

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20710026
研究課題名（和文）Th2 アジュバント活性定量法を用いたアトピー性皮膚炎の環境要因の評価
研究課題名（英文）Evaluation of environmental factors in atopic dermatitis patients by quantitative assay for Th2 adjuvant activity

研究代表者
東 丈裕（HIGASHI TAKEHIRO）
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号：00468381

研究成果の概要（和文）：

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis; AD）は刺激物、食品や環境要因により発症する。AD の発症については生後より摂取する母乳の関与が推測されてきたが、疫学的検討では母乳と AD の関連性について一定の見解が得られていない。

生後 3 カ月時点での AD(+)群、AD(-)群、それぞれ 55 例が生後 4 日目に摂取した母乳を対象とした。PMA で誘導した THP-1 細胞と母乳を共培養し、細胞内に誘導された cAMP 濃度を ELISA にて測定した（これまでの研究代表者の検討から、Th2 アジュバントは THP-1 細胞内 cAMP を上昇させる）。

その結果 AD(+)群は AD(-)群に比して細胞内 cAMP を有意に高く誘導した。つまり一部の AD 患児が摂取した母乳は Th2 アジュバント活性が高い事を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：

The skin of a patient with Atopic dermatitis (AD) is abnormally and easily affected by irritants, food, and environmental allergens. Results from observational birth cohort studies, case-control studies, and one cluster randomized intervention trial have generally failed to demonstrate a protective effect of breast feeding on outcomes of atopic dermatitis, allergic sensitization, wheezing, or asthma. Although these studies reported that AD correlates with breast-feeding, it is unclear whether mothers' milk itself contributes to AD development. The magnitude of Th2 adjuvant activity is associated with increased levels of cAMP in PMA-derived THP-1 cells. The short incubation period (10 min) for this assay allows for the testing of non-sterile materials such as live bacteria, or non-sterile milk, as reported in the current study.

Our study showed that some mothers, whose children developed AD within 6 months after birth, carry high Th2 adjuvant activity in their milk obtained 4 days right after birth. Such activity was not observed in mothers' milk fed to healthy infants. The current results suggest a direct effect of mothers' milk with the development of AD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・環境影響評価・環境政策

キーワード：環境影響評価

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は多彩な遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症し、その症状が維持されていくと考えられている。環境要因に関しては、生後より摂取する母乳の関与が重要であると推測されてきたが、疫学的検討では母乳と AD の関連性について一定の見解が得られていない。内的環境要因により、様々な IgE クラスの抗体の上昇を認める AD において、T 細胞は Th1 ではなく Th2 に分化しており、さらに特に重症化する例ではその傾向が顕著であるという作業仮説が成り立つが、コホートを用いたこれら内的環境要因の質的評価を伴う大規模研究は未だ行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、AD 患者の内的環境要因物質を *in vitro* で定量的に解析することにより疫学的作業仮説を検証し、もって AD の予防や治療に資する基礎的知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

具体的方法については下記の通りである。

・生後3カ月時点での AD(+)群、AD(-)群、そ

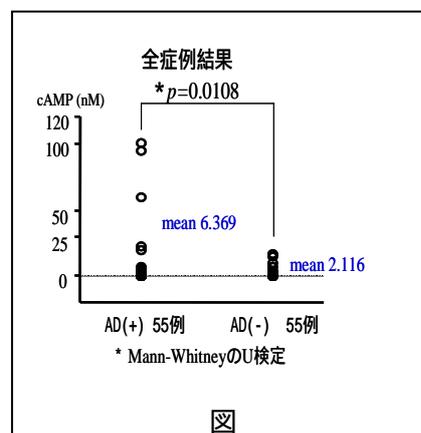
れぞれ 55 例が生後 4 日目に摂取した母乳を対象とした。

・PMA で誘導した THP-1 細胞と母乳を共培養し、細胞内に誘導された cAMP 濃度を ELISA にて測定した (これまでの研究代表者の検討から、Th2 アジュバントは THP-1 細胞内 cAMP を上昇させる)。

4. 研究成果

AD(+)群は AD(-)群に比して細胞内 cAMP を有意に高く誘導した。つまり一部の AD 患児が摂取した母乳は Th2 アジュバント活性が高い事を示唆するものである。

また健常児が摂取した母乳にはこのような活性がまったく見られなかったことは特記すべきである。(下図)



母乳内のTh2 アジュバント活性を有する物質の同等等については、今後の詳細な検討が必要であるが、今回の研究代表者が得た結果は、AD と関連しうる物質が母乳中に存在することを示唆した世界初の知見である。

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)

Matsuura A, Tsukada J, Mizobe T, Higashi T, Mouri F, Tanikawa R, Yamauchi A, Hirashima M, Tanaka Y. Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes. *Genes Cells*. 査読有 14(4):511-21. 2009

Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol*. 査読有 21(6):645-654. 2009

Hashimoto K, Inoue T, Higashi T, Takei S, Awata T, Katayama S, Takagi R, Okada H, Matsushita S. Dopamine D1-like receptor antagonist, SCH23390, exhibits a preventive effect on diabetes mellitus that occurs naturally in NOD mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 査読有 383:460-463, 2009.

Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Mizuno Y, Okazaki Y, Tanaka Y and Matsushita S. Curdlan induces DC-mediated Th17 polarization via Jagged1 activation in human dendritic cells. *Allergol. Int.* 査読有 59:161-166, 2010

〔学会発表〕(計4件)

東 丈裕、高木理英、橋本久実子、松下 祥 curdlan は樹状細胞の jagged1 発現を介して Th17 を誘導する

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月 29 日

橋本久実子、井上 勉、東 丈裕、竹井眞一郎、粟田卓也、片山茂裕、高木理英、岡田浩一、松下 祥

ドパミン D1 様受容体アンタゴニストは NOD マウスにおける糖尿病の自然発症を抑制する

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会
秋田 2009 年 10 月 31 日

東 丈裕、高木理英、橋本久実子、松下 祥 Curdlan induces DC-mediated Th17 polarization via Jagged1 activation in human dendritic cells.

第 39 回日本免疫学会総会 京都 2009 年 12 月 4 日

橋本久実子、井上 勉、東 丈裕、竹井眞一郎、粟田卓也、片山茂裕、高木理英、岡田浩一、松下 祥

ドパミン D1 様受容体アンタゴニストは NOD マウスにおける糖尿病の自然発症を抑制する

第 39 回日本免疫学会総会 京都 2009 年 12 月 3 日

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 母乳または飲食品がアトピー性皮膚炎の発症を誘導する危険性を評価する方法、およびアトピー性皮膚炎の発症を誘導する危険性が減少された母乳または飲食品

発明者：松下 祥、東 丈裕
権利者：埼玉医科大学（５０％）、有限会社
イムノ（５０％）
種類：特願
番号：２００９－２４８５０５
出願年月日：平成２１年１０月２９日
国内外の別：国内

６．研究組織

(1)研究代表者

東 丈裕（HIGASHI TAKEHIRO）
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号：00468381

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし