

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 3 日現在

機関番号：37116  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22790546  
 研究課題名（和文） ヒト乳幼児におけるアレルギー性疾患発症に関連する環境因子に関する分子疫学研究  
 研究課題名（英文） Relationship between environmental factors and childhood allergies  
 研究代表者 辻 真弓 (TSUJI MAYUMI)  
 産業医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：40457601

### 研究成果の概要（和文）：

【目的】小児のアレルギー性疾患と環境因子の関係を示すバイオマーカーの探索。

【方法】質問票調査及び児の血液を用いて、特異的 IgE 値の測定、血清中 PCB 濃度の測定、各種サイトカインの mRNA 発現量を測定した。

【結果】対象者(200名)から未就学児30名(健常児15名、喘息児15名)を抽出。①喘息でかつ血清 PCB 濃度が高い児において IL-8 の発現量が高かった。②IgE 陽性でかつ血清中 PCB 濃度が高い児において IL-22 の発現量が高かった。

【結論】児と環境因子曝露を推測するバイオマーカーとして IL-8 及び IL-22 が有効である可能性を示唆した。

### 研究成果の概要（英文）：

Study purpose is to search the biomarkers indicating relations of the childhood allergies and environmental factors.

[Material and Methods] We did questionnaire survey and the measurement of the specific IgE levels, serum level of PCBs and mRNA by using the children's blood.

[Result] We extracted 30 preschool children (healthy children 15, asthmatic children 15) from subjects (N=200). ① IL-8 mRNA expression was high in the children who were asthma and had high level of PCB concentration. ② IL-22mRNA expression was high in the children who were IgE positive and had high level of PCB concentration.

[Conclusion] Our results suggested that the possibility that IL-8 and IL-22 were useful biomarkers for environmental exposure in allergic children.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学・公衆衛生学

キーワード：母子保健、アレルギー・喘息、社会医学、分子疫学

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。アレルギーの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り、新性児・乳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。また、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が、乳児の検体採取は困難な点が多く、小児アレルギー発症経過を明らかにする上で、特に乳児を対象とした研究が不足していることが現在の問題点として考えられている。よって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年度から開始した。

2. 研究の目的

今回の研究では実際に乳幼児から生体試料を採取し、小児のアレルギーと環境因子の関係を明らかにし、さらにその関係を示すバイオマーカーを探索することを目的として分子疫学的研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象者200名の児の保護者に質問票調査(同胞数、授乳形態、妊娠週数、両親の喫煙状況、児並びに両親のアレルギー疾患既往歴等)を行った。同時に児の血液を用いて、卵白・牛乳・小麦・ハウスダスト特異的IgE値(CAP-RAST)の測定を行った。またリアルタイムPCR法を用いて、IL6, 8, 10, 17, 22, COX2, CYP1A1, Foxp3, SOCS3 および RelB の mRNA 発現量を測定した。  
 (2) 200名の対象者から平均月齢23ヵ月の未就学児30名(健常児15名、喘息児15名)を抽出し、血清中PCB濃度の測定(#61+74, #99, #118, #138+146, #153, #156, #163+164, #170, #177, #178, #180+193, #183, #182+187, #194, #198+199)を行った。

4. 研究成果

Table1. 対象者の属性

	健常児 / 喘息児		P value
	(N=15)	(N=15)	
月齢			
0 - 12m	6 / 3		0.436
13 - 24m	5 / 5		
25m-39m	4 / 7		
性			
男性	6 / 9		0.466
女性	9 / 6		

Table1. 対象者の属性 (続き)

<b>アトピー性皮膚炎</b>		
なし	14 / 9	0.080
あり	1 / 6	
<b>アレルギー性鼻炎</b>		
なし	14 / 9	0.080
あり	1 / 6	
<b>卵特異的 IgE</b>		
陰性	8 / 4	0.264
陽性	7 / 11	
<b>牛乳特異的 IgE</b>		
陰性	13 / 9	0.215
陽性	2 / 6	
<b>小麦特異的 IgE</b>		
陰性	13 / 9	0.215
陽性	2 / 6	
<b>ハウスダスト特異的 IgE<sup>§</sup></b>		
陰性	11 / 4	0.021
陽性	3 / 9	
P values: Fisher's exact test.		

(1) 血清中PCB濃度とIL-8の関係

① IL-8 mRNA 発現量と PCB#163+164, #170, #177, #178, #180+193 との間に有意な相関関係が認められ、特にこの関係は喘息児において有意に認められた(Table2)。

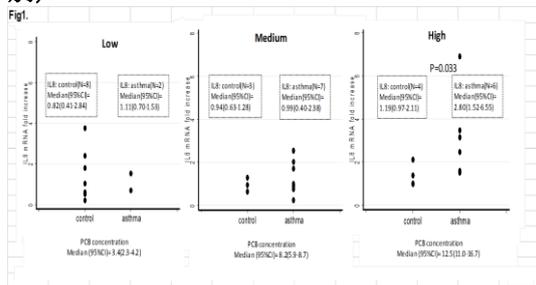
Table2. IL-8 と各血清中 PCB 濃度の関係

	IL8		
	Coefficient	SE	P for trend*
<b>PCB #163+#164</b>			
all	0.164	0.070	0.021
control	0.064	0.097	0.480
asthma	0.270	0.115	0.022
<b>PCB #170</b>			
all	0.153	0.071	0.032
control	0.068	0.099	0.465
asthma	0.217	0.109	0.046
<b>PCB #177</b>			
all	0.164	0.070	0.021
control	0.064	0.097	0.480
asthma	0.270	0.115	0.022
<b>PCB #178</b>			
all	0.164	0.070	0.021
control	0.064	0.097	0.480
asthma	0.270	0.115	0.022
<b>PCB #180+#193</b>			
all	0.154	0.071	0.032
control	0.068	0.099	0.465
asthma	0.217	0.109	0.046

total PCBs			
all	0.133	0.073	0.065
control	0.064	0.097	0.480
asthma	0.180	0.128	0.145
*P for trend: univariate regression model.			
Coefficient: regression coefficient			
SE: standard error			

②また、PCB を濃度により 3 分割し、グループごとに IL8mRNA 発現量と健常児 control/喘息児 asthma との関係を調べた。高 PCB 群において、喘息児の方が健常児と比較し有意に多く IL-8mRNA を発現していた (Fig1)。

Fig1. IL-8 と喘息の関係 (PCB 濃度グループ別)



(2) 環境因子と IL-22 の関係

①幹線道路から住居までの距離が 50m 未満である児の方が 50m 以上の児と比較し、IL-22mRNA 発現量が有意に高く認められた。  
②また IL-22mRNA は牛乳特異的 IgE 陽性児において IgE 陰性児と比較して有意に高く発現しており、更にその傾向は血清中 PCB 濃度が高いグループでより強く認められた。

Table3A. 高 PCB 濃度グループにおける IL-22 と各 PCB 濃度と牛乳特異的 IgE の関係

PCB	高 PCB濃度グループ					
	牛乳特異的IgE 陰性 (N)		陽性 (N)		P Value	
#61+74	5	26.1 (1.00, 61.7)	5	154 (42.1, 326)		0.076
#99	5	24.2 (1.00, 313)	5	53.5 (21.6, 326)	0.347	
#118	6	25.2 (1.03, 61.1)	4	104 (21.6, 326)	0.201	
#138	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	104 (21.6, 324)	0.088	
#146	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	154 (42.1, 326)	0.028	
#153	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	177 (42.1, 327)	0.028	
#156	5	9.70 (1.00, 61.7)	5	104 (42.1, 308)	0.028	
#163+164	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	129 (43.3, 324)	0.033	
#170	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	129 (43.3, 324)	0.033	
#177	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	129 (43.3, 324)	0.033	
#178	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	129 (43.3, 324)	0.033	
#180+193	4	18.7 (1.00, 61.7)	6	129 (43.3, 324)	0.033	
#183	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	154 (42.1, 326)	0.028	
#182+187	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	104 (42.1, 308)	0.028	
#194	5	36.0 (1.00, 61.7)	5	104 (42.1, 308)	0.076	
#198+199	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	104 (42.1, 308)	0.028	
P values: Mann-Whitney U test. N=10						

Table3B. 低・中・高 PCB 濃度各グループにおける IL-22 と総 PCB 濃度と牛乳特異的 IgE の関係

総 PCB 濃度	牛乳特異的 IgE				
	陰性 (N)	median (95%CI)	陽性 (N)	median (95%CI)	P value
低	9	17.5 (3.61, 136)	1	78.8 (78.8, 78.8)	0.602
中	8	54.6 (15.2, 278)	2	62.7 (21.6, 104)	1.000
高	5	24.2 (1.00, 61.7)	5	154 (42.1, 326)	0.028

これら一連の研究により、乳幼児アレルギーと環境因子 (特にある種の PCB) には関係があり、また乳幼児と環境因子曝露を推測するバイオマーカーとして IL-8, 22 が有効で、特にアレルギー児において両者はより sensitive なバイオマーカーとなりうる可能性を示唆できたことは、環境因子とアレルギーの発症を検討する上で大きな一歩であると考えられる。

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)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Tsuji M, Vogel CF, Koriyama C, Akiba S, et al. Association of serum levels of polychlorinated biphenyls with IL-8 mRNA expression in blood samples from asthmatic and non-asthmatic Japanese children. Chemosphere. 2012, 87(11):1228-1234. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.01.022. 査読有
- ② M Tsuji, T Kawamoto, C Koriyama and F Matsumura. IL-22 mRNA Expression in Blood Samples as a Useful Biomarker for Assessing the Adverse Health Effects of PCBs on Allergic Children. Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 9(12), 4321-4332. doi:10.3390/ijerph9124321. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① 辻 真弓. 母親のメンタルヘルスと児のアレルギー疾患との関係. 第 83 回 日本衛生学会学術総会. 2013 年 3 月 25 日. 金沢
- ② M Tsuji. Association of serum residues of PCBs with IL-8 mRNA expression in blood samples from asthmatic and non-asthmatic Japanese children. SOT 52nd Annual Meeting. 2013 年 3 月 11 日. Henry

Gonzalez Convention Center San Antonio,  
Texas, USA

- ③ 辻 真弓. 母親のメンタルヘルスと乳幼児のライフスタイル及び炎症性サイトカインとの関係. 第 71 回日本公衆衛生学会総会 2012 年 10 月 25 日. 山口
- ④ M Tsuji. Association of serum residues of PCBs with IL-8 mRNA expression in blood samples from asthmatic and non-asthmatic Japanese children. SETAC2012. 2012 年 9 月 24 日. 熊本
- ⑤ 辻 真弓. 未就学児における喘息・血清 PCB 濃度・IL8/COX-2 の関係. 第 82 回日本衛生学会総会 2012 年 3 月 25 日. 京都
- ⑥ M Tsuji. Nongenomic action mechanisms of TCDD through activation of arylhydrocarbon receptor (AHR) in NCI-H441 human lung epithelial cells. SOT 51 annual meeting. 2012 年 3 月 14 日. San Francisco, USA
- ⑦ 辻 真弓. 血清中 PCB 濃度と喘息児との関係. 第 11 回分子予防環境医学研究会 2012 年 1 月 27 日. 倉敷

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

辻 真弓 (TSUJI MAYUMI)  
産業医科大学・医学部・講師  
研究者番号：40457601

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：