

平成30年5月24日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04783

研究課題名(和文) 食物アレルギーにおけるリンパ球と腸内細菌叢のエピジェネティクスの解明による予防法

研究課題名(英文) Development of new preventive methods for food allergy using of the analysis on epigenetics on lymphocytes and intestinal flora microbiome

研究代表者

中村 裕之 (NAKAMURA, Hiroyuki)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30231476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：食物アレルギーにおける新しいバイオマーカーの案出を目的に、食物アレルギーなどのアレルギーを有する児とその対照のT細胞のトランスクリプトーム解析、エピゲノム解析と、糞便の腸内細菌叢の菌種解析などを行った。その結果、食物アレルギー発症者のT細胞のDNAメチル化の頻度は有意に高く、菌種のrichnessとdiversityの有意な減少が認められた。この結果、菌種のrichnessとdiversityの減少がT細胞のDNAメチル化をもたらし、食物アレルギー発症となるという病態が示唆され、菌種のrichnessとdiversityが食物アレルギーにおける有用なマーカーであることが窺い知れた。

研究成果の概要(英文)：To develop new biomarker for food allergy, we have performed analysis of transcriptome and epigenome of T cell and the strain of intestinal flora and metagenome in infants aged 1-3 with food allergy and its control. In results, more significantly frequent methylation of T cell and less richness and diversity of the strain were seen in the food allergic infants. These results suggest that less richness and diversity of the strain produce the methylation of T cell, subsequently leading to the development of food allergy. The richness and diversity of the strain may be efficient biomarkers for food allergy.

研究分野：公衆衛生学、予防医学

キーワード：食物アレルギー アレルゲン エピジェネティクス 腸内細菌 Tリンパ球 テイラーメイド予防法 DN
Aメチル化 16S rRNA遺伝子

1. 研究開始当初の背景

近年、増加傾向を示す食物アレルギーは、アレルギーである食物の感作成分の多様性の大きさから、早期診断にはまったく新しいバイオマーカーの案出が求められる。

2. 研究の目的

アレルギーと遺伝の相互作用として、Tリンパ球と腸内細菌叢の構成におけるエピジェネティックな変化を調べることによって、そのエピジェネティクス機構を解明し、免疫・腸内細菌・遺伝子バイオマーカーを同定するとともに、食物アレルギーの新しい早期診断法とテイラーメイド予防法を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

平成 27 年度から食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息を有する児とその対照をリクルートし、採血により得られたリンパ球を、表面マーカーによって分離された CD4+T cells, CD8+T-cells, CD56+NK cells, CD19+Bcell, CD14+monocytes, Regulatory T cell (Treg)、トランスクリプトーム解析 (mRNASeq, Small RNASeq) エピゲノム解析 (ChIPSeq, DNA メチル化) を実施した。また対象者から採取する糞便より、全細菌 DNA を抽出し、16S rRNA 遺伝子クローンライブラリー法を用いて腸内細菌叢の菌種解析を行い、比較した。

4. 研究成果

食物アレルギー発症者およびいずれかのアレルギー発症者の T 細胞の DNA メチル化の頻度は有意に高く、菌種の richness と diversity の有意な減少が認められた。またアトピー性皮膚炎、気管支喘息の発症者と非発症者の比較では、有意な差は認められなかった。この結果、菌種の richness と diversity の減少がリンパ球の DNA メチル化をもたらし、食物アレルギー発症となるという病態が示唆された。食物アレルギーの新しい早期診断法としても、菌種の richness と diversity が有用なマーカーであることが窺い知れた。

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 25 件)

1. Iwasa K, Yoshikawa H, Hamaguchi T, Sakai K, Shinohara-Noguchi M, Samuraki M, Takahashi K, Yanase D, Ono K, Ishida

C, Yoshita M, Nakamura H, Yamada M: Time-series analysis: variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of Mycoplasma pneumoniae and influenza virus infections. *Neurol Res.* 2018 Feb;40(2):102-109. doi: 10.1080/01616412.2017.1407021.(2018) 査読有

2. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, Asakura H, Nakano S, Usukura M, Mori S, Ohe M, Sawamura T, Okuda R, Hara A, Takamura T, Yamagishi M, Nakamura H, Takeda Y, Yoneda T: Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(2):118-125. doi: 10.1080/10641963.2017.1339072. (2018)査読有
3. Thao Nguyen, Hiromasa Tsujiguchi, Yasuhiro Kambayashi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Yohei Yamada, Haruki Nakamura, Yukari Shimizu, Daisuke Hori, Fumihiko Suzuki, Koichiro Hayashi, Hiroyuki Nakamura: Relationship between Vitamin Intake and Depressive Symptoms in Elderly Japanese Individuals: Differences with Gender and Body Mass Index. *Nutrients.* 2017 Dec 3;9(12). pii: E1319. doi: 10.3390/nu9121319.(2017) 査読有
4. Koga T, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, Kawakami A: Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2017 Sep 2:1-3. doi: 10.1080/03009742.2017.1363281.(2017) 査読有
5. Hiromasa Tsujiguchi, Daisuke Hori, Yasuhiro Kambayashi, Toshio Hamagishi, Hiroki Asakura, Junko Mitoma, Masami Kitaoka, Anyenda Enoch Orlando, Nguyen Thi Thu Thao, Yohei Yamada, Koichiro Hayashi, Tadashi Konoshita, Takiko Sagara, Aki Shibata, Hiroyuki Nakamura: Sex- and Age-Specific Associations of Social Status and Health-Related Behaviors with Health Check Attendance: Findings from the Cross-Sectional Kanazawa Study Health. 2017 9(9):1285-1300. DOI: 10.4236/health.2017.99093.(2017) 査

- 読有
6. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, Murakami K, Sugita M, Usui C, Nakamura H, DELIRIA-J Group: Preventive Effects of Suvorexant on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):e970-e979. doi: 10.4088/JCP.16m11194.(2017/09) 査読有
 7. Daisuke Hori, Hiromasa Tsujiguchi, Yasuhiro Kambayashi, Toshio Hamagishi, Masami Kitaoka, Junko Mitoma, Hiroki Asakura, Fumihiko Suzuki, Enoch Orlando Anyenda, Nguyen Thi Thu Thao, Yohei Yamada, Satoko Tamai, Koichiro Hayashi, Yuri Hibino, Aki Shibata, Takiko Sagara, Shinichiro Sasahara, Ichiyo Matsuzaki, Hiroyuki Nakamura: The Association of Autism Spectrum Disorders and Symptoms of Asthma, Allergic Rhinoconjunctivitis and Eczema among Japanese Children Aged 3 - 6 Years. *Health* 9(8). doi: 10.4236/health.2017.98089.(2017) 査読有
 8. Tajima H, Ohta T, Shinbashi H, Hirose A, Okazaki M, Yamaguchi T, Ohbatake Y, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Oyama K, Inokuchi M, Miyashita T, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Nakamura H: Phase I study of weekly palliative chemotherapy with low-dose third-line paclitaxel for biliary tract cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 May;6(5):753-757. doi: 10.3892/mco.2017.1206.(2017) 査読有
 9. Nguyen TT, Higashi T, Kambayashi Y, Anyenda EO, Michigami Y, Hara J, Fujimura M, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Hibino Y, Konoshita T, Nakamura H: A Longitudinal Study of Association between Heavy Metals and Itchy Eyes, Coughing in Chronic Cough Patients: Related with Non-Immunoglobulin E Mediated Mechanism. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 7;13(1). pii: E110. doi: 10.3390/ijerph13010110.(2016) 査読有
 10. Hori D, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hamagishi T, Kitaoka M, Mitoma J, Asakura H, Suzuki F, Anyenda EO, Nguyen TT, Hibino Y, Shibata A, Hayashi K, Sagara T, Sasahara S, Matsuzaki I, Hatta K, Konoshita T, Nakamura H: The associations between lifestyles and mental health using the General Health Questionnaire 12-items are different dependently on age and sex: a population-based cross-sectional study in Kanazawa, Japan. *Environ Health Prev Med*. 2016 Nov;21(6):410-421.(2016) 査読有
 11. Enoch Orlando Anyenda, Tomomi Higashi, Yasuhiro Kambayashi, Nguyen Thi Thu Thao, Yoshimasa Michigami, Masaki Fujimura, Johsuke Hara, Hiromasa Tsujiguchi, Masami Kitaoka, Hiroki Asakura, Daisuke Hori, Yohei Yamada, Koichiro Hayashi, Kazuichi Hayakawa, Hiroyuki Nakamura: Exposure to daily ambient particulate polycyclic aromatic hydrocarbons and cough occurrence in adult chronic cough patients: A longitudinal study. *Atmospheric Environment*. 140, September 2016, 34-41.(2016/09) 査読有
 12. Anyenda EO, Higashi T, Kambayashi Y, Nguyen TT, Michigami Y, Fujimura M, Hara J, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Yamada Y, Hayashi K, Hayakawa K, Nakamura H: Associations of Cough Prevalence with Ambient Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Nitrogen and Sulphur Dioxide: A Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Aug 9;13(8). pii: E800. doi: 10.3390/ijerph13080800.(2016) 査読有
 13. Kitaoka M, Mitoma J, Asakura H, Anyenda EO, Nguyen TT, Hamagishi T, Hori D, Suzuki F, Shibata A, Horii M, Tsujiguchi H, Hibino Y, Kambayashi Y, Hitomi Y, Shikura N, Nakamura H: The relationship between hypertension and health-related quality of life: adjusted by chronic pain, chronic diseases, and life habits in the general middle-aged population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2016 Jul;21(4):193-214. doi: 10.1007/s12199-016-0514-6.(2016) 査読有
 14. Hamagishi T, Inagawa T, Kambayashi Y, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Mitoma J, Asakura H, Suzuki F, Hori D, Enoch Orlando Anyenda, Nguyen Thi Thu Thao, Hibino Y, Hayashi K, Shibata A, Sagara T, Okochi J, Takamoku K, Hatta K, Konoshita T, Nakamura H: The Association between Activity of Daily Living and the Combination of Alzheimer's Disease and Cataract in Elderly Requiring Nursing Care. *Health* 8(10) 994-1003. doi: 10.4236/health.2016.810103.(2016) 査

- 読有
15. Suzukawa M, Akashi S, Nagai H, Nagase H, Nakamura H, Matsui H, Hebisawa A, Ohta K: Combined Analysis of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT Supernatant Is Useful for Distinguishing Active Tuberculosis from Latent Infection. *PLoS One*. 2016 Apr 1;11(4):e0152483. doi: 10.1371/journal.pone.0152483. (2016) 査読有
 16. Watanabe T, Tsujino I, Konno S, Ito YM, Takashina C, Sato T, Isada A, Ohira H, Ohtsuka Y, Fukutomi Y, Nakamura H, Kawagishi Y, Okada C, Hizawa N, Taniguchi M, Akasawa A, Nishimura M: Association between Smoking Status and Obesity in a Nationwide Survey of Japanese Adults. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11(3):e0148926. doi: 10.1371/journal.pone.0148926. (2016) 査読有
 17. Konno T, Nagata Y, Teramoto R, Fujino N, Nomura A, Tada H, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K: Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016 Feb 1;117(3):443-449. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.015. (2016/02) 査読有
 18. Nguyen TT, Higashi T, Kambayashi Y, Anyenda EO, Michigami Y, Hara J, Fujimura M, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Horii D, Hibino Y, Konoshita T, Nakamura H: A Longitudinal Study of Association between Heavy Metals and Itchy Eyes, Coughing in Chronic Cough Patients: Related with Non-Immunoglobulin E Mediated Mechanism. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 7;13(1). pii: E110. doi: 10.3390/ijerph13010110. (2016) 査読有
 19. Munesue T, Nakamura H, Kikuchi M, Miura Y, Takeuchi N, Anme T, Nanba E, Adachi K, Tsubouchi K, Sai Y, Miyamoto K, Horike S, Yokoyama S, Nakatani H, Niida Y, Kosaka H, Minabe Y, Higashida H: Oxytocin for Male Subjects with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Intellectual Disabilities: A Randomized Pilot Study. *Front Psychiatry*. 2016 Jan 21;7:2. doi: 10.3389/fpsy.2016.00002. (2016) 査読有
 20. Mitoma J, Kitaoka M, Asakura H, Anyenda EO, Horii D, Nguyen TT, Hamagishi T, Hayashi K, Suzuki F, Shimizu Y, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hibino Y, Konoshita T, Sagara T, Shibata A, Nakamura H: Prevalence of Chronic Pain, Especially Headache, and Relationship with Health-Related Quality of Life in Middle-Aged Japanese Residents. *Health*. 2016, 8,116-124. doi: 10.4236/health.2016.81014. (2016) 査読有
 21. Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, Hodatsu A, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M: Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Oct;26(10):1081-1087. doi: 10.1111/jce.12742. (2015) 査読有
 22. Makino Y, Konoshita T, Omori A, Maegawa N, Nakaya T, Ichikawa M, Yamamoto K, Wakahara S, Ishizuka T, Onoe T, Nakamura H, Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators: A Genetic Variant in the Distal Enhancer Region of the Human Renin Gene Affects Renin Expression. *PLoS One*. 2015 Sep 14;10(9):e0137469. doi: 10.1371/journal.pone.0137469. (2015) 査読有
 23. Ooi A, Oyama T, Nakamura R, Tajiri R, Ikeda H, Fushida S, Nakamura H, Dobashi Y: Semi-comprehensive analysis of gene amplification in gastric cancers using multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):861-871. doi: 10.1038/modpathol.2015.33. (2015) 査読有
 24. Nagata Y, Konno T, Fujino N, Hodatsu A, Nomura A, Hayashi K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M: Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. *Can J Cardiol*. 2015 Jun;31(6):702-708. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.036. (2015) 査読有
 25. Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, Iwasa K, Nagai T, Kobayashi S, Nakamura H, Yamada M: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Melissa officinalis Extract which Contained Rosmarinic Acid in Healthy

Individuals: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015 May 15;10(5):e0126422. doi: 10.1371/journal.pone.0126422. (2015) 査読有

[学会発表](計 13 件)

1. 中村裕之: パラベン類使用とアレルギー性疾患の関係に関する成人の疫学, 第 88 回日本衛生学会学術総会, 2018 年 3 月 22 日, 東京工科大学 (東京)
2. 武藤剛、尾崎貴士、飛騨野真也、谷口善仁、弘田量二、中村裕之、大森由紀、横山和仁、小林隆志: Th2 型炎症 (アレルギー・自己免疫) 抑制因子 TRAF6 シグナルの腸内細菌叢への影響の検討, 第 88 回日本衛生学会学術総会, 2018 年 3 月 22 日, 東京工科大学 (東京)
3. 鏡真美、田淵紀子、毎田佳子、小西佳世乃、中村裕之: 妊産婦のストレス認知および SOC と切迫早産の関連, 第 88 回日本衛生学会学術総会, 2018 年 3 月 23 日, 東京工科大学 (東京)
4. 長瀬洋之、釣木澤尚実、岩永賢司、田中明彦、谷田貝洋平、斎藤純平、鈴木真穂、東元一晃、井上博雅、棟方充、檜澤伸之、相良博典、東田有智、秋山一男、出原賢治、中村裕之、大田健: 気道炎症指標を含めた喘息重症度別クラスター解析, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016 年 6 月 17 日, 東京国際フォーラム (東京)
5. 柴田亜樹、三浦千佳、林宏一、逸見真理子、大西孝司、木戸康人、西村優希、中村裕之: 管理栄養士養成課程における歯科口腔保健分野の教育課程について, 第 86 回日本衛生学会学術総会, 2016 年 5 月 13 日, 旭川市民文化会館 (北海道)
6. 堀大介、辻口博聖、神林康弘、濱岸利夫、北岡政美、三苫純子、朝倉大貴、鈴木史彦、Anyenda Enoch Olando, Nguyen Thi Thu Thao、中村剛、木戸康人、能登裕幸、荒船丈一、清水由香里、林宏一郎、日比野由利、柴田亜樹、相良多喜子、笹原信一朗、松崎一葉、中村裕之: 小中学校児童生徒の自閉症傾向は、体型および栄養状態と関連する, 第 25 回体力・栄養・免疫学会大会, 2015 年 8 月 23 日, 帝京科学大学 (東京)
7. Nguyen Thi Thu Thao、神林康弘、東朋美、Anyenda Enoch Olando、道上義正、原文介、藤村政樹、辻口博聖、北岡政美、朝倉大貴、堀大介、三苫純子、中村剛、木戸康人、能登裕幸、日比野由利、中村裕之: 慢性咳嗽患者における重金属と目のかゆみと咳との関連 IgE レベルによる違い, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
8. 三浦千佳、木戸康人、大滝直人、西村優希、林宏一、柴田亜樹、逸見真理子、大西孝司、中村裕之: 地域における歯科医療受診者への栄養・食生活支援に関する研究, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
9. Anyenda Enoch Olando、神林康弘、東朋美、Nguyen Thi Thu Thao、道上義正、原文介、藤村政樹、辻口博聖、北岡政美、朝倉大貴、堀大介、三苫純子、中村剛、木戸康人、能登裕幸、日比野由利、中村裕之: 大気粒子状物質中 PAH や PM2.5 や SO2 と成人慢性咳嗽患者における咳症状との関連, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
10. 堀大介、辻口博聖、神林康弘、濱岸利夫、北岡政美、三苫純子、朝倉大貴、鈴木史彦、Anyenda Enoch Olando, Nguyen Thi Thu Thao、中村剛、木戸康人、能登裕幸、荒船丈一、清水由香里、林宏一郎、日比野由利、柴田亜樹、相良多喜子、笹原信一朗、松崎一葉、中村裕之: 精神的健康度と性、年代、生活習慣要因の関連 - 金沢市一般住民の横断調査, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
11. 辻口博聖、堀大介、神林康弘、朝倉大貴、北岡政美、三苫純子、Anyenda Enoch Olando, Nguyen Thi Thu Thao、濱岸利夫、中村剛、木戸康人、能登裕幸、鈴木史彦、荒船丈一、清水由香里、林宏一郎、日比野由利、柴田亜樹、相良多喜子、中村裕之: 生活習慣および精神的健康度と健診受診行動との関連, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
12. 中村裕之、神林康弘、東朋美: 黄砂を含む環境中化学物質の呼吸器疾患への影響に対するゼロ次予防 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 21 日, フレンドパーク石川 (石川県)
13. 柴田亜樹、三浦千佳、木戸康人、大滝直人、西村優希、林宏一、逸見真理子、大西孝司、中村裕之: 管理栄養士養成における歯科口腔保健分野教育の課題 - 管理栄養士養成課程学生調査結果からみた一考察 -, 第 13 回日本予防医学会学術総会, 2015 年 6 月 20 日, フレンドパーク石川 (石川県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 裕之 (NAKAMURA Hiroyuki)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30231476

(2) 研究分担者

辻口 博聖 (TSUJIGUCHI Hiromasa)

金沢大学・医学系・特任助教

研究者番号：00723090

(3) 研究分担者

神林 康弘 (KAMBAYASHI Yasuhiro)

金沢大学・医学系・講師

研究者番号：20345630

(4) 研究分担者

福富 友馬 (FUKUTOMI Yuma)

独立行政法人国立病院機構 (相模原病院臨
床研究センター)・診断・治療薬開発研究
室・室長

研究者番号：30463110

(5) 研究分担者

八田 耕太郎 (HATTA Kotaro)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：90337915