

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591255

研究課題名（和文）感染による乳児喘息発症のメカニズム：病原微生物に対する免疫反応不良との関連

研究課題名（英文）Mechanism of infection induced asthma in children with wheeze

研究代表者 在津 正文 (Zaitu Masafumi)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：20591255

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：乳児喘息 感染

## 1. 研究計画の概要

気管支喘息は近年低年齢で増加傾向にある。乳児喘息は近年各国の喘息治療ガイドラインにもとりあげられ、早期診断・治療、予防のためにも病態の解明は緊急の課題である。近年、乳児期の感染（RSウイルス、ライノウイルスなど）がアレルギー性炎症を誘導するという報告が散見され、乳児喘息の発症・病態に役割を持っている可能性はかなり高いと推測される。一方、感染免疫反応において自然免疫反応（とくにトールライクレセプター（TLR））の重要性が示されている。喘息を含めたアレルギー性疾患においても感染の関与が報告され種々の免疫対象に初めて暴露される乳児期の喘息発症にも感染は大きな役割をもつことが予想される。我々は乳児喘息と感染との関連について研究を継続して行っており、乳児喘息の発症への関与を解明するために研究を行っている。

## 2. 研究の進捗状況

前年までに

1. 喘鳴患者における各種病原体感染頻度の確認① 小児呼吸器感染症起因病原体の迅速

検出法の確立・再確認：

② 乳児喘息患児と健常児の呼吸器感染症起因病原体の差異の再確認：

2. 喘息患児におけるTLR刺激による免疫反応の異常の検討の開始

①TLRファミリーの発現の検討：

1) TLRファミリー（TLR1 TLR2 TLR3 TLR4 TLR5 TLR6 TLR7 TLR8 TLR9 TLR10 IRAK1 IRAK2 IRAK3 IRAK4, RP-105など）のmRNA・蛋白発現の測定

2) TLRの特異抗体と反応させ、TLRの発現の違いをフローサイトメトリーで検出する。

の研究は、まだ到達できていないが、是非今年行いたいと思う。

また、一昨年に流行した新型インフルエンザについて、その重症度は気管支喘息の有無により左右されるという報告が相次いだため、急遽、佐賀県における新型インフルエンザの小児入院例の調査・解析を行い、気管支喘息との関連も報告した。気管支喘息児、特にステロイドを含む抗炎症薬による治療を受けていない児は、インフルエンザの呼吸器症状が増強しやすく、呼吸器症状発現までの時間が短く、入院日数が長く、インフルエンザの症状が重症化しやすいという結果を報告できた。喘息の重症度よりも治療の有無に関連するという結果であり、感染と喘息発症の考察に有意義な研究となった。この結果も小児の感染症が気管支喘息と関連する（特にウイルス感染が関連する）というこの研究の仮定・目的を示唆する結果であった。

## 3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

（理由）

前述2の喘息患児におけるTLR刺激による免疫反応の異常の検討の開始がまだできておらず、やや遅れているが、

研究期間はあと1年となり、少しずつであるが結果も出てきているが、まだ達成度はまだまだであり、残りの期間も継続していく。

## 4. 今後の研究の推進方策

前年に引き続いて、

1. 喘鳴患者における各種病原体感染頻度の確認

① 小児呼吸器感染症起因病原体の迅速検出法の確立・再確認：

② 乳児喘息患児と健常児の呼吸器感染症起因病原体の差異の再確認：

③抗菌薬治療による乳児喘息発症予防の検討

開始:

2. 喘息患児におけるTLR刺激による免疫反応の異常の検討の開始

①TLRファミリーの発現の検討:

1) TLRファミリー (TLR1 TLR2 TLR3 TLR4 TLR5 TLR6 TLR7 TLR8 TLR9 TLR10 IRAK1 IRAK2 IRAK3 IRAK4, RP-105など) のmRNA・蛋白発現の測定

2) TLRの特異抗体と反応させ、TLRの発現の違いをフローサイトメトリーで検出する。

3) プロモーター領域の解析

4) 上記因子に関して、刺激前後をジーンチップを用いて網羅的解析も考慮する。

上記を患児と対照である健常児を比較検討し、乳児喘息患児とTLR発現の関連 (特にTLR発現のバランス) に注目し解析する。そして乳児喘息の発症・病態進展への関わりを明らかにし、治療・発症予防への応用について検討する予定である。

また、感染と乳児喘息、免疫反応不良と乳児喘息についてのデータはかなり出てきているので、学会発表・投稿も検討したいと考えている。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

①在津正文 Does Chlamydia pneumonia infection trigger to development of asthma in wheezy infant? 日本小児アレルギー学会誌 2010;24(3):369-372 (査読有)

②Nakashima K, Ikeda K, Nishimura S, Zaitzu M et al. The Uteroglobin gene G38A polymorphism is not associated with Kawasaki disease. Acta Med Nagasaki 2010;54:53-58. (査読有)

③Zaitzu M et al. Febrile seizures: characterization of double-stranded RNA-induced gene expression. Pediatr Neurol. 2009;41(2):114-8 (査読有) .

④Zaitzu M et al. 5-lipoxygenase pathway promotes cell proliferation in human glioma cell lines. Clin Neuropathol 2009;28(6):445-452. (査読有)

⑤Zaitzu M. Does Chlamydia pneumoniae infection trigger to development of asthma in wheezy infants? Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2009;19(2):S350-S358 (査読有)

⑥Zaitzu M. Does Chlamydia pneumoniae infection trigger to development of asthma

in wheezy infants? J Asthma 2009

46(9):967-968 (査読有)

⑦在津正文. 特集 アレルギー疾患発症の胎内・胎外因子～遺伝、環境とエピジェネティクスと中心に～Ⅱ. 胎外因子 2) クラミジア・マイコプラズマ感染とアレルギー疾患発症について アレルギー・免疫 2008;15(2):183-187 (査読有)

⑧Zaitzu M. The development of asthma in wheezing infants with Chlamydia

pneumoniae infection. J Asthma 2007

44(7):565-568 (査読有)

[学会発表] (計 5 件)

①在津正文 他. 佐賀県の 2009-2010 シーズンにおける新型インフルエンザ (パンデミックインフルエンザ (H1N1) A2009) 小児入院症例に関する調査 - 気管支喘息との関連について - 第 47 回日本小児アレルギー学会 2010.12.4-5 (横浜市) 日本小児アレルギー学会誌 2010;24(4):606

②在津正文 他. 佐賀県の 2009-2010 シーズンにおける新型インフルエンザ (パンデミックインフルエンザ (H1N1) A2009) 小児入院症例に関する調査 - 気管支喘息との関連について - 第 38 回西日本小児アレルギー研究会 2010.8.21-22 (福岡市) 日本小児アレルギー学会誌 2010;24(5):782

③在津正文 他. 佐賀県の 2009-2010 シーズンにおける新型インフルエンザ (パンデミックインフルエンザ (H1N1) A2009) 小児入院症例に関する調査 第 58 回日本小児科学会佐賀地方会第 181 回日本小児科学会長崎地方会合同地方会 2010.7.25 (長崎市) 抄録集

④在津正文, Midoro-Horiuti Terumi. エストロゲンによるマスト細胞からのメディエーター遊離増強作用について (シンポジウム 4-2) 第 46 回日本小児アレルギー学会 2009.12.5-6 (福岡) 日小ア誌. 2009;23(4):451

⑤Zaitzu M. Does Chlamydia pneumoniae infection trigger to development of asthma in wheezy infant? Annual Meeting of Korean Academy of Pediatric Allergy Respiratory Diseases (KAPARD) 2009 (Invited guest speaker lecture session) 2009.10.24-25 (Seoul, Korea) Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2009;19(2):S350-S358