

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03569

研究課題名(和文)新規バイオ マーカーを用いた食物アレルギーの個別化オーダーメイド治療の開発

研究課題名(英文)Development of the individualized custom-made therapy for food allergy with a novel biomarker

研究代表者

稲垣 真一郎 (INAGAKI, SHINICHIRO)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・生体防御系内科部・医師

研究者番号：70637826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、食物アレルギーの即時型誘発症状を検出する新規バイオマーカーとして尿中PGDMに着目し、食物アレルギーの診断、治療効果判定に有用であるかを検証した。食物経口負荷試験を行った患者39人を対象に尿中PGDMを測定したところ、負荷試験で症状が誘発された患者では尿中PGDMが上昇していた。更に、経口免疫療法中の患者24人を対象に尿中PGDMを測定した結果、尿中PGDMが上昇しなかった患者では、脱感作状態を獲得して免疫療法の治療効果が高くなっていた。これらの結果より、尿中PGDMはアレルギー症状を客観的に検知するだけでなく、食物アレルギーの治療効果判定にも有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究において、新規バイオマーカーである尿中PGDMは、食物アレルギーの誘発症状を検出するという、診断マーカーとして有用であるだけでなく、その治療である経口免疫療法の効果判定においても鋭敏なマーカーとして有用である可能性が示唆された。将来的に簡易式のキット等が開発できれば、自宅での採尿により免疫療法の調整や治療効果判定を行うことが可能になり、安全な免疫療法を行うことのみならず、危険を伴う食物経口負荷試験を避けることが可能になり、更には経口免疫療法の摂取量の調整、増量や治療終了のタイミングなど治療のオーダーメイド化に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on urinary PGDM as a novel biomarker for detecting immediate-type induced symptoms of food allergy, and verified whether it is useful for diagnosis of food allergy and determination of therapeutic effect. Urinary PGDM was measured in 39 patients who underwent an oral food challenge test, and urinary PGDM was elevated in patients whose symptoms were induced by the challenge test. Furthermore, as a result of measuring urinary PGDM in 24 patients undergoing oral immunotherapy, patients who did not have an increase in urinary PGDM acquired a desensitized state and the therapeutic effect of immunotherapy was high. . . These results suggest that urinary PGDM is useful not only for objectively detecting allergic symptoms but also for determining the therapeutic effect of food allergies.

研究分野：小児科、食物アレルギー、経口免疫療法

キーワード：食物アレルギー オーダーメイド 尿中PGDM 経口免疫療法 経口負荷試験 バイオマーカー プロスタグランジンD2

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーは、我が国を含めて世界的に増加の一途をたどっている。通常、食物アレルギーの診断は、主に臨床経過を含めた問診、被疑食物に対する皮膚のプリックテスト、血中の特異的 **IgE** 抗体の確認、食物経口負荷試験などにより行うが、臨床的なバイオマーカーとして信頼しうる指標はまだ存在していない。現在まで、血中の **PAF**、ヒスタミン、トリプターゼなどいくつかの血中マーカーの報告があるが、採血手技を要する点や半減期が短く安定性が低いため、検体採取のタイミングに制約があり実用化には至っていない。

また、食物アレルギーの治療は、以前は「原因食物の除去」をし、自然に耐性獲得をするのを待つだけであった。しかし近年では、食物アレルギーの治療として原因食品を日常的に摂取して治していくという経口免疫療法が広がりつつある。ただ、この治療法はまだ研究段階という側面もあり、摂取量や期間、増量タイミングなど、まだ十分なエビデンスは確立されていない。また、治療効果判定には食物経口負荷試験が不可欠であるが、時にアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー症状を来すことがあり、患者やその家族にとって肉体的、心理的負担を伴う可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、食物アレルギーの即時型アレルギー誘発症状を検出する新規バイオマーカーとして尿中 **PGDM** に着目し、それが食物アレルギーの診断、治療効果判定に有用であるか否かを検証した。尿中 **PGDM** は、肥満細胞から分泌されるプロスタグランジン **D2** の尿中代謝産物である。種々の血中マーカーとは異なり、**PGDM** は尿中において長時間安定性を示し、非侵襲的、かつ採取のタイミングに時間的猶予があるため、自宅でも簡便に検体を採取できることが利点である。

本研究の目的は、以下の2点である。

食物アレルギーの検査方法としての尿中 **PGDM**

食物経口負荷試験は、アナフィラキシーのリスクを伴う侵襲性のある検査である。また心理的影響でアレルギーの症状が出ることもあり、軽微な症状の場合は判定が難しい場合がある。この研究では、尿中 **PGDM** を測定することで、食物経口負荷試験中のアレルギー症状を客観的に検出できないかを検証した。

食物アレルギーの治療効果方法としての尿中 **PGDM**

経口免疫療法が功を奏すると、脱感作を経て耐性を獲得し、食物アレルギーが寛解した状態になる。治癒一步手前とも言える、この脱感作の状態を獲得できたかどうかを判定するには、経口免疫療法として自宅で摂取している何十倍もの食物を食べられるかどうかを確認する「食物経口負荷試験」を行う必要がある。しかし、負荷試験時にアナフィラキシーを含むアレルギー症状が出現することが患者やその家族にとって大きな負担となる。そこで、尿中 **PGDM** を測定することによって、負荷試験を行わずに経口免疫

療法中の患者の脱感作状態を予測できないか検証した。

3. 研究の方法

国立成育医療研究センターで **2018 年 11 月～2020 年 9 月**の間に卵、牛乳、小麦の二重盲検食物負荷試験を行った **5～20 歳**の小児 **39 人**を対象に研究を行った。負荷試験前と、負荷試験開始 **4 時間**後の尿を採取し、尿中 **PGDM** の比とアレルギー症状の関係を調べた。

国立成育医療研究センターにおいて **2016 年 6 月～2018 年 7 月**の間に加熱卵白 **1g**の経口免疫療法を行っている **5～18 歳**の小児 **24 人**を対象に研究を行った。**1 年**間の免疫療法後、摂取後の尿を採取した後、**40g**の卵白を摂取する経口負荷試験を行い、経口免疫療法中の尿中 **PGDM** の値と脱感作状態の有無を確認した。

どちらの研究も患者家族に研究参加の同意を得た上で、尿を採取し、東京大学大学院農学生命科学研究科の村田准教授の研究室で **LC-MS/MS** を用いて解析し、単位は **ng/mg Cr** に統一した。

4. 研究成果

卵、牛乳、小麦に対して二重盲検食物経口負荷試験を行った患者 **39 人**を対象に、摂取前と摂取後 **4 時間**の尿中 **PGDM** を測定しその比を算出した。その結果、図 1 の様に負荷試験陰性群では、プラセボと被疑食品の摂取前後の尿中 **PGDM** の比(中央値 四分位範囲[IQR])は、**0.83 [0.72-1.24] vs. 1.23 [0.76-2.11]**と有意な差は認めなかった(**p > 0.05, Wilcoxon signed-rank 検定**)。一方、負荷試験陽性群ではプラセボの尿中 **PGDM** 比が **0.91 [0.70-1.15]**であったのに対して、被疑食品の尿中 **PGDM** の比は **2.23 [1.57-3.55]**と有意に被疑食品の摂取により尿中 **PGDM** の上昇を認めた。**(p < 0.001)**。更に、図 2 の様に、負荷試験陽性群 **2.23(IQR: 1.57-3.55)**は、陰性群 **1.23(IQR: 0.76-2.11)**に比較して有意に尿中 **PGDM** 比が上昇していた(**p < 0.01, Mann-Whitney U 検定**)。

図1

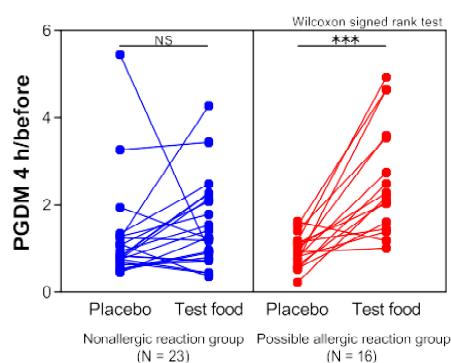
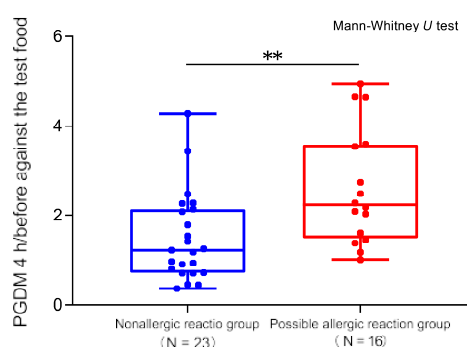


図2



食物アレルギーの経口免疫療法において、治療後の食物経口負荷試験が陽性であった患者 (中央値 **2.50 ng/mg Cr [1.98-2.95]**)は、陰性だった患者(**1.32 ng/mg Cr [1.01-1.60]**)と比較して、尿中 **PGDM** 濃度が有意に上昇していた(図 3、**p < 0.05, Mann-Whitney U 検定**)。また、免疫療法後の負荷試験の陽性者と陰性者の間で **ROC** 解析(図 4)を行うと、尿中 **PGDM** のカットオフ値 **1.96ng/mg Cr** で **AUC0.890**、感度 **0.786**、特異度 **1.000**と鋭敏なバイオマーカーとして有用であることが判明した。

図 3

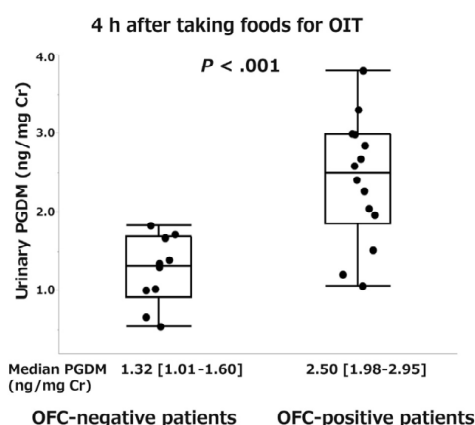
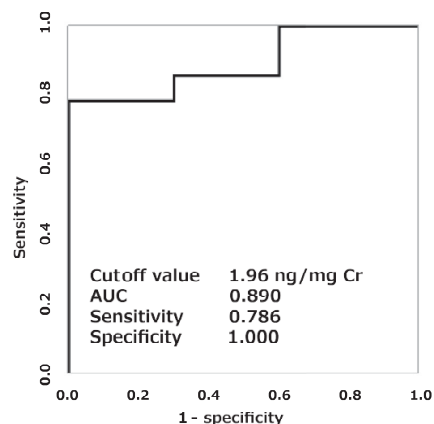


図 4



今回の研究において、新規バイオマーカーである尿中 **PGDM** は、非侵襲的に食物アレルギーの誘発症状を検知する診断マーカーとして有用であるだけでなく、その治療である経口免疫療法の治療効果判定においても鋭敏なマーカーとして有用である可能性が示唆された。以前、我々のグループは、尿中 **PGDM** が **open** な経口負荷試験において食物アレルギーの誘発症状の重症度と正の相関関係であること、尿中 **PGDM** が軽微な誘発症状をも検出すること、**PGDM** が室温においても長時間尿中で安定性を示すことなどを報告した(*J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1634-1636.e10)。今回の研究は、食物アレルギー診断である二重盲検食物経口負荷試験においても、**open** な負荷試験同様に尿中 **PGDM** が即時型アレルギー反応の指標となることを証明した。

将来的に簡易式のキット等が開発できれば、自宅での採尿により免疫療法の調整や治療効果判定を行うことが可能になり、安全な免疫療法を行うことのみならず、危険を伴う食物経口負荷試験を避けることが可能になるであろう。更には、尿中 **PGDM** をモニタリングすることによって摂取量や増加タイミングなどを個別に決定していく経口免疫療法のオーダーメイド化にも大きく寄与するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Shinichiro Inagaki, Tatsuro Nakamura, Osamu Natsume, Kiwako Yamamoto-Hanada, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Tatsuo Shimosawa, Takahisa Murata, Yukihiko Ohya	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary prostaglandin D2 metabolite appears to be a useful biomarker for evaluating the status of egg oral immunotherapy in children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 4164-4166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaip.2021.06.040	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 Inagaki S, Nakamura T, Hamasaki T, Yamamoto-Hanada K, Fukuie T, Narita M, Shimosawa T, Murata T, Ohya Y	4. 巻 46
2. 論文標題 Prostaglandin D2 metabolite is not a useful clinical indicator for assessing atopic dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 130-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ced.14393	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 Inuzuka Y, Yamamoto-Hanada K, Nakamura T, Shimosawa T, Murata T, Ohya Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Detection of allergic reactions during oral food challenge using noninvasive urinary prostaglandin D2 metabolites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy	6. 最初と最後の頁 176-179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cea.14006	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 Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Kabashima S, Fukuie T, Nomura I, Ohya Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Avoidance of Hen's Egg Based on IgE Levels Should Be Avoided for Children With Hen's Egg Allergy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics 2021; 8.	6. 最初と最後の頁 1,6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fped.2020.583224	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

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 島田真実, 山本貴和子, 犬塚祐介, 樺島重憲, 中村達朗, 下澤達雄, 村田幸久, 大矢幸弘
2. 発表標題 食事と年齢が尿中プロスタグランジン代謝物濃度に与える影響.
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 Yusuke Inuzuka, Kiwako Yamamoto-Hanada, Yukihiro Ohya.
2. 発表標題 Diagnostic performance of Urinary prostaglandin D2 metabolite for food allergy proven by double blind placebo control food challenge
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress 2020, London 06-08 June. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 犬塚祐介, 山本貴和子, 宮城俊雅, 西村幸土, 石川史, 稲垣真一郎, 宮地裕美子, 樺島重憲, 成田雅美, 中村達朗, 下澤達雄, 村田幸久, 大矢幸弘
2. 発表標題 単回摂取による二重盲検食物経口負荷試験によるアレルギー-症状誘に対する尿中プロスタグランジン代謝物の判別能について
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会 . WEB . 2020/10/31-11/1
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguti T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Miyata M, Saito M, Kabashima S, Miyaji Y, Fukuie T, Nomura I, Ohya Y.
2. 発表標題 Influence of ovomucoid-specific IgE during infancy and oral immunotherapy on the resolution of heated egg allergy at age 6 years.
3. 学会等名 PAAM 2019 Florence, Italy. 2019. 10. 17. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Inuzuka, Kiwako Yamamoto-Hanada, Motoko iwama, Kenji Toyokuni, Koji Nishimura, Makoto Irahara, Fumi Ishikawa, Makiko Miyata, Miori Sato, Shinichiro Inagaki, Yumiko Miyaji, Mayako Saito, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Ichiro Nomura, Tatsuro Nakamura, Tatsuo Shimosawa, Takahisa Murata, Yukihiro Ohya.
2. 発表標題 DBPCFC with N of 1 RCT and PGDM improve diagnostic accuracy of food allergies in a 9-year-old boy
3. 学会等名 PAAM 2019 Florence, Italy. 2019. 10. 17. (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	村田 幸久 (Murata Takahisa) (40422365)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授 (12601)	
研究分担者	山本 貴和子 (Yamamoto Kiwako) (40725115)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・アレルギーセンター・医長 (82612)	
研究分担者	成田 雅美 (Narita Masami) (70313129)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・生体防御系内科部・医師 (82612)	
研究分担者	大矢 幸弘 (Ohya Yukihiro) (80392512)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・アレルギーセンター・センター長 (82612)	

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
---------	---------