

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月21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 (ZAITSU MASAFUMI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：10346877

研究成果の概要（和文）：

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TLR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TLR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TLR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目的で研究を進めている。

今年度は前年度に引き続き、乳児喘息の早期診断・治療、そして発症予防のためには乳児喘息の病態を解明することが重要であると考え、感染と乳児喘息の発症との関連を明らかにすることを *in vivo*, *in vitro* の系両方を用い計画・実施した。

気管支喘息は近年低年齢で増加傾向にある。乳児喘息は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。感染は、乳児喘息発症の重要因子である可能性が高く、海外の喘息の治療ガイドラインには *virus induced asthma* という概念も提唱されている。ウイルス感染に対する免疫応答の未熟・不備が気管支喘息発症に関わるという考えの基、研究を行い報告した。

研究成果の概要（英文）：

Bacterial and virus infection might play a role in the pathology of asthma, but its role in infantile asthma remains obscure. We evaluated whether or not asthma is associated with this type of infection. Wheezing infants progressed to asthma more frequently after infection with than those who were not infected. These findings suggested that the infection triggers asthma in wheezy infants.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：乳児喘息 感染

1. 研究開始当初の背景

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 TLR 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 TLR 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 TLR 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したいと考え、この研究を開始した。

2. 研究の目的

乳児喘息の発症・進展機序において、感染に対する免疫反応不良が関与していることを証明し、乳児喘息の治療・発症予防に応用できるかを検討する。感染病原体に対する TLR のシグナルの不備による免疫反応不良（不全とまでは断定できない）が乳児喘息児に存在し、その発症に重要な意味を持つことを推測させる。乳児喘息の症状は、免疫不良の個体におけるある種の病原体の持続感染や反復感染の単なる症状である可能性をも推測することができる。今回はこのことを確認することをまず目的とし、さらに乳児喘息発症予測因子の確認、さらに予防法の開発へと継続していくことを目的とした。

3. 研究の方法

我々は既に、炎症細胞を種々の TLR を介した刺激による各種のアレルギー炎症パラメーターの測定、遺伝子発現、蛋白発現、酵素活性の測定法を確立している。この確立している実験系を主に用いて検討する。

また必要な研究については、倫理委員会の承諾を得、さらに患児・対照である健常児の保護者からインフォームドコンセントを得た後（書面による）研究を実施する。

(1) 喘鳴患者における各種病原体感染頻度の検討

- ① 小児呼吸器感染症起因病原体の迅速検出法の確立
- 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検討
- ③ 抗菌薬治療による乳児喘息発症予防の検討への準備

(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

- ① TLR ファミリーの発現の検討：末梢血から

リンパ球・好酸球・好中球を分離、分離後およびサイトカイン刺激・TLR を介した刺激後、以下の測定

② 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

乳児喘息患児の検体を迅速かつ確実に採取するため、当大学で治療中の児を対象にする予定であるが、診断は日本小児アレルギー学会の診断基準に従ってアレルギー専門医が行い、また採血に関しては、できるだけ患児に負担をかけないため、少量とし、できれば日常診療の検査の際に施行する。

4. 研究成果

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 TLR 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 TLR 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 TLR 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目的で研究を進めている。

今年度は前年度に引き続き、乳児喘息の早期診断・治療、そして発症予防のためには乳児喘息の病態を解明することが重要であると考え、感染と乳児喘息の発症との関連を明らかにすることを *in vivo* , *in vitro* の系両方を用い計画・実施した。

気管支喘息は近年低年齢で増加傾向にある。乳児喘息は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。感染は、乳児喘息発症の重要因子である可能性が高く、海外の喘息の治療ガイドラインには *virus induced asthma* という概念も提唱されている。ウイルス感染に対する免疫応答の未熟・不備が気管支喘息発症に関わるという考えの基、研究を行い報告した。

5. 主な発表論文等

（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）

①Shirakawa T, Ikeda K, Nishimura S, Kuniba H, Nakashima K, Motomura H, Mizuno Y, **Zaitzu M et al.** Nakazato M, Maeda T, Hamasaki Y, Hara T, Moriuchi H. Lack of an association between E-selectin gene polymorphisms and the risk of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012 (査読有)

②**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)

③Nakashima 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)

④**Zaitzu M et al.** Febrile seizures: characterization of double-stranded RNA-induced gene expression. *Pediatr Neurol.* 2009;41(2):114-8 (査読有)

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

⑥**Zaitzu 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)

⑦**Zaitzu M.** Does Chlamydia pneumoniae infection trigger to development of asthma in wheezy infants? *J Asthma* 2009 46(9):967-968 (査読有)

⑧**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)

[学会発表] (計 12 件)

①**在津正文**他. 食物アレルギーに対する経口負荷試験の実施状況調査：西日本地区における負荷試験実施の現状. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2011. 4. 20-22(福岡) *日本小児科学会雑誌* 2012;116(2):431

②**在津正文** 他. 食物アレルギーに対する経口負荷試験の実施状況調査：西日本地区における負荷試験実施の現状. 第 48 回日本小児

アレルギー学会・第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011. 10. 28-30 (福岡市) *日本小児アレルギー学会誌* 2011;25(3):560

③是松聖悟、**在津正文** 他. 食物アレルギーに対する経口負荷試験の実施状況と課題の検討. 第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011. 10. 28-30 (福岡市) *日本小児アレルギー学会誌* 2011;25(3):560

④**在津正文.** ライフサイクル：喘息児が大人になっていくとき 第 48 回日本小児アレルギー学会・第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 (シンポジウム 13 アレルギー児はどのような大人になっていくのか) 2011. 10. 28-30 (福岡市) *日本小児アレルギー学会誌* 2011;25(3):449

⑤**在津正文** 他. 西日本小児アレルギー研究会、四国小児アレルギー研究会における食物経口負荷試験の実施状況：西日本地区における負荷試験実施の現状. 第 39 回西日本小児アレルギー研究会 2011. 8. 20-21 (福岡市) 抄録集

⑥是松聖悟、**在津正文** 他. 西日本小児アレルギー研究会、四国小児アレルギー研究会における食物経口負荷試験の実施状況：専門性との関連と安全性の評価. 第 39 回西日本小児アレルギー研究会 2011. 8. 20-21 (福岡市) 抄録集

⑦**在津正文** 他. 佐賀県における 2009-2010 シーズンの新型インフルエンザ小児入院症例調査 (Clinical feature of 2009 influenza (H1N1) infection in hospitalized children in Saga). 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011. 8. 12-14 (東京) *日本小児科学会雑誌* 2011;115(2):467

⑧**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

⑨**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

⑩**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

⑪**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

⑫**Zaitzu M.** Dose 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

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

第 46 回日本小児アレルギー学会

<http://www.congre.co.jp/jspaci46/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

在津 正文 (ZAITSU MASAFUMI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号: 10346877

(2) 研究分担者

浜崎 雄平 (HAMASAKI YUHEI)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号: 10172967

山本 修一 (YAMAMOTO SHUICHI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号: 30359947