

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15920

研究課題名(和文)鳥関連過敏性肺炎の診断のための標準的検査方法の確立

研究課題名(英文)Development of immunological test using recombinant antigen for diagnosis of bird-related hypersensitivity pneumonitis.

研究代表者

白井 剛 (SHIRAI, TSUYOSHI)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：00796617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性肺炎の一種である鳥関連過敏性肺炎は、鳥のフンや羽毛の吸入により生じるびまん性肺疾患である。これまで疾患特異的な免疫応答を評価する標準的な検査方法は存在しなかったが、今回の検討の結果、ImmunoCAP法によるハト、インコ抗原に対する血清中の特異的IgG抗体測定の有用性が明らかとなり、2021年に保険収載された。また我々が同定したハトフン中の抗原タンパクであるImmunoglobulin lambda-like polypeptide-1; IGLL-1のリコンビナントタンパクを利用した血清中特異的IgG抗体の測定系を確立し、臨床的有用性について検討を行い今後論文化する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性肺炎は、根治療法がない難治性の病気であり、原因が特定できない場合が多いが、一部は鳥フンや羽毛の吸入によるアレルギーが原因となる。アレルギーが原因の場合を過敏性肺炎と呼び、原因物質の除去・回避により病気の進行が抑えられる。これまで鳥に対するアレルギーの有無を評価する検査方法は存在しなかったが、我々の検討の結果、鳥抗原に対するIgG抗体の測定が保険収載され、全国の病院で実施が可能となった。

研究成果の概要(英文)：Bird-related hypersensitivity pneumonitis (BRHP), the most common type of hypersensitivity pneumonitis (HP) in Japan, could be caused by inhalation of bird dropping or feather/down. There was no standardized test for evaluating the disease-specific immune response of BRHP. As a results of our research, serum specific-IgG antibody against pigeon and budgerigar antigen with ImmunoCAP was approved by Japanese insurance in 2021.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：過敏性肺炎 アレルギー性胞隔炎 特異抗体 鳥抗原 鳥関連過敏性肺炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 過敏性肺炎は原因抗原の反復吸入により生じるアレルギー性びまん性肺疾患である。臨床経過から慢性と急性に大別され、慢性過敏性肺炎は進行性の肺線維化を来し予後不良である。ハトなど鳥類のフン、羽毛中に含まれる鳥抗原は、慢性過敏性肺炎の代表的な原因抗原の一つである。1965年にハト飼育者に発症した例が初めて報告され、国際的にはbird fancier's lungや、pigeon breeder's lungと呼称されているが、必ずしも鳥を飼育していなくとも発症することや、羽毛製品使用など鳥由来成分への間接的な曝露でも発症することが知られており、そのような症例も含めて鳥関連過敏性肺炎(bird-related hypersensitivity pneumonitis; BRHP)と総称している。

(2) 慢性的過敏性肺炎は、特発性肺線維症に代表される他の肺線維化を来す疾患と臨床経過や画像所見が類似しており鑑別が難しい。過敏性肺炎は病態にGell and Coombs型アレルギーが関与することから患者血清中には原因抗原に対する特異抗体が検出され、特異抗体の検出は疾患に特異的な免疫応答の存在を示唆し過敏性肺炎の診断や原因抗原の推定に有用である。鳥関連過敏性肺炎においても患者血清中に様々な鳥由来成分に対する特異的抗体が認められるが、本邦で鳥抗原に対する特異抗体を測定する標準的な検査方法は確立されていない。

### 2. 研究の目的

(1) 鳥抗原に対する血清中特異的IgG抗体測定の標準的検査方法の確立

(2) 鳥関連過敏性肺炎における鳥抗原特異的IgG抗体測定の臨床的有用性の検討

(3) 申請者らのこれまでの研究によりハトフン・血清中から単離された抗原タンパク、Immunoglobulin lambda-like polypeptide-1: IGLL-1の抗原性の検証

### 3. 研究の方法

(1) ハト、オウム、セキセイインコ抗原に対する血清特異的IgG、IgA抗体の測定

鳥関連過敏性肺炎患者、対照疾患患者、健常者を対象にイムノキャップ法を用いたハト、オウム、セキセイインコ抗原に対する血清中の特異的IgG、IgA抗体を測定し比較する。

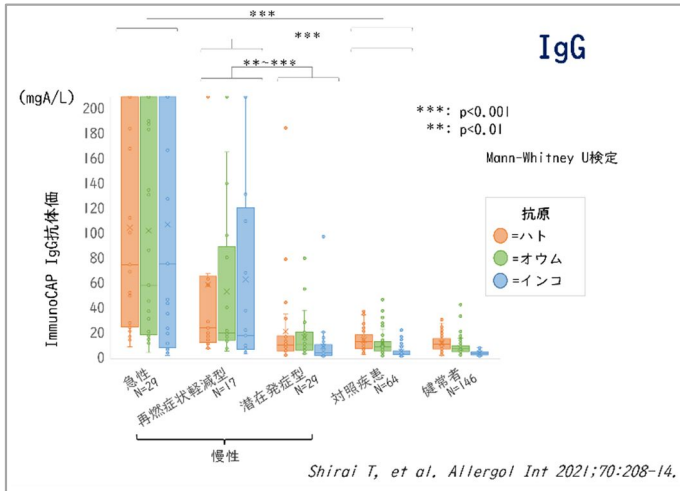
(2) 大腸菌を用いたハト IGLL-1 リコンビナントタンパクの作製、ELISA法による患者血清中の抗 IGLL-1 抗体測定

ハト腸、血清由来のcDNAライブラリーからハト IGLL-1 遺伝子を増幅後、大腸菌発現系を用いて抗原タンパクであるハト IGLL-1 のリコンビナントタンパクを精製する。合成したリコンビナント IGLL-1 を固相化し、鳥関連過敏性肺炎患者、対照疾患患者の血清中に含まれる、ハト IGLL-1 に対する特異抗体を測定する。

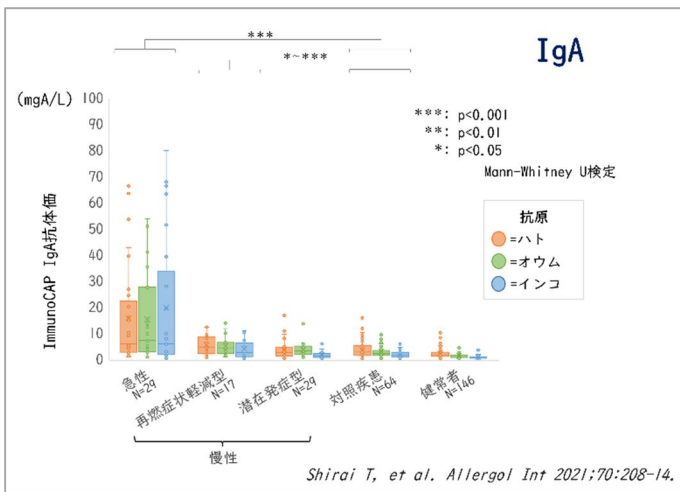
### 4. 研究成果

(1) イムノキャップ法を用いた鳥抗原特異的IgG、IgA抗体測定

鳥関連過敏性肺炎75例(急性29例、慢性46例(再燃症状型17例、潜在発症型29例)、対照疾患64例(特発性間質性肺炎15例、特発性肺線維症4例、膠原病関連間質性肺疾患24例、夏型過敏性肺炎10例、加湿器肺1例、その他のびまん性肺疾患10例)、健常者147例の血清中のハト、オウム、セキセイインコ抗原に対する血清特異的IgG、IgA



図



抗体を測定した。IgG 抗体価は、ハト、オウム、セキセイインコの3種の鳥抗原のいずれにおいても鳥関連過敏性肺炎患者群のうち、鳥抗原曝露に関連した発熱や咳、呼吸困難などの症状を伴う群（急性と慢性の再燃症状軽減型）では、対照疾患患者や健康者よりも有意に高い値を示した（図1）。

IgA 抗体価は、IgG よりも全体的に抗体価が低かったが、IgG と同様、ハト、オウム、セキセイインコの3種の鳥抗原のいずれにおいても鳥関連過敏性肺炎患者群のうち急性と慢性の再燃症状軽減型では対照疾患患者や健康者よりも有意に高い値を示した。（図2）。

ROC 曲線から特異的 IgG 抗体価のカットオフ値をハト 24.6mgA/L、オウム 14.0mgA/L、インコ 8.7mgA/L と設定し、これら三種の鳥抗原に対する特異抗体のうち、いずれかが陽性であった場合を陽性と判定した場合、感度 85-91%、特異度 73-80%と優れた診断指標となることを示した。同一患者のハト、オウム、セキセイインコに対する IgG 抗体価と IgA 抗体価には相関が認められ、IgG 単独測定と両者を測定した場合で感度・特異度に大きな違いはなかった。

（2）大腸菌を用いたハト IGLL-1 リコンビナントタンパクの作製、ELISA 法による患者血清中の抗 IGLL-1 抗体測定

大腸菌発現系を用いてハト IGLL-1 のリコンビナントタンパクを精製し、精製したタンパクを固相化抗原とし、イムノキャップ法を用いて鳥関連過敏性肺炎患者 35 例、対照疾患 30 例の血清中のハト IGLL-1 特異的 IgG 抗体を測定した。また粗抗原であるハト、オウム、インコ抗原に対する IgG 抗体価との比較を行った。結果、鳥関連過敏性肺炎患者の血清中のハト IGLL-1 抗体価は対照群に対し優位に高い値を示し、粗抗原に対する IgG 抗体価と高い相関を示した（未発表データのため詳細は割愛）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuyoshi Shirai, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yotaro Takaku, Seishu Hashimoto, Yoshio Taguchi, Tomohisa Baba, Takashi Ogura, Kensuke Kataoka, Masayuki Nakayama, Yoshihito Yamada, Sayomi Matsushima, Satoshi Nakayama, Yasunari Miyazaki.	4. 巻 70
2. 論文標題 Screening and diagnosis of acute and chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis by serum IgG and IgA antibodies to bird antigens with ImmunoCAP.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International.	6. 最初と最後の頁 208-214.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2020.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 白井 剛	4. 巻 41
2. 論文標題 イムノキャップ特異的IgG鳥	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 202-205.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白井 剛, 宮崎 泰成	4. 巻 67
2. 論文標題 臨床検査アップデート 鳥特異的IgG抗体 過敏性肺炎診断におけるイムノキャップ特異的IgG鳥測定の意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Media	6. 最初と最後の頁 501-505.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白井 剛	4. 巻 40
2. 論文標題 鳥関連過敏性肺炎の原因抗原	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 195-200.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白井 剛, 南 敬一郎, 中山 哲, 柴田 翔, 三ツ村 隆弘, 古澤 春彦, 小松崎 恵子, 岡本 師, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成
2. 発表標題 羽毛製品使用など間接曝露が原因の鳥関連過敏性肺炎症例における鳥抗原特異的IgG抗体測定の有用性
3. 学会等名 第70回 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 線維性過敏性肺炎に抗線維化薬を使用した69症例の後方視的検討
2. 発表標題 立石 知也, 飯島 裕基, 柴田 翔, 白井 剛, 岡本 師, 古澤 春彦, 宮崎 泰成
3. 学会等名 第70回 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蝶名林 賢, 石塚 聖洋, 恵島 将, 田坂 有理, 飯島 裕基, 榊原 里江, 三ツ村 隆弘, 本多 隆行, 白井 剛, 岡本 師, 立石 知也, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成.
2. 発表標題 実臨床における間質性肺炎の診断過程に関する単施設前向き観察研究の中間報告
3. 学会等名 第61回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 匠, 飯島 裕基, 榊原 里江, 柴田 翔, 本多 隆行, 三ツ村 隆弘, 白井 剛, 石塚 聖洋, 岡本 師, 立石 知也, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成.
2. 発表標題 BALF中リンパ球比率の上昇を伴わない線維性過敏性肺炎の臨床的検討
3. 学会等名 第61回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井 剛
2. 発表標題 免疫学的検査（抗体検査・リンパ球刺激試験）
3. 学会等名 第1回 日本びまん性肺疾患研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本呼吸器学会 過敏性肺炎診療指針2022 作成委員会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 克誠堂出版株式会社	5. 総ページ数 112
3. 書名 過敏性肺炎診療指針2022	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------