

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 16 日現在

機関番号：82710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791017

研究課題名(和文)室内塵中に最も普遍的に存在する微小昆虫・ヒラタチャタテに対する吸入性アレルギー

研究課題名(英文)Respiratory allergy to booklice, a common household small insect

研究代表者

福富 友馬 (Fukutomi, Yuma)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・診断・治療薬開発研究室・室長

研究者番号：30463110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：関東地方の家屋の居間、寝室のハウスダスト調査を行った。チャタテムシは居間よりも寝室、特に日当たりが悪く、床に畳やカーペットを敷いている部屋、一軒家よりも集合住宅で多く検出された。また、相模原病院外来通院の喘息患者における屋内環境に関する質問票調査により、寝室が畳もしくはカーペット敷きの場合は、チャタテムシに対してIgE抗体を保有する確率が顕著に上昇することも確認された。これらの結果から、アレルギー疾患患者において、寝室での畳、カーペット使用はチャタテムシへのアレルギー発症の重要な危険因子である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Distribution of booklice in houses in Kanto region was studied. More booklice were found in sunless bedroom in apartment houses, especially when the room contained Japanese tatami mats. Association between living environment and sensitization profile among patients with asthma has also been examined using structured questionnaire. Asthmatic patients were significantly more likely to be sensitized to booklice when their bedroom contained tatami mats and/or carpets. These findings indicate that using tatami mat/carpet in bedroom is strong risk factor for the development of allergy to booklice.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー・ぜんそく 昆虫

1. 研究開始当初の背景

室内環境中のダニや昆虫など節足動物由来のタンパク質粒子は、気管支喘息やアレルギー性鼻炎の原因と考えられている。原因アレルゲンの明確な認識と室内環境における汚染の実態を把握することは、これらの疾患の発症予防策を模索する上で、極めて重要である。

これまでの本邦及び海外の研究から、室内塵中のダニがこれらの疾患の最も重要な原因アレルゲンであることは周知のとおりである。一方、主に米国において、室内塵中のゴキブリアレルゲンがダニと同様に重要なアレルゲンであることはすでに十分に検討され明らかになっている。しかしながら、本邦では、室内中のゴキブリ抗原量は極めて低値であることが報告されている。従って、温暖湿潤な気候の本邦においてはゴキブリ以外の昆虫のほうが環境にありふれており、それらが本邦のアレルギー疾患の発症と増悪において重要な役割を果たしている可能性は、これまで頻りに強調されてきた。しかし、この点に関してこれまで十分な研究は行われてこなかった。

そこで我々は、我が国の室内塵の約90%に検出されると言われている最も身近な微小昆虫、ヒラタチャタテに特に注目し、その抗原性に関してこれまで検討を行ってきた。これまでの検討でアレルギー性気管支喘息患者の約5人に1人は、この昆虫に対して特異的IgE抗体を有することが証明され、我々日本人にとって、ヒラタチャタテが最も重要な昆虫アレルゲンのうちの一つであることを明らかにしてきた。さらに我々は、ヒラタチャタテ由来タンパク質の中で、とくにそのアレルギー病態形成に重要なアレルゲンを同定した。これはLip b 1の名称でWHO/IUISのアレルゲン命名委員会にて新規アレルゲンとして認定を受けている。しかしながら、室内環境におけるLip b 1汚染の実態は不明で、その気管支喘息症状への関与も明らかになっていない。

2. 研究の目的

室内環境中に最も普遍的に存在する微小昆虫、ヒラタチャタテの吸入性アレルゲンが、気管支喘息の発症や疾患の増悪に与える影響を明らかにする。さらに、ヒラタチャタテアレルギーの原因となる新規の抗原タンパク質Lip b 1のポリクローナル抗体を作成し、環境中の抗原量測定を行い、室内環境のヒラタチャタテ抗原汚染の危険因子を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 室内環境チャタテムシ汚染状況実態調査

関東地方の20件の家屋の環境調査(各家

屋、居間、寝室に対してそれぞれ夏秋の2回;計80部屋)を行い、室内塵中に検出される昆虫の全数調査を行った。(共同研究者 エフシージー総合研究所 川上裕司先生)

(2) ヒラタチャタテのcDNAライブラリー作成とLip b 1の塩基配列決定

ヒラタチャタテアレルゲンLip b 1のリコンビナントタンパク作製のために、まず本タンパク質をコードするcDNAの同定を試みた。ヒラタチャタテ虫体よりpoly(A)+RNAを精製し、ヒラタチャタテのcDNAライブラリーを作製した後、イルミナ社シーケンサーを用いて大量塩基配列決定(RNA-seq)を行った。得られた塩基配列情報に基づき構築したcDNA配列から、すでに同定しているLip b 1の部分アミノ酸配列をコードするopen reading frame(ORF)を含むものを検索し、Lip b 1のcDNAを同定した。(共同研究者 大阪府立大学 乾 隆先生、石橋 宰先生)

(3) チャタテムシアレルギーの発症危険因子解析

相模原病院外来通院喘息患者を対象に、住環境とチャタテムシIgE抗体保有状況の関係の調査を行った。住環境に関する詳細な問診項目を含む構造化質問票を用いて調査した。住環境とIgE抗体保有状況の関係はその他の交絡因子の影響を排除するため多重ロジスティック回帰分析にて評価した。

4. 研究成果

(1) 室内環境チャタテムシ汚染状況実態調査

20件の家屋の居間、寝室の2か所ずつのハウスダスト採取を夏、秋にかけて2回ずつ行ったところ、80検体中79検体(99%)の室内塵で、チャタテムシが検出された。1部屋あたりの節足動物類の検出検体数に関しては、室内塵性ダニが最も検出数が多かったが、次にチャタテムシが多かった。チャタテムシは居間よりも寝室、特に日当たりが悪く、床に畳やカーペットを敷いている部屋、一軒家よりも集合住宅で多く検出された。この解析結果は共同研究者を筆頭著者として原著論文として報告した。

(2) ヒラタチャタテのcDNAライブラリー作成とLip b 1の塩基配列決定

次世代シーケンス解析により得られたcDNA配列に基づいてプライマーを設計し、逆転写PCRによりLip b 1のORFを含む領域を増幅した。得られたPCR産物をクローニングし塩基配列を決定した結果、本cDNAは推定254アミノ酸から成るタンパク質をコードすることが示された。さらに、これらのcDNAには部分的に塩基が異なる2種類の配列が混在しており、そのうちの1種類については、すでに報告しているLip b 1の2ヶ所の部分アミノ酸配列(それぞれ12アミノ酸が

ら構成)と完全一致する配列を含むタンパク質をコードすることが明らかとなった。もう一方の配列については、上記の2ヶ所の部分アミノ酸配列のうち2アミノ酸のみ一致しなかったが、両配列間の相同性が極めて高いことから、ともにLip b 1をコードする variant の cDNA であると推察された。両 variant がコードするタンパク質について、blastp を用いて相同性検索を行ったところ、唯一コロモジラミ由来の hypothetical protein のみにともに 22% の類似性で hit した。これより、Lip b 1 が新規のタンパク質であることが明らかとなった。現在、Lip b 1 の機能に関する検討を進めているが、バイオインフォマティクス解析の結果、何らかの膜貫通蛋白である可能性が示唆されている。

(3) チャタテムシアレルギーの危険因子解析

相模原病院外来通院の喘息患者約 200 名における屋内環境に関する質問票調査により、寝室が畳もしくはカーペット敷きの場合は、チャタテムシに対して IgE 抗体を保有する確率が顕著に上昇する(オッズ比 5.9 倍)ことも確認された。他の昆虫やダニへの IgE 抗体保有に関してはこのような関係は全く認められておらず、寝室の床素材の重要性はチャタテムシアレルギーに特異的な現象である可能性がある。これらの結果から、アレルギー疾患患者において、寝室での畳、カーペット使用はチャタテムシへのアレルギー発症の重要な危険因子である可能性が示された。チャタテムシアレルギー発症予防のために、アレルギー患者は特に寝室でのカーペット・畳を可能な限り使用しないように指導することの重要性が示唆された。一般に、喘息鼻炎患者に対する環境対策としては、主に布団のダニアレルゲン制御を対象として、頻繁に布団の掃除機がけ、シーツの洗濯、防ダニ布団カバーの使用などの重要性が強調されてきた。しかし、チャタテムシアレルギーの場合は、寝室床素材への対策、頻繁な掃除機がけのほうが重要であると考えられた。

研究計画当初 Lip b 1 のポリクローナル抗体を作製する予定であったが、Lip b 1 の精製が十分量行えず、研究期間内に抗体を作製することは出来なかった。

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 22 件)

Takai T, Okamoto Y, Okubo K, Nagata M, Sakaguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Yasueda H, Masuyama K. Japanese Society of Allergology task force report on standardization of house dust mite allergen vaccines - Secondary publication.

Allergol Int. 2015 Apr;64(2):181-6. 査読有
doi: 10.1016/j.alit.2015.01.005.

Minami T, Fukutomi Y, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Akiyama K. Frequent episodes of adult soybean allergy during and following the pollen season. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 May-Jun;3(3):441-442.e1 査読有
doi: 10.1016/j.jaip.2014.11.024

Yuji Kawakami, Kazuhiro Hashimoto, Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Akemi Saito, and Kazuo Akiyama. A survey on the distribution of booklice, other allergenic arthropods, and fungi in houses in Tokyo. Urban Pest Management 2014 Vol.4 (No.2) p.65-77 査読有
Doi:なし

Minami T, Fukutomi Y, Lidholm J, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa M, Akiyama K. IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test. Allergol Int. 2015 64 (1) p90-95 査読有
doi: 10.1016/j.alit.2014.08.004

Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. Allergy. 2014;69(10):1405-11. 査読有
doi: 10.1111/all.12481.

Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K. Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake-Mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. Allergol Int. 2014 Mar;63(1):51-6 査読有
doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0575

Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. J Allergy Clin Immunol. 2013 Dec;132(6):1436-1438. e4. 査読有
doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.017.

Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma

Exacerbation. *Allergol Int.* 2013 Jun 25. 査読有
doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0525.

Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K. Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(1):145-50. 査読有
Doi なし

Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(3):259-64. 査読有
doi: 10.1159/000341671

福富 友馬 (旧) 茶のしづく石鹸による小麦アレルギー問題からの教訓 職業・環境アレルギー誌 20 (2) p1-11 2013 査読有
Doi なし

Sekiya K, Fukutomi Y, Nakazawa T, Taniguchi M, Akiyama K. Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(6):446-7. 査読有
Doi なし

Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy.* 2012 67(11):1392-9. 査読有
doi: 10.1111/all.12018

Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):501-2. 査読有
doi: 10.2332/allergolint.12-LE-0421

Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy.* 2012 May;67(5):653-60. 査読有
doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02793.x

Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Borres P M, Ishii T, Nakayama S, Tanaka S, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, Akiyama K. Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in

diagnosis of adult soybean allergy: *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar; 129 (3): 860-863. E3 査読有
doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.031.

Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. *Allergol Int.* 2012 Mar;61(1):143-8. Epub 2011 Dec 25. 査読有
doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0331

Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan.: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):339-348. 査読有
doi: 10.1159/000329853

Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women: *Clin Exp Allergy.* 2012 May; 42 (5): 738-746 査読有
doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03880.x

Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between Body Mass Index and Asthma among Japanese Adults: Risk within the Normal Weight Range: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):281-287. 査読有
doi: 10.1159/000327555.

Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis; *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb 129 (2): 557-559 査読有
doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.019.

Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata A, Sugimoto N, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H. The Differences in the Involvements of Loci of Promoter Region and Ile50Val in Interleukin-4 Receptor α Chain Gene between Atopic Dermatitis and Japanese Cedar Pollinosis; *Allergol Int.* 2012 Mar; 61 (1): 57-63 査読有
doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0302

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計7件)

福富友馬 谷口正実 齋藤明美 安枝 浩
秋山一男. 日本における吸入アレルギー感作
率の地域差. 第 24 回 国際喘息学会日本・北
アジア部会. 2014.7.18-19 名古屋、日本(ポ
スター)

Fukutomi Y., Kishikawa R., Sugiyama A.,
Minami T., Taniguchi M., Akiyama K. Risk
factors for the development of wheat allergy
among individuals who have used a facial soap
containing hydrolyzed wheat protein:
case-control study. European Academy of Allergy
and Clinical Immunology Congress 2014.
2014.6.7-11 Copenhagen, Denmark (Oral
presentation)

福富友馬 環境中の吸入性昆虫アレルギー
第 4 回 横浜環境アレルギー研究会
2013.3.6 横浜 (特別講演)

福富友馬 吸入性アレルギー：最近の話題第
44 回 日本・職業環境アレルギー学会 総会
2013/7/6 相模原(講演)

Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Akira
Akasawa, Kazuo Akiyama. Association
between asthma symptoms and severity of
allergic rhinitis determined on the basis of ARIA
classification: An internet-based survey.
European Academy of Allergy and Clinical
Immunology (EAACI) congress 2012 2012.6.17
Geneva, Switzerland (poster)

Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Hiroyuki
Nakamura, Kazuo Akiyama. Epidemiological
link between wheat allergy and exposure to
hydrolyzed wheat protein in skin and hair care
products European Academy of Allergy and
Clinical Immunology (EAACI) congress 2012
2012.6.18 Geneva, Switzerland (poster)

福富友馬 川上裕司 谷口正実 齋藤明美
福田安住 安枝 浩 中澤卓也 長谷川真
紀 秋山一男. 室内塵中に最も普遍的に認め
られる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗
原としての独自性と交差性 第 37 回 KRC 神
奈川呼吸カンファレンス 2012.7.27 横浜
(一般演題)

〔図書〕(計 2 件)

福富友馬 谷口正実(監修) 吸入性アレルギー
の同定と対策. メディカルレビュー社. 東
京

福富友馬 昆虫アレルギー: アレルギー診療
ゴールドハンドブック: p310-317

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

福富 友馬 (Fukutomi Yuma)

研究者番号: 30463110