

平成 30 年 4 月 17 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870893

研究課題名(和文) 乳児期の食物特異的IgE, IgG4, IgAのクラススイッチと食物アレルギーの発症

研究課題名(英文) Class switch of food-specific IgE, IgG4, IgA in infancy and prevention of food allergy

研究代表者

夏目 統 (Natsume, Osamu)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：20649115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：食物アレルギーの発症予防法の開発のため、我々はアトピー性皮膚炎乳児を対象として生後6か月から卵を少量から食べることで、除去に比べて卵アレルギーの発症が予防できることを明らかにしました。このメカニズムとして、食べることでIgEが抑制されることに加えて、血中のIgG4やIgAが上昇する(免疫グロブリンのクラススイッチが起きる)ことが考えられました。また、牛乳アレルギーにおいても、生後から継続したミルク、乳たんぱくの摂取により牛乳アレルギーの発症が少なくなる可能性が示唆されました。この牛乳摂取においても、卵と同様にIgG1, IgG4, IgAが上昇しており、同様のメカニズムと考えています。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a preventive method for the prevention of food allergy, we clarified that by eating eggs from a small amount from 6 months of age in infants with atopic dermatitis, the onset of egg allergy can be prevented compared with removal. As this mechanism, in addition to inhibiting IgE by eating, it was thought that blood IgG4 and IgA rise (immunoglobulin class switch occurs). In milk allergy, it was suggested that ingestion of milk and milk protein continued from birth may reduce the incidence of cow's milk allergy. Even in this milk ingestion, IgG1, IgG4, and IgA are elevated like the egg, and I think that it is a similar mechanism.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー 予防 IgA IgG4 IgE クラススイッチ

1. 研究開始当初の背景

2013 年当初は食物アレルギーの予防方法が明らかにされていませんでした。ただ、1 歳未満のアトピー性皮膚炎の児が食物アレルギーのハイリスクということが分かっていたので、それらの児を対象にアレルゲン摂取有無で食物特異的抗体がどのように変化し、食物アレルギーの発症に関与するかを明らかにすることを目的に本研究を始めました。食物特異的抗体は IgE が上昇すると食物アレルギーになり、IgG4 が上昇すると防御抗体として働き、IgA についてはよくわかっていませんでした。また、1 歳未満で食物を摂取することが、これらのどの抗体を誘導するか(クラススイッチを誘導するか)が分かかっていませんでした。

2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎乳児を対象とする鶏卵早期摂取による卵アレルギーの発症予防研究において、卵特異的抗体のクラススイッチ (IgE, IgG1, IgG4, IgA のどの抗体が上昇していくか)について解析する。

3. 研究の方法

アトピー性皮膚炎乳児を対象とする鶏卵早期摂取による卵アレルギーの発症予防研究 (PETIT study) (国立成育医療研究センター) としてランダム化比較試験を施行していた。これらの参加者の血清中の卵特異的 IgE、IgG1, IgG4, IgA を生後 4-5、9、12 か月時に測定し、その経時変化と、卵アレルギーの発症有無について検討する。

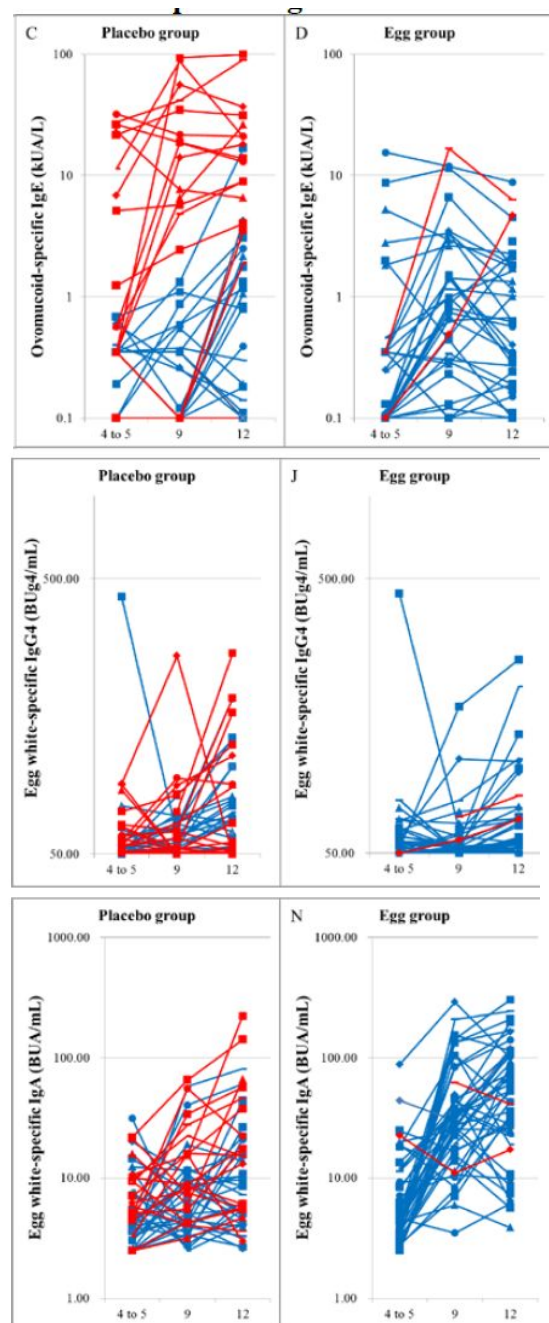
また、そのランダム化比較試験参加者は、前向きコホート研究として普通ミルク摂取継続有無に分けて牛乳アレルギーの累積有病率と、牛乳特異的免疫グロブリンの変化を検討する。

4. 研究成果

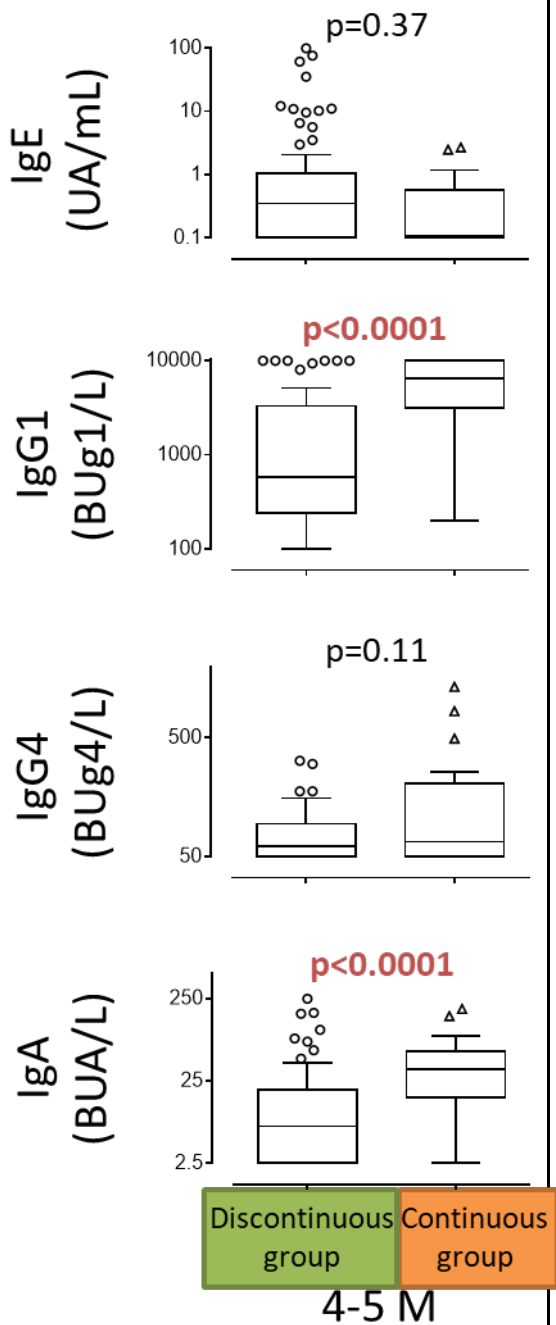
ランダム化比較試験では鶏卵を生後 6 か月 ~ 12 か月の間摂取する方が、除去するのに比べて有意に卵アレルギーの発症率が低下することが示された。その際の卵特異的免疫グロブリンの推移は、卵摂取により、IgE は低下、IgG1, IgG4, IgA は有意に上昇していくことが明らかにされた。除去している群では有意な上昇は認められなかった。

ただ、除去群の中でも卵アレルギー発症者においては卵特異的 IgG4 や IgA の上昇が認められ、ブロック抗体として働いていると考えるには高い値を示していた。

(右図：上から IgE、IgG4、IgA の推移。青は 1 歳時の卵負荷試験で陰性、赤は陽性の児の検査結果の推移を示した)
(Lancet, appendix より)



また、牛乳アレルギーの発症有無は、出生後継続的な普通ミルク摂取をしている児と途中で完全母乳になった時期がある児と比較すると、普通ミルクを継続的に摂取している児で牛乳アレルギーの発症率が低い傾向が認められた。牛乳特異的免疫グロブリンの変化(クラススイッチ)は、卵アレルギーの発症予防研究と同じく、普通ミルク継続摂取により、IgE は変化なし、IgG4, IgA は有意に上昇していた



(牛乳特異的免疫グロブリンの変化。生後 4-5 か月では IgG1, IgA のみが普通ミルク継続摂取群で有意に上昇しているが、9,12 か月時には IGG4 も有意に上昇していた)

これらの結果から、乳児期早期からのアレルゲンとされる食物摂取開始は、免疫グロブリンのクラススイッチを IgG4, IgA が上昇し、IgE が低下する方向へシフトさせ、食物アレルギーの発症を予防すると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

— Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tan J, Kido H, Gary W.K. W, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y: Two-step Egg Introduction for preventing egg allergy in High-risk Infants with eczema (PETIT study): a double-blind, placebo-controlled, parallel-group randomised clinical trial. Lancet 389: 276-286, 2017.

— Osamu Natsume, Yukihiro Ohya. Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier dysfunction. Allergol int 2018; 67: 24-31

— 夏目統: 食物アレルギーの発症予防戦略。アレルギーの臨床 36: 836-839, 2016.

— 夏目統, 成田雅美: 食物アレルギー 食物アレルギーを予防するための早期摂取の是非。アレルギー免疫 23: 534-541, 2016.

— 夏目統, 大矢幸弘. アトピー性皮膚炎患者における早期摂取による卵アレルギー発症予防研究. 臨床免疫・アレルギー科 2017; 68: 502-7

— 夏目統. 食物アレルギーの発症予防. 小児科臨床 2017; 70: 1843-8

— 食物アレルギーの予防 最近の知見. 夏目統. アレルギー・免疫 2018; 1: 74-81

— 夏目統. 卵の早期導入と卵アレルギー発症予防. 日本小児アレルギー学会誌 2018; 32: 27-35

〔学会発表〕(計 9 件)

— Osamu Natsume, et al. Early introduction of egg for infants with atopic dermatitis to prevent egg allergy: A double-blind

placebo-controlled randomized clinical trial. American Academy of allergy asthma and immunology annual meeting 2016.

Osamu Natsume, et al. Continuous Cow 's Milk Protein Consumption from Birth and a Decrease in Milk Allergy: a Prospective Cohort Study Related to the PETIT Study. American Academy of allergy asthma and immunology annual meeting 2018.

Osamu Natsume, et al. Early Introduction of Egg for Infants with Atopic Dermatitis to Prevent Egg Allergy. Korean Academy of asthma, allergy and clinical immunology Congress 2018.

夏目統ら, 食物特異的 IgG は食物アレルギーの診断に有用か. 第 64 回日本アレルギー学会 (2016)

夏目統ら. アトピー性皮膚炎乳児の鶏卵早期摂取による卵アレルギー発症予防についての無作為化二重盲検比較試験. 第 65 回日本アレルギー学会 (2017)

夏目統ら. 普通ミルクの摂取時期による牛乳アレルギーの発症予防効果. 第 53 回日本小児アレルギー学会(2017)

夏目統ら. 食物アレルギーへの Early Intervention. 第 66 回日本アレルギー学会 (2018)

夏目統ら. 早期摂取による予防の試み. 第 34 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 (2018)

夏目統ら. 卵の早期導入と卵アレルギー発症予防. 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会(2018)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncchd.go.jp/press/2016/egg.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

夏目 統 (NATSUME, Osamu)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：20649115