

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17365

研究課題名（和文）食物アレルギー早期寛解治療の開発に向けた皮膚バリア機能・炎症・掻痒との相関解析

研究課題名（英文）Correlation analysis of skin barrier function, inflammation, and itching for the development of early remission treatment for food allergies

研究代表者

杉本 真弓（SUGIMOTO, Mayumi）

徳島大学・病院・講師

研究者番号：20771314

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）：即時型鶏卵アレルギー児を対象に、アトピー性皮膚炎の重症度および皮膚バリア機能、炎症、掻痒を反映する各種バイオマーカーと、食物アレルギーの重症度および臨床経過との関連を検討した。経口負荷試験で評価した鶏卵アレルギーの重症度は、アトピー性皮膚炎の重症度を示すSCORAD scoreおよび血清TARCで正の相関を認めた。また、鶏卵アレルギーの臨床経過の指標としての1年後の鶏卵摂取蛋白量は、血清TARCおよび血清IL-31と負の相関を認めた。以上より、鶏卵アレルギーの重症度および臨床経過において、アトピー性皮膚炎の病態を反映するバイオマーカーのうち、特に皮膚炎症との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鶏卵アレルギーの重症度と臨床経過において血清TARCとの相関を認め、アトピー性皮膚炎の病態の中で特に皮膚炎症との関連が示唆された。血清TARCは、アトピー性皮膚炎患者においては保険診療で測定が可能なバイオマーカーであり、アトピー性皮膚炎を合併する小児鶏卵アレルギー患者の診療で血清TARCを測定し、その速やかな低下および低値の維持を図ることで、鶏卵アレルギーの重症化・遷延化の予防への寄与が期待される。また、本研究開始後の小児アトピー性皮膚炎の治療選択肢の増加で、特に重症度の高い小児アトピー性皮膚炎患者においても皮膚炎症の抑制が可能となり、鶏卵アレルギーの臨床経過への好影響も期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between the severity of atopic dermatitis, various biomarkers reflecting skin barrier function, inflammation, and pruritus, and the severity and clinical course in children with hen's egg allergy. The severity of egg allergy evaluated by oral food challenge was positively correlated with SCORAD score, which indicated the severity of atopic dermatitis, and serum TARC. In addition, the ingestible amount of egg protein after 1 year of oral food challenge, which is an indicator of the clinical course of egg allergy, was negatively correlated with serum TARC and serum IL-31. The above results suggested that, among the biomarkers that reflected the pathology of atopic dermatitis, there was a relationship with skin inflammation in the severity and clinical course of egg allergy.

研究分野：アレルギー学

キーワード：食物アレルギー アトピー性皮膚炎

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳幼児期発症の食物アレルギーの主要原因食物である鶏卵、牛乳、小麦の自然耐性化率は高いと考えられているが、一部には学童期以降になっても寛解しない症例が存在する。食物アレルギーを寛解・治癒に導く試みとして経口免疫療法をはじめとするアレルゲン免疫療法が報告されているが、現段階では一般診療としては推奨されていない。食物アレルギーを確実に安全に寛解・治癒に導く方法が確立していない現状からは、食物アレルギーの発症予防あるいは発症後の重症化・遷延化阻止が重要であると考えられ、その方法の確立が必要である。遷延する食物アレルギーの要因としてアトピー性皮膚炎の存在が報告されており、一旦食物アレルギーを発症した場合でも、アトピー性皮膚炎に対して積極的な治療を行うことで食物アレルギーの重症化・遷延化を阻止し早期寛解へ導ける可能性が示唆される。しかし、食物アレルギー患者における皮膚状態を多角的かつ経時的に評価した報告は乏しい。

### 2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎の病態を反映する各種バイオマーカーと食物アレルギーの重症度・臨床症状との関連を解析し、食物アレルギーの重症化・遷延化に関与しうるバイオマーカーを同定し、それらを指標とした食物アレルギーの早期寛解治療としてのアトピー性皮膚炎の治療戦略に寄与することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究対象

徳島大学病院小児科外来を受診した鶏卵、牛乳、小麦のいずれか1つ以上の食物に対して即時型アレルギーがあり、原因食物を完全除去中の0~12歳の小児患者のうち、原因食物に対する経口負荷試験を実施予定で、文書により本研究への参加の同意を得られた患者を対象とした。本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:3025-2)。

#### (2) 試料・情報の収集

試料の収集は、登録時(経口負荷試験前)と登録1年後の2ポイントで実施した。血液の採取と、テープストリッピングでの肘窩の皮膚角層組織の採取を実施した。皮膚バリア機能の指標として経皮水分蒸散量(trans epidermal water loss:TEWL)を測定した。アトピー性皮膚炎の重症度はSCORing Atopic Dermatitis:SCORAD scoreを用いて評価した。また、登録時の食物アレルギーの重症度は、登録時の経口負荷試験における誘発症状を評価するAnaphylaxis Scoring Aichi:ASCAの総合スコア(Total Score:TS)を総負荷蛋白量(Pro)で除したもの(TS/Pro)を、登録1年後の食物アレルギーの臨床経過は、摂取可能な鶏卵蛋白量によりそれぞれ評価した。

#### (3) アトピー性皮膚炎の病態を反映するバイオマーカー

皮膚バリア機能の評価としてTEWLの測定を行った。左前腕外側のTEWLをVapometer®を用いて測定した。皮膚炎症を反映するバイオマーカーとして、血清TARCと血清ペリオスチンの測定を行った。血清TARCは通常診療の血液検査で、血清ペリオスチンはELISA法で測定した。皮膚掻痒を反映するマーカーとして、各層NGFと血清IL-31の測定を行った。角層NGFは、左肘窩にテープストリッピングを行い、テープをPBS(-)でインキュベート後、4℃で1分間超音波処理後、遠心分離して回収した上清中のNGF濃度をELISA法で測定した。血清IL-31はELISA法にて測定した。また、経過中の抗原特異的免疫学的変化の評価として、血清抗原特異的IgE抗体をImmunoCAP法にて測定した。

#### (4) 統計解析

食物経口負荷試験のTS/Proによる食物アレルギーの重症度および抗原特異的IgE抗体値と、SCORAD scoreやアトピー性皮膚炎の病態を反映する各種バイオマーカー(TEWL、血清TARC、血清ペリオスチン、血清IL-31、角層NGF)との関連、また登録1年後の摂取蛋白量による食物アレルギーの臨床経過および抗原特異的IgE抗体値と、SCORAD scoreやアトピー性皮膚炎の病態を反映する各種バイオマーカー(TEWL、血清TARC、血清ペリオスチン、血清IL-31、角層NGF)との関連については、いずれもspearmanの順位相関係数を用いて検討を行い、P値が0.05未満を有意とした。

### 4. 研究成果

#### (1) 対象者と患者背景

2020年からの新型コロナウイルス感染症の流行により、外来の受診控えや経口負荷試験の実施制限が生じたため、症例登録や試料採取、経口負荷試験の実施に影響が出た。そのため、当初の予定より研究期間を延長してリクルートや試料採取を実施した。最終的に即時型鶏卵アレルギー患者39名を対象として検討した。

対象患者の年齢は0~7歳(中央値2歳)、性別では男児が25例(64.1%)と多く、29名(74.4%)にアトピー性皮膚炎あるいは湿疹を認めた。

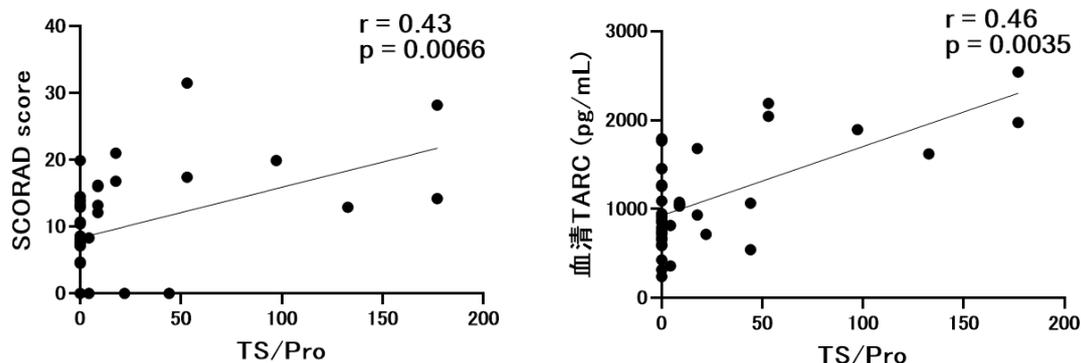
(2) 鶏卵アレルギーの重症度に関連する皮膚バリア機能・炎症・掻痒のバイオマーカー

食物経口負荷試験での鶏卵負荷蛋白量と Anaphylaxis scoring Aichi (ASCA) を用いた誘発症状重症度を示す TS/Pro と、SCORAD score、TEWL、血清 TARC、ペリオスチン、IL-31、角層 NGF との関連をそれぞれ検討した。

それぞれの中央値は、TS/Pro 0 [範囲 0-177]、SCORAD score 10.4 [0-31.5] 点、TEWL 8.7 [3.4-16.2] g/m<sup>2</sup>/h、血清 TARC 955 [241-2540] pg/ml、ペリオスチン 113.4 [10.8-182.6] ng/ml、IL-31 132.6 [20.2-1065] pg/ml、角層 NGF 113 [0.8-672] pg/μg であった。

SCORAD score と血清 TARC において、TS/Pro と正の相関を認めた (図 1)。

【図 1】



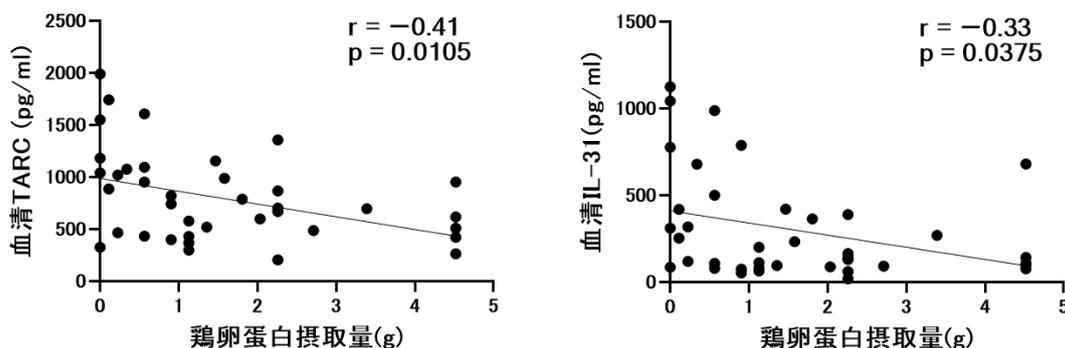
(3) 鶏卵アレルギーの臨床経過に関連する皮膚バリア機能・炎症・掻痒のバイオマーカー

次に、登録1年後における SCORAD score、TEWL、血清 TARC、ペリオスチン、IL-31、皮膚角層 NGF と、登録1年後の鶏卵摂取蛋白量との関連について検討した。

それぞれの中央値は、鶏卵摂取蛋白量 1.13 [範囲 0-4.52] g、SCORAD score 7.2 [0-29.4] 点、TEWL 7.9 [3.1-14.9] g/m<sup>2</sup>/h、血清 TARC 706 [208-1993] pg/ml、ペリオスチン 78.6 [9.2-149.5] ng/ml、IL-31 143 [21-1127] pg/ml、角層 NGF 94 [0.7-651] pg/μg であった。

血清 TARC と血清 IL-31 において、登録1年後の鶏卵摂取蛋白量と負の相関を認めた (図 2)。

【図 2】



(4) 特異的 IgE 抗体とアトピー性皮膚炎の重症度およびバイオマーカーとの関連

登録時の卵白、オボムコイド IgE 抗体の中央値はそれぞれ 32.8 [範囲 0.72-100] UA/ml、24.7 [0.1-100] UA/ml、登録1年後の卵白、オボムコイド IgE 抗体の中央値はそれぞれ 25.3 [0.20-100] UA/ml、16.0 [0.1-100] UA/ml であった。

また、登録時および登録1年後における卵白 IgE およびオボムコイド IgE と SCORAD score、TEWL、血清 TARC、ペリオスチン、IL-31、皮膚角層 NGF とのとの関連については、登録時の SCORAD score 高値の症例ほど卵白 IgE が高値である傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

(5) 考察

本研究では鶏卵アレルギーの重症度および臨床経過において血清 TARC との相関を認め、アトピ

一性皮膚炎の病態の中で特に皮膚炎症との関連が示唆された。血清 TARC は、アトピー性皮膚炎患者においては保険診療で測定が可能なバイオマーカーであり、アトピー性皮膚炎を合併する鶏卵アレルギー児の診療において、血清 TARC を測定し、その速やかな低下および低値維持を図ることで、鶏卵アレルギーの重症化・遷延化の予防につながることを期待される。

小児アトピー性皮膚炎に対する抗炎症治療は、これまでステロイド外用剤やタクロリムス外用剤などに限られていたが、本研究の開始後、複数の生物学的製剤や経口・外用ヤヌスキナーゼ阻害薬、外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬が新たに使用可能となった。特に重症度の高い小児アトピー性皮膚炎を合併する鶏卵アレルギー患者においては、治療選択肢の増加に伴い、より早期に皮膚炎症を抑制することで鶏卵アレルギーの臨床経過にも好影響を与えうることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Irahara Makoto, Shinahara Wakako, Sugimoto Mayumi, Ogawa Yukiko, Shitsukawa Keiji, Kubota Kenji, Yang Limin, Ohya Yukihiro, Saito Hirohisa, Kagami Shoji, Arisawa Kokichi, Kido Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Trajectories of class switching related egg and cow's milk allergen specific immunoglobulin isotype formation and its modification by eczema with low and high affinity immunoglobulin E during early infancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 74～85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/iid3.245	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 -

1. 著者名 Irahara Makoto, Shinahara Wakako, Sugimoto Mayumi, Ogawa Yukiko, Shitsukawa Keiji, Kubota Kenji, Ohya Yukihiro, Saito Hirohisa, Kagami Shoji, Kido Hiroshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Ovomucoid specific IgG4 level in cord blood associates negatively with later sensitization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 857～860
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pai.13116	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉本真弓、香美祥二
2. 発表標題 抗原特異的IgEクラス5,6症例における食物経口負荷試験の検討
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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