

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08664

研究課題名(和文)アトピー性皮膚炎発症ハイリスク乳児における新生児期からの角層内因子の解析

研究課題名(英文) Analysis of factors in the stratum corneum from the neonatal period in infants at high risk of developing atopic dermatitis

研究代表者

吉田 和恵 (Yoshida, Kazue)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部・診療部長

研究者番号：70383776

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)：本研究では、主にアトピー性皮膚炎の発症リスクの高い乳児の角層内因子を共焦点ラマン分光装置を用いて生後数日、1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月、1歳と経時的に測定し、乳児期の皮膚バリアの変化と乳児期に発症する脂漏性皮膚炎やアトピー性皮膚炎との関連を解析した。乳児期は角層内の水分量、天然保湿因子、セラミドなどが大きく変化し、角層バリアの変化と乳児期に発症する皮膚炎との関連す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

本研究により出生直後から1歳までの角層内因子の経時的な変化が観察され、乳児期の皮膚バリアや皮膚炎の病態を理解する上で重要な知見が得られた。さらに、臨床的に明らかに乳児脂漏性皮膚炎や乳児アトピー性皮膚炎を発症する前に、角層内因子の変化が生じていることを示唆するデータが得られた。乳児期の脂漏性皮膚炎やアトピー性皮膚炎発症の病態や早期診断、予後予測に繋がる有用な知見と考えられ、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, skin examination by a physician and analysis of stratum corneum factors by confocal Raman spectroscopy were conducted from neonatal period to 1 year of age to analyze the relationship between changes in the skin barrier during infancy and dermatitis that develops during infancy. The stratum corneum barrier changes significantly during infancy, suggesting an association with infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis that develop during this period, which is an important finding in understanding the pathogenesis of dermatitis that develops during infancy.

研究分野：皮膚科学

キーワード：乳児 新生児 皮膚 角層 共焦点ラマン分光装置

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎の発症に、表皮最外層で角層バリアを制御しているフィラグリンの機能喪失変異が関与していることが示唆され、表皮最外層に位置する角層バリアの理解がアトピー性皮膚炎の発症、病態を解明する重要要素と認識されている。アトピー性皮膚炎発症のリスクが高い乳児において、アトピー性皮膚炎発症ハイリスク乳児に対する新生児期からの保湿剤の外用によりアトピー性皮膚炎の発症率が低下することが報告され、新生時期からの皮膚バリア機能の補完は、アトピー性皮膚炎発症予防のための新たな戦略となりうることを示された。しかし、アトピー性皮膚炎を発症する新生児は発症しない新生児と比較して、皮膚バリア機能、保湿機能と関与する角層内因子で実際に何が不足しているのかは明らかとなっていなかった。また、胎内の羊水環境から出生後の空気環境に変化し、新生児期から乳児期にかけて皮膚バリアはダイナミックに変化するが、乳児期の角層バリアの変化の詳細、乳児期に発症する皮膚炎との関係は明らかではなかった。

従来、セラミドなどの角層内因子は、テープストリッピングや溶媒を用いて角層を分析する侵襲的手法が取られていた。しかし、共焦点ラマン分光計を用いることで、非侵襲的に *in vivo* で角層水分量、天然保湿因子、尿素、ウロカニン酸、セラミド、コレステロールなどを、角層内の濃度勾配も含めて解析することが可能となった。過去に、共焦点ラマン分光計を用いて、アトピー性皮膚炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異と天然保湿因子の相関、乳幼児では成人に比べて角層内の天然保湿因子が少ないことが示されているが、新生時期からの角層内の天然保湿因子、セラミド、コレステロール、アミノ酸、乳酸、尿酸、ウロカニン酸などの角層内因子の変化およびアトピー性皮膚炎発症および食物、吸入抗原への感作の相関を示した研究はない。乳児期に発症する皮膚炎はアレルギーマーチと評されるアレルギー疾患発症の始まりと考えられ、アトピー性皮膚炎発症およびアレルギー疾患の予後の予測因子の発見が期待できる。また、将来的には、アトピー性皮膚炎発症群の角層内に不足する因子を新生時期から補完することが、新たなアトピー疾患予防戦略となる可能性があり、社会的意義が大きい。

### 2. 研究の目的

本研究では、主にアレルギー疾患におけるハイリスク乳児を対象に、新生児期から共焦点ラマン分光計による角層内因子の解析を行い、乳児期に発症するアトピー性皮膚炎を含む皮膚炎・アレルギー疾患の発症との相関を解析することで、乳児期に発症するアトピー性皮膚炎を含む皮膚炎・アレルギー疾患の発症に關する角層内因子を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、当該研究期間中に国立成育医療研究センター周産期・母性診療センターで出生した44名の新生児に対して、下記の皮膚バリア解析、アンケートによる調査、皮膚科医による診察を行った。

#### 【評価項目】

1. 皮膚バリア解析；上記対象者の無疹部（原則として下腿屈側）において、出生時、生後1、2、6か月、1歳時に以下の検査を実施した。
  - 共焦点ラマン分光計（以下ラマン計、オランダ River Diagnostic 社、モデル 3510）による角層水分量と、特定分子（天然保湿因子、尿素、ウロカニン酸、セラミド、コレステロールなど）の保有量測定を行う。
  - 皮膚 pH：Skin-pH-Meter® PH905（CK Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany）
  - 角層水分量：Corneometer CM825（CK Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany）
  - 経皮水分蒸散量：Tewameter TM300（CK Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany）
  - メラニン・紅斑インデックスメーター（CK Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany）
2. アンケートによる調査：出生時、1、2、6か月、1歳に行った。アンケートには、ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Children)によるアレルギー疾患の有無や本人および家族に関する基本属性、家族歴、妊娠・出産歴、分娩様式、既往歴入浴習慣、スキンケアなどを含む。
3. 医師による診察身体検査：出生時、生後1、2、6か月、1歳に皮膚科医による皮膚所見の診察を行った。

尚、本研究実施期間中に新型コロナウイルス感染症流行による受診、診療制限のため、リクルートおよび対面診察ができない期間が生じた。当初アレルギー疾患の家族歴を有するアトピー性皮膚炎のハイリスク乳児のみを対象とする予定であったが、リクルートが困難になったため、健常乳児も対象に含めた。対面での測定を希望されない場合は、アンケートのみでの臨床情報の取得も行うこととした。

## 4. 研究成果

### 1. 対象者

対象者の背景を以下に示す。

	Classes	総数 (N = 39) (%)
性別	男	21 (53.8%)
	女	18 (46.2%)
出生時体重	<2500 g	0 (0.0%)
	2500-4000 g	39 (100.0%)
	≥4000 g	0 (0.0%)
アレルギー疾患の家族歴	有	37 (94.9%)
	無	2 (5.1%)
出生週数	<37 週	0 (0.0%)
	37 to 41 週	39 (100.0%)
	≥42 週	0 (0.0%)
母の出産時年齢	20 代	4 (10.3%)
	30 代	21 (53.8%)
	40 代	14 (35.9%)
分娩方法	経膣分娩	26 (66.7%)
	帝王切開	13 (33.3%)

### 2. 出生直後から 1 歳までの角層バリアの変化

生後 0 ヶ月時に 39 人、生後 1 ヶ月時に 35 人、生後 2 ヶ月時に 32 人、生後 6 ヶ月時に 32 人、生後 12 ヶ月時に 33 人の乳児の皮膚バリアを測定した結果を示す。測定日齢は以下の通りであった：0 ヶ月：4.0 (3.0-5.0) 日、1 ヶ月：30.0 (27.0-33.0) 日、2 ヶ月：65.0 (62.0-70.2) 日、6 ヶ月：186.0 (182.0-232.5) 日、12 ヶ月：366.8 (362.0-374.0) 日であった。図 1 は、共焦点ラマン分光装置の結果を用いて算出した各月齢群の角層表面から 20 μm までの水分量、天然保湿因子、セラミド、コレステロールを示す。図 1 に示す通り、出生後、角層内の因子は大きく変化するが、個々の項目によりその挙動は大きく異なった。出生直後から 1 歳までの角層内因子の経時的な変化が観察され、乳児期の皮膚バリアや皮膚炎の病態を理解する上で重要な知見が得られた。

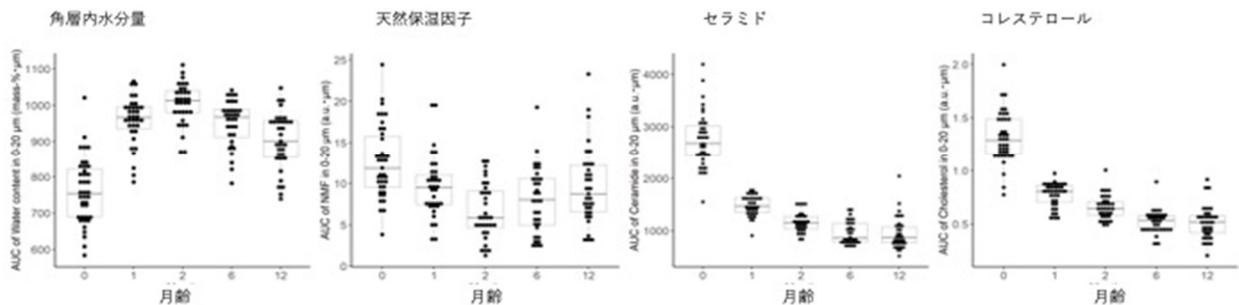


図 1. 月齢ごとの角層内因子の変化

### 2. 乳児期に発症する皮膚炎と角層バリアの関係

乳児期早期に湿疹・皮膚炎を発症すると、食物アレルギーのリスクが高くなることも報告されていることから、本研究では、乳児期早期に発症する皮膚炎として、アトピー性皮膚炎だけではなく、乳児脂漏性皮膚炎との関連も解析し、2023 年に *Journal of Dermatological Science* (DOI: 10.1016/j.jdermsci.2023.08.001) へ報告した。出生時 (月齢 0-7 日)、1 ヶ月 (±14 日)、2 ヶ月 (+1 ヶ月) の時点で医師による診察、角層因子の測定 (共焦点ラマン分光法、Corneometer、Tewameter) を行い、乳児脂漏性皮膚炎発症との経時的な測定データが得られた 39 名の乳児を対象として解析を施行した。研究期間中、22/39 人 (56%) の乳児が乳児脂漏性皮膚炎を発症し、発症しなかった児と比較して、発症した児では帝王切開での出生が有意に低いことが明らかになった。また、角層内因子に関しては、出生時の角層表層のセラミド、コレステロールが、乳児脂漏性皮膚炎を発症しなかった児と比較し、乳児脂漏性皮膚炎を発症した児では低下傾向であることが明らかになった。アトピー性皮膚炎についても、発症前に角層内因子に変化がみられることを確認している。アトピー性皮膚炎や成人の脂漏性皮膚炎では角層中のセラミドが低下していることが報告されているが、乳児脂漏性皮膚炎についての報告はなく、乳児脂漏性皮膚炎と角層バリアとの関連が示唆する知見が得られた。乳児脂漏性皮膚炎の一部はアトピー性皮膚炎へと移行するが、その病態は不明な点も多い。また、臨床的に明らか



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 3件）

1. 著者名 Hirata N, Kiuchi M, Pak K, Fukuda R, Mochimaru N, Mitsui M, Yoshida K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Association between Maternal Characteristics and Immune Factors TGF- 1, TGF- 2, and IgA in Colostrum: An Exploratory Study in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 e3255
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14163255	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 Matsumoto Y, Mochimaru N, Yasuda H, Pak K, Kobayashi T, Yamamoto-Hanada K, Ohya Y, Kiuchi M, Kurokawa M, Yoshida K	4. 巻 29
2. 論文標題 In vivo analysis of the stratum corneum of Japanese neonates and infants using confocal Raman spectroscopy: a pilot study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Skin Research and Technology	6. 最初と最後の頁 e13276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/srt.13276	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 Fukuda R, Pak K, Kiuchi M, Hirata N, Tanaka R, Mochimaru N, Mitsui M, Ohya Y, Yoshida K	4. 巻 112
2. 論文標題 Association of lipid abnormalities in the stratum corneum and TGF-?1 and 2 in colostrum and the development of infantile seborrheic dermatitis: A prospective birth cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 39 ~ 42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2023.08.001	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Fukuda R, Pak K, Kiuchi M, Hirata N, Tanaka R, Mochimaru N, Mitsui M, Ohya Y, Yoshida K	4. 巻 16
2. 論文標題 Longitudinal Correlations between Molecular Compositions of Stratum Corneum and Breast Milk Factors during Infancy: A Prospective Birth Cohort Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1897
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu16121897	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 吉田和恵	4. 巻 86
2. 論文標題 乳児期の皮膚バリアの変化, 経皮感作から考えるアレルギー発症予防	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 西日本皮膚科	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2336/nishinohonhifu.86.119	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 吉田和恵
2. 発表標題 ラマン分光計から明らかとなった乳幼児角層の最新知見
3. 学会等名 第59回日本小児アレルギー学会学術大会 (APAPAR12022同時開催) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukuda R, Tanaka R, Mochimaru N, Pak K, Kiuchi M, Hirata N, Mitsui M, Ohya Y, Yoshida K
2. 発表標題 Decreased levels of ceramide and cholesterol in the stratum corneum may affect the development of infantile seborrheic dermatitis.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukuda R, Pak K, Mochimaru N, Tanaka R, Kiuchi M, Hirata N, Mitsui M, Ohya Y, Yoshida K
2. 発表標題 Association of stratum corneum and breast milk factors with the development of atopic dermatitis in infancy: A prospective birth cohort study.
3. 学会等名 1st International Societies for Investigative Dermatology meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田和恵
2. 発表標題 皮膚バリアをターゲットとした方法はアレルギーマーチの予防に効くのか
3. 学会等名 第122回日本小児皮膚科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田 理紗, 朴慶純, 木内めぐみ, , 平田尚子, 田中 諒, 持丸奈央子, 三井真里, 大矢幸弘, 吉田和恵
2. 発表標題 乳児脂漏性皮膚炎の発症における角層内因子と母乳中因子との関連 - 前向き出生コホート研究 -
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田和恵
2. 発表標題 乳幼児の角層バリア変化と皮膚炎
3. 学会等名 第123回日本小児皮膚科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2024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
---------	---------