

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。

アレルギー研究室では、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、治療法を開発する事を大きな目標としている。

免疫療法研究室は、川崎病の病態解明および新規診断・治療法の開発を目標としている。川崎病は乳幼児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、現在も患者数が増え続けている。特に冠動脈炎症に対する IVIG 製剤の抗炎症分子メカニズムの解明を切り口に、IVIG 不応川崎病に対する新規治療薬およびバイオマーカー等の開発を目指した研究に取り組んでいる。

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。

感染免疫研究室では、病院感染症科や多くの病院、研究機関と連携して、分子生物学的診断法の臨床への応用と、治療にむけた病態解明を進めている。

【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. IVIG 不応川崎病の病態メカニズム解明および新規治療薬開発を目指した研究
5. 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
6. 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
7. 小児重症感染症の迅速診断法の開発と臨床応用

【研究体制】（平成 30 年 12 月 31 日現在）

部 長：松本健治（免疫アレルギー・感染研究部長）

室長：森田英明（アレルギー研究室長）、平成28年4月～平成29年3月野村伊知郎（免疫療法研究室長）、平成29年4月～松田明生（免疫療法研究室長）、中村浩幸（母児感染研究室長）、宮入烈（感染免疫研究室長、病院感染症科併任）

特別研究員：藤原成悦

研究員（旧流動）：杉江真以子、廖華南、平成29年4月～平成30年9月野村伊知郎

研究員（非常勤）：五十嵐ありさ、河野直子

大学院生：折茂圭介（東京女子医科大学呼吸器内科）、井上隆志（東京慈恵会医科大学小児科）、齋藤杏子（福井大学耳鼻咽喉科）

共同研究員：齋藤博久（研究所所長補佐）、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）、本村健一郎（Wayne State University School of Medicine）、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（戸田中央総合病院小児科）、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）、石川良子（昭和大学医学部小児科）、中島敏治（横浜薬科大学健康薬学科／生体防御学研究室）、溜雅人（東京慈恵会医科大学小児科）、永嶋早織（済生会横浜市南部病院）、山本真由（横須賀共済病院）

学生：飯倉雅典、飯泉直也（以上3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：白川千賀、武田和江、藤原雅子、山田倫子、佐々木民子

事務：宇佐美千尋、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（窪田満部長）、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アレルギーセンター（大矢幸弘センター長、成田雅美医員、福家辰樹医員、宮地裕美子医員）、同エコチルメディカルサポートセンター（山本貴和子医員、目澤秀俊医員）、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（井田博之教授、勝沼俊雄教授、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（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（吉原重美教授）、千葉大学医学部小児病態学教室（下条直樹教授）、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）、順天堂大学小児科（篠原示和助教）、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）、徳島大学疾患酵素学研究センター（木戸博センター長）

2. オミックス情報に基づく免疫アレルギー疾患・難治性疾患解析研究

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）、東京慈恵会医科大学分子遺伝学（玉利真由美教授）、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）、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)、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)、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)、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)、同研究所動物実験施設/動物実験部門(今井俊夫施設長)、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脳神経内科(齊藤勇二医師)、同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)、同神経研究所疾病研究第三部(功刀浩部長、服部功太郎室長)、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)、同臓器障害研究部長(鏑木康志部長、久保田浩之慢性障害研究室長)、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. IVIG 不応川崎病の病態メカニズム解明および新規治療薬開発を目指した研究

国立成育医療研究センター教育研修部(石黒精部長)、同総合診療部(益田博司医員)、同循環器科(小野博部長)同臨床開発センター企画運営部(小林徹部長)、同研究所高度先進医療研究室(今留謙一室長、松田剛研究員、阿部淳研究員、川野布由子研究員、石川百合子研究員)、国立感染症研究所感染病理部(徳永研三主任研究官)、東京都健康長寿医療センター研究所老年病態研究チーム血管医学研究(豊田雅士研究副部長)、一般社団法人日本血液製剤機構研究開発本部中央研究所蛋白化学研究室(村上弘次室長、宇野修正室長補佐、仲野篤史室長補佐、松嶋夢叶、内田博司)

5. 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)

6. 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

名古屋大学医学部ウイルス学(木村宏教授)、東京医科歯科大学先端血液検査学(新井文子准教授)、日本大学医学部血液膠原病内科(武井正美教授)

7. 小児重症感染症の迅速診断法の開発と臨床応用

大阪大学微生物病研究所(中村昇太特任准教授)、順天堂大学医学部微生物講座(切替照雄

教授)、その他多数の病院・臨床医から検体供与

【研究の概要】

アレルギー研究室

[これまでの研究成果]

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、国立成育医療研究センター・アレルギーセンターと共同研究を行い、介入研究を行っている。

現段階で一旦発症したアレルギー疾患を完全に治すことができる治療は存在しないため、アレルギー疾患の発症を抑制する方法の開発が求められている。アレルギー疾患の大半は最初に乳幼児期にアトピー性皮膚炎/湿疹発症し、各種抗原に対する IgE 抗体の獲得が全ての引き金となって、食物アレルギー、その後幼児期以降に気管支喘息、花粉症を発症する自然史をとることが知られている(アレルギーマーチ)。故に発症予防には、乳児期の免疫機構を詳細に明らかにするとともに、乳児期に起こる様々な抗原に対する感作を予防することが重要であると考えられる。アレルギー研究室では、乳児期の免疫機構に着目し、詳細な炎症惹起機構及び制御機構を明らかにすると共に、アレルギー疾患発症予防法の実現に取り組んできた。また、アレルギー疾患の発症及び増悪に関与する因子の一つとして、主に組織構成細胞から産生放出されるサイトカインである IL-33 と、その下流でアレルギー性炎症を惹起する 2 型サイトカインを大量に産生する自然リンパ球に着目し研究を行なっている。

更に、近年世界中で患者の報告数が増えている、消化管アレルギー及び好酸球性消化管疾患の病態に関する研究を、好酸球性消化管疾患研究室(平成 30 年 10 月新設)と共同研究で行なっている。

1. IL-33 によるアレルギー性炎症惹起機構および制御機構

これまで IL-33 が組織構成細胞や血小板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、自然リンパ球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。(Takeda et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5): 1395, 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) 更に、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てきた。(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、アレルギー疾患のみならず、自己免疫疾患や臓器移植の拒絶応答に対する新規治療法の実現に寄与する可能性がある。

2. 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)。

3. その他

医薬基盤研研究「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 のマスト細胞に対する新たな効果の発見

アレルギー疾患の発症に関わると考えられている上皮細胞由来サイトカインである IL-33 がマスト細胞にケモカイン受容体である CCR7 を特異的に発現誘導することを見いだした。この機序は慢性炎症局所での三次リンパ組織の形成に関与する可能性が示唆された (Emi-Sugie M. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Oct;142(4):1341-1344.)。さらに IL-33 の isotype の臨床における重要性についての総説を発表した (Morita H. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):381-383.)。

2. 食物アレルギーの発症予防法の開発研究

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。更に、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* 2017; 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大きな注目を集めた。また、この介入の「アトピー性皮膚炎/湿疹の治療」と「早期の経口摂取開始」の両方が必須であることを米国アレルギー学会誌の **Rostrum** に発表した (Matsumoto K, *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):1997-2001)。

3. 抗 IgE 抗体を用いた根本的なアレルギー疾患発症予防法の確立

アレルギー疾患の大半は乳幼児期にアトピー性皮膚炎/湿疹発症し、各種抗原に対する IgE 抗体の獲得が全ての引き金となって、最初に食物アレルギー、その後幼児期以降に気管支喘息、花粉症を発症する自然史をとることが知られている。故に発症予防には、乳児期に起こる様々な抗原に対する感作 (IgE 抗体産生) を予防することが重要である。1966年に IgE 抗体を発見したことで有名な故・石坂公成博士らとの共同研究で、妊娠マウスに抗 IgE 抗体を投与すると、生まれてきた仔マウスで長期間 IgE 抗体を作らなくなることを明らかにした。(Morita H. et al *J Allergy Clin Immunol.* 2018 in press) 重症喘息等に保険適応されている抗 IgE 抗体 (オマリズブ) は、すでに米国において妊婦への安全性が確認されており、現実的な根本的なアレルギー疾患発症予防になる可能性がある。

本研究成果は、朝日新聞に1面で取り上げられた他、新聞各紙 (日本経済新聞、読売新聞、山形新聞、The Japan Times) で紹介されるなど、注目を集めている

4. 新しい自然リンパ球サブセットの発見

2009年に新規に定義された免疫細胞である自然リンパ球は、ヘルパーT細胞と同様に転写因子及び産生するサイトカインによって、複数のサブセットに分けられることが明らかとなっている。一方で、T細胞における制御性T細胞に相当する、炎症を制御するサブセットの存在については未だ不明な点が多い。我々は、自然リンパ球のうち炎症制御に寄与する制御性リンパ球が、レチノイン酸によって誘導されること、更に健常の組織では存在せず、炎症に

よって誘導されることを明らかにした。(Morita et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Accepted.)

5. 発症に関与する乳児期特異的な免疫応答の検討

近年の研究から、食物アレルギーの発症には乳児期における経皮膚的な抗原の感作が重要である可能性が示唆されている。そこで、経皮膚的に抗原を感作することで食物アレルギーを発症する動物モデルの確立及び最適化を行なった。その結果、新生児期と比較して乳児期以降、年齢と共に IgE 抗体の産生量、食物負荷による症状の重症度は増加すること、更にこの年齢による変化は、皮膚由来の IL-33 が関与している可能性があることを明らかにした。

(Tamari M et al. *Allergol Int.* 2018; 67(3): 380-387)

6. 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。我々は真菌由来のプロテアーゼや、ダニや真菌、昆虫、甲殻類に幅広く存在するキチンが、IL-33 を介してアレルギー性の気道炎症の惹起に関与していることを明らかにした。(Arae K et al. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 11721, Hiraishi T et al. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 18502)

免疫療法研究室 (平成 29 年 4 月～ 松田明生)

[これまでの研究成果]

川崎病は乳幼児期に好発する血管炎症候群であるが、未だその原因が特定されておらず病態形成機序も不明な点が多い。1990 年代に川崎病に対する免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) が開発され、後遺症である冠動脈瘤形成患者数が激減した。一方、本邦における患者数は年間 1 万 5 千人を超えており、約 20% の患者が初回 IVIG 治療に不応で心後遺症合併リスクも高い。また本邦における小児期発症後天性心疾患の最大の原因が川崎病による心後遺症合併であり、これをゼロにすることが社会および臨床現場における最大のニーズである。そのためには、IVIG 不応患者に対するエビデンスに基づいた新規治療法の開発が必要であると考え、IVIG 製剤の冠動脈炎症反応に対する抗炎症分子メカニズムの一端を世界に先駆けて明らかにした (Matsuda A., et al. *Eur J Immunol.* 2012)。

[本期間の研究成果]

免疫療法研究室長の松田は、2015 年 4 月から 2017 年 3 月まで日本医療研究開発機構臨床研究治験基盤事業部に出向し、2017 年 4 月に免疫療法研究室長として復職した。復職と同時に日本学術振興会 (JSPS) の科研費 (基盤 (C)) を獲得し、研究を再開した。2018 年度には、日本医療研究開発機構 (AMED) の創薬基盤推進研究事業の研究費を獲得し、さらに 2018 年 4 月に、一般社団法人日本血液製剤機構と共同研究契約を締結した。本期間中には、特に先行研究内容 (Matsuda A., et al. *Eur J Immunol.* 2012) をさらに発展させ、冠動脈血管内皮細胞における IVIG 製剤の抗炎症機序および IVIG 不応メカニズムの一部を明らかにした。これらの研究成果内容に基づき、特許申請の準備を開始した。また、明らかにした IVIG 不応メカニズムに基づいて、IVIG 不応川崎病患者に対する新規創薬ターゲットのスクリーニングを開始した。スクリーニングに用いる化合物ライブラリーは、AMED の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援のもと、東北大学化合物ライブラリーの提供を受けた。

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・感覚器障害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・感覚器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 29・30 年は、先天性 CMV 感染症に合併する精神発達遅滞や感音性難聴など神経・感覚器障害の発症メカニズムを解析した結果、1) CMV 感染にともない遺伝性難聴の原因遺伝子 **SLITRK6** の発現が顕著に抑制されること、2) **SLITRK6** 発現抑制に CMV がコードする **IE2** が関与すること、を明らかにした。さらに、CMV による **SLITRK6** 発現抑制と神経・感覚器障害との関連を明らかにする目的で、**SLITRK6** 欠失変異体や **SLITRK6** 発現抑制系を神経系細胞に導入し、神経機能や CMV 生活環における **SLITRK6** の関与について解析を進めている。また、ヒト神経系培養細胞に対してプール型 shRNA 発現ライブラリーを導入し、CMV による神経病原性に関与する新規細胞因子の同定を目的としたゲノムワイドスクリーニングを開始した。その結果、これまでに候補因子を見出し、CMV 神経病原性発現における候補因子の役割について解析を進めている。

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。これまでに、CRS 発症機序解析の実験基盤を確立する目的で、iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞およびヒト神経系細胞株を用いて、RV 感染モデルを確立した。平成 29・30 年は、RV 感染に対する細胞応答について解析を進めた。その結果、RV がヒト神経系細胞に感染することで、(1) I 型インターフェロンや **TNF α** の発現誘導、**STAT1** 活性化、インターフェロン応答遺伝子群の発現誘導など、自然免疫応答を誘導すること、(2) RV による自然免疫応答誘導には細胞質内ウイルスセンサーが関与すること、を見出した。

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 29・30 年は 65 例中 8 例 (12%) が陽性であった。同定された先天性 CMV 感染児については、当センター耳鼻咽喉科において、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さらに検討が進められている。

保存臍帯を用いた CRS の後方視的診断を行う目的で、リアルタイム PCR 法およびコンベンショナル RT-nested PCR 法による RV ゲノム検出系を確立した本実験系を用いて CRS 15 症例の臍帯を検討したところ、12 症例はリアルタイム PCR 法により RV ゲノム陽性であった。一方、原因不明の難聴児 29 症例では RV ゲノム陽性例はなかった。以上の結果から、本実験系は先天性 RV 感染の後方視的診断を行う方法として一定の有用性を示すと考えられた。

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、名古屋大学、東京医科歯科大学等と共同で慢性活動性 EBV 感染症の

病態解明や新規治療薬開発に関する基盤研究を行った。また、同疾患に対する化学療法についての全国調査に参加した。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。

感染免疫研究室

[これまでの研究成果]

小児感染症患者の臨床検体から、42 種類の培養困難な微生物（ウイルス、細菌）をリアルタイム PCR で検出する体制を整備し、年間 2 千件の検査を実施してきた。重症感染症の診断や臨床増の解明に寄与してきた。次世代シーケンサーを用いて臨床検体から直接病原体を検出する手法の条件検討を行った。

[本期間の研究成果]

1. 次世代シーケンサーを用いた検討を複数実施した。早期乳児の膿腎症の患者尿検体から、培養検査で検出できなかった好気・嫌気性菌を検出した。検出された菌種は *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus constellates*, *Gardnerella vaginalis* など尿路感染症には非典型的で、母体の膣内の環境を反映するものであった。（*Journal of Infection and Chemotherapy* に受理）
2. 次世代シーケンサーを用いた検討により、重症呼吸器感染症患者から WU polyomavirus を検出したことをうけ、リアルタイム PCR の系を設計し後方視的に検討。重症呼吸器感染症患者 14 例から検出した（Uda K. *J Clin Virol.* 2018）。

【平成 29 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. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Ishitsuka K, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M, Shoda T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *World Allergy Organ J* 2017;**10**:24.
2. Toyama S, Okada N, Matsuda A, Morita H, Saito H, Fujisawa T, Nakae S, Karasuyama H, Matsumoto K. Human eosinophils constitutively express a unique serine protease, PRSS33. *Allergol Int* 2017;**66**:463-71.
3. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:2010-3 e4.
4. Shinohara M, Matsumoto K. Fetal Tobacco Smoke Exposure in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infancy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2017;**30**:155-62.
5. Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic Gastritis in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;**5**:1639-49 e2.
6. Sakaki M, Ebihara Y, Okamura K, Nakabayashi K, Igarashi A, Matsumoto K, Hata K, Kobayashi Y, Maehara K. Potential roles of DNA methylation in the initiation and establishment of replicative senescence revealed by array-based methylome and transcriptome analyses. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0171431.
7. Ogasawara T, Hatano M, Satake H, Ikari J, Taniguchi T, Tsuruoka N, Watanabe-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 T helper 2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;**114**:E741-E50.
8. 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. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;**389**:276-86.
9. Motomura K, Okada N, Morita H, Hara M, Tamari M, Orimo K, Matsuda G, Imadome KI, Matsuda A, Nagamatsu T, Fujieda M, Sago H, Saito H, Matsumoto K. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0177994.
10. Motomura K, Ganchimeg T, Nagata C, Ota E, Vogel JP, Betran AP, Torloni MR, Jayaratne K, Jwa SC, Mittal S, Dy Recidoro Z, Matsumoto K, Fujieda M, Nafiou I, Yunis K, Qureshi Z, Souza JP, Mori R. Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO

- Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Sci Rep* 2017;**7**:44093.
11. Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**140**:1718-21 e6.
 12. Mori T, Sakai Y, Kayano M, Matsuda A, Oboki K, Matsumoto K, Harada A, Niida S, K W. MicroRNA transcriptome analysis on hypertrophy of the ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. *Spine Surgery and Related Research* 2017;**1**:211-7.
 13. Kimura Y, Mori D, Imada T, Izuta Y, Shibuya M, Sakaguchi H, Oonishi E, Okada N, Matsumoto K, Tsubota K. Restoration of Tear Secretion in a Murine Dry Eye Model by Oral Administration of Palmitoleic Acid. *Nutrients* 2017;**9**:364.
 14. Kimura N, Futamura K, Arakawa M, Okada N, Emrich F, Okamura H, Sato T, Shudo Y, Koyano TK, Yamaguchi A, Adachi H, Matsuda A, Kawahito K, Matsumoto K, Fischbein MP. Gene expression profiling of acute type A aortic dissection combined with in vitro assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**52**:810-7.
 15. Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Nakasaki T, Nakasaki M, Matsumoto K, Choi YS, Kawakami T. Defective natural killer cell activity in a mouse model of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:997-1006 e10.
 16. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017;**102**:118-29.
 17. Ando T, Kashiwakura JI, Itoh-Nagato N, Yamashita H, Baba M, Kawakami Y, Tsai SH, Inagaki N, Takeda K, Iwata T, Shimojo N, Fujisawa T, Nagao M, Matsumoto K, Kawakami T. Histamine-releasing factor enhances food allergy. *J Clin Invest* 2017;**127**:4541-53.
 18. Trabanelli S, Chevalier MF, Martinez-Usatorre A, Gomez-Cadena A, Salome B, Lecciso M, Salvestrini V, Verdeil G, Racle J, Papayannidis C, Morita H, Pizzitola I, Grandclement C, Bohner P, Bruni E, Girotra M, Pallavi R, Falvo P, Leibundgut EO, Baerlocher GM, Carlo-Stella C, Taurino D, Santoro A, Spinelli O, Rambaldi A, Giarin E, Basso G, Tresoldi C, Ciceri F, Gfeller D, Akdis CA, Mazzaella L, Minucci S, Pelicci PG, Marcenaro E, McKenzie ANJ, Vanhecke D, Coukos G, Mavillio D, Curti A, Derre L, Jandus C. Tumour-derived PGD2 and NKp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis. *Nat Commun.* 2017; **8**(1): 593.
 19. Li S, Morita H, Rückert B, Boonpiyathad T, Neumann A, Akdis CA. Type 3 innate lymphoid cells induce proliferation of CD94+ NK cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; **140**(4): 1156-1159.
 24. 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.* 2017; **23**(1): 79-86.
 25. Takada H, Imadome K-I, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, Uota S, Yamaoka S, Koyama T, Shimizu N, Yamamoto K, Fujiwara S, Miura O, *Arai A. EBV induces persistent NF-κB

- activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. PLoS One. 2017; **12**(3): e0174136.
26. Kamidani S, Shoji K, Ogawa E, Funaki T, Mishina H, Miyairi I. High Rate of Febrile Seizures in Japanese Children With Occult Bacteremia. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Sep 25.
 27. Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy; JAID/JSC Guide/Guidelines to Clinical Management of Infectious Disease Preparing Committee; Urinary tract infection/male genital infection working group, Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, Hasui M, Tanaka K, Kiyota H, Arakawa S. JAID/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 - Urinary tract infection/male genital infection. *J Infect Chemother*. 2017 Nov;**23**(11):733-751.
 28. Furuichi M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Miyairi I. Characteristics and Risk Factors of Late-Onset Bloodstream Infection Beyond Six Months after Liver Transplantation in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 **37**(3):263-268
 29. Uda K, Sasaki Y, Shoji K, Miyairi I. Pulmonary Calcification in a Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. 2017 Nov;**190**:286-286.
 30. Nozawa H, Shoji K, Uda K, Nakamura T, Kubota M, Ishiguro A, Miyairi I. Pertussis without apparent cough in a disabled girl with a tracheostomy. *J Infect Chemother*. 2017 Nov;**23**(11):782-784.
 31. Tetsuka N, Yaguchi T, Machida H, Ito S, Miyairi I. Invasive pulmonary aspergillosis due to azole-resistant *Aspergillus lentulus*. *Pediatr Int*. 2017 Mar;**59**(3):362-363.
 32. Kawai M, Miyairi I, Ono H, Miyazaki O, Ishiguro A. Mycotic Aneurysm of Ductal Arteriosus in a Previously Healthy Infant. *Indian J Pediatr*. 2017;**84**(6):492-493.
 33. Matsubara K, Hoshina K, Kondo M, Miyairi I, Yukitake Y, Ito Y, Minami K, Genkawa R. Group B streptococcal disease in infants in the first year of life: a nationwide surveillance study in Japan, 2011-2015. *Infection*. 2017 Aug;**45**(4):449-458.

[総説 (欧文)]

1. Morita H, Nakae S, Saito H, Matsumoto K. IL-33 in clinical practice: size matters? *J Allergy Clin Immunol*. 2017; **140**(2): 381-383.
2. Takeda T, Morita H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. *Allergol Int* 2017;**67**:326-33.

[総説 (和文)]

1. 森田英明 : 自然リンパ球とアレルギー 小児科臨床 2017; 70(12): 283-288
2. 溜雅人, 野村伊知郎, 森田英明 : 新生児・乳児消化管アレルギー 小児科診療 2017; 80: 221-224
3. 藤原成悦 : ヒト化マウスの基本事項と様々な応用 : 序に代えて. 臨床免疫・アレルギー科. 2017; 68(3): 243-248.

[著書 (英文)]

1. Kubo T, Morita H, Sugita K, Akdis CA. Introduction to mechanisms of allergic diseases. Middleton's Allergy Essentials 2017. 1-27.
2. van de Veen W, Morita H, Akdis M. Mechanisms of immune regulation in allergic rhinitis. Global Atlas of Allergy Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis.
3. Imadome K and *Fujiwara S. Generation and Analysis of Humanized Mouse Model of EBV Infection. In Methods in Molecular Biology, vol 1532, Epstein-Barr virus. Eds. Minarovits J and Niller HH, Springer, New York, 2017, pp.241-254.

[著書（和文）]

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. 森田英明：上皮バリアの破壊とアレルギー 第4回総合アレルギー講習会 埼玉小児アレルギー疾患懇話会，横浜，2017.12.17
2. 森田英明：慢性気道炎症のメカニズム 第6回神奈川気道炎症病態研究会，横浜，2017.10.7
3. 森田英明：アレルギー疾患と自然リンパ球 医薬基盤・健康・栄養研究所 基盤研セミナー，大阪，2017.7.6
4. Morita H. Roles of ILCs in allergy and asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2017, Plenary Symposium. Helsinki, Finland. 2017.6.20
5. Morita H. Roles of innate lymphoid cells in allergic disease. Annual Congress of Korea Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Symposium. Seoul, Korea. 2017.4.8
6. Morita H. Innate lymphoid cells with regulatory phenotypes. 11th World Immune Regulation Meeting, Plenary Symposium 9. Davos, Switzerland. 2017.3.17
7. 藤原成悦：「EB ウイルス研究とヒト化マウス」第32回悪性リンパ腫治療研究会、東京、2017.4.16.
8. Fujiwara S. Epstein-Barr virus research and humanized mice: with a special emphasis on chronic active EBV infection. The 3rd China International Forum of Pediatric Development, Beijing, 2017.7.2.

[社会的インパクト]

【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：140 万円，間接経費：42 万円)（平成 29 年度）

松田明生

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 29～31 年度）

研究課題名：「免疫グロブリン治療の冠動脈炎症に対する抗炎症分子作用メカニズムの解明」

研究代表者 助成金額 195 万円(直接経費：150 万円, 間接経費：45 万円) (平成 29 年度)

斎藤博久

科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 B (平成 27～29 年度)

研究課題名：経皮感作からアレルギー発症に至る分子機構の解明

研究代表者 助成金額 403 万円(直接経費：310 万円, 間接経費：93 万円) (平成 29 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：90 万円, 間接経費：27 万円) (平成 29 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 (平成 28～30 年度)

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」

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 29 年度)

藤原成悦

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 29～31 年度)

研究課題名：「先天性 CMV 感染症における SLITRK6 (遺伝性難聴原因遺伝子) の役割について」

研究代表者 助成金額 195 万円(直接経費：150 万円, 間接経費：45 万円) (平成 29 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 29～30 年度)

研究課題名：「二本鎖 RNA が誘導する栄養膜細胞の免疫反応に着目した妊娠合併症発症機序の解明」

研究代表者 助成金額 195 万円(直接経費：170 万円, 間接経費：51 万円) (平成 29 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) 基盤 C (平成 29～31 年度)

研究課題名：「結膜線維芽細胞における慢性炎症型の表現型獲得に必要なエピジェネティクス機構の解明」

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 29 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 6.5 万円(直接経費：5 万円, 間接経費：1.5 万円) (平成 29 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 169 万円(直接経費：130 万円, 間接経費：39 万円) (平成 29 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 1,716 万円（平成 29 年度）

松本健治

「創薬基盤推進研究事業 産学官共同創薬研究プロジェクト」

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 3,197 万円（平成 29 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 988 万円（平成 29 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、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法に関するエビデンス創出研究（課題管理番号：17ek0109257h0001）」（平成 29 年度～平成 30 年度）

主任研究者 助成金額 832 万円（平成 29 年度）

斎藤博久

「免疫アレルギー疾患実用化事業」診療の質の向上に資する研究（患者実態調査～基盤構築研究）

研究課題名：「アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究（課題管理番号：16ek0410027h0003）」（平成 28 年度～平成 30 年度）

分担研究者 助成金額 1,000 万円（直接経費：769 万円、間接経費 231 万円）主任一括計上（平成 29 年度）

斎藤博久

「免疫アレルギー疾患実用化事業」病態解明治療研究（基礎的研究～ステップ0）

研究課題名：「皮膚・腸内微生物叢解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明（課題管理番号：16ek0410028h0003）」（平成 28 年度～平成 30 年度）

分担研究者 助成金額 2,500 万円（直接経費：1923 万円、間接経費 577 万円）主任一括計上（平成 29 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：17ek0109098h0003）」（平成 27 年度～平成 29 年度）

研究代表者 助成金額 3,120 万円（平成 29 年度）

[内閣府]

松本健治

平成 29 年度食品健康影響評価技術研究

研究課題名：「食物アレルギーと経口免疫寛容の成立機序の違いとアナフィラキシーの発症機序から見たリスク評価（課題番号：1705）」（平成 29 年度）」

分担研究者 助成金額 1,000 万円（平成 29 年度）

斎藤博久

平成 29 年度食品健康影響評価技術研究

研究課題名：「アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究（課題番号：1701）」（平成 29 年度）」

分担研究者 助成金額 750 万円（平成 29 年度）

[厚生労働省]

松本健治

厚生労働科学研究費補助金(厚生科研費)

研究課題名：「アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築（課題番号：201706019A）」（平成 29 年度）

分担研究者 助成金額 547.6 万円（直接経費：421.3 万円、間接経費 126.3 万円）（平成 29 年度）

野村伊知郎

厚生労働科学研究費補助金(厚生科研費)

研究課題名：「好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究（課題番号：201711093A）」（平成 29 年度～平成 31 年度）

研究代表者 助成金額 555 万円（直接経費：427 万円、間接経費 128 万円）主任一括計上（平成 29 年度）

宮入烈

厚生労働科学研究費（H29-新興行政-一般-002）

研究課題名：「小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究（課題番号：201718012A）」（平成 29 年度～平成 31 年度）

研究代表者 助成金額 769.3 万円（直接経費：592 万円、間接経費 177.3 万円）（平成 29 年度）

[成育医療研究開発費]

松本健治

平成 30 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 31 年度）

主任研究者 助成金額 480 万円（平成 29 年度）

森田英明

平成 29 年度成育医療研究開発費

「自然リンパ球の解析に基づいた成育期慢性炎症性疾患の新規治療標的創出（29-2）」（平成 29 年度～平成 34 年度）

主任研究者 助成金額 1,00 万円（平成 29 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（27-18）」（平成 27～29 年度）

主任研究者 助成金額 154 万円（平成 29 年度）

杉江真以子

成育医療研究開発費（平成 29～31 年度）

「広範囲に上皮や内皮細胞の障害を引き起こす疾患（アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、川崎病、好酸球性胃腸炎）における活性型 IL-33 のサブタイプの解析（29-29）」

主任研究者 助成金額 100 万円（平成 29 年度）

廖 華南

成育医療研究開発費

「先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的合併症に対する新規治療法開発（29-22）」（平成 29～31 年度）

主任研究者 助成金額 110 万円（平成 29 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（平成 29 年度）

五十嵐ありさ

一般財団法人ニッポンハム食の未来財団 個人研究助成

研究課題名：「食物アレルギー罹患児の血漿中におけるアレルギー関連 miRNA の発現プロファイル解析」

研究代表者 助成金額 200 万円（平成 29 年度）

森田英明

公益財団法人川野小児医学奨学財団 若手枠研究助成金

研究課題名：「新生児・乳児消化管アレルギーの病態に関与する細胞の同定」

研究代表者 助成金額 80 万円（平成 29 年度）

森田英明

公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団研究助成

研究代表者 助成金額 200 万円（平成 29 年度）

原真理子

公益財団法人小児医学奨学財団 若手枠研究助成金

研究課題名：「摘出扁桃を用いた PFAPA 症候群の病態解析」

研究代表者 助成金額 50 万円（平成 29 年度）

【その他】

[教育活動・社会貢献]

森田英明

1. 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医
2. 日本アレルギー学会国際交流委員会委員
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. Reviewer: Journal of Allergy and Clinical Immunology など 5 誌 10 回（2017 年）

松田明生

1. 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 生命高分子機能学特論「アレルギー疾患患者はなぜ増え続けているのか」、大阪、2017 年 11 月 24 日
2. 日本アレルギー学会代議員
3. 日本アレルギー学会専門医制度 試験問題作成委員
4. Reviewer: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology など 3 誌 4 回（2017 年）

斎藤博久

1. 東京慈恵会医科大学小児科客員教授
2. 順天堂大学アトピー疾患研究センター客員教授
3. 東北大学大学院医学系研究科・医学部次世代小児医療学教授
4. 東邦大学大森病院小児科客員教授
5. 厚生労働省アレルギー疾患対策推進協議会(アレルギー疾患対策推進協議会)議長

[研究所運営への貢献]

松本健治

国立成育医療研究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

国立成育医療研究センター倫理委員会社会部会部会長

国立成育医療研究センター研究所研究企画調整委員会委員

国立成育医療研究センター経費削減委員会委員

国立成育医療研究センター研究所放射線安全管理委員会健康管理医

国立成育医療研究センター研究所人事小委員会委員

国立成育医療研究センター研究所施設整備・共同研究区域管理委員会委員

国立成育医療研究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

国立成育医療研究センター研究所実験動物委員会委員

森田英明

国立成育医療研究センター研究所セミナー庶務係

中村浩幸

国立成育医療研究センター治験効果安全性評価委員会委員

宮入烈

国立成育医療研究センター倫理委員会基礎部会委員

国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究適応判定委員会

【平成 30 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. Yamaoka M, Akiyama M, Ohyama W, Tachimoto H, Matsumoto K. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a 3-year-old boy. *Pediatr Int* 2018;**60**:88-90.
2. Yamamoto-Hanada K, Ishitsuka K, Pak K, Saito M, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M, Yang L, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Allergy and mental health among pregnant women in the Japan Environment and Children's Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;**6**:1421-4.
3. Yamaguchi S, Nambu A, Numata T, Yoshizaki T, Narushima S, Shimura E, Hiraishi Y, Arae K, Morita H, Matsumoto K, Hisatome I, Sudo K, Nakae S. The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases. *Sci Rep* 2018;**8**:15750.
4. Tamari M, Orimo K, Motomura K, Arae K, Matsuda A, Nakae S, Saito H, Morita H, Matsumoto K. The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergol Int* 2018;**67**:380-7.
5. Takamori A, Nambu A, Sato K, Yamaguchi S, Matsuda K, Numata T, Sugawara T, Yoshizaki T, Arae K, Morita H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Kitaura J, Matsuda H, Nakae S. IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity. *Sci Rep* 2018;**8**:6639.
6. Suto H, Nambu A, Morita H, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsumoto K, Sudo K, Nakae S. IL-25 enhances TH17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1beta production by dermal dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2018;**142**:1500-9.
7. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, Kubo T, Wawrzyniak P, Ruckert B, Sudo K, Nakae S, Matsumoto K, O'Mahony L, Akdis M, Takei F, Akdis CA. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;**141**:300-10 e11.
8. Saito M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, Ayabe T, Mezawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Yang L, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Having small-for-gestational-age infants was associated with maternal allergic features in the JECS birth cohort. *Allergy* 2018;**73**:1908-11.
9. Okada N, Nakayama T, Asaka D, Inoue N, Tsurumoto T, Takaishi S, Otori N, Kojima H, Matsuda A, Oboki K, Saito H, Matsumoto K, Yoshikawa M. Distinct gene expression profiles and regulation networks of nasal polyps in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;**8**:592-604.
10. Matsumoto Y, Yokoi H, Kimura T, Kawada M, Arae K, Nakae S, Ikeda T, Matsumoto K, Sakurai H, Saito K. Gastrin-Releasing Peptide Is Involved in the Establishment of Allergic Rhinitis in Mice. *Laryngoscope* 2018;**128**:E377-E84.
11. Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S. IL-33, IL-25 and TSLP

- contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. *Sci Rep* 2018;**8**:18052.
12. Higaki S, Muramatsu M, Matsuda A, Matsumoto K, Satoh JI, Michikawa M, Niida S. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. *PLoS ONE* 2018;**13**:e0196929.
 13. Fujiwara T, Weisman O, Ochi M, Shirai K, Matsumoto K, Noguchi E, Feldman R. Genetic and peripheral markers of the oxytocin system and parental care jointly support the cross-generational transmission of bonding across three generations. *Psychoneuroendocrinology* 2018;**102**:172-81.
 14. Emi-Sugie M, Toyama S, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. IL-33 induces functional CCR7 expression in human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2018;**142**:1341-4.
 15. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, Barr RG, Beaty TH, Becker AB, Beilby J, Bisgaard H, Bjornsdottir US, Bleecker E, Bønnelykke K, Boomsma DI, Bouzigon E, Brightling CE, Brossard M, Brusselle GG, Burchard E, Burkart KM, Bush A, Chan-Yeung M, Chung KF, Couto Alves A, Curtin JA, Custovic A, Daley D, de Jongste JC, Del-Rio-Navarro BE, Donohue KM, Duijts L, Eng C, Eriksson JG, Farrall M, Fedorova Y, Feenstra B, Ferreira MA, Freidin MB, Gajdos Z, Gauderman J, Gehring U, Geller F, Genuneit J, Gharib SA, Gilliland F, Granell R, Graves PE, Gudbjartsson DF, Haahtela T, Heckbert SR, Heederik D, Heinrich J, Heliövaara M, Henderson J, Himes BE, Hirose H, Hirschhorn JN, Hofman A, Holt P, Hottenga J, Hudson TJ, Hui J, Imboden M, Ivanov V, Jaddoe VWV, James A, Janson C, Jarvelin M-R, Jarvis D, Jones G, Jonsdottir I, Jousilahti P, Kabesch M, Kähönen M, Kantor DB, Karunas AS, Khusnutdinova E, Koppelman GH, Kozyrskyj AL, Kreiner E, Kubo M, Kumar R, Kumar A, Kuokkanen M, Lahousse L, Laitinen T, Laprise C, Lathrop M, Lau S, Lee Y-A, Lehtimäki T, Letort S, Levin AM, Li G, Liang L, Loehr LR, London SJ, Loth DW, Manichaikul A, Marenholz I, Martinez FJ, Matheson MC, Mathias RA, Matsumoto K, Mbarek H, McArdle WL, Melbye M, Melén E, Meyers D, Michel S, Mohamdi H, Musk AW, Myers RA, Nieuwenhuis MAE, Noguchi E, O'Connor GT, Ogorodova LM, Palmer CD, Palotie A, Park JE, Pennell CE, Pershagen G, Polonikov A, Postma DS, Probst-Hensch N, Puzyrev VP, Raby BA, Raitakari OT, Ramasamy A, Rich SS, Robertson CF, Romieu I, Salam MT, Salomaa V, Schlünssen V, Scott R, Selivanova PA, Sigsgaard T, Simpson A, Siroux V, Smith LJ, Solodilova M, Standl M, Stefansson K, Strachan DP, Stricker BH, Takahashi A, Thompson PJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tiesler CMT, Torgerson DG, Tsunoda T, Uitterlinden AG, van der Valk RJP, Vaysse A, Vedantam S, von Berg A, von Mutius E, Vonk JM, Waage J, Wareham NJ, Weiss ST, White WB, Wickman M, Widén E, Willemsen G, Williams LK, Wouters IM, Yang JJ, Zhao JH, Moffatt MF, Ober C, Nicolae DL. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nature Genetics* 2018;**50**:42-53.
 16. Arae K, Morita H, Unno H, Motomura K, Toyama S, Okada N, Ohno T, Tamari M, Orimo K, Mishima Y, Suto H, Okumura K, Sudo K, Miyazawa H, Taguchi H, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1beta production by DCs. *Sci Rep* 2018;**8**:11721.
 17. Morita H, Kubo T, Rückert B, Ravindran A, Soyka M, Rinaldi A, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjösberg J, Nilsson

- G, Matsumoto K, Akdis M, Akdis CA. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 accepted.
18. Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, Rückert B, Kast JI, Wawrzyniak M, Sangasapaviliya A, Pradubpongsa P, Fuengthong R, Thantiworasit P, Sirivichayakul S, Kwok WW, Ruxrungtham K, Akdis M, Akdis CA. Der p 1-specific regulatory T cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018 in press. doi:10.1111/all.13684.
19. Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koezuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H. IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 in press. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.008.
20. Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for optimizing oral antibiotic prescriptions for pediatric outpatients in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Dec 25. PMID: 30584195.
21. Uchida H, Tada T, Tohya M, Sugahara Y, Kato A, Miyairi I, Kirikae T. Emergence in Japan of an isolate of *Klebsiella pneumoniae* co-harboring bla(KPC-2) and rmtB. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018 Dec 13. PubMed PMID: 30553930.
22. Shoji K, Kawai T, Onodera M, Tsutsumi Y, Nosaka S, Miyairi I. Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Pediatr Int*. 2018 Nov;60(11):1043-1044.
23. Kinoshita N, Morisaki N, Okubo Y, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *Journal of Infection and Chemotherapy* 2018 Nov 2 (In press)
24. Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for optimizing oral antibiotic prescriptions for pediatric outpatients in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2018 (In press)
25. Okubo Y, Michihat N, Morisaki N, Uda K, Miyairi I, Ogawa Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric *Mycoplasma pneumoniae*-related respiratory infections. *Respiratory Investigation*, 2018 Mar;56(2):158-165..
26. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama KY, Yasunaga H. Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Nov 13. 2213-7165(17)30215-1.
27. Kudo D, Sasaki J, Ikeda H, Shiino Y, Shime N, Mochizuki T, Morita M, Soeda H, Ohge H, Lee JJ, Fujita M, Miyairi I, Kato Y, Watanabe M, Yokota H; Committee for Infection Control for the Emergency Department, the Japanese Association for Acute Medicine, and the joint working group. A survey on infection control in emergency departments in Japan. *Acute Med Surg*. 2018 Jul 30;5(4):374-379.
28. Uda K, Koyama-Wakai C, Shoji K, Iwase N, Motooka D, Nakamura S, Miyairi I. WU Polyomavirus Detected from Children with Severe Respiratory Failure. *Journal of Clinical Virology* 2018 Aug 9;107:25-28.
29. Uda K, Okubo Y, Shoji K, Miyairi I, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Trends of neuraminidase inhibitors use in children with influenza related respiratory infections. *Pediatric pulmonology Pediatr Pulmonol*. 2018 Jun;53(6):802-808.

30. Uda K, Shoji K, Koyama-Wakai C, Furuichi M, Iwase N, Fujisaki S, Watanabe S, Miyairi I. Clinical characteristics of influenza virus-induced lower respiratory infection during the 2015 to 2016 season. *Journal of infection and chemotherapy* 2018 Jun;24(6):407-413.
31. Yoshii S, Uda K, Miyairi I, Nakao H, Kono N, Kubota M, Ishiguro A. Multiple bullae associated with human parvovirus B19. *The Journal of Pediatrics* 2018 Nov;202:327-327
32. Okubo Y, Michihata N, Uda K, Morisaki N, Miyairi I, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dose-response relationship between weight status and clinical outcomes in pediatric influenza-related respiratory infection. *Pediatric pulmonology* 2018 Feb;53(2):218-223.
33. Shoji K, Tsuboi N, Arakawa R, Ide K, Mikami M, Kato A, Miyairi I. Continuous Monitoring and Feedback Optimizes Blood Volume Inoculated Into Culture Bottles in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Jul 16 (In press)
34. Uchida H, Tada T, Sugahara Y, Kato A, Miyairi I, Kirikae T. A clinical isolate of Escherichia coli co-harboring mcr-1 and blaNDM-5 in Japan. *J Med Microbiol.* 2018 Aug;67(8):1047-1049
35. Murofushi Y, Furuichi M, Shoji K, Kubota M, Ishiguro A, Uematsu S, Gai R, Miyairi I. Adverse Economic Impact Associated With Blood Culture Contamination in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Aug;37(8):755-758
36. Asakura M, Tanaka T, Shoji K, Karakawa S, Ishiguro A, Miyairi I. Chronic Neutropenia in Children with Abscess Forming Cervical Lymphadenitis Caused by Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Apr 2. (In press)
37. Funaki T, Miyairi I. Breakthrough Candidemia In Children On Micafungin. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Dec;37(12):1258-1260
38. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr.* 2018 May;196:217-222.e1.
39. Kinoshita N, Shoji K, Funaki T, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Miyairi I. Safety of BCG Vaccination in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018 Apr;102(4):e125.
40. Okazaki K, Imadome KI, Nakao H, Miyairi I, Ishiguro A. Quantitative PCR Assays of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr.* 2018 Jul;85(7):593-594.
41. Furuichi M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Miyairi I. Characteristics and Risk Factors of Late-onset Bloodstream Infection Beyond 6 Months After Liver Transplantation in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Mar;37(3):263-268

[総説 (欧文)]

1. Takeda T, Morita H, Saito H, Matsumoto K, *Matsuda A.: Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. *Allergology International.* 2018; 67(3): 326-333. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, Bernink JHJ, Breynaert C, Creyns B, Diamant Z, Fokkens WJ, Gevaert P, Hellings P, Hendriks RW, Klimek L, Mjösberg J, Morita H, Ogg G, O'Mahony L, Schwarze J, Seys SF, Shamji MH, Bal SM. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: clinical implications. *Allergy* 2018; 73(4):

837-850.

2. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy? J Allergy Clin Immunol 2018;141:1997-2001.

3.

[総説 (和文)]

1. 溜雅人, 森田英明 : オミックス解析 日本小児アレルギー学会誌 2018; 32(2) : 735-736
2. 森田久美子, 森田英明 : 食物アレルギーの分類と機序 消化器病サイエンス 2018; 2(4) : 179-183
3. 溜雅人, 森田英明 : 消化管アレルギー 周産期医学 2018; 48
4. Matsubara Y, Ae R, Ohya Y, Akiyama H, Imai T, Matsumoto K, Fukuie T, Aoyama Y, Makino N, Nakamura Y, Saito H. [ESTIMATED NUMBER OF PATIENTS WITH FOOD ALLERGY IN JAPAN: THE PRESENT STATUS AND ISSUES REGARDING EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION]. Arerugi 2018;67:767-73.

[著書 (英文)]

4. *Matsuda A.: Platelets: Pivotal Player in Primary Sensitization to Allergen? American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2018;59(1): 7-8.

[著書 (和文)]

[社会的インパクト]

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]

9. 松田明生 : S3-4. 基礎から見た衛生仮説の再考 (第 67 回日本アレルギー学会 シンポジウム 3 衛生仮説を再考する)、2018 年 6 月 22 日、幕張
2. 松田明生 : S11-3. 基礎研究者から見た臨床と基礎の team-up の意義と今後の課題 (第 67 回日本アレルギー学会 シンポジウム 11 臨床と基礎の team-up)、2018 年 6 月 23 日、東京
1. Morita H. Innate immunity in allergic inflammation. The 14th Research Symposium on Human Natural Defense System. Seoul, Korea, 2018.10.20
2. Morita H. Roles of bronchial epithelial cells in asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2018. JSA Symposium: Barrier dysfunction and allergic diseases. Munich, Germany, 2018.5.28
3. Morita H. Role of ILC during tolerance induction. American Academy of Allergy and Immunology/World Allergy Organization Joint Congress 2018, Symposium: Cellular Players of Immune Tolerance. Orlando, U.S.A. 2018.3.4
4. 森田英明 : 明らかになってきた喘息の病態 ~新たな治療法、予防法の確立を目指して~

第 23 回御茶ノ水小児アレルギー研究会, 東京, 2018.12.8

5. 森田英明 : バリア機能とアレルギー性炎症 第 22 回愛知免疫アレルギーを語る会, 名古屋, 2018.7.7
6. 森田英明 : 免疫学・アレルギー学の基礎 第 53 回日本アレルギー学会 専門医教育セミナー, 千葉, 2018.6.24
7. 森田英明 : アレルギー性炎症の新機軸 ～自然免疫とアレルギー～ 第 24 回大分アレルギー講習会, 大分, 2018.2.17
8. 森田英明 : バリア機能とアレルギー性炎症 ～生体防御のフロントライン～ 千葉アレルギークリニカルカンファレンス 2018, 千葉, 2018.1.10

【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 C (平成 30～32 年度)

研究課題名 : 「好酸球の M-CSF 産生に関する研究」

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 30 年度)

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 C (平成 30～34 年度)

研究課題名 : 「母児毛根・毛髪 miRNA を用いたアトピー性皮膚炎のバイオマーカーの探索」

分担研究者 助成金額 7.8 万円(直接経費 : 6 万円, 間接経費 : 1.8 万円) (平成 30 年度)

森田英明

科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究 (平成 30～31 年度)

研究課題名 : 「微生物叢の代謝産物による 2 型自然リンパ球活性制御機構の解明」

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 30 年度)

斎藤博久

科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 B (平成 30～32 年度)

研究課題名 : 「アレルギー疾患発症予防法の開発」

研究代表者 助成金額 611 万円(直接経費 : 470 万円, 間接経費 : 141 万円) (平成 30 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 29～30 年度)

研究課題名 : 「二本鎖 RNA が誘導する栄養膜細胞の免疫反応に着目した妊娠合併症発症機序の解明」

研究代表者 助成金額 195 万円(直接経費 : 170 万円, 間接経費 : 51 万円) (平成 30 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) 基盤 C (平成 29～31 年度)

研究課題名 : 「結膜線維芽細胞における慢性炎症型の表現型獲得に必要なエピジェネティクス機構の解明」

研究代表者 助成金額 169 万円(直接経費：130 万円, 間接経費：38 万円) (平成 30 年度)

原真理子

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 30~31 年度)

研究課題名：「PFAPA 症候群患児の扁桃組織における自然免疫関連遺伝子の発現解析」

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 30 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 117 万円(直接経費：90 万円, 間接経費：27 万円) (平成 30 年度)

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構]

松田明生

「創薬基盤推進研究事業」臨床エビデンスに基づいた創薬ターゲット研究

研究課題名：「免疫グロブリン製剤 (IVIG) の抗冠動脈炎症の分子メカニズム解明に基づく、IVIG 不応川崎病症例に対する新規治療薬開発を目指した研究 (課題管理番号：18ak0101087h0001)」 (平成 30 年度~平成 32 年度)

研究代表者 助成金額 1,040 万円 (直接経費：800 万円、間接経費 240 万円) (平成 30 年度)

斎藤博久

「免疫アレルギー疾患実用化事業」診療の質の向上に資する研究 (患者実態調査~基盤構築研究)

研究課題名：「アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究 (課題管理番号：16ek0410027h0003)」 (平成 28 年度~平成 30 年度)

研究代表者 助成金額 1,000 万円 (直接経費：769 万円、間接経費 231 万円) 主任一括計上 (平成 30 年度)

斎藤博久

「免疫アレルギー疾患実用化事業」病態解明治療研究 (基礎的研究~ステップ 0)

研究課題名：「皮膚・腸内微生物叢解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明 (課題管理番号：16ek0410028h0003)」 (平成 28 年度~平成 30 年度)

分担研究者 助成金額 2,500 万円 (直接経費：1923 万円、間接経費 577 万円) 主任一括計上 (平成 30 年度)

[厚生労働省]

松本健治

難治性疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー疾患等政策研究事業)

研究課題名：「アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」(平成 30 年度)

研究代表者 助成金額 20 万円 (直接経費：20 万円) (平成 30 年度)

野村伊知郎

厚生労働科学研究費補助金(厚生科研費)

研究課題名：「好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究（課題番号：201711093A）」（平成29年度～平成31年度）

研究代表者 助成金額 555万円（直接経費：427万円、間接経費128万円）主任一括計上（平成30年度）

宮入烈

厚生労働科学研究費（H29-新興行政-一般-002）

研究課題名：「小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究（課題番号：201718012A）」（平成29年度～平成31年度）

研究代表者 助成金額 769.3万円（直接経費：592万円、間接経費177.3万円）（平成30年度）

[内閣府]

松本健治

平成30年度食品健康影響評価技術研究

研究課題名：「食物アレルギーと経口免疫寛容の成立機序の違いとアナフィラキシーの発症機序から見たリスク評価（課題番号：1705）」（平成30年度）

分担研究者 助成金額 1,000万円（平成29年度）

[成育医療研究開発費]

松本健治

平成30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31年度）

主任研究者 助成金額 375.3万円（平成30年度）

森田英明

平成30年度成育医療研究開発費

「自然リンパ球の解析に基づいた成育期慢性炎症性疾患の新規治療標的創出（29-2）」（平成29年度～平成34年度）

主任研究者 助成金額 1,105万円（平成30年度）

森田英明

平成30年度成育医療研究開発費

「小児における感染症診療の適正化と重症化の病態解明（30-3）」（平成30年度～平成32年度）

分担研究者 助成金額 150万円（平成30年度）

中村浩幸

平成30年度成育医療研究開発費

「先進的感染モデルの活用による母児感染症に対する新規治療法開発に関する研究（30-21）」（平成30～32年度）

主任研究者 助成金額 341.5万円（平成30年度）

杉江真以子

平成 30 年度成育医療研究開発費

「広範囲に上皮や内皮細胞の障害を引き起こす疾患（アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、川崎病、好酸球性胃腸炎）における活性型 IL-33 のサブタイプの解析（29-29）」（平成 29～31 年度）

主任研究者 助成金額 93.5 万円（平成 30 年度）

廖 華南

平成 30 年度成育医療研究開発費

「先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的合併症に対する新規治療法開発（29-22）」（平成 29～31 年度）

主任研究者 助成金額 83.6 万円（平成 30 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（平成 30 年度）

【その他】

[教育活動・社会貢献]

1. 厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会委員（基礎分野）
2. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤助教
3. 東京医科歯科大学連携大学院講師
4. 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
5. *Allergology International*（日本アレルギー学会英文誌）編集委員
6. 日本アレルギー学会学術大会委員会委員長
7. 日本小児アレルギー学会評議員
8. 日本小児アレルギー学会研究推進委員会委員
9. 日本小児アレルギー学会国際交流委員会委員
10. *World Allergy Organization Journal Editorial Board*
11. *Reviewer: Journal of Allergy and Clinical Immunology* など 5 誌 11 回（2018 年）
12. 兵庫大学エクステンションカレッジ講師

森田英明

1. 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医
2. 日本アレルギー学会国際交流委員会委員
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. *Reviewer: Journal of Allergy and Clinical Immunology* など 7 誌 32 回（2018 年）

松田明生

1. 関西医療大学保健医療学部臨床検査学科 総合演習 I 「川崎病と IVIG 製剤」、大阪、2018 年 11 月 15 日

2. 日本アレルギー学会代議員
3. 日本アレルギー学会専門医制度 試験問題作成委員
4. Reviewer: Journal of Allergy and Clinical Immunology など 7 誌 9 回 (2018 年)

宮入烈

1. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会委員
2. 日本小児科学会新興感染症等対策委員会
3. 日本小児科学会国際渉外委員会
4. 日本小児科学会中央資格認定委員会
5. 日本小児感染症学会専門医検討委員会
6. 日本小児感染症学会教育委員会
7. 日本感染症学会評議員
8. 日本化学療法学会 Journal of Infection and Chemotherapy Editorial board member
9. 日本化学療法学会薬剤耐性菌感染症を対象とした抗菌薬ガイドライン作成に関する合同委員会
10. 内閣官房薬剤耐性 (AMR) 対策推進国民啓発会議構成員

斎藤博久

1. 東京慈恵会医科大学小児科客員教授
2. 順天堂大学アトピー疾患研究センター客員教授
3. 東北大学大学院医学系研究科・医学部次世代小児医療学教授
4. 東邦大学大森病院小児科客員教授

[研究所運営への貢献]

松本健治

- 国立成育医療研究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
- 国立成育医療研究センター倫理委員会社会部会部会長
- 国立成育医療研究センター研究所研究企画調整委員会委員
- 国立成育医療研究センター経費削減委員会委員
- 国立成育医療研究センター研究所放射線安全管理委員会健康管理医
- 国立成育医療研究センター研究所人事小委員会委員
- 国立成育医療研究センター研究所施設整備・共同研究区域管理委員会委員
- 国立成育医療研究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
- 国立成育医療研究センター研究所実験動物委員会委員

森田英明

- 国立成育医療研究センター研究所セミナー庶務係

中村浩幸

- 国立成育医療研究センター治験効果安全性評価委員会委員

宮入烈

- 国立成育医療研究センター倫理委員会基礎部会委員
- 国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究適応判定委員会