

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03995

研究課題名（和文）スキンプロットティング法を用いた新生児の皮膚トラブル発症のメカニズム解明

研究課題名（英文）Clarification of the mechanism of onset of skin problems in newborns using skin blotting method

研究代表者

米澤 かおり（Yonezawa, Kaori）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・講師

研究者番号：20791388

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：新生児・乳児の顔の皮膚トラブル発症メカニズムの解明を目指して、皮膚トラブルが多い生後1か月児を対象に、皮膚トラブル症状の評価、スキンプロットティング法による皮膚サイトカインの測定、皮膚バリア機能を含めた調査を、東京と大分の二地点で行った。その結果、東京・大分のどちらも約65%の児が何らかの顔の皮膚症状を有していた。その一方で皮膚バリア機能については二地点で明らかな違いがあった。症状については、環境の要因や遺伝要因であるアトピー性皮膚炎の家族歴を調整してもなお、丘疹と皮膚IL-8シグナル陽性に、浸出液・痂皮とIL-17のシグナル陽性に関連があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児の皮膚トラブルについては、予防の重要性がうたわれているにもかかわらず、発症メカニズムが明らかでないため、児の個性に合わせた予防法は考えられてこなかった。症状によって皮膚内部のサイトカインのシグナルが異なること、また東京と大分ではバリア機能をはじめ多くの異なる点が明らかになったことから、今後は症状や遺伝要因、また気候を含めた居住地域の違いなど、それぞれの児の状態を評価し、適したスキンケアを明らかにする必要性、またIL-8やIL-17が乳児の皮膚トラブルの状態評価の指標になる可能性を示すことができた。今後は、個別性のある予防・発症早期のケア方法につなげていきたい。

研究成果の概要（英文）： This project aims to elucidate the mechanism of facial skin problems in newborn infants. We investigated one-month-old infants in Tokyo and Oita to evaluate skin problem symptoms, measure skin cytokines using the skin blotting method, and assess skin barrier function.

The results showed that approximately 65% of the children in Tokyo and Oita had facial skin symptoms. However, the two sites showed clear differences in skin barrier function. Even after adjusting for environmental factors and a family history of atopic dermatitis as a genetic factor, there was still an association between papules and positive skin IL-8 signaling and between exudate/yellow scaling and positive IL-17 signaling among newborns with facial skin problems.

研究分野：助産学

キーワード：スキンプロットティング サイトカイン 新生児 乳児 皮膚トラブル

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳児の皮膚は未熟であり様々な皮膚トラブルが発症しやすい。特に顔の皮膚トラブルは、発症しやすく、乳児自身の痒みや痛みといった苦痛に加えて、養育者の育児不安にもつながり、将来的な食物アレルギー等のアレルギー疾患の発症リスクを高めることが明らかになっている。これまで、乳児の皮膚トラブルには季節やスキンケアの方法等の環境要因が関わるということが明らかになっているが、地域による差についてはこれまで明らかになっておらず、一地点での研究であることが限界となっていた。

乳児の皮膚トラブルが引き起こされるメカニズムとして、皮膚免疫細胞が炎症性サイトカインを産生することで紅斑や丘疹等の炎症症状が引き起こされると言われている。しかし、実際に乳児の皮膚において炎症性サイトカインと皮膚トラブルの関連を調査した研究はなく、どの炎症性サイトカインが乳児の顔の皮膚トラブルと関連があるかは明らかではない。また、乳児の顔の皮膚トラブルである脂漏性湿疹はマラセチアという皮膚に常在する真菌との関与が示唆されているが、実際にマラセチアが皮膚の炎症性サイトカインを産生させる要因となっているかを検討した研究はまだなく、関連性は不明である。

皮膚内部の炎症性サイトカインを評価する方法としてスキンプロットティングがある。スキンプロットティングは極性を有するニトロセルロースメンブレンを皮膚表面に 10 分間貼付することで、非侵襲的に表皮・真皮の皮膚間質液の可溶性成分を抽出する技術であり (Minematsu et al., 2014)、抽出された成分を定性的・定量的に評価することにより、皮膚状態を評価することが可能である。スキンプロットティングは、成人だけではなく新生児を対象にも実施されており (Higuchi et al., 2019)、大きな侵襲なく実施のうえである。もしスキンプロットティングにより、乳児の顔の皮膚トラブルと関連がある炎症性サイトカインが明らかになれば、乳児の顔の皮膚トラブルの発症メカニズムの解明に寄与することができる。

2. 研究の目的

- 1) 国内の 2 地点で、スキンプロットティングによる皮膚サイトカインと乳児の顔の皮膚トラブルの関連を明らかにすること
- 2) スキンプロットティングを用いた生後 1 か月の皮膚サイトカインと長期的な予後 (1 歳時点でのアトピー性皮膚炎や食物アレルギーの発症) の関連を明らかにすること
- 3) マラセチアと皮膚内部の炎症性サイトカインとの関連を明らかにすること

3. 研究の方法

生後 1 か月頃の乳児とその養育者を対象に東京と大分で横断観察研究を実施した。包含基準は、児の養育者が 20 歳以上で日本語でコミュニケーションを取れることとした。除外基準は先天的な皮膚疾患がある児とした。リクルートは大分では 1 か月健診のために来院した母子への声掛け、東京では 1 か月健診のため病院に来院した母子に研究者が声をかける、機縁法、ポスターとチラシを医療機関に設置、研究室のホームページで告知の 4 つの方法を用いた。データ収集は、東京・大分ともに病院の診療室、東京ではさらに研究参加者の自宅・当研究室の一室の内、研究参加者が希望する場所で実施した。養育者から研究参加の同意が得られたら、研究者は児の顔の皮膚トラブルの有無やトラブルの種類などを記録後、児の皮膚バリア機能の測定・炎症性サイトカインとアルブミンの採取を行い、東京ではさらにマラセチアの採取を行った

児の顔の皮膚トラブル評価には乳児皮膚アセスメントツール (IFSAT) をを参考に、紅斑・丘疹・乾燥・滲出液と痂皮の4項目を評価した。

サイトカインとアルブミンの採取は、スキンプロットティング法を用いた。本研究では、児に貼付したニトロセルロースメンブレンを染色後に撮影し、その画像をソフトウェアで解析することで、interleukin (IL) -4・IL-6・IL-8・IL-17 のシグナルの有無と、アルブミン密度(ng/cm^2)を算出した。

人口統計学的データは乳児の養育者が回答した調査票から収集した。

皮膚バリア機能指標である、経皮水分蒸散量・角質水分量・皮脂量・皮膚 pH は測定機器を用いて計測した。東京では、一部対象者に対して乳児の額を綿棒でこすることによりマラセチアを含む真菌を採取した。真菌叢の遺伝子解析には次世代シーケンサーを用いた。綿棒から DNA 抽出後、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により真菌の内部転写領域 (ITS) の配列を増幅した。その後、DNA 断片ごとに最も相同性の高い真菌種を割り当てた。分析には真菌全体に占めるマラセチア属の割合、もしくはマラセチア種の割合を用いた。

追跡の同意が得られた対象者に対しては、生後1年時点での皮膚の状態、アレルギー疾患 (アトピー性皮膚炎、食物アレルギー) を含む Web 調査票の URL を、養育者にメールで送付した。

乳児の顔の皮膚トラブルと炎症性サイトカインとの関連は、東京・大分の地域を変量効果とするマルチレベル分析を用いた。

本研究は東京大学医学部倫理審査委員会の承認を得てから実施した (承認番号 2020349NI)。研究開始前には研究者が養育者に研究説明を実施し、参加は任意であること、いつでも辞退可能であることを説明し、書面で同意を得た。

4. 研究成果

生後1か月頃の乳児を対象に調査を実施し、東京調査123名、大分調査100名の調査を実施し、皮膚トラブルの種類や症状、皮膚バリア機能、皮膚常在真菌、スキンプロットティング法を用いて測定した皮膚内部の炎症性サイトカインとした。また、生後1年調査として東京調査の対象者の内116名、大分調査の一部の対象者である19名から1歳時点でのアトピー性皮膚炎や食物アレルギーの有無についてのデータを収集した。

その結果、東京調査と大分調査ではサイトカインの密度も皮膚バリア機能も異なっており、環境の影響が大きいことが示唆された。さらに、その環境の要因や遺伝的要因であるアトピー性皮膚炎の家族歴を調整してもなお、新生児の顔の皮膚トラブルの内、丘疹と皮膚 IL-8 シグナル陽性に、浸出液・痂皮がある児と IL-17 のシグナル陽性に関連があることが明らかになった。さらに、症状の強い皮膚トラブルをスキンプロットティング法で測定した IL-8, IL-17 で評価するためのカットオフ値についても検討した。

生後1歳時点での食物アレルギー、アトピー性皮膚炎と生後1か月調査時点のサイトカイン密度の関連について検討については、特に卵アレルギーがある場合は、生後1か月時点での皮膚 IL-17 の密度が高いことが明らかになった。

東京調査の対象者の内、スキンプロットティングによる炎症性サイトカインの測定ができ、皮膚常在真菌の採取ができた96名を対象にした解析では、マラセチアは全ての乳児から検出された。マラセチアと乳児の顔の皮膚トラブルについて単変量解析を行った結果、*M. arunalokei* が真菌全体に占める割合は、額が乾燥している群で有意に低かった。しかし、出生季節やアトピーの家族歴で調整した多変量解析の結果では、マラセチアと乳児の顔の皮膚トラブルとは有意な関連は見られなかった。(Shimizu, 2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Shimizu Satsuki, Yonezawa Kaori, Haruna Megumi, Tahara-Sasagawa Emi, Usui Yuriko, Minematsu Takeo, Higuchi Sachi	4. 巻 13
2. 論文標題 Relationship between facial skin problems with a focus on inflammatory cytokines and the presence of Malassezia in 1-month-old infants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-31949-2	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 米澤 かおり, 清水 咲月, 春名 めぐみ, 峰松 健夫
2. 発表標題 生後1カ月の皮膚のサイトカイン発現量と12ヵ月時点のアレルギー疾患の関連
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2023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
研究分担者	樋口 幸 (石川幸) (Higuchi Sachi) (10567209)	大分県立看護科学大学・看護学部・准教授 (27501)	
研究分担者	峰松 健夫 (Minematsu Takeo) (00398752)	石川県立看護大学・看護学部・教授 (23302)	
研究分担者	春名 めぐみ (Haruna Megumi) (00332601)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授 (12601)	

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
---------	---------