

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591534

研究課題名(和文) 遺伝、環境要因の相互作用がアレルギー発症に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effect of genetic and environmental factor to the development of bronchial asthma

研究代表者

松井 永子 (MATSUI, Eiko)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90334929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、アレルギー疾患発症に関わる遺伝、環境要因の相互作用を検討することである。そのため、出生前、出生後の生活環境の詳細な調査を行い、アレルギー疾患発症と関連する生活因子を抽出した。さらに、臍帯血および経過観察中の末梢血を用いてリンパ球表面マーカー、遺伝子多型の検討を行った。

3歳までの追跡調査で、気管支喘息発症に関わる因子として、気管支喘息の家族歴や、かぜをひいたときにぜいぜいしたことがあるといった因子が陽性的場合が有意差をもっていることが明らかとなった。また、遺伝子多型ではADRB2(R16G)がAAタイプの場合、高率に3歳の時点で気管支喘息を発症していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to examine the interaction of the genetic and environmental factors with allergy disease. Therefore, detailed questionnaire of the environment factors before birth and after birth was conducted. Moreover, a lymphocyte surface marker and gene polymorphism were examined using umbilical cord blood and the peripheral blood.

When the episode of wheezing and the family history of bronchial asthma was positive, the rate of bronchial asthma was high by the follow-up to 3 years old.

In gene polymorphism, when ADRB2 (R16G) was AA type, the rate of bronchial asthma was high.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：アレルギー 環境因子 遺伝子

### 1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症する疾患である。しかしながら、どのような環境因子が、アレルギー疾患発症にかかわっているのか、そしてどのような遺伝的因子が疾患発症にかかわっているのか明確ではなかった。アレルギー疾患との関連が示されている遺伝子多型は非常に多くみられるが、人種や集団が変わることで有意差がなくなるものも多く、環境要因と遺伝的要因を出生コホートを利用して疾患の発症から詳細に検討した報告はほとんどない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、出生前、出生後の生活環境の詳細な調査を行い、アレルギー疾患発症との関連を検討し、それぞれの相互関係を明らかにすることである。また、同時に血液より得られたマーカーや遺伝子多型との関連についても明らかにする。

### 3. 研究の方法

本研究の概要は、出生時に両親の同意を得て採取された臍帯血を利用して免疫学的なデータ、遺伝子多型の解析を行う。また、出生前の環境要因として妊娠中の母体の生活環境の調査を行った。さらに、出生後の十分な生活環境の調査も行い、同時に、アレルギー疾患発症の有無を確認した。以上のデータから、アレルギー疾患発症に関わる因子を統計学的に抽出した。

### 4. 研究成果

調査票による問診では、アレルギー疾患に関わる調査票を複数回配布し、本人のアレルギー症状やアレルギー疾患の家族歴、喫煙者の同居の有無や住環境における問題について調査した。

血液検査としては白血球数および好酸球数、血清非特異的 IgE、特異的 IgE 抗体(ハウスダスト、コナヒョウダニ、スギ、ネコのふけ、イヌのふけ、卵白、牛乳)、リンパ球表面マーカーを測定した。また、簡易遺伝子検索法(インベーターアッセイ法等による)を用い、これまでに報告されているアレルギー疾患に関する遺伝子多型(IL-12B C3757T, IL-4R V50I, IL-13 R110Q, TGF- C-509T, IFN- R1L467P, LTC4S A-444C, IL-18 C-133G, CD14 T-159C, TLR1 T-2192C, TLR6 T-2078A, TLR10 A2323G, ADR 2 R16G)の検索を行った。

#### (倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解(インフォームドコンセント)を得た上で採血が行われた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題

がないと判断された。

#### <問診内容とアレルギー疾患発症に関する検討>

家族歴では、家族のアレルギー歴では、有意差がみられなかったが、家族の気管支喘息歴、特には両親のいずれか、または両方が気管支喘息、兄弟に気管支喘息の児がいる場合、高率に3歳の時点で気管支喘息を発症していることがわかった。

さらに、“かぜをひくとゼイゼイする”、“運動するとゼイゼイする”、“かぜまたは、運動でゼイゼイする”、“かぜおよび運動でゼイゼイする”場合、3歳の時点でより高率に有意に気管支喘息を発症していた。

以上より、問診項目で、家族歴では、家族特に、両親、兄弟の気管支喘息歴、本人の症状では、かぜをひくとゼイゼイする、運動するとゼイゼイする場合は、3歳で気管支喘息を発症するリスクが高率になり、リスク因子であることが明らかになった。

#### <遺伝子解析とアレルギー疾患発症に関する検討>

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し理解(インフォームドコンセント)を得たうえで採血が行われた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題ないと判断された。1歳6か月の時点で特異的 IgE として、コナヒョウダニ、ハウスダスト1のスコアが2以上の場合、3歳の気管支喘息を高率に発症していることが明らかになった。さらに、検討した遺伝子多型と3歳の気管支喘息発症との関連検索では、ADR 2 (R16G)がAA型の場合は高率に3歳の気管支喘息を発症していることが明らかになった。

#### <アレルギーの疾患別のリスク因子の検討>

気管支喘息の発症には気管支喘息の家族歴や“かぜをひくとゼイゼイいう”“運動するとゼイゼイいう”の項目が陽性の場合、気管支喘息の発症と関連した。また、遺伝子多型ではADR 2 (R16G)と気管支喘息発症の関連が示唆された。この年齢での喘息発症が遺伝的要因との関連が少なかった理由について、小児の喘息は1歳6ヶ月まででは50%、そして3歳まででは80%、7歳までにはほぼ100%が発症するといわれている。今回の検討は3歳までであることから、今後3歳以降での検討が必要である。

アトピー性皮膚炎の発症とは環境因子では有意差を認めた明らかな要因はなかったが、遺伝子多型のうちIL-13 (R110Q)との関連が示された。

食物アレルギーの発症は遺伝子多型のうちのADR 2 (R16G)との関連が示された。

## 考察

アレルギーに関する問診を行ったところ、保護者の関心が非常に高いことが明らかになった。アレルギー疾患に関する環境整備指導では、ほとんどの保護者が具体的な予防方法を知らないか、知っていても十分ではなかった。

問診票データ、遺伝子多型を含む血液検査データについて統計学的に検討したところ、家族（特に両親、兄弟）の気管支喘息歴および、本人がかぜまたは運動でぜいぜいしたことがあるかを質問し、リスク群を抽出することは3歳の気管支喘息の発症予防につながる可能性があることが明らかになった。また、採血がしてある場合、1歳6か月までにコナヒョウヒダニ、ハウスダスト1に感作されているか否かは、3歳の気管支喘息の予知となりうる可能性が示唆された。

## 結論

アレルギー疾患発症に関連する遺伝的因子や環境因子が存在することが明らかになった。今後ますます増加すると予測されるアレルギー疾患の予防対策においてもアレルギー疾患発症予防のための生活指導や情報の提供、啓蒙活動を行うために、今回得られたデータが効果的に活用されることを期待している。

## 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 4 件)

(1) Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T MD, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Orii K, Kasahara K, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N: Total IgE at 6 months predicts remittance or persistence of atopic dermatitis at 14 months. Allergy Asthma Proc 査読あり 34:362-369, 2013

(2) Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome. J Clin Immunol. 査読あり 2013;33:325-34

(3) Teramoto T, Matsui E, Fukao T, Sakai K, Yonezawa H, Kato Z, Ohnishi H, Kaneko H, Kondo N, Azuma J, Nishima S. Repeated-Dose Pharmacokinetics of

Inhaled Ciclesonide (CIC-HFA) in Japanese Children with Bronchial Asthma: A Phase I Study. Allergol Int. 査読あり 2012; 61:619-624

(4) 松井永子、木全かおり、大西秀典、加藤善一郎、金子英雄、近藤直実 喘息/COPD 基礎研究最前線 遺伝子検索による喘息、アレルギー疾患発症のテラメイド的予知および予防指導の試み International Review of Asthma and COPD 査読なし 2012; 14: 23-28.

### 〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 松井永子 発症予防の遺伝子ターゲット 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013年5月11-12日 横浜

(2) 松井永子 アレルギー発症のテラメイド予知予防 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013年5月11-12日 横浜

(3) 松井永子 アレルギー疾患のテラメイド医療をめざして 第49回日本小児アレルギー学会 2012年9月15-16日 大阪

(4) 松井永子 木全かおり 篠田紳司 金子英雄 加藤善一郎 近藤直実 気管支喘息のテラメイド的予知および予防指導の試み 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月12-13日 大阪

(5) 松井永子 小児喘息の個別化予防指導および個別化治療を目指して 第48回日本小児アレルギー学会 2011年10月28日 福岡

### 〔図書〕(計 1 件)

(1) 近藤直実 松井永子 喘息アレルギーのテラメイド治療 診断と治療社 2013 p p1 - 196

### 〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松井 永子 (MATSUI, Eiko)  
岐阜大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：90334929

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：