

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20890169

研究課題名（和文） オーダーメイド食物アレルギー予防・支援ガイドライン作成

研究課題名（英文） Making of food allergy prevention/ support guideline

研究代表者

辻 真弓（TSUJI MAYUMI）

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：40457601

研究成果の概要（和文）：アレルギーの発生機序は未だ不明確な点が多く、明確な予防策も確立していない。2008年よりアレルギー罹患小児・健常児（計200名）を対象とし質問票調査・食物、吸入抗原CAP-RASTのデータ、生体試料を収集した。現在までに卵白特異的IgE抗体値と環境因子との関係を研究し、生後6ヶ月間の体重増加、日中の保育場所が卵白特異的IgE抗体値の推移に影響がある可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：The allergic mechanism has many still unknown points, and there is not the clear precaution to prevent allergy. I collected 200 children data; questionnaire date, food and inhalation antigen specific CAP-RAST data and blood samples. I analyzed relationship between egg white specific IgE antibody value and environmental factors by the present. As a result, I suggested that body weight gain of six months after birth and childcare places of the daytime influenced change of the egg white specific IgE antibody value.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,340,000 | 402,000 | 1,742,000 |
| 2009年度 | 1,160,000 | 348,000 | 1,508,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：公衆衛生 衛生 アレルギー・喘息 追跡調査

1. 研究開始当初の背景

近年アレルギー疾患罹患患者数は増加し、社会問題の一つとなっている。アレルギー性疾患が体質として遺伝することは広く知られているが、アレルギーの発生機序は未だ不明確な点が多く、明確な予防策も確立していない。アレルギー疾患は多因子疾患で、複数の遺伝的要因と環境要因の相互作用によって発症が制御されていると報告されている。また食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、小児喘息といった小児アレルギー疾患において、経時的に症状が軽快していく患児としない患児が存在し、寛解する時期も個人によって様々である。これらの経時変化は同胞(兄弟・姉妹)対においても一致はみられず、発症・増悪に関与する遺伝因子や環境因子等については明らかになっていない。

従来、国内外の報告における被験者は、検体採取が比較的容易となる幼児～学童を対象としている。これは、乳児の検体採取は困難な点が多いためである。しかしながら、小児アレルギーの発症及び経過を明らかにする上で、特に乳幼児を対象とした研究が施行されることは非常に重要なことであり、これらの研究が不足していることは現在の問題点として考えられており、新性児・乳児・幼児を対象とした大規模なコホート研究が国内外で求められている。そのため、研究者は、乳幼児期のアレルギーの発症・増悪に関与する遺伝因子・環境因子を明らかにすることを目的として、生後3ヶ月～6歳児を対象にし、疫学調査・分子生物学的手法を用いた研究を2004年度から開始している。

・2004～2007年度

同胞対180組(平均年齢:第1子3.3歳、第2子1.0歳)を対象とし、食物・吸入抗原アレルギー反応を個人並びに同胞間で疫学調査施行。Oil Seeds(大豆・ゴマ・ピーナツ)間では同胞対に強い相関が認められたが、その他の食物・吸入抗原では相関が認められなかった。遺伝因子・環境因子のどちらかが強く発症に関与するかは、抗原ごとに異なることを示した。

2. 研究の目的

- (1) ヒトは各々が特有の様々な環境因子、遺伝因子を有する。よって、それらのデータを収集し、アレルギーの発症・経過・寛解に影響を与える因子を明らかにし、個々に対応したアレルギー予防策を確立することを目的とした。
- (2) アレルギー発症は乳児期から認められ、その後次々と様々なアレルギー性疾患に罹患していく傾向がある。よって特にアレルギー発症の初期にあたる乳幼児～幼児期におけるアレルギー発症・経過に関与する因子を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

2004年～2006年に研究対象とした小児(同胞対を含む)及び2008年から新たに小児をリクルートし、食物・室内抗原特異的CAP-RAST、環境因子を探索する目的で質問票調査、生体試料を収集し分子疫学的手法を用いて実験・解析を施行した。詳細は以下の通りである。

対象:

2007年～2009年8月までの間に、保護者から研究への参加の同意を得られた生後3ヶ月～6歳程度の乳幼児とその保護者各200名

a. 質問票調査: ATS-DLD、調査時の体調、児の現在の体重・身長、出生時及び生後6ヶ月時の体重・身長等、妊娠週数、母親の授乳中の制限食の有無、授乳形態、離乳食状況、授乳中の母親の食事について、母親の飲酒習慣、同居者(父親・母親・祖父母等)の喫煙習慣、同胞数、両親のアレルギー疾患既往歴の有無、ペットの有無、日中の過ごし場所(保育園または自宅)、就寝時間、睡眠時間、アレルギー症状の有無(風邪をひいた・通常時における咳、鼻水、鼻閉、結膜充血)、医療機関におけるアレルギー疾患診断歴の有無(蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症)医療機関における下記疾患診断歴の有無(副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、百日咳、中耳炎、扁桃炎)、住環境などについて質問。また母親のストレスについても質問した。

b. 食物・吸入抗原特異的CAP-RAST測定及びデータ把握

c. 血液像

d. 生体試料収集: 血清・DNA

4. 研究成果

2009年5月までに卵白特異的 CAP-RAST を計2回(0歳時・1~2歳時)測定した乳幼児14名(男児9名 女児5名)を抽出。卵白特異的 CAP-RAST の推移に關与する因子を探索した。

対象者 CAP-RAST 測定時年齢
 1回目 7.4ヶ月±0.5
 2回目 23.6ヶ月±1.7

| No | 性 | 測定1 年齢 (ヶ月) | 測定2 年齢 (ヶ月) | 測定1回目 卵白CAP- RASTスコ ア | 測定2回目 卵白CAP- RASTスコ ア | CAP-RAST |
|----|---|-------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| 1 | 男 | 9 | 18 | 3 | 2 | |
| 2 | 女 | 6 | 28 | 3 | 0 | |
| 3 | 女 | 11 | 29 | 3 | 2 | |
| 4 | 男 | 7 | 14 | 2 | 1 | |
| 5 | 男 | 5 | 35 | 5 | 4 | |
| 6 | 男 | 6 | 25 | 2 | 1 | |
| 7 | 男 | 7 | 19 | 4 | 3 | |
| 8 | 男 | 6 | 15 | 2 | 1 | |
| 9 | 女 | 11 | 27 | 2 | 0 | |
| 10 | 男 | 6 | 22 | 1 | 2 | |
| 11 | 男 | 6 | 22 | 3 | 5 | |
| 12 | 女 | 8 | 31 | 0 | 2 | |
| 13 | 女 | 8 | 17 | 0 | 2 | |
| 14 | 男 | 7 | 29 | 0 | 1 | |

| No | 性 | 妊娠週 数 | 離乳食 開始時 生後ヶ月 | 授乳形 態 | 母親の制限 食の有無 |
|----|---|----------|--------------------|----------|---------------|
| 1 | 男 | 39 | 6 | 混合 | 無 |
| 2 | 女 | 39 | 7 | 混合 | 無 |
| 3 | 女 | 39 | 5 | 混合 | 無 |
| 4 | 男 | 36 | 6 | 混合 | 有 |
| 5 | 男 | 39 | 6 | 混合 | 無 |
| 6 | 男 | 40 | 6 | 粉ミルクのみ | 有 |
| 7 | 男 | 40 | 12 | 混合 | 有 |
| 8 | 男 | 36 | 6 | 混合 | 無 |
| 9 | 女 | 37 | 6 | 母乳 | 無 |
| 10 | 男 | 41 | 7 | 母乳 | 無 |
| 11 | 男 | 39 | 6 | 混合 | 有 |
| 12 | 女 | 39 | 6 | 混合 | 無 |
| 13 | 女 | 38 | 6 | 母乳 | 無 |
| 14 | 男 | 27 | 7 | 母乳 | 有 |

| | 卵白特異的 CAP-RAST | | P値 |
|-------------|----------------|----------|-------|
| | 減少群(N=9) | 増加群(N=5) | |
| 妊娠週数 | 38.3±0.5 | 36.8±2.5 | 0.945 |
| 離乳食開始時期(ヶ月) | 6.7±0.7 | 6.4±0.3 | 0.482 |

Mann-Whitney 検定

| | 卵白特異的 CAP-RAST | | OR (95%CI) |
|------|----------------|----------|------------------|
| | 減少群(N=9) | 増加群(N=5) | P値 |
| 授乳形態 | 1 | 3 | 1.00(referent) |
| 母乳 | | | |
| 混合 | 8 | 2 | 0.03(0.001-1.44) |
| | | | P=0.076 |
| 制限食 | 3 | 2 | 1.00(referent) |
| あり | | | |
| なし | 6 | 3 | 0.44(0.02-8.70) |
| | | | P=0.589 |

あり1 なし2

| No | 性 | かぜひき時の咳 | かぜひき時のゼロゼロたん | ゼーゼー、ヒューヒュー経験 | かぜをひいていないときの鼻水 | アトピー性皮膚炎診断 | 蕁麻疹既往 |
|----|---|---------|--------------|---------------|----------------|------------|-------|
| 1 | 男 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 2 | 女 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 3 | 女 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 男 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| 5 | 男 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 6 | 男 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| 7 | 男 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| 8 | 男 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| 9 | 女 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| 10 | 男 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 11 | 男 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 12 | 女 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 13 | 女 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| 14 | 男 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |

| | 卵白特異的 CAP-RAST | | OR(95%CI) P値 |
|--------|----------------|----------|------------------|
| | 減少群(N=9) | 増加群(N=5) | |
| 咳 | 3 | 2 | |
| あり | | | 1.00(referent) |
| なし | 6 | 3 | 0.84(0.07-10.47) |
| | | | P=0.892 |
| ゼロゼロ | 3 | 3 | 1.00(referent) |
| あり | | | |
| なし | 6 | 2 | 0.93(0.19-4.61) |
| | | | P=0.928 |
| ヒューヒュー | 0 | 2 | 1.00(referent) |
| あり | | | |
| なし | 9 | 3 | - |
| 鼻水 | 3 | 4 | 1.00(referent) |
| あり | | | |
| なし | 6 | 1 | 0.07(0.003-1.77) |
| | | | P=0.106 |

| No | 性 | 両親のアレルギー疾患既往歴 1:どちらか一方 2:両親ともに既往あり 3:両親共に既往なし | ペットの有無 | 日中の過ごし場所 | 就寝時間 | 睡眠時間 |
|----|---|--|--------|----------|------------|----------|
| 1 | 男 | 1 | 無 | 保育園 | 1:PM8時前 | 1:10時間以上 |
| 2 | 女 | 3 | 有 | 保育園 | 2:PM8-9時 | 2:9-10時間 |
| 3 | 女 | 3 | 有 | 保育園 | 3:PM9-10時 | 3:8-9時間 |
| 4 | 男 | 1 | 無 | 自宅 | 4:PM10-11時 | 4:7-8時間 |
| 5 | 男 | 2 | 無 | 自宅 | | |
| 6 | 男 | 1 | 無 | 保育園 | | |
| 7 | 男 | 1 | 有 | 自宅 | | |
| 8 | 男 | 2 | 有 | 保育園 | | |
| 9 | 女 | 3 | 無 | 自宅 | | |
| 10 | 男 | 2 | 無 | 自宅 | | |
| 11 | 男 | 1 | 無 | 自宅 | | |
| 12 | 女 | 1 | 無 | 自宅 | | |
| 13 | 女 | 1 | 無 | 自宅 | | |
| 14 | 男 | 1 | 無 | 自宅 | | |

| | 卵白特異的 CAP-RAST | | P 値 |
|-----------------|----------------|--------------|-------|
| | 減少群 (N=9) | 増加群 (N=5) | |
| | mean ± SD | mean ± SD | |
| a. 出生時体重(kg) | 3.1 ± 0.2 | 3.1 ± 0.3 | 0.808 |
| b. 生後6ヶ月時体重(kg) | 7.9 ± 0.3 | 7.2 ± 0.3 | 0.223 |
| b-a | 4.9 ± 0.2 | 4.1 ± 0.4 | 0.088 |
| c. 出生時身長(cm) | 49.9 ± 1.2 | 49.6 ± 1.1 | 0.745 |
| d. 生後6ヶ月時身長(cm) | 68.8 ± 1.0 | 66.5 ± 0.4 | 0.088 |
| d-c | 18.9 ± 0.8 | 16.9 ± 1.1 | 0.290 |

体重増加： 出生時から生後6ヶ月までの体重の増加が多いもののほうが、CAP-RAST が減少する傾向が認められた。

アレルギー症状： CAP-RAST 増加群の方に、呼吸器症状（ヒューヒュー）鼻水などのその他のアレルギー症状が多い傾向が認められた。

授乳形態： CAP-RAST 増加群の方に、混合または粉ミルクのみの方が少ない傾向が認められた。

ペットの有無： CAP-RAST 増加群でペットを飼育しているものはいなかった。

日中の過ごし場所：CAP-RAST 増加群は全例家庭育児であった。

今回の結果、生後6ヶ月までの体重の増加、授乳形態、ペットの有無、アレルギー症状の有無、日中の過ごし場所などが、乳幼児期における卵白特異的 IgE 抗体の推移に関連がある可能性が示唆された。しかしながら、アレルギー児の保護者は、健常児の保護者に比べ、環境因子への関心が高い傾向がある。このことが今回の結果に影響を及ぼしている可能性も考えられる。

現在も追跡調査を施行しており、順次解析を施行している。

また研究者は2010年より渡米（JSPS 留学）し、免疫学的及び環境中毒学的視野からもこの研究を引き続き実験・解析する予定としている。これにより、国内外でも稀な乳幼児期から小児期まで追跡調査を行った分子疫学的研究が遂行され、アレルギー発症・経過に関与する要因が明らかにされ、個々人に適した効果的なアレルギー予防策の提示が行われることが期待される。

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）

〔学会発表〕（計1件）

辻 真弓 他、乳幼児期における卵白特異的 IgE 抗体値の推移に関与する因子の検討、第68回日本公衆衛生学会総会、2009年

10月22日、奈良 奈良県文化会館

〔図書〕（計1件）

食品安全ハンドブック編集委員会（分担者 辻 真弓）丸善、食品安全ハンドブック、2010年、157-159

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻 真弓 (TSUJI MAYUMI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：40457601

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし