

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07848

研究課題名(和文) 新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明と診断法の確立

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenesis and establishment of diagnostic methods for Food protein-induced enterocolitis syndrome

研究代表者

福田 謙 (Fukuda, Ken)

山口大学・医学部附属病院・医師(時間給)

研究者番号：80566646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：新生児・乳児消化管アレルギー、鑑別疾患(ウイルス性腸炎、細菌性腸炎、1型アレルギー)のサイトカインプロファイルの解析を行った。新生児・乳児消化管アレルギーの患者群では無症状時に比して有症状時に血清IL-2、IL-10濃度が有意に増加した。IL-4、IL-6、INF- γ 、TNF- α に関しては有症状時と無症状時で有意差を認めなかった。

鑑別疾患(ウイルス性腸炎、細菌性腸炎、1型アレルギー)との比較では新生児・乳幼児消化管アレルギー群の血清IL-2濃度は鑑別疾患群と比して有意に上昇を認めた。IL-4、IL-6、INF- γ 、TNF- α に関しては鑑別疾患群との有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化器症状を呈する急性期の新生児・乳幼児消化管アレルギーにおいて他疾患と比して有意に血清IL-2濃度が上昇することを確認した。この結果は新生児・乳幼児消化管アレルギーの診断、病性判定のバイオマーカーとしてIL-2が有効である可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the cytokine profiles of neonatal and infant gastrointestinal allergy and differential diseases (viral enteritis, bacterial enteritis, and type 1 allergy). Serum IL-2 and IL-10 concentrations were significantly increased in patients with neonatal and infantile gastrointestinal allergy in the symptomatic state compared to the asymptomatic state. There were no significant differences in IL-4, IL-6, INF- γ , and TNF- α between the symptomatic and asymptomatic states.

In comparison with the differential diseases (viral enteritis, bacterial enteritis, and type 1 allergy), the serum IL-2 concentration in the neonates and infants with gastrointestinal allergy group was significantly increased compared with the differential disease group. There were no significant differences in IL-4, IL-6, INF- γ , and TNF- α compared with the differential disease group.

研究分野：アレルギー

キーワード：IL-2 新生児・乳幼児消化管アレルギー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児・乳児消化管アレルギーは、非 IgE 依存性の食物アレルギーである。その主要な症状は嘔吐、下血などの消化器症状であるが、哺乳力減少、不活発、体重増加不良などの非特異的的症状も認められ、臨床の現場ではウイルス性胃腸炎や細菌性腸炎との鑑別が困難な症例がみられる。約 10% の患者は重症で、成長障害などを起こす場合もあり早期介入が必要である。現時点では食物負荷試験が唯一の確定診断の方法であるが、検査は容易ではなく、実行可能な施設も限定される。このため本疾患に関して迅速、容易で確実な診断バイオマーカーが求められている。

2. 研究の目的

(1) 免疫応答および発症機序の解明

本症は IgE を介さない非即時型アレルギー反応が主体となって起きるとされている (J Allergy Clin Immunol, 2004)。細胞性免疫が関与して成立すると考えられているが、その機序はいまだ明らかになっていない。

(2) 急性期の容易で確実な診断マーカーの確立

嘔吐や下痢、血便といった消化器症状を呈する疾患は複数あり、除外診断後に本疾患を疑うため診断が遅れる場合が多い。診断のための検査は確定診断できないうえに、結果が出るまで時間を要するものも多い。確実な診断を行うには食物負荷試験が必要であるが、1 週間の入院が必要であり急性期の診断に簡便に用いることができる検査ではない。また重症例が一定の割合で存在し、診断および治療介入の遅れは、児の成長発達に影響する。診断が容易なバイオマーカーを確率し迅速診断キットを開発する。

3. 研究の方法

(1) 多施設での検体の収集

山口大学、山口県内の関連病院、東京大学、大分大学の各施設で検体収集を行う。

(2) 新生児・乳児消化管アレルギーにおけるサイトカインプロファイルの解析

収集した検体を Cytometric bead array (CBA) 法 (BD Biosciences 社) を用いて血清中サイトカイン (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α) の測定を有症状、無症状時で行う。また鑑別疾患として嘔吐、下痢など類似の症状をきたすウイルス性腸炎、細菌性腸炎および IgE アレルギー患者での検体を集め、同様の解析を行い検討する。

(3) 新生児・乳児消化管アレルギーにおける CRP、フェリチン、可溶性 IL-2 受容体、中 2-MG などの簡便に測定可能なマーカーについて比較検討する。

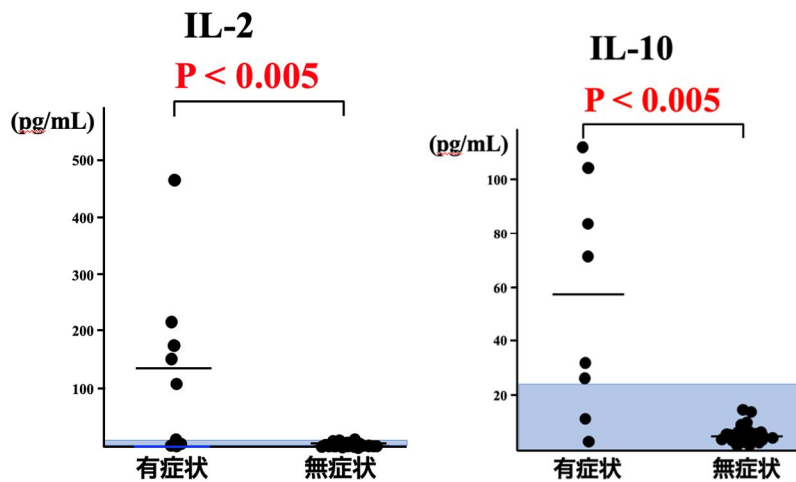
(4) これらの結果に基づいて新生児・乳児消化管アレルギー患者での細胞内サイトカインの測定や追加の新規サイトカインの測定を行う。

4. 研究成果

新生児・乳児消化管アレルギー、鑑別疾患(ウイルス性腸炎、細菌性腸炎、1型アレルギー)のサイトカインプロファイルの解析

(1) 有症状時と無症状時での比較検討

新生児・乳児消化管アレルギーの患者群では無症状時に比して有症状時に血清 IL-2, IL-10 濃度が有意に増加した。



(図1) 新生児・乳児消化管アレルギーの患者群での有症状、無症状時でのサイトカイン解析の比較

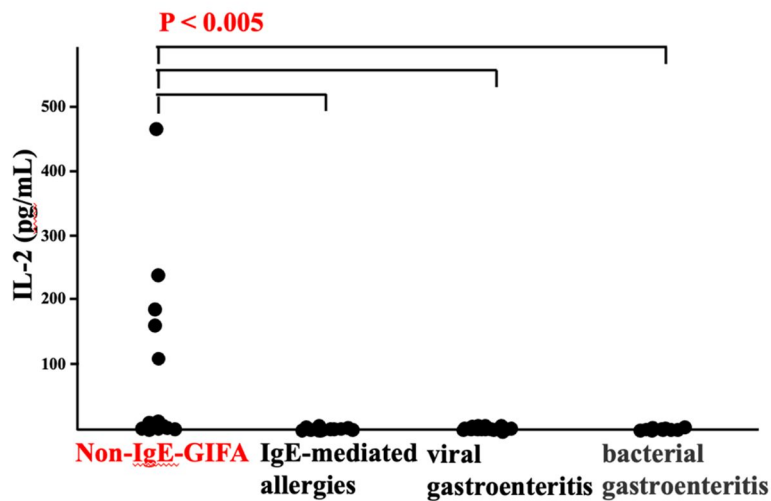
IL-4, IL-6, INF- γ , TNF- α に関しては有症状時と無症状時で有意差を認めなかった。

IL-2 の上昇は病勢を反映しており,抑制性サイトカインである IL-10 の上昇は病勢の収束に作用することが推測される。

(2) 鑑別疾患(ウイルス性腸炎, 細菌性腸炎, 1型アレルギー)との比較

新生児・乳幼児消化管アレルギー群の血清 IL-2 濃度は鑑別疾患群と比して有意に上昇を認めた。

IL-4, IL-6, INF- γ , TNF- α に関しては鑑別疾患群との有意差を認めなかった。



(図2) 新生児・乳児消化管アレルギーの患者群(Non-IgE-mediated allergies)と鑑別疾患の患者群でのサイトカイン解析の比較

この結果は血清 IL-2 が消化器症状を呈する急性期の新生児・乳幼児消化管アレルギーの診断に有効である可能性を示唆する。

Covid19 感染の流行により想定した数の検体を収集することが困難であったが、今後も検体収集を継続し新しい知見を踏まえた研究計画に修正し今後も研究を継続していく。

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
研究分担者	長谷川 俊史 (Hasegawa Shunji) (90314806)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	脇口 宏之 (Wakiguchi Hiroyuki) (00716590)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	安戸 裕貴 (Yasudo Hiroki) (70422285)	山口大学・大学院医学系研究科・助教授 (15501)	

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