

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：43713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11744

研究課題名(和文) アレルギー疾患発症のテーラーメイド的予知法と予防法の画期的確立

研究課題名(英文) Personalized prediction and prevention of allergic diseases

研究代表者

近藤 直実 (KONDO, Naomi)

平成医療短期大学・看護学科・リハビリテーション学科・学長・教授

研究者番号：50124714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、アレルギー疾患の進展あるいは抑制に関わる因子を分析して、テーラーメイド的な予知法と予防法の確立につなげることである。

結果として、1歳半でアトピー性皮膚炎の児のうち、母がアトピー性皮膚炎、本人の1歳半でのダニ特異IgEがスコア2以上、遺伝子多型では、TGF-1T-509Cで、CCのホモ、では、3歳でもアトピー性皮膚炎は継続する。1歳半で食物アレルギーの児のうち、1歳半での卵白特異IgEがスコア2以上、LTC4SA-444Cで、AAのホモなどでは、いずれも、3歳でも食物アレルギーは継続する。さらに、予防法開発の観点から環境側と生体側から検討を進めている。

研究成果の概要(英文)：The objectives of this study are to analyze the factors that affect the natural courses of allergic diseases and are related to their prediction, and to establish methods of personalized prediction and prevention of allergic diseases.

Results shows that among the children who had developed atopic dermatitis by 1.5 years of age, atopic dermatitis continued at least by up to 3 years of age in those whose mothers had atopic dermatitis, who were positive for specific IgE for mites, and who carried the CC allele in TGF-1T-509 C. Among the children who had developed food allergies by 1.5 years of age, food allergies continued at least by up to 3 years of age in those who were positive for specific IgE for egg white and who carried the AA allele in LTC4SA-444C, or the AA allele in IL4R Val150Ile. Moreover, genetic and environmental analyses are ongoing to establish methods of personalized prevention of allergic diseases.

研究分野：医学

キーワード：アトピー性皮膚炎 食物アレルギー ぜん息 遺伝子多型 テーラーメイド的予知法 テーラーメイド的予防法

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物療法の進歩やガイドラインの普及によりアレルギー疾患患者のQOLは向上している一方、患者数の増加傾向は続いていること、一旦発症すると治癒(治りきる)することは容易ではなく、時には重症化したり、長期の管理が必要になる。アレルギー疾患の発症進展を予知し、それに基づいて発症増悪を予防する取り組みが極めて重要となる。しかし一律に予防指導を行うだけでは十分な成果を上げにくい。それはぜん息などアレルギー疾患の遺伝的因子や環境因子が極めて多彩であるからである。ここにテラーメイド的(個別的)対策の必要性がある。

(2) アレルギー素因をもつヒトは、種々の環境の中で年齢を経るにつれて、アレルゲンも病像(症状)も変化して、種々のアレルギー疾患が進展、出現してゆく。新たな視点から、アレルギー疾患の進展、抑制に着目して、アトピー性皮膚炎や食物アレルギー等のアレルギー疾患を有する児が、その後、年齢を経るにつれて個々の小児にどのような遺伝的因子やどんな環境因子が関わって、アレルギー疾患の進展に至るかを、一方、逆に、どのような因子がアレルギー疾患への進展の抑制に働くのかをテラーメイド的(個別的)に分析し、その成果をもとにアレルギー疾患の進展を予知し、その進展と因子のテラーメイド的予知に基づいて個別的に予防指導を行うことが、効果を十分に上げるために必要である。そこで、本調査研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

(1) アトピー性皮膚炎や食物アレルギーやぜん息等のアレルギー疾患を有する児に、どのようなアレルギーの遺伝的素因や、どのような環境因子が、アレルギー疾患のさらなる進展や発症に関わるかを系統的、網羅的かつテラーメイド的(個別的)に解明すること。

(2) 一方、逆に、どのような遺伝的素因や、どのような環境因子が、アレルギー疾患の進展の抑制に働き、アレルギー疾患のさらなる発症や悪化を抑制できるのかを網羅的かつテラーメイド的(個別的)に解明すること。

(3) 以上より、アレルギー疾患の自然経過すなわち発症進展と抑制のテラーメイド的予知法を画期的に確立すること。

(4) これらの成果を、アレルギー疾患のさらなる発症や進展に対するテラーメイド的予防法の確立につなげる。予防法の開発の観点から、環境側と生体側からの検討をすすめる。

### 3. 研究の方法

(1) アレルギー疾患の発症の有無と、アレルギー疾患の発症進展と抑制に及ぼす因子の網羅的かつテラーメイド的解明とアレルギー疾患発症進展と抑制のテラーメイド的予知法の画期的確立。

本研究では1歳半児健診分析と3歳児健診分析において、

1. まず1歳半児健診で問診、特異IgE抗体、遺伝子検索結果(希望者)などを分析する。

2. さらにアトピー性皮膚炎や食物アレルギーやぜん息などのアレルギー疾患の発症の有無と種類を明らかにする。

3. 問診では本人のアレルギーの有無と既往歴、家族のアレルギー歴、感染誘導ぜん鳴、運動誘発ぜん鳴、受動喫煙、ペット、その他の環境因子を把握する。血液検査では、IgE、特異IgEなどを測定する。遺伝子検査では、IL12B C3757T、IL4R Val501Ile、IL13 Arg110Gln、TGF 1 T-509C、IFN- R1 L467P、LTC4S A-444C、IL-18 C-133G、CD14 T-159C、ADR 2 Arg16Gly、などを解析する。

次に、これらの児の3歳児健診でのアレルギー疾患(診察による)の進展発症増悪の有無を網羅的かつテラーメイド的に評価する。

3歳児健診でのアレルギー疾患の進展発症に及ぼす遺伝的素因と環境因子を解析する。逆に進展の抑制に関与する因子も網羅的かつテラーメイド的に分析する。これらの素因と因子については、問診に加えて、特異IgE抗体や遺伝子検索によって分析する。

以上の結果にもとづき、アレルギー疾患の自然経過すなわち発症進展と抑制のテラーメイド的予知法を確立する。

(2) アレルギー疾患のさらなる発症や進展に対するテラーメイド的予防法の確立。

上記の(1)の成果を、アレルギー疾患のさらなる発症や進展のテラーメイド的予防法の確立につなげる。予防法の開発の観点から、環境側と生体側からの検討をすすめる。

(3) 以上の実施には、当大学の倫理委員会にて本研究の承認を得る。また実施時に個々の対象者の親または保護者からインフォームドコンセントを得る。

### 4. 研究成果

(1) アレルギー疾患の発症の有無と、アレルギー疾患の発症進展と抑制に及ぼす因子の網羅的かつテラーメイド的解明とアレルギー疾患発症進展のテラーメイド的予知法の画期的確立。

1歳半児健診とその後の3歳児健診での関連的分析をもとに、得られたデータを系統的かつ統計学的にも詳細に分析し、以下の結

果が得られた。  
対象は1738例あるいは472例である。

#### アトピー性皮膚炎

1. 1歳半でアトピー性皮膚炎と診断された児のうち、母がアトピー性皮膚炎であると、有意に3歳時にもアトピー性皮膚炎である。
2. 1歳半でアトピー性皮膚炎と診断された児のうち、ダニあるいはHDの特異IgEが高いと3歳時にもアトピー性皮膚炎である。すなわち、1歳半でのダニのRASTスコアが2以上であると、有意(P<0.05)に、3歳時にもアトピー性皮膚炎である。
3. 1歳半でアトピー性皮膚炎と診断された児のうち、遺伝子多型で、TGF1T-509CがCC(変異型ホモ)であると、有意(P<0.05)に、3歳時にもアトピー性皮膚炎である。

#### 食物アレルギー

1. 1歳半で食物アレルギーと診断された児の経過と家族歴では本研究では有意なものはなかった。
2. 1歳半で食物アレルギーと診断された児のうち、本人の1歳半での卵白特異IgEがスコア2以上であると、有意(P<0.05)に、3歳時にも食物アレルギーである。
3. 1歳半で食物アレルギーと診断された児のうち、遺伝子多型では、LTC4S A-444Cで、AA(野生型ホモ)、あるいは、IL4R Val501Ileで、AA(変異型ホモ)であると、有意(P<0.05)に、3歳時にも食物アレルギーである。

逆にこれらの因子がない場合には、3歳までにアトピー性皮膚炎や食物アレルギーは軽快する。

#### ぜん息

気管支ぜん息では今回は発症例数が少なかったこともあり、統計的には有意なものは得られなかったが、ぜん息の経過に及ぼす注目すべき因子を、参考として記載すると、母や兄弟のぜん息、HDやダニの特異IgEが高いことなどがあげられる。また、今回の調査では、IL-13 Arg110GlnがAA(変異型ホモ)、あるいはLTC4S A-444CがCC(変異型ホモ)であると、ぜん息に罹患していない(ただしnが少ない)。

(2)アレルギー疾患のさらなる発症や進展に対するテラーメイド的予防法の確立。

さらに、予防法の開発の観点から、現在までに、環境側として、温度、湿度、気圧、雨のPH、花粉、塵の測定、ウイルスゲノムなどの検討を進めてきている。一方、生体側として、皮膚状態の測定、免疫寛容誘導の方法の開発を目指して、発酵食品(味噌など)の分子レベルでの解析やアレルギー性について検討を進めてきている。その結果、大豆の

発酵食品の一つである味噌の各種のSDS PAGEによる電気泳動では、いずれも大豆タンパクは明らかに相当に分解されており、アレルギー性の減弱が期待できる。

今後、以上の成績をもとに、テラーメイド的予知法と予防法の確立をさらに進める。

#### <引用文献>

Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 ;131:805-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060. Epub 2012 Dec 28.

Smit HA, Pinart M, Antó JM, et al. Childhood asthma prediction models: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2015 ;3:973-84. doi:10.1016/S2213-2600(15)00428-2.

Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, et al. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int.*2010 ;52:319-26. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2009.03010.x.

Arakawa H, Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for childhood asthma 2017. *Allergol Int.* 2017;66:190-204. doi:10.1016/j.alit.2016.11.003. Epub 2017 Jan 18. Review.

Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergol Int.* 2014;63:399-419. doi:10.2332/allergolint.14-RAI-0770.

Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int.* 2014;63:377-98. doi:10.2332/allergolint.14-RAI-0769.

Hawkins GA, Weiss ST, Bleecker ER. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphisms. *Pharmacogenomics.* 2008; 9:349-58. doi:10.2217/14622416.9.3.349.

#### 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 4 件)

Kondo N, Matsui E, Teramoto T, et al.  
Predictive factors for the development  
of bronchial asthma by the age of 3.  
Personalized Medicine Universe. 査読有、  
vol 7, 2018, in press

Arakawa H, Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa  
M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T,  
Morikawa A: Japanese Society of  
Pediatric Allergy and Clinical  
Immunology, The Japanese Society of  
Allergology. Japanese guidelines for  
childhood asthma 2017. Allergol Int. 査  
読有、2017 ;66:190-204

doi: 10.1016/j.alit.2016.11.003.

近藤直実、第 6 章 腸管粘膜免疫とアレルギーの制御、上野川修一 監修、免疫機能性食品の基礎と応用《普及版》、シーエムシー出版、査読無、pp.41-50、2017

Katsunuma T, Adachi Y, Miura K, Teramoto  
T, Fujisawa T, Ohya Y, Futamura M, Imai  
T, Kondo N: Working Group for the  
Disaster, Japanese Society of Pediatric  
Allergy and Clinical Immunology. Care of  
children with allergic diseases  
following major disasters. Pediatr  
Allergy Immunol. 査読有、2016 ;27:425  
doi: 10.1111/pai.12537.

〔学会発表〕(計 2 件)

近藤直実、松井永子、寺本貴英、桑原愛美、小玉ひとみ、アレルギー疾患の進展抑制の経過のテーラーメイド的予知に関する新知見と予防、第 23 回国際個別化医療学会学術集会、2017 年 10 月

Norio Kawamoto, Hideo Kaneko, Minako  
Kawamoto, Hidenori Ohnishi, Eiko Matsui,  
Takahide Teramoto, Zenichiro Kato,  
Toshiyuki Fukao, Hiroshi Ueno, Taku  
Nakano, Naomi Kondo: English  
Session-Oral 5: Altered response of  
peripheral blood mononuclear cells on  
casein stimulation during the hydrolyzed  
casein oral immunotherapy. 第 66 回日本  
アレルギー学会、2017 年 6 月

〔図書〕(計 1 件)

秋山一男、大田健、近藤直実 編、朝倉書店、メディカルスタッフから教職員までアレルギーのはなし 予防・治療・自己管理、2017、154

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 直実 (KONDO Naomi)  
平成医療短期大学・学長 教授  
研究者番号：5 0 1 2 4 7 1 4

(2) 分担研究者

小玉 ひとみ (KODAMA Hitomi)  
平成医療短期大学・看護学科・教授  
研究者番号：6 0 5 6 4 7 0 5

熊田 ますみ (KUMADA Masumi)  
平成医療短期大学・看護学科・教授  
研究者番号：7 0 6 0 1 8 0 5

松野 ゆかり (MATSUNO Yukari)  
平成医療短期大学・看護学科・講師  
研究者番号：1 0 6 4 7 5 5 6

松井 永子 (MATSUI Eiko)  
平成医療短期大学・非常勤講師  
研究者番号：9 0 3 3 4 9 2 9