

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16138

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎発症と母乳中miRNAとの関連

研究課題名(英文) Association of breast milk miRNA with the pathogenesis of atopic dermatitis

研究代表者

中野 泰至 (Nakano, Taiji)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90708306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ハイリスク出生コホート研究において1歳での卵白感作に関わる因子として母乳栄養(OR:2.64, 95%CI: 1.45-4.81)がリスクであることが分かった。この結果より卵白感作には母乳中の免疫成分やマイクロRNAが関わっている可能性が示唆された。そこで我々は出生コホート研究の母乳サンプルを用いてマイクロRNA(遺伝子を制御するRNA)発現を解析したところ、hsa-miR-342-5pがAD群で非AD群と比べて有意に低かった。このhsa-miR-342-5pはアレルギー疾患に関わる経路に関わっていることが知られており、このマイクロRNAがアレルギー疾患発症に関わってい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

アトピー性皮膚炎含むアレルギー疾患は有病率も高く、QOLを著しく低下させるためその予防や病態解明は社会的意義が高い。また、離乳食が始まる前の新生児期から乳児期は母乳もしくは人工乳が唯一の栄養であり児に与える影響は大きい。母乳栄養が卵白感作のリスク因子となることが我々の独立した2つの出生コホート研究から分かっており、アレルギー疾患発症にも母乳成分が関与している可能性が示唆された。今回は母乳中のmiRNAに着目して研究を行い、母乳中のある特定のmiRNAがアトピー性皮膚炎発症した児において低値であることが判明したことで今後さらに母乳中成分の関わりが着目される。

研究成果の概要(英文)：In a high-risk birth cohort study, breastfeeding (OR: 2.64, 95% CI: 1.45-4.81) was found to be a risk factor for egg white sensitization at one year of age. These results suggest that immune substances and microRNAs in breast milk may be involved in egg white sensitization.

Therefore, we analyzed miRNA expression in breast milk samples from five atopic dermatitis (AD) subjects and five non-AD subjects, and found that hsa-miR-342-5p was significantly lower in the AD group than in the non-AD group. In silico analysis showed that hsa-miR-342-5p was involved in VEGF, TGF $\beta$  signaling and may be involved in the development of allergic diseases.

研究分野：小児免疫アレルギー

キーワード：母乳 microRNA アトピー性皮膚炎 食物アレルギー

### 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は乳児期から発症し、その後の食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎が発症してくるアレルギーマーチに関わっている。アトピー性皮膚炎は様々な環境因子、遺伝子因子からなる多因子疾患であり、乳児アトピー性皮膚炎発症のメカニズムはまだ完全には解明されていない。

microRNA(miRNA)は遺伝子制御に関わる 19~25 塩基の non coding RNA であり、アレルギー性炎症にも関わっていることが多く報告されている。

また、母乳中には miRNA が豊富に存在していることが分かっている(Qi Zhou et al. Int. J. Biol. Sci. 2012)。さらに、母乳中の miRNA は乳児の消化管中においても分解されずに安定に存在しており、乳児の消化管から吸収されて様々な組織に働くと考えられている(Liao Y et al. Mol Nutr Food Res. 2017)。しかしながら、母乳中の miRNA がアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患に関わっているかという報告はない。また、乳児期の主な栄養源は母乳であり、母乳が乳児の免疫系に関わる影響は大きいと考えられる。母乳中に豊富に存在する miRNA が乳児の消化管を通して乳児に影響することから乳児期のアレルギー性疾患発症に関わっているかことが予測されるが明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は乳児期発症のアトピー性皮膚炎に関わる母乳中の miRNA を解析することにより乳児アトピー性皮膚炎の発症機序を解明することにある。

### 3. 研究の方法

当研究室で行っているハイリスク出生コホート研究 (CHIBA Study) を用いてアレルギー疾患のリスク因子の解析を行う。この出生コホート研究において採取した母乳サンプルを用いてマイクロ RNA (遺伝子を制御する RNA) 発現を解析して、アレルギー疾患の発症に関わるマイクロ RNA を同定することによって病態解析につなげる。

### 4. 研究成果

ハイリスク出生コホート研究 (CHIBA study) において 1 歳での卵白感作に関わる因子として従来から言われている乳児湿疹、アレルギー疾患の家族歴、男児以外に母乳栄養 (OR:2.64, 95%CI: 1.45-4.81) がリスクであることが分かった。また、別の独立した出生コホート研究 (Katsushika study) においても同様に母乳栄養が卵白感作のリスク因子であることが判明している。この結果より卵白感作には母乳中の免疫成分やマイクロ RNA が関わっている可能性が示唆された。

1歳時での卵白感作のリスクファクター (CHIBA study)

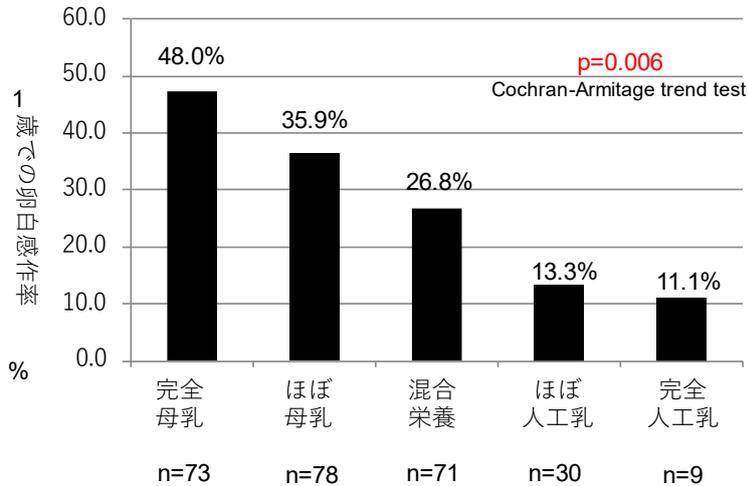
	OR	95%CI	p value
乳児湿疹	5.59	2.88-10.83	<0.0001
母乳栄養	2.64	1.45-4.81	0.001
男児	2.04	1.12-3.69	0.01
母親のアレルギー疾患既往	2.68	1.01-7.11	0.03

n=269

多変量解析

説明変数: 乳児湿疹、母乳栄養、男児、母親のアレルギー既往、妊娠週数、出産時体重

## 母乳の割合が高いほど卵白感作率が高い



CHIBA study の母乳サンプルを用いてマイクロ RNA（遺伝子を制御する RNA）発現を解析したところ、hsa-miR-342-5p を含む複数の miRNA が AD 群で非 AD 群と比べて有意に低かった。この hsa-miR-342-5p はアレルギー疾患に関わる経路に関わっていることが知られており、このマイクロ RNA がアレルギー疾患発症に関わっている可能性が示唆された。

アトピー性皮膚炎含むアレルギー疾患は有病率も高く、QOL を著しく低下させるためその予防や病態解明は社会的意義が高い。また、離乳食が始まる前の新生児期から乳児期は母乳もしくは人工乳が唯一の栄養であり児に与える影響は大きい。母乳栄養が卵白感作のリスク因子となることが我々の独立した 2 つの出生コホート研究から分かっており、アレル

### アトピー性皮膚炎患者において複数の miRNA の発現が低下している。

	1か月母乳			
	脂質		Skim milk	
	2111 miRNAs		2283 miRNAs	
	上昇	低下	上昇	低下
<b>AD+ vs AD-</b>		342-5p 3192-5p 551b-5p 4520-3p		3192-5p 551b-5p 4520-3p

ギー疾患発症にも母乳成分が関与している可能性が示唆された。今回は母乳中の miRNA に着目して研究を行い、母乳中のある特定の miRNA がアトピー性皮膚炎発症した児において低値であることが判明したことで今後さらに母乳中成分の関わりが着目される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tanabe Hiromi, Sakurai Kenichi, Nakanishi Yumiko, Kato Tamotsu, Kawasaki Yohei, Nakano Taiji, Yamaide Fumiya, Taguchi-Atarashi Naoko, Shiko Yuki, Takashima Ikumi, Watanabe Masahiro, Ochiai Shingo, Ohno Hiroshi, Fukuoka Hideoki, Shimojo Naoki, Mori Chisato	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of the Maternal Gut Microbiota/Metabolome with Cord Blood CCL17	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2837 ~ 2837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13082837	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 Kong Weng Sheng, Tsuyama Naohiro, Inoue Hiroko, Guo Yun, Mokuda Sho, Nobukiyo Asako, Nakatani Nobuhiro, Yamaide Fumiya, Nakano Taiji, Kohno Yoichi, Ikeda Kazutaka, Nakanishi Yumiko, Ohno Hiroshi, Arita Makoto, Shimojo Naoki, Kanno Masamoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-chain saturated fatty acids in breast milk are associated with the pathogenesis of atopic dermatitis via induction of inflammatory ILC3s	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92282-0	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 Oliver Pfaar, Katharina Blumchen, Eistine Boateng, Eckard Hamelmann, Tomohisa Inuma, Thilo Jakob, Susanne Krauss-Etschmann, Hiroyuki Nagase, Saeko Nakajima, Taiji Nakano, Harald Renz, Sakura Sato, Christian Taube, Martin Wagenmann, Thomas Werfel, Margitta Worm, Kenji Izuhara	4. 巻 5
2. 論文標題 Precision medicine reaching out to the patients in allergology - a German-Japanese workshop report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergologie select	6. 最初と最後の頁 162 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/ALX02234E	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 Nakano T, Ochiai S, Suzuki S, Yamaide F, Morita Y, Inoue Y, Arima T, Kojima H, Suzuki H, Nagai K, Morishita N, Hata A, Shozu M, Suzuki Y, Taniguchi M, Takemori T, Kohno Y, Shimojo N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Breastfeeding promotes egg white sensitization in early infancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Allergy Immunol	6. 最初と最後の頁 315-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.13208	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 Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, Inoue Y, Katayama Y, Kusuya Y, Shoji T, Takada S, Nakagawa S, Oguma R, Saito N, Ozawa N, Nakano T, Yamaide F, Dissanayake E, Suzuki S, Villaruz A, Varadarajan S, Matsumoto M, Kobayashi T, Kono M, Sato Y, Akiyama M, Otto M, Matsue H, Nunez G, Shimojo N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associates with atopic dermatitis development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Transl Med.	6. 最初と最後の頁 4068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aay4068.	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 該当する

1. 著者名 Dissanayake E, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y, Suzuki Y, Nakano T, Yamaide F, Ohno H, Shimojo N.	4. 巻 180(3)
2. 論文標題 Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol	6. 最初と最後の頁 202-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501636.	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 Tanabe H, Sakurai K, Kato T, Kawasaki Y, Nakano T, Yamaide F, Taguchi-Atarashi N, Watanabe M, Ochiai S, Ohno H, Fukuoka H, Shimojo N, Mori C.	4. 巻 1;12(10)
2. 論文標題 Association of the Maternal Microbiome in Japanese Pregnant Women With the Cumulative Prevalence of Dermatitis in Early Infancy: A Pilot Study From the Chiba Study of Mother and Child Health Birth Cohort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Allergy Organ J	6. 最初と最後の頁 100065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.waojou.2019.100065.	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 Fikri B, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y, Nakano T, Yamaide F, Ohno H, Shimojo N.	4. 巻 5:11(9)
2. 論文標題 Soluble CD14 in Breast Milk and Its Relation to Atopic Manifestations in Early Infancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11092118.	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 Dissanayake E, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, Yamaide F, Hasegawa S, Kojima H, Suzuki H, Mori C, Kohno Y, Taniguchi M, Shimojo N	4. 巻 Jan;143(1)
2. 論文標題 Hsa-mir-144-3p expression is increased in umbilical cord serum of infants with atopic dermatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 447-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.09.024	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7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 中野 泰至
2. 発表標題 ビタミンDによるアレルギー発症予防の可能性
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiji Nakano
2. 発表標題 Breastfeeding is a risk factor of egg white sensitization
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taiji Nakano
2. 発表標題 Identification of microRNAs in human breast milk related to atopic dermatitis
3. 学会等名 inVIVO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiji Nakano
2. 発表標題 MicroRNA in pediatric allergic diseases
3. 学会等名 Annual Congress of Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiji Nakano
2. 発表標題 Risk factors of pediatric allergic diseases. Insights from birth cohort study in Chiba, Japan
3. 学会等名 DGAKI-JSA Joint Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野泰至、山出史也、下条直樹
2. 発表標題 千葉市でのハイリスク出生コホート研究 (CHIBA study) における7歳までの感作率及びアレルギー疾患の推移
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiji Nakano
2. 発表標題 Identification of microRNAs in human breast milk related to atopic dermatitis
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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

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