

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07886

研究課題名(和文)食物アレルギー児のアナフィラキシー症状発現に果たす神経原性炎症の役割

研究課題名(英文)Role of neurogenic inflammation in anaphylactic reaction to foods

研究代表者

徳山 研一 (TOKUYAMA, KENICHI)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30237078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：食物によるアナフィラキシーに対する神経原性炎症の役割を解明するため、カルシトニン遺伝子関連ペプチドの血漿中濃度を食物経口負荷試験時のアナフィラキシー症状出現前後で測定したが、有意な変動は認めず、その関与は明らかでなかった。一方、花粉症-食物アレルギー症候群(PFAS)罹患児の全身症状の出現頻度を、児童生徒を対象とした大規模調査を用いて解析した。その結果、PFAS疑い例のうち約30%に全身症状を認め、臓器別症状出現頻度は、即時型食物アレルギーの出現比率と類似しており、疫学的には両病型の全身症状出現機序には共通の病態が存在する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PFASにより惹起される全身症状の割合や、その臓器別頻度を疫学的に解析した報告は国内のみならず国外においても少ない。本研究は、PFASの定義をフルーツ・野菜アレルギーの既往というだけでなく、花粉症が出現した後にこれらの食物に対する過敏症状が出現した症例と規定している点で、従来より正確にPFASの疫学的特徴を解析出来ていると考える。PFASによる全身症状の臓器別出現比率が、即時型食物アレルギーの報告と類似している点は異なる病型のアナフィラキシー発症の背景に共通の機序が存在する可能性を示した興味深い結果と考える。

研究成果の概要(英文)：In order to know the role of neurogenic inflammation in food-induced anaphylaxis (An), plasma calcitonin gene-related peptide levels in children with food allergy (FA) were examined before and after the appearance of An during the oral food challenge test. However, no significant changes in its levels were seen, showing no evidence for its role. We surveyed the prevalence of systemic symptoms caused by pollen-food allergy syndrome (PFAS) in a cohort of elementary or junior high school students. As a result, approximately 30% of children among those with PFAS showed systemic symptoms. The order of frequency in the symptoms of each organ was similar to that seen in immediate type FA, suggesting that the pathophysiological mechanism of systemic symptoms caused by PFAS and immediate type FA might be similar in some parts.

研究分野：小児アレルギー病学、気管支喘息、慢性咳嗽、食物アレルギー、神経原性炎症

キーワード：anaphylaxis food allergy 花粉症食物アレルギー症候群 CGRP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) CGRP は神経原性炎症を惹起する神経ペプチドの1つと考えられている。食物アレルギーモデルマウスでは、腸管における CGRP 知覚繊維の増加や血漿中 CGRP の増加が報告されている¹⁾が、ヒトでの報告はない。

(2) PFAS は即時型食物アレルギーと同様、口腔以外の全身症状を呈することがあるが、その臓器別頻度などの疫学的報告は少なく、その全身症状発現機序の詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1) 食物アレルギー児において、原因食物アレルギー摂取により発現するアレルギー症状、特にアナフィラキシー出現に CGRP が関与するか否か検討する。

(2) PFAS における全身反応の臓器別発生頻度について質問表を用いて明らかにする。またその解析結果をもとに、PFAS により生じる全身反応の発現機序を、特に即時型食物アレルギーと比較することにより推察する。

3. 研究の方法

(1) 食物経口負荷試験時のアナフィラキシー症状出現前後で血液サンプルを採取し、CGRP の血漿中濃度の変化を評価した。アナフィラキシー出現児、誘発陽性もアナフィラキシーを起こさなかった児、および無症状であった児の3群に分け、負荷前、症状出現後15分および60分後に測定した。

(2) 埼玉県西北部に位置するM町・O町の公立小・中学校に在学中の小・中学生を対象として、2014年11月から12月に回収した調査票(約2300名)を解析し、PFAS群の有病率や原因食物、臓器別の出現症状の割合などを検討した。PFAS陽性例の定義は、果物・野菜アレルギー陽性例のうちアレルギー性鼻炎が先行発症したのちに、生フルーツや野菜を食べた時に口腔症状を始めとした何らかの症状が出現するようになったと回答した症例とした。

4. 研究成果

(1) アナフィラキシー症状出現前の血漿 CGRP 値は、3群ともにおおよそ平均15-20pg/mLの範囲内であり、3群間に差を認めなかった。アナフィラキシー、あるいはそれ以外の症状出現後の血漿 CGRP 値は15分後、60分後ともに、3群いずれも有意の変動を認めなかった。

上記の結果は、CGRP は食物負荷時に、少なくとも血中レベルで増加するような変動をしないことを示唆した。しかしながら CGRP は知覚神経末端に存在し、神経反射を介して放出されるため、必ずしも血中レベルで増加する必要はなく、今回の結果から CGRP が食物アレルギーにおけるアナフィラキシーを含む全身反応に関与しないと結論付けることはできず、今後更なる検討が必要である。

(2) PFAS による全身症状については、調査票の解析から、以下の結果が得られた。即ち、回答が得られた小・中学生のうち、PFAS 該当例は約7%であった。出現症状としては口唇・口腔内症状などの局所症状のみが多かったが、約30%に全身症状を認めた。その内訳は、過半数が皮

膚症状で、次いで、呼吸器、消化器、神経症状の順であり、全身症状の臓器別出現の割合は、皮膚症状を 100 とすると、44、29、17 であった。これら児のうち、9 名はアナフィラキシーと考えられた。

PFAS における全身症状の臓器別出現の割合は即時型食物アレルギーで出現する比率と類似していた。“食物アレルギーの診療の手引き 2017”（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業）²⁾では、即時型食物アレルギーの疫学として出現症状の割合を提示している。その内訳は、皮膚症状を 100 とした場合、呼吸器 37、粘膜 30、消化器 20、ショック 11 であった。PFAS は基本的には口腔粘膜の接触アレルギーのため、粘膜症状の頻度は高くなるが、その他の症状の比率は皮膚、呼吸器、消化器症状の順で、即時型食物アレルギーの頻度に類似していた。全身症状の疫学的頻度からは、PFAS と即時型食物アレルギーにおける全身症状出現の機序には共通の病態が背景に存在する可能性が示唆された。

< 引用文献 >

1) Lee J, et al. Biochem Biophys Res Com 2013 ; 430 : 895-900

2) 海老澤元宏（研究開発代表者）. AMED 研究班による食物アレルギーの診療の手引き 2017（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morita E, Tokuyama K, Ueda Y, Koga T, Ogawa S, Nishimura H	4. 巻 57
2. 論文標題 Airway reversibility and inflammation in stable pre- to late-adolescent asthmatics without long-term control medications.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Asthma	6. 最初と最後の頁 1298-1307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02770903.2019.1652641	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 -
1. 著者名 清水貴寛、植田穰、盛田英司、古賀健史、小川俊一、徳山研一。	4. 巻 46
2. 論文標題 小麦による food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) の 1 幼児例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 埼玉医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 15-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Ueda Y, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Soma T, Ohashi-Doi K, Tokuyama K, Nagata M.	4. 巻 178
2. 論文標題 Dermatophagoides farinae Upregulates the Effector Functions of Eosinophils through M 2-Integrin and Protease-Activated Receptor-2.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol	6. 最初と最後の頁 295-306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000495008	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 -
1. 著者名 Ueda Y, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Soma T, Ohashi-Doi K, Tokuyama K, Nagata M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of beta2-adrenergic agonists on house dust mite-induced adhesion, superoxide anion generation, and degranulation of human eosinophils. Asian Pac Allergy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Pac Allergy	6. 最初と最後の頁 e15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5415/apallergy.2020.10.e15000495008	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 -

1. 著者名 徳山研一	4. 巻 10
2. 論文標題 小児気管支喘息における抗コリン薬の役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 吸入療法 10(1)48-54, 2018	6. 最初と最後の頁 48-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 植田穰、徳山研一	4. 巻 81
2. 論文標題 急性呼吸窮迫症候群	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科診療81巻増刊Pp416-420	6. 最初と最後の頁 416-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 寺西宏美, 古賀健史, 植田穰, 清水貴寛, 岡田慶介, 小川俊一, 盛田英司, 板澤寿子, 徳山研一	4. 巻 70
2. 論文標題 アナフィラキシーと診断され、アドレナリン自己注射薬(エビペン)を頻回使用していたVocal Cord Dysfunctionの1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 210-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 田端克彦、植田穰、岡田 慶介、清水貴寛、小川俊一、古賀健史、盛田英司、板澤寿子、徳山研一	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 拘束性優位の呼吸機能障害を呈し、マクロライド少量長期療法が著効したびまん性汎細気管支炎の1小児例 成人例における呼吸機能障害との比較を中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeshi Koga, Shunichi Ogawa, Eiji Morita, Yutaka Ueda, Atsushi Kamijyo, Kenichi Tokuyama
2. 発表標題 Surveillance of pollen-food allergy syndrome in elementary and junior high school children in northwest area of Saitama prefecture, Japan
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳山研一
2. 発表標題 神経原性炎症の意義と治療アプローチ
3. 学会等名 第24回国際喘息学会日本・北アジア部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳山研一
2. 発表標題 気管支喘息における抗コリン薬の役割-小児：気管支喘息治療薬としての展望
3. 学会等名 第26回ニューロペプチド研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳山研一
2. 発表標題 長引く咳嗽診療のポイント～小児の咳嗽診療ガイドライン2020を踏まえて～
3. 学会等名 第152回日本小児科学会栃木県地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳山研一
2. 発表標題 小児の慢性咳嗽の診断と治療
3. 学会等名 第29回国際喘息学会日本・北アジア部会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 盛田英司、植田穰、古賀健史、小川俊一、西村秀子、徳山研一
2. 発表標題 無投薬にて無発作状態を維持する思春期喘息児の気流制限の検討-長期管理薬にてコントロール状態良好の児との比較-
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀健史、小川俊一、盛田英司、植田 穰、上條 篤、徳山研一
2. 発表標題 埼玉県西北部の小児pollen - food allergy syndromeの実態調査
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会関東支部地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 俊一、古賀 健史、岡田 慶介、盛田 英司、植田 穰、板澤 寿子、徳山 研一
2. 発表標題 食物アレルギー児のアナフィラキシー症状発現に果たす神経原性炎症、特にCGRPの役割
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 俊一, 古賀 健史, 岡田 慶介, 盛田 英司, 植田 穰, 板澤 寿子, 徳山 研一
2. 発表標題 食物アレルギー、特にアナフィラキシー発現におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の役割
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 永田真、徳山研一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ライフサイエンス出版	5. 総ページ数 140
3. 書名 喘息・花粉症・食物アレルギー	

〔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
---------	---------