症と IL-33 発現機序に関する研究 (26-46)」

主任研究者 助成金額 160 万円 (平成 27 年度)

中村浩幸

成育医療研究開発費

「母児感染症の克服に向けた臨床との連携に基づく基盤研究」

主任研究者 助成金額 570 万円

【その他】

[教育活動・社会貢献]

松本健治

1. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤助教
2. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医
3. 日本小児アレルギー学会評議員
4. 日本小児アレルギー学会研究推進委員会委員
5. 日本小児アレルギー学会国際交流委員会委員
6. 日本小児アレルギー学会倫理委員会委員
7. International Eosinophil Society (IES), At-Large Director
8. Allergology International (日本アレルギー学会英文誌) Editorial Board
9. World Allergy Organization Journal Editorial Board
10. Reviewer: Journal of Allergy and Clinical Immunology など 6 誌 12 回 (2015 年)

野村伊知郎

1. 新生児乳児アレルギー疾患研究会主宰、新生児乳児消化管アレルギー診断治療指針をインターネットホームページ上に一般公開 (<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>)
2. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤講師
3. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医

藤原成悦

1. 日本大学医学部客員教授
2. 学術誌査読: Cell Mol Life Sci 誌など 5 件

[研究所運営への貢献]

松本健治

国立成育医療センター研究所バイオバンク検体システム管理室長併任

国立成育医療センター倫理委員会基礎部会委員

国立成育医療センター研究所研究企画調整委員会委員
 国立成育医療センター経費削減委員会委員
 国立成育医療センター研究所放射線安全管理委員会健康管理医
 国立成育医療センター研究所人事小委員会委員
 国立成育医療センター研究所施設整備・共同研究区域管理委員会委員
 国立成育医療センター研究所ヒト幹（ESを含む）細胞プロジェクト推進委員会委員
 国立成育医療センター研究所実験動物委員会委員

【平成 28 年研究業績】

下線は研究実施時点において国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著（欧文）]

1. Ozeki N, Muneta T, Koga H, Nakagawa Y, Mizuno M, Tsuji K, Mabuchi Y, Akazawa C, Kobayashi E, Futamura K, Matsumoto K, Saito T, *Sekiya I. Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(6): 1061.
2. Shibui A, Takamori A, Tolba MEM, Nambu A, Shimura E, Yamaguchi S, Sanjoba C, Suto H, Sudo K, Okumura K, Sugano S, Morita H, Saito H, Matsumoto M, *Nakae S. IL-25, IL-33 and TSLP receptor are not critical for development of experimental murine malaria. *Biochemistry Biophysics Reports*. 2016; 1: 191.
3. *Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, Shoda T, Okada N, Igarashi A, Inoue E, Kitazawa H, Nakae S, Saito H, *Matsumoto K, *Matsuda A. Platelets constitutively express interleukin-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138(5): 1395.
4. *Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, *Izuhara K. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2): 459.
5. *Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitisation in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomised, investigator-blinded, controlled study. *Journal of Dermatology*. 2016; 43(11): 1283.
6. Nakanishi W, Hiraishi Y, Yamaguchi S, Takamori A, Morita H, Matsumoto M, Saito H, Sudo K, Yamasoba T, *Nakae S. TSLP receptor is not essential for house dust mite-induced allergic rhinitis in mice. *Biochemistry Biophysics Reports*. 2016; 7: 119.
7. Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Kawakami Y, Nakasaki T, Nakasaki M, Matsumoto K, Choi YS, *Kawakami T. Defective NK cell activity in a mouse model of eczema herpeticum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; Jul 29. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.034.

8. Hiraishi Y, Nambu A, Shibui A, Nakanishi W, Yamaguchi S, Morita H, Iikura M, McKenzie ANJ, Matsumoto K, Sudo K, Yamasoba T, Nagase T, *Nakae S. TIM-3 is not essential for development of airway inflammation induced by house dust mite antigens. *Allergy International*. 2016; 65(4): 459.
9. Saito K, Arai E, Maekawa K, Ishikawa M, Fujimoto H, Taguchi R, Matsumoto K, *Kanai Y, *Saito Y. Lipidomic Signatures and Associated Transcriptomic Profiles of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Scientific Reports*. 2016; 6: 28932.
10. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, *Matsumoto K, *Nomura I. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138(1): 299.
11. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, *Ohya Y. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: Ahospital-based prospective birth cohort study., *Journal of Dermatological Science*. 2016; 84(2): 144.
12. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Fujiwara S, *Nakamura H. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *Journal of NeuroVirology*. 2016 Aug 16. (Epub ahead of print)
13. *Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, *Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis vs proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: transcriptome analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Jan 4. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.028.
14. *Kayano M, Higaki S, Satoh J. Matsumoto K, Matsubara E, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for mild cognitive impairment using differential correlation analysis. *Biomarker Research* 2016;4:22
15. Toyama T, Okada T, Matsuda A, Morita H, Saito H, Fujisawa T, Nakae S, Karasuyama H, *Matsumoto K. Human eosinophils constitutively express a unique serine protease, PRSS33. *Allergy International*. 2017 in Press.
16. Ogasawara T, Hatano M, Satake H, Ikari J, Taniguchi T, Tsuruoka N, Takano H, Fujimura L, Sakamoto A, Hirata H, Sugiyama K, Fukushima Y, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Fukuda T, Kurasawa K, Tatsumi K, Tokuhisa T, *Arima M. Development of chronic allergic responses by dampening Bcl6-mediated suppressor activity in memory TH2, Cells. *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America*. 2017 Jan 17. Doi: 10.1073/pnas.1613528114.
17. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, *Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; 389(10066): 276.
18. *Arai A, Sakashita C, Hirose C, Imadome K, Yamamoto M, Jinta M, Fujiwara S, Tomita M, Shimizu N, Morio T, Miura O. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-

cell lymphoproliferative disorders: the efficacy and the predictive markers. Bone Marrow Transplantation. 2016; 51(6): 879-82.

19. Motomura K, Ganchimeg T, Nagata C, Ota E, Vogel J, Betrán AP, Torloni MR, Jayaratne K, Jwa S-K, Mittal S, Recidoro ZD, Matsumoto K, Fujieda F, Idi N, Yunis K, Qureshi Z, Paulo Souza J, *Mori R. Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO Multicountry survey on maternal and newborn health. Scientific Reports 2017 Accepted

[総説 (欧文)]

1. *Matsumoto K, *Izuhara K.: Anaphylaxis-two stories not covered by the current guidelines. Allergy International. 2016; 65(2): 1.
2. *Morita H, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Regulatory roles of mast cells in immune responses. Seminars in Immunopathology. 2016; 38(5): 623.
3. Morita H, Moro K, *Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016; 65(10): 1269.
4. Futamura K, *Matsumoto K: Epicutaneous Sensitization in Patients with Atopic Dermatitis. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. 2016; 29(4): 170.

[総説 (和文)]

1. 松本健治 : アレルギー疾患発症のメカニズム 日本医師会雑誌 2016;145:S30-33
2. 森田英明、松本健治 : サイトカイン、ケモカイン、接着分子 日本医師会雑誌 2016
3. 松本健治 : 自然リンパ球とアレルギー 日本アレルギー学会雑誌 2016;65:153-8.
4. 野村伊知郎 : 新生児-乳児消化管アレルギー 日本医師会雑誌 2016;145:S248-250
5. 野村伊知郎 : 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類～有効性と有用性～、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について 日本小児アレルギー学会雑誌、2016;30:27-32、
6. 野村伊知郎 : アレルギー用語解説シリーズ、新生児—乳児消化管アレルギー 日本アレルギー学会雑誌 2016;65:77-78
7. 野村伊知郎 : シンポジウム 3、新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類～有効性と有用性～、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について、日本小児アレルギー学会雑誌、2016;30-1:S27-32
8. 野村伊知郎 : 新生児-乳児消化管アレルギーのクラスター分類、小児内科、Vol.48, No 9, 2016, 1279-84.
9. 野村伊知郎 : 新たな指定難病としてのアレルギー関連疾患、好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科 2016;65(1):35-40.
10. 野村伊知郎 : 新生児-乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方、小児科. 2016;57(11):1369-75.

11. 森田英明、外山扇雅、斎藤博久、松本健治、中江進：肥満細胞と IL-33、皮膚アレルギーフロンティア 2016.7 Vol.14 No.2、2016/07/15 発行、第 14 巻第 2 号(通巻 42 号) ISSN 1348-7280 p25-29
12. 森田英明、松本健治、中江進：L-33 とマスト細胞を介した新規気道炎症抑制機構、感染・炎症・免疫 2016 Vol.46, No.2, 68-70
13. 森田英明、松本健治：消化管アレルギー サイトカインの病態への関与、小児内科 2016 Vol.48, No.9, 1352-1355
14. 森田英明、中江進、松本健治：マスト細胞による気道炎症抑制機構、臨床免疫・アレルギー科 2016 Vol.65, No.3, 220-223
15. 森田英明、中江進、松本健治：マスト細胞による新規気道炎症抑制機構、小児科診療 2016 Vol.79, No.10, 1361-1365
16. 岡田直子・松本健治：アレルギー性結膜炎の診断における涙液ペリオスチン測定の有用性、小児科診療 2016 年 Vol.79 No.10 2016-09-12

[著書 (和文)]

1. 野村伊知郎：Q20. 新生児や乳児の消化管アレルギーとはどのようなものですか？ p25-6. Q154. 食物日誌はどのように使用するのですか？ p173-4.、診断と治療社 食と栄養相談 Q&A、2016 年発行.
2. 鈴木啓子、野村伊知郎：新生児-乳児消化管アレルギー、食物アレルギーのすべて、診断と治療社、2016 年 10 月、p 227-238
3. 二村昌樹、二村恭子：アトピー性皮膚炎の標準治療のこれまでとこれから、チャイルドヘルス 2016 ; 19(10) : p23-26

[社会的インパクト]

1. 野村伊知郎、大塚宜一：『発育不良 アレルギーかも—食事から症状出るまでに時間』：朝日新聞 (2016 年 6 月 15 日版 31 面、医療) 掲載
2. 木下芳一、野村伊知郎：『食道や胃腸にも のどの詰まりや胸焼け 国内でも症例』：朝日新聞 (2016 年 12 月 4 日版 31 面、医療) 掲載
3. NHK「チャンス」による「食物アレルギーの発症における経皮的感作の機序について」平成 28 年 1 月 7 日、1 月 13 日
4. アレルギー性の結膜炎、微量な涙で診断 鶴見大など、毎日新聞 2016 年 3 月 7 日
5. アレルギー性結膜炎、涙で診断 鶴見大などが判別法開発、朝日新聞 2016 年 3 月 8 日
6. アレルギー性結膜炎、涙で判定する新手法開発、読売新聞 2016 年 3 月 8 日

2. 学会発表

[招待講演・特別講演・シンポジウム・ワークショップ]

1. 松本健治：なぜヒトはアレルギーになるのか第 7 回埼玉小児アレルギー疾患懇話会、2016 年

2月6日、埼玉

2. 松本健治：なぜヒトはアレルギーになるのか 第77回南大阪小児疾患研究会、2016年2月20日、大阪狭山
3. 松本健治：アトピー性皮膚炎から始まるアレルギーマーチの予防戦略 第5回静岡アトピー研究会、2016年3月2日、静岡
4. 松本健治：なぜヒトはアレルギーになるのか 第1回小児疾患研究会、2016年5月18日、松山
5. 松本健治：小児気管支喘息の発症を今一度考える 開業医のための姫路喘息研究会、2016年5月26日、姫路
6. 松本健治：PP1-3. 英文査読のコツ（第65回日本アレルギー学会 会長企画1 英文論文作製と査読のコツ）、2016年6月17日、東京
7. 松本健治：S8-4. 皮膚バリア機能異常とアレルギー発症のメカニズム（第65回日本アレルギー学会 シンポジウム8 皮膚バリアとアレルギー疾患）、2016年6月18日、東京
8. 松本健治：S15-1. 経皮感作による食物アレルギーはなぜ起こるのか—小児を中心に（第65回日本アレルギー学会 シンポジウム15 経皮感作食物アレルギーの最新情報）、2016年6月19日、東京
9. 松本健治：気道の自然免疫、気道炎症進展 第24回ニューロペプチド研究会、2016年10月8日、前橋
10. 松本健治：食物アレルギーはどこまで分かってきたのか、葛飾区医師会 感染免疫懇話会、2016年10月20日、葛飾
11. 松本健治：アレルギー疾患に対する薬物療法による発症予防の可能性、第70回東海小児アレルギー談話会、2016年11月5日、岐阜
12. 松本健治：なぜヒトはアレルギーになるのか、第21回オーダムセミナー(2016)、2016年11月6日、岐阜
13. 松本健治：皮膚バリア障害と食物アレルギー 食物アレルギーが皮膚から始まるってホント？、第46回神奈川皮膚科免疫アレルギー懇話会、2016年11月10日、横浜
14. 松本健治：小児気管支喘息の発症機序はどこまでわかってきたのか、第18回栃木県小児アレルギー研究会学術講演会、2016年11月16日、宇都宮
15. 松本健治：喘息におけるリモデリング（基礎の立場から）、Scientific Exchange Meeting in Tokyo、2016年11月24日、東京
16. 松本健治：アトピー性皮膚炎の発症と免疫細胞（アトピー性皮膚炎集中講座—基礎から臨床・応用まで—）日本アレルギー学会 第3回総合アレルギー講習会、2016年12月17日、横浜
17. 松本健治：アトピー性皮膚炎の免疫メカニズム（アトピー性皮膚炎の基本情報と新しい展開）日本アレルギー学会 第3回総合アレルギー講習会、2016年12月17日、横浜
18. 松本健治：食物アレルギーの発症因子と先制医療、日アレルギー学会 第3回総合アレルギー講習会、2016年12月18日、横浜
19. 松本健治：食物アレルギーの発症予防はどこまで可能となったか、第129回日本小児科学会山口地方会、2016年12月18日、宇部
20. 野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、鈴木啓子、折原芳波、岡田直子、森田英明、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治：MS12-6. 新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター3における血清中 TSLP, IL33 の上昇、（第65回日本アレルギー学会 ミニシンポジウム12 食物アレルギー（消化管アレルギー））、2016年6月19日、東京
21. 岡田直子、松本健治：眼アレルギー疾患で涙液からわかること S13-2 重症アレルギー性結膜

- 炎における涙液中へのペリオスチン産生第 65 回日本アレルギー学会学術大会（2015 年 6 月 17 日～19 日）、シンポジウム 13、東京国際フォーラム
22. 野村伊知郎：教育講演；新生児-乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～、第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2016 年 7 月 16 日 仙台国際センター
23. 森田英明, 正田哲雄, 野村伊知郎, 松本健治：新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ 消化管アレルギーの分子病態、第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市
24. 原真理子：当院における PFAPA 症候群の手術症例に関する検討、日本口腔・咽頭科学会第 29 回総会ならびに学術集会 奨励賞受賞講演 9 月 8 日
25. Ichiro Nomura: Invited lecture, Concurrent session V; Non-IgE mediated GI food allergy: clinical features and biomarkers. 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, October 5-8, 2016, Montreal Canada.
26. Hideaki Morita: Role of mast cells in innate inflammation, World Allergy Organization International Scientific Conference 2016, Symposium 5, Israel.
27. 藤原成悦：EB ウイルスとヒト免疫系～伝染性単核症から自己免疫病まで～. 第 4 回神経と免疫を語る会、2016 年 3 月 12 日、松山.
28. Nakamura H, Liao H, Fujiwara S : Human cytomegalovirus infection downregulates the expression of SLITRK6, one of causative genes for hereditary sensorineural hearing loss. 第 64 回日本ウイルス学会（ワークショップ）、2016 年 10 月 23 日、札幌.

[一般演題発表数]

国際学会：6 (2015), 13 (2016)

国内学会：4 (2015), 5 (2016)

【公的研究費】

[文部科学省]

松本健治

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 B （平成 27～29 年度）

研究課題名：好酸球特異的プロテアーゼ PRSS33 の機能解析

研究代表者 助成金額 91 万円(直接経費：70 万円, 間接経費：21 万円) (平成 28 年度)

岡田直子

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究 B（平成 27～28 年度）

重症アレルギー眼疾患の結膜繊維芽細胞におけるペリオスチンの恒常的な発現機構の解明

研究代表者 助成金額 182 万円(直接経費：140 万円, 間接経費：42 万円) (平成 28 年度)

本村健一郎

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究 B（平成 27～28 年度）

研究課題名：初代培養合胞体栄養膜細胞の母児免疫寛容・生体防御機構と妊娠合併症発症

機序の解明

研究代表者 助成金額 208 万円(直接経費：160 万円, 間接経費：48 万円) (平成 28 年度)

二村恭子

科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤 C (平成 28~30 年度)

研究課題名：小児期発症の気管支喘息における小胞体ストレス関連分子 ORMDL3 の機能解析

研究代表者 助成金額 182 万円(直接経費：140 万円, 間接経費：42 万円) (平成 28 年度)

五十嵐ありさ

科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究 B (平成 27~29 年度)

研究課題名：アレルギー疾患におけるヒト上皮細胞 microRNA の役割

研究代表者 助成金額 156 万円(直接経費：120 万円, 間接経費：36 万円) (平成 28 年度)

正田哲雄

科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究 B (平成 28~29 年度)

研究課題名：メタゲノム解析とメタボローム解析を用いた小児好酸球性消化管疾患の腸内細菌叢の解明

研究代表者 助成金額 208 万円(直接経費：160 万円, 間接経費：48 万円) (平成 28 年度)

中村浩幸

科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤 C

研究課題名：先天性 CMV 感染症における神経学的合併症の制御に向けた標的分子探索 (平成 28~30 年度)

研究代表者 助成金額 117 万円(直接経費：90 万円, 間接経費：27 万円) (平成 28 年度)

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構]

松本健治

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「好酸球性消化管疾患の原因食物特定のための検査法の開発 (課題管理番号：15ek0109108h0002)」 (平成 27 年度~平成 29 年度)

研究代表者 助成金額 1,807 万円 (平成 28 年度)

「創薬基盤推進研究事業」

研究課題名：「多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発 (課題管理番号：15ak0101043h0501)」 (平成 27 年度~平成 31 年度)

分担研究者 助成金額 3,830 万円 (平成 28 年度)

野村伊知郎

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「好酸球性消化管疾患、成長発達障害を防ぐための血清診断法開発研究 (課題管理番号：15ek0109117h0002)」 (平成 27 年度~平成 29 年度)

研究代表者 助成金額 988 万円 (平成 28 年度)

藤原成悦

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築」（平成 27 年度～平成 29 年度）

研究代表者 助成金額 338 万円（平成 28 年度）

「革新的がん診断・治療薬の実用化に関する非臨床試験（領域 3）」（平成 28 年度）

研究課題名：「Epstein-Barr ウイルスによる T/NK 白血病・リンパ腫治療薬候補 S-FMAU の前臨床試験」

分担研究者 助成金額 130 万円（平成 28 年度）

[厚生労働省]

野村伊知郎

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業（平成 26～28 年度）

「新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究」

主任研究者 助成金額 1,580 万円（平成 28 年度）

藤原成悦

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業（平成 26～28 年度）

慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成と患者レジストリの構築

分担研究者 助成金額 130 万円（平成 28 年度）

[成育医療研究開発費]

松本健治

平成 24 年度成育医療研究開発費

「成育疾患の臨床的特性の分子基盤および遺伝子発現調節機構の解析と診断治療への応用（24-3）」（平成 24 年度～平成 28 年度）

分担研究課題「トランスクリプトーム解析などによる胎盤の遺伝子発現制御機構と成育疾患発症機序の解明」

分担研究者 助成金額 104 万円（平成 28 年度）

平成 26 年度成育医療研究開発費

「小児アレルギー疾患の発症予防をめざした研究（26-9）」（平成 26 年度～平成 28 年度）

主任研究者 助成金額 612 万円（平成 28 年度）

平成 27 年度成育医療研究開発費

「小児期の血漿中 miRNA プロファイルのバイオマーカーとしての有用性を検討するためのデータベース作成（27-15）」（平成 27 年度～平成 29 年度）

主任研究者 助成金額 440 万円（平成 28 年度）

杉江真以子

平成 26 年度成育医療研究開発費（平成 26～28 年度）

「小児気管支喘息の発症と IL-33 発現機序に関する研究（26-46）」

主任研究者 助成金額 80 万円（平成 28 年度）

中村浩幸

「母児感染症の克服に向けた臨床との連携に基づく基盤研究」
主任研究者 助成金額 107.5 万円（平成 28 年度）

[その他助成金]

松本健治

一般財団法人ニッポンハム食の未来財団 共同研究助成
研究課題名：「ヒスタミン遊離因子の阻害による食物アレルギー治療薬の開発」
研究代表者 助成金額 600 万円（直接経費：461.5 万円，間接経費：138.5 万円）(平成 28 年度)

正田哲雄

公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 一般研究助成
研究代表者 助成金額 100 万円（平成 28 年度）

公益財団川野小児医学奨学財団 若手枠研究助成金
研究課題名：「アトピー性皮膚炎のバイオマーカー発現制御に係るマイクロ RNA の同定」
研究代表者 助成金額 100 万円（平成 28 年度）

【その他】

[教育活動・社会貢献]

松本健治

1. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤助教
2. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医
3. *Allergology International*（日本アレルギー学会英文誌）編集委員
4. 日本小児アレルギー学会評議員
5. 日本小児アレルギー学会研究推進委員会委員
6. 日本小児アレルギー学会国際交流委員会委員
7. 日本小児アレルギー学会倫理検討部会委員
8. *International Eosinophil Society (IES)*, At-Large Director
9. *Allergology International*（日本アレルギー学会英文誌）Editorial Board
10. *World Allergy Organization Journal* Editorial Board
11. Reviewer: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* など 6 誌 15 回（2016 年）

野村伊知郎

1. 新生児乳児アレルギー疾患研究会主宰、新生児乳児消化管アレルギー診断治療指針をインターネットホームページ上に一般公開（<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>）
2. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤講師
3. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医

森田英明

1. Reviewer: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* など 3 誌 12 回（2016 年）

藤原成悦

1. 日本大学医学部客員教授
2. 「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン」（診療ガイドライン統

括委員会委員)

3. 学術誌査読：Oncotarget 誌など 4 件

[研究所運営への貢献]

松本健治

国立成育医療センター研究所バイオバンク検体システム管理室長併任

国立成育医療センター倫理委員会基礎部会委員

国立成育医療センター研究所研究企画調整委員会委員長

国立成育医療センター経費削減委員会委員

国立成育医療センター研究所放射線安全管理委員会健康管理医

国立成育医療センター研究所人事小委員会委員

国立成育医療センター研究所施設整備・共同研究区域管理委員会委員

国立成育医療センター研究所ヒト幹（ES を含む）細胞プロジェクト推進委員会委員

国立成育医療センター研究所実験動物委員会委員

森田英明

国立成育医療センター研究所セミナー庶務係