

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：32647

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2014～2016

課題番号：26257507

研究課題名(和文)小児気管支喘息発症と回虫感染の関係 バングラデシュにおける疫学調査と免疫学的解析

研究課題名(英文) Effects of Ascaris infection on asthma symptoms and T cell immunity among children in rural areas of Matlab, Bangladesh

研究代表者

岩田 力 (Iwata, Tsutomu)

東京家政大学・子ども学部・教授

研究者番号：00134578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,200,000円

研究成果の概要(和文)：バングラデシュ国の農村部小児の喘息症状が16.2%に見られ、抗回虫IgE抗体高値がその危険因子であることを2001年調査で報告している。今回は同じバングラデシュ農村部小児の反復喘鳴とTh1, Th2, Tregサブポピュレーションやサイトカインプロファイル、そして抗回虫IgE抗体の関連、国家施策として実施中の駆虫の影響などを検討することとした。農村部であるマトラブ地区の5歳児の同意を得られたものを対象とし、1658名中145名(8.7%)が喘鳴群であった。前回調査よりも有意の低下であった。回虫感染率は喘鳴群に多かった。駆虫の影響が否か、免疫応答の非喘鳴群との比較など研究途上である。

研究成果の概要(英文)：Among Bangladeshi rural children, asthma prevalence was as high as 16.2%, and one of risk factors was high titer of anti-Ascaris IgE. To reveal the pathogenesis of children's recurrent wheezing in the same area of Bangladesh where the national deworming program has started, we aimed to assess the prevalence of asthma symptoms among 5-year-old rural Bangladeshi children and to compare the effect of Ascaris infection on Th1/Th2 and Treg immune system between current wheezing group and never-wheezing group. The prevalence of asthma (or recurrent wheezing) based on the ISAAC questionnaire decreased significantly to 8.7% (145 current wheezing children among 1658 children aged 60-71 months in Matlab, Bangladesh). Stool specimen showed more Ascaris infection in current wheezing group than never wheezed children. Immunological study is still on going.

研究分野：小児科学、アレルギー・臨床免疫学

キーワード：気管支喘息 回虫感染 バングラデシュ 抗回虫IgE抗体 駆虫

1. 研究開始当初の背景

小児の気管支喘息は、IgE 抗体を産生しやすいいわゆるアトピー素因など遺伝的要因が大きく関与する疾患であるが、1970 年代以降、欧米の先進工業国で著しい増加が認められ、環境要因の関与が注目されるようになった。1980 年代以降、有病率や発症要因に関する様々な大規模疫学調査が行われた。International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) の調査によれば、有病率には地域間で大きな違いがあり、先進工業国に多く開発途上国に少ない傾向が見られた(引用文献)。こうした結果を説明する一つとして、不衛生な地域や農村部に多い寄生虫感染が、アレルギーを抑制しているのではないかと仮説が示された。一方、未だ発展途上にあるバングラデシュでは国家施策として 2004 年以降駆虫が行われているが、寄生虫感染率が高い。我々は国家施策開始前の 2001 年～2003 年にバングラデシュの農村部と都市スラムで調査を行い、農村部での小児の喘鳴の有病率は 16%、回虫感染率は 75% と極めて高く、都市スラムの小児の喘鳴の有病率は 10%、回虫感染率は 36% でいずれも農村部より低いことが示された。さらに農村部の調査では、抗回虫 IgE 抗体高値が喘鳴の危険因子であることを示した(引用文献)。さらに気道過敏性試験も行い、抗回虫 IgE 抗体が気道過敏性の危険因子であることを示した(引用文献)。これらの結果は、寄生虫感染はアレルギー発症を抑制するのではないかという説とは反するものであった。一方で回虫感染についてはアレルギー疾患を増強させる可能性について、我々の研究と同様に指摘する報告もある。このように、回虫感染についてはなお、そのアレルギー疾患との関連及び機序について研究を進める必要がある。

2. 研究の目的

回虫感染が喘息の発症に及ぼす影響を検討する。バングラデシュの農村部の小児を対象に、寄生虫の駆虫が喘息有病率にどのように影響するのかを疫学的に検討し、該当する小児の喘息症状と背景にある免疫応答について、バングラデシュ国際下痢性疾患研究所(International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, icddr,b) との共同研究で行う。

バングラデシュ首都であるダッカの南東 55km に位置する川沿いの低地であるマトラブでは、icddr,b が 1966 年以来健康調査システム(Health and Demographic Surveillance System, HDSS)を稼働させている。icddr,b はその地域のうち半分について、治療を含む種々の健康関連サービスを行っており、今回の調査研究はその icddr,b のサービスが行われる地域で実施した。すなわち、5 歳以下の小児については臨床的なケアが実施されていて、住民並びに小児の健康状態が良く把握

されている地域において、駆虫が実施されている条件での回虫感染と喘息の発症に関して疫学的調査を行い、2001 年時点での結果との比較、並びに免疫学的検索も行うこととした。

3. 研究の方法

2001 年の調査と同様に、対象は生後 60～71 ヶ月の小児とした。icddr,b の関与する地域の 60～71 ヶ月全小児から 1,800 名を無作為に抽出し、ISAAC 質問紙票により現在喘鳴のある小児(current wheezing)、すなわちこの 12 ヶ月間に喘鳴を認めたものと 1 回も喘鳴を認めたことのない小児(非喘鳴群、never wheezing)を同定する。対象小児の身長と体重、駆虫の状況、肺炎の既往、予防接種の接種状況も記録する。

ISAAC 質問紙票は 6～7 歳用の Phase Three Core Questionnaire のベンガル語版を 2001 年調査と同様に用いる。肺炎や下痢の既往歴、予防接種歴などは上記の HDSS の記録を用いる。

検体の採取は現在喘鳴群から同意の得られた全員、同数の無作為に選ばれた非喘鳴群から同意の得られたものにおいて便の採取並びに採血を行う。またそれぞれの半数において T 細胞反応性(Th1, Th2, Treg)の FACS 解析用に検体が採取される。

得られた便は顕微鏡的に寄生虫卵の同定に用いられる。

血液は、血算、好酸球数、血清総 IgE、特異 IgE 抗体(抗ダニ、抗回虫)さらに種々のサイトカイン測定用に用いられる。また、Th1/Th2/Treg の解析を FACS を用いて行う。

4. 研究成果

協力研究機関である icddr,b にて作成した研究プロトコルは、research review committee、ethical review committee の審査を受け承認された。さらに、東京家政大学並びに東京大学の研究倫理審査委員会にて審査を受け、いずれも承認されている。

本報告書執筆時点において、データの解析はまだ終了していない部分があり、さらに 2014 年の研究費申請時の為替レートに比較して実際に現地での研究が開始された 2015 年でのレートが大きく円安に傾くという、予想できない条件から研究費が払底し、本来我が国に検体を搬送した時点で開始するはずの IgE、特異 IgE 抗体の測定や血中サイトカインの測定ができていない状況である。そのため一部の報告に留まる。

野外調査はバングラデシュ、Matlab Upazila におけるすべての対象児保護者からインフォームドコンセントを得て実施された。この地区における icddr,b の関与する地域のすべての 5 歳児から 1800 名が選ばれ、そのうち 1658 名から研究参加のインフォームドコンセントが得られた。ISAAC 質問紙票

により、現喘鳴群は 145 名 (8.7%) であった。そのうちから検体採取の同意を得たものは 126 名であった。非喘鳴群 1157 名から喘鳴群と同数のものが無作為に抽出されさらに検体採取について同意したものは 110 名であった。それぞれから半数にあたるものが FACS 解析の対象となった (図 1)。

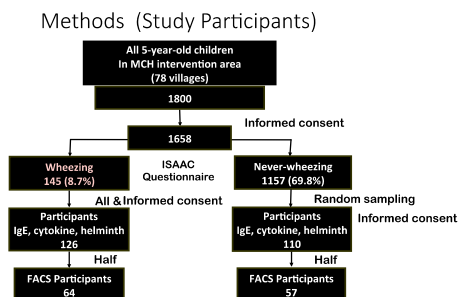


図 1：野外調査の流れと結果

今回の調査では現喘鳴群は 145 名、8.7% であり、2001 年の調査における 16.2% に比較してあきらかな減少を認めた。現喘鳴群と非喘鳴群との間に駆虫率には差がなかったが、回虫の感染においては、現喘鳴群のほうが有意差を持って多かった ($p=0.047$)。また、抗生剤の使用歴は現喘鳴群のほうが有意に多かった ($p<0.001$)。家族歴では、母親、父親ともに現喘鳴群において喘息あるいは鼻炎の存在が有意に多く認められた。

野外調査から得られたデータも今後詳しい解析が必要であるが、今後得られる免疫学的な解析結果も含めて総合的な考察を加えていく予定である。

<引用文献>

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-32.

Takeuchi H, et al: High titer of anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. *Clin Exp Allergy* 38(2):276-82, 2008

Takeuchi H, et al: Anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial hyper-reactivity in 9-year-old rural Bangladeshi children. *Allergology International* 65:141-46, 2016

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 3 件)

岩田 力、小児気管支喘息について、アレ

ルギーの臨床、査読なし、36 巻、2016、185-187

H. Takeuchi, A.F. Khan, M.I. Hasan, M.D.H. Hawlader, M. Yunus, K. Zaman, H.R. Chowdhury, S. Takanashi, Y. Wagatsuma, T. Iwata, Comment on IgE responses to Ascaris and mite tropomyosin are risk factors for asthma, *Clin Exp Allergy*, 査読あり、46 巻、2016、178-180、DOI: 10.1111/cea.12678

H. Takeuchi, A.F. Khan, M. Yunus, M.I. Hasan, M.D.H. Hawlader, S. Takanashi, H. Kano, K. Zaman, H.R. Chowdhury, Y. Wagatsuma, S. Nakahara, T. Iwata, Anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial hyper-reactivity in 9-year-old rural Bangladeshi children, 査読あり、65 巻、2016、141-146、DOI: 10.1016/j.alit.2015.07.002

[学会発表](計 1 件)

H. Takeuchi, A.F. Khan, S. Takanashi, S.K. Hore, T. Hasan, S. Yeasmin, M. Jimba, T. Iwata, Immune response and recurrent wheezing during Ascaris infection – an epidemiological study in rural Bangladesh (an interim report), 第 66 回日本アレルギー学会学術大会、English Session、2017 年 6 月 17 日(東京)、アレルギー、査読あり、66 巻、2017、504

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 力 (IWATA, Tsutomu)
東京家政大学・子ども学部・教授
研究者番号：00134578

(2) 研究分担者

高梨 さやか (TAKANASHI, Sayaka)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20645709

神馬 征峰 (JIMBA, Masamine)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70196674

竹内 治子 (TAKEUCHI, Haruko)

東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員

研究者番号： 90114537

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

Md Al Fazal Khan

icddr,b · Head, Matlab Hospital

Md Anisur Rahman

icddr,b · Acting Director, CRH and Head,
Matlab Health Research Centre

Md Jobayer Chisti

icddr,b · Scientist, CNSF

Samar Kumar Hore

icddr,b · Sr. Research Investigator

Sultana Yeasmin

icddr,b · Sr. Medical Officer

Shaikh Meshbahuddin Ahmad

idccr,b · Associate Scientist