

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：33920
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2016～2019
 課題番号：16K21462
 研究課題名(和文) 乳児アレルギーの発症とアレルギーマーチに関わる胎内環境と発症予測マーカーの研究

 研究課題名(英文) Studies on the in utero environment and onset predictive markers related to the development of infant allergy and allergy march

 研究代表者
 武藤 太一郎 (Muto, Taichiro)

 愛知医科大学・医学部・講師

 研究者番号：80613695
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：体内環境によって児のアレルギー性疾患の発症にさまざまなリスクが考えられている。妊娠中、BMI高値、過度の体重増加、母体血ビタミンD濃度の低値、母体の喫煙、受動喫煙などの環境や、母体のアレルギー性疾患と児のアトピー性皮膚炎との関連が指摘されている。TSLPとIL-33の臍帯血レベルが高い新生児は、アレルギー性疾患の発症リスクの増加を反映する母体および乳児の特徴と関連性があり、これらは、炎症性疾患およびアレルギー性疾患の潜在的な予測因子になりえると思われる。過去の報告で以上のような研究結果がまとめられているが、今回の研究では検体数の収集にも問題があり、結果をまとめるに至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 アレルギー性疾患の日常管理で新たな指標となりえた。食物アレルギーをはじめとするアレルギー疾患患者でTSLPやIL-33は高値を示すことが考えられ、診断の一助となる。また、非常に迅速に変動することが考えられ、病勢を鋭敏に反映するマーカーとなる得るため、日常管理での治療薬の調節や経過予測に有用となる。アナフィラキシー経過での重症度判定、予後予測に使用できる可能性、また、アレルギー性疾患の発症予防、治療の標的となりえた。

研究成果の概要(英文)：Various risks are considered for the development of allergic diseases in children depending on the internal environment. During pregnancy, high BMI, excessive weight gain, low maternal blood vitamin D concentration, environment such as maternal smoking, second-hand smoke, and the relationship between maternal allergic diseases and atopic dermatitis in children have been pointed out. There is. Newborns with high cord blood levels of TSLP and IL-33 are associated with maternal and infant features that reflect an increased risk of developing allergic disease, which is associated with potential inflammatory and allergic disorders. It could be a predictor. Although past reports have summarized the results of the above studies, this study did not reach the conclusion because there were problems in collecting sample numbers.

研究分野：小児科

キーワード：アレルギー

1. 研究開始当初の背景

アレルギー反応は、過去に感作されたアレルゲンに再度曝露されたときに起こる。しかし、小児の食物アレルギーの臨床では、初回摂取の食物に対して即時型アレルギー反応を呈する患児によく遭遇する。乳児期の湿疹が重度である例が多く、乳児アトピー性皮膚炎患児は食物アレルギーを合併することが多い。経皮的に食物アレルゲンに曝露されると感作が成立することが示唆されていたが、その機序については十分に解明されていなかった。

近年、IL-33、TSLP、IL-25 のような構成細胞や自然免疫の免疫細胞が産生するサイトカインがアレルギー性疾患を誘導することが明らかになってきた。我々は、経皮感作食物アレルギーマウスモデルを作製し、食物アレルギーの経皮感作(誘導相)と発症(効果相)に関与する因子として、Th2 免疫応答に重要な役割を果たす好塩基球とそれを活性化するサイトカインである TSLP と IL-33 に着目して検討を行った研究結果を 2014 年に発表した。誘導相には、皮膚組織から産生される TSLP とそれによって活性化された好塩基球による IL-4 の産生が必要であり、アナフィラキシー(効果相)には IL-33 の産生が必要となることを明らかにした。TSLP がなければ経皮感作は成立せず、IL-33 がなければアナフィラキシーは起こらない。これらのサイトカインは迅速に反応するため、病態の把握のためのマーカーとなりうる。アレルギー疾患発症予防や治療の標的となりえる。成人のアレルギー性鼻炎で血清 IL-33 値が高いこと、血清 TSLP 値が幼児アトピー性皮膚炎患者で高値であることは示されている。しかし、小児での血清 IL-33、TSLP の値の正常値も不明である。また、食物アレルギー患者については、これらのサイトカインの関与についての研究がない。そのため、明らかになれば病態把握の指標、発症予防や治療の標的として有用性が期待できる。

2. 研究の目的

1) 小児におけるアレルギー誘導性サイトカインの血清中濃度の正常範囲を探る。

一般小児患者の血清を集積し、正常小児の血清中 IL-33、TSLP の濃度を測定し、解析する。

2) アレルギー疾患小児患者の基礎値の測定

アレルギー疾患、特に食物アレルギー患者の血清を採取し、血清中 IL-33、TSLP の濃度を測定し、解析する

3) アナフィラキシーを呈した際の変動を検討する

最近、食物アレルギー患者ではアレルギーを引き起こす食物抗原について、診断の目的で食物経口負荷試験を行い、免疫療法を行うことが多くなった。食物負荷試験では即時型アレルギー反応を誘発する食材の摂取可能な閾値量を超えて食物抗原負荷をすることが多く、アナフィラキシーを誘発することがよくある。アナフィラキシーが起きた場合に経時的に採血を行い、IL-33、TSLP の濃度を測定し、アナフィラキシーの発症時にこれらのサイトカインが関与しているかを解析する。また、血清から検査可能な既存のマーカーとしては血清トリプターゼが用いられているが、その有用性についても比較する。

4) 免疫療法前、免疫療法中、免疫療法後の IL-33、TSLP の推移を検討する

食物アレルギーの免疫療法は、安全に摂取可能な量を設定し、即時型アレルギー症状の誘発がない範囲で摂取量を徐々に増量し、食物除去を解除していくことを目的とする。免疫療法の中には、自宅・外来で少量の増量をしながら摂取可能量を増やす緩徐法と、入院し 2 週間～ 4 週間程度の入院で急速に増量をして摂取可能量を底上げする急速法との 2 通りがある。免疫療法によってこれらのサイトカインがどのような変動があるか、また緩徐法と急速法とでは差があるのかを解析する。また、一時的な減感作状態が寛容誘導が確立されたかの判断にも有用となる可能性がある。

3. 研究の方法

小児の正常値とアレルギー疾患患者の基礎値を検討し、アナフィラキシーを呈した際の血清 IL-33 値と TSLP 値の変動と免疫療法経過中の変動について検討することを目的とする。受診したアレルギー患者に同意を得て血清を収集する。ELISA を用いて IL-33、TSLP を測定する。

4. 研究成果

妊娠中、BMI 高値、過度の体重増加は児の気管支喘息のリスク因子である。ほかの食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎との関連性はない。母体血ビタミン D 濃度の低値は気管支喘息のリスク因子である。母体の喫煙、受動喫煙は児の気管支喘息発症のリスクである。母体のアレルギー疾患は児のアレルギー性疾患発症のリスクとなる。母の妊娠中の気管支喘息の重症度と児の細気管支炎・喘息性気管支炎、気管支喘息の発症と関連がある。母体のアレルギー性疾患と児のアトピー性皮膚炎との関連が指摘されている。妊娠中のアレルギー性鼻炎と児のアレルギー性鼻炎の発症とに関連がある。母体がダニへの曝露は児のダニ特異的 IgE 抗体価上昇につながるなどの報告もある。臍帯血中の IL-33、TSLP の濃度との関連は、母体のアレルギー性疾患、児の出生体重と関連があったが、母体年齢、妊娠前の BMI、分娩方法(帝王切開と自然分娩)児の性別などとの関連はなかったとの報告がある。TSLP と IL-33 の臍帯血レベルが高い新生児は、アレル

アレルギー性疾患の発症リスクの増加を反映する母体および乳児の特徴と関連性があり、TSLP および IL-33 の臍帯血レベルは、炎症性疾患およびアレルギー性疾患の潜在的な予測因子になりえると思われる。過去の報告で以上のような研究結果がまとめられているが、今回の研究では検体数の収集にも問題があり、結果をまとめるに至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----