

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08169

研究課題名(和文) 食物アレルギー発症リスクと臍帯血IgG4、母乳中の食物抗原、添加物濃度の臨床研究

研究課題名(英文) Clinical study on the risk of food allergy and the concentration of cord blood IgG4

研究代表者

田知本 寛 (Tachimoto, Hiroshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40256409

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)：生後3日間の牛由来の人工ミルク除去することによって牛乳・鶏卵・小麦・食物摂取によるアナフィラキシーを予防することを報告した。我々は「出産直後から1か月間の母親の食事から加工肉など摂取除去による児の食物アレルギー発症ランダム化試験」を開始した。母親への食事介入が子どもの食物アレルギー発症予防になるか、そして臍帯血中IgG4濃度と食物アレルギー発症の関連性に注目した。本研究は「臍帯血中の食物特異的IgG4濃度が高いと食物アレルギー発症のリスクが軽減し、反対にIgG4濃度が低いとアレルギー感作に向かい食物アレルギー発症リスクが増大する」ことを進行中の臨床研究の探索研究として明らかにするものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

21世紀に入り増加している食物アレルギーの発症メカニズムを解明することの社会的意義は非常に大きい。例えば東京都の3歳時全都調査によると平成21年以降およそ15%の子供たちが食物アレルギーを持っている。その子供たちの食物アレルギー発症を抑えることは症状に悩む本人や家族のストレスを軽減するのみならず両親が仕事を休まなければならないことも減り、社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：We have reported that anaphylaxis caused by ingestion of cow's milk, eggs, wheat, and other foods can be prevented by eliminating cow's milk formula for three days after birth. We have started a randomized trial to determine whether food allergies develop in infants by eliminating processed meat and other foods from the mother's diet for one month immediately after birth. We focused on whether dietary intervention for mothers can prevent food allergies in children, and on the relationship between IgG4 concentration in umbilical cord blood and the onset of food allergies. This study is an exploratory study in ongoing clinical research to clarify whether "high food-specific IgG4 concentration in umbilical cord blood reduces the risk of developing food allergies, and conversely, low IgG4 concentration leads to allergic sensitization and increases the risk of developing food allergies."

研究分野：胎児医学および小児成育学関連

キーワード：食物アレルギー 発症予防 臍帯血 IgG4

### 1. 研究開始当初の背景

- 我が国の食物アレルギーは生後 2-3 ヶ月にアレルギー感作を認め (アレルギー2006 55 p140)、食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎型で発症することが多い (日本小児科学会誌 2006 110 p1534、アレルギー2006 55 p140)。
- 食物アレルギー発症予防に関するこれまでの研究によると、卵は生後 6 ヶ月からの摂取 (Lancet;2017:389:824)・牛乳は生後 14 日以内の摂取 (J Allergy Clin Immunol.;2010:126:77)・ピーナッツは 11 ヶ月までに摂取 (N Eng J Med 2015;372:803) することと、いずれも早期摂取することを推奨する研究結果である。
- 申請者は、生後 1 日目より母乳にミルクを加えることにより食物アレルギーが増え、一方、生後 3 日間は母乳にアミノ酸乳を与えることによりこれが減ることをランダム化臨床試験で証明し、JAMA Pediatrics に誌上発表した。
- この研究結果は生後 3 日以内に食物摂取内容が免疫寛容に向かうか、アレルギー感作に向かうかを決定していることを示している。
- 母乳中には母親の摂取した卵抗原、牛乳抗原 (Am J Clin Nutr;1997:65:30) やピーナッツ抗原 (JAMA 2001:285:1746) が分泌されていることが確認されている。
- 母乳中に分泌された食物抗原は特異的 IgA との免疫複合体を形成している (Biosci Biotechnol Biochem.;2001:65:p1438)。
- Rat の実験系ではあるが、IgG と複合体を形成したラクトグロブリンを投与することにより効果的にアレルギー感作を抑制したことが確認されている (J Allergy Clin Immunol.;1994:93:778)。
- IgG4 は食物抗原と IgE の結合を競合的に阻害することがピーナッツ抗原で証明されている (J Allergy Clin Immunol.;2015:135:1249)。
- 申請者は、「胎盤を介して母から児に移行した食物特異的 IgG4 は、母乳中のマイクログラム単位の微量食物抗原と複合体を形成して免疫寛容を誘導する。一方、人工ミルク摂取による大量食物抗原はグラム単位で大量のため、その全てが IgG4 と複合体を形成できずに、炎症およびアレルギー感作を誘導する」と仮説を立てた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「臍帯血中の食物特異的 IgG4 濃度が母乳中の食物抗原濃度に比べて高いと免疫寛容に向かうため食物アレルギー発症のリスクが軽減し、逆にこれが低いとアレルギー感作に向かうため食物アレルギー発症リスクが増大する」ことを現在進行中の臨床試験の探索研究として明らかにすることである。

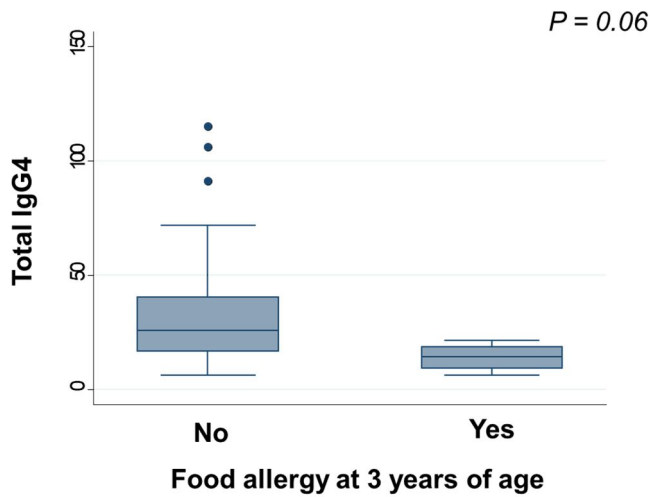
### 3. 研究の方法

- (1) 対象：両親・同胞にアレルギー疾患を持つ児とその母親
- (2) 方法：単施設ランダム化比較試験 (加工肉等除去群 vs 通常食群)
- (3) 臍帯血中の総 IgG4、食物特異 IgG4 は外注で測定する。
- (4) 児の経過観察：慈恵医大附属病院小児科外来。
- (5) 1次エンドポイント：2歳までの食物アレルギー発症の有無と母乳中の免疫グロブリン

の関係を検討する。食物アレルギーの診断は加熱鶏卵・牛乳・小麦摂取による症状、あるいは食物負荷試験によって診断する。

#### 4. 研究成果

対象の176名(通常食群88名、除去食群88名)の臍帯血中卵白・ラクトグロブリン・カゼイン特異的IgG4を測定した。総IgG4は現在測定中である。その結果、卵白・ラクトグロブリン・カゼイン特異的IgG4は両群に差を認めなかった。現状では臍帯血中のIgG4濃度への影響は認められなかったことは出生前の児の状態に両群に差はないことを示している。主要評価項目である食物アレルギー発症は2歳での評価のため食物アレルギー発症と臍帯血中IgG4濃度との関連を現時点で述べることは2年後となる予定である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 田知本 寛	4. 巻 126
2. 論文標題 牛乳アレルギー発症予防と母乳の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 622-626
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 田知本 寛	4. 巻 162
2. 論文標題 牛乳アレルギー発症予防と母乳の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児科学会誌	6. 最初と最後の頁 622-626
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 Tachimoto H, Imanari E, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Urashima M.	4. 巻 1;3(10):
2. 論文標題 Effect of Avoiding Cow's Milk Formula at Birth on Prevention of Asthma or Recurrent Wheeze: Extended Follow Up from the ABC Randomized Clinical Trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open.	6. 最初と最後の頁 e2018534.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2020.18534.	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 Kasamatsu Ayu, Tachimoto Hiroshi, Urashima Mitsuyoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of Maternal Fish Consumption on Serum Docosahexaenoic Acid (DHA) Levels in Breastfed Infants: A Cross-Sectional Study of a Randomized Clinical Trial in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4338 ~ 4338
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu15204338	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6件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 学校における食物アレルギーの対応.
3. 学会等名 第46回日本小児皮膚科学会学術集会. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 食物アレルギー発症予防～生後3日間～
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 牛乳早期摂取の是非について.
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会. 沖縄県宜野湾市 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 食物抗原早期摂取への是非
3. 学会等名 第58回日本小児アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 母乳栄養とミルクアレルギー発症予防.
3. 学会等名 第67回日本新生児成育医学会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田知本 寛
2. 発表標題 一般的な食物アレルギー
3. 学会等名 第45回日本臨床栄養学会総会 第44回日本臨床栄養協会総会・第21回大連合大会.(招待講演)
4. 発表年 2023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	浦島 充佳  (Urashima Mitsuyoshi)  (80203602)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授   (32651)	

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