

E 結論

アトピー性皮膚炎において、バリア障害による表皮細胞の被刺激性亢進がケラチノサイトによる NGF 産生を促進し、それによる神経線維の表皮内への伸長と痒みの増強が、アトピー性皮膚炎を悪化させる可能性を示唆するものと考えられた。

F 研究発表

1.論文発表

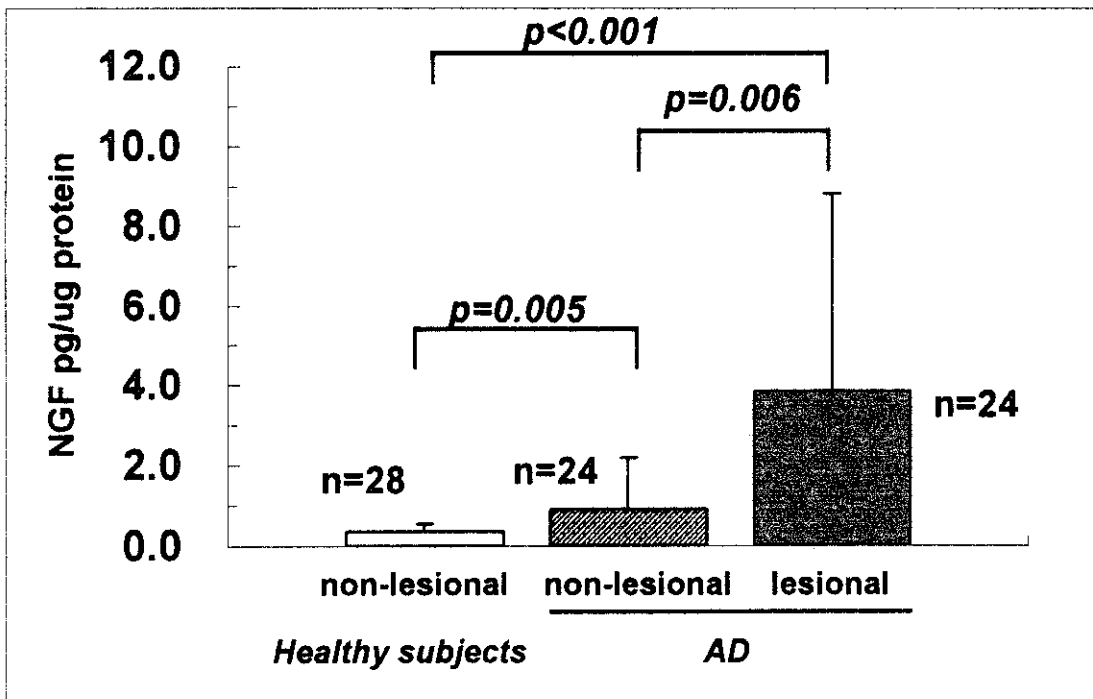
該当事項なし

on the skin of DS-Nh, Model mouse of atopic dermatitis. 20th World Congress of Dermatology, Paris, 2002.

蒲原 毅 他:アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける光触媒反応を用いた皮膚バリア障害および黄色ブドウ球菌による皮膚炎発症促進の試み、第 27 回日本研究皮膚科学会、東京、2002.

小林雄輔、他:アトピー性皮膚炎における角層中の神経成長因子(NGF)に関する研究. NGF 量と臨床スコアとの相関、第 27 回日本研究皮膚科学会、東京、2002.

G 知的所有権の取得状況



2.学会発表

Sato I et al: Effect of photoexcited titanium dioxide

The level of NGF in the stratum corneum

NGF was increased both in the lesional and the non-lesional skin of AD patients compared with the skin of healthy subjects. The level of NGF in the lesional skin of AD patients was significantly increased than in the non-lesional skin of AD patients. Bars, SD.

なし

厚生科学研究費補助金(感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業)
アレルギー疾患に関わる胎内・胎外因子の同定に関する研究

分担課題名: 気管支喘息と花粉症の全ゲノム解析

分担研究者 柴崎正修 筑波大学臨床医学系小児科助教授

分担研究者らは日本人小児気管支喘息とカモガヤ花粉症で全ゲノム解析を行い、連鎖陽性領域を明らかにした。本研究では、アレルギー疾患患者を発端者とする家系(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、カモガヤ花粉症)を対象として、連鎖陽性領域に存在するいくつかの候補遺伝子の多型を検出し、家系を用いた TDT 解析を行い、疾患との関連を検索した。その結果、喘息では 4q22 の haematopoietic prostaglandin D synthase (HPGDS)、12q13 の activation -induced cytidine deaminase (AID)、6p21 の tumor necrosis factor (TNF)、17q13 の platelet-activating factor acetylhydrolase(PAFAH)の多型が、アトピー性皮膚炎では 5q32 の serine protease inhibitor, Kazal type, 5 (SPINK5)多型が疾患発症と関連していることを明らかにした。

研究協力者

有波忠雄 筑波大学遺伝医学 助教授
野口恵美子 同 講師
小林君子 同 講師

A 研究目的

これまでに、気管支喘息やアトピー疾患でいくつかの全ゲノム解析がなされ、人種や民族を超えた共通連鎖領域が存在することが示唆されている。われわれも、これまでに日本人小児喘息で全ゲノム解析を行い、4q35、5q31-q33、6p22-p21.3、12q21-q23、13q11、13q14.1-q14.3 の各領域に連鎖を確認している。現在、こうした連鎖領域を fine mapping し、さらにその領域を狭めて、そこに存在する候補遺伝子の多型を検出し、多型と疾患との関

連を検索するという作業を行っている。この領域にある遺伝子の数は多く、研究は途上ではあるが、既に、いくつかの重要な遺伝子については検索を終了した。その成果を報

告する。

B 研究方法

【対象】気管支喘息患者を発端者とする家系 137 家系、アトピー性皮膚炎患者を発端者とする家系 48 家系、カモガヤ花粉症患者を発端者とする家系 48 家系をそれぞれ対象とした。

【変異検索】非血縁関係にある患者 16-24 人の DNA を用いてそれぞれの候補遺伝子の転写調節領域および翻訳領域について、ダイレクトシーケンスにより変異を検索した。

見出された変異について家系の遺伝子型判定を RFLP 法、Direct sequence 法、AcycloPrime 法のいずれかによって行った。

【統計解析】TDT には SIB-PAIR, TRANSMIT, ASPEX などのプログラムを用いた。

C 研究結果

関連解析された遺伝子は、haematopoietic prostaglandin D synthase (HPGDS)、serine protease inhibitor, Kazal type, 5 (SPINK5)、Interleukin 12B (IL12B)、hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR 1)、tumor necrosis factor A、B(TNFA,B)、activation -induced cytidine deaminase (AID)、prostanoid DP receptor (PTDPR)、platelet activating factor acetylhydrolase(PAFAH)である。表 3 に TDT 解析の結果を示す。4q22 の HPGDS の IVS+11A/C 多型の 11A アリルが喘息患者で有意に多く伝達されていた。5q32 の SPINKS5 の Asp368Ser と Glu420Lys 多型はアトピー性皮膚炎患者で有意に高率に伝達されていた。IL12B および HAVCR にも複数の多型が認められたが、小児喘息とカモガヤ花粉症患者の両者で連鎖不平衡を示す結果は得られなかった。6p21.3 の TNFB では、-857T 変異と -1031T、-863C、-857C と -1031T、-863C、-857T のハプロタイプで気管支喘息に有意の TDT 伝達の不平衡が認められた。12q13 の AID では、7888C/T の C アリルが患者に有意に偏って伝達されていた。14q22 の PTGDR 遺伝子

には -2C/T 多型が検出されたが、喘息との関連は認められなかった。17p13 には PAHAH 遺伝子には Val279Phe 多型が見出されたが、この多型の伝達が気管支喘息で有意に高かった。

D 結論

全ゲノム解析の連鎖陽性領域の候補遺伝子の多型を検索し、関連解析を行い、いくつかの遺伝子多型で TDT 伝達不平衡が認められた。

E 健康危険情報

特になし。

研究報告書 平成 14 年度分

厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働省感覚器障害及び免疫・アレルギー等の研究事業)

(分担) 研究報告書

喘息・アレルギー疾患の発症に関する疫学的研究

分担研究者 小田嶋 博 国立療養所南福岡病院診療部長

研究要旨：小児の気管支喘息やアレルギー疾患は近年増加の傾向にある。その頻度は小学校 1 年生では気管支喘息が 6 - 8 %、アトピー性皮膚炎が約 1 5 % であり、何らかのアレルギー疾患を持つものは約半数である。このような頻度の高い疾患に対して発症に関する因子を検討することは有意義である。今年度は、昨年を引き続き、国内の 3 地区でアレルギー疾患の乳児患者を対象に調査を実施した。その結果、従来の報告にみられた結果に加えて、妊娠中の母親の状態が気管支喘息の発症に関与していることが分かった。これは昨年までの検討で分かっていた誕生月の関与が単に、生後の感染の影響だけではなく、妊娠中の母親のアレルギー症状や感染とも関連することを示唆するものである。

A. 研究目的

小児の気管支喘息やアレルギー疾患は近年増加の傾向にある。ここでは特に喘息を中心に発症と悪化に関与する因子を疫学的に検討する。

B. 研究方法

福岡市内の 3 地区 5 小学校の 1 年生全員と 2 年生以上については前年度の調査で気道症状を持つものについての追跡調査を行った。また、2 つの小学校については 1 年生から 6 年生の全員について調査した。問診票は米国胸部疾患学会の間診票 (ATS-DLD) の改訂版を用いて行った。得られた結果を分析・検討した。内容は IgE、および肺機能と予後の関連また呼気中の NO との関連である。また仙台、東京、神奈川、福岡の病院を受診した乳児に関して問診票を用いて、喘息の発症と環境要因の関連を検討した。

(倫理面への配慮)

調査対象に関しては倫理的配慮を十分に行った。

C. 研究結果：

(1) 気管支喘息の有症率は経年的に増加の傾向にあり、小学校 1 年生に関してみると、市内の中心部での有症率は 1 0 % を越えているが、非都市部では 6 - 7 % である。また、男子に多かった。

(2) 有症率と関連している背景因子は、家族歴、保育形態、性別 (男子)、誕生月、2 歳までの呼吸器感染の既往などであった。特に父親に比較して母親の気管支喘息との関連が強かった。

(3) 予後と関連している因子としては、血清 IgE 値、ダニに対する RAST 値、肺機能、特に抹消気道の指標である V50, V25 などであった。一方、スギに対する RAST 値、および中枢気道の肺機能指標である FVC、FEV1.0 などは予後と関連が認められなかった。

(4) 呼気中の NO は気管支喘息の診断とは関連が認められたが、アトピー性皮膚炎を除く、他のアレルギー疾患との間には差が認められなかった。また、予後とは明らか

関連は認められなかった。

(5) 血清 IgE と関連する背景因子としては、家族の喫煙状況が認められた。しかし、今回の検討では母親の喫煙状況は関係なく、父親や母親以外の家族の喫煙状況が関連していた。

また、ペットの飼育状況はアレルギー疾患の発症と関連すると推定されているが、今回の検討では明らかな関連は認められなかった。

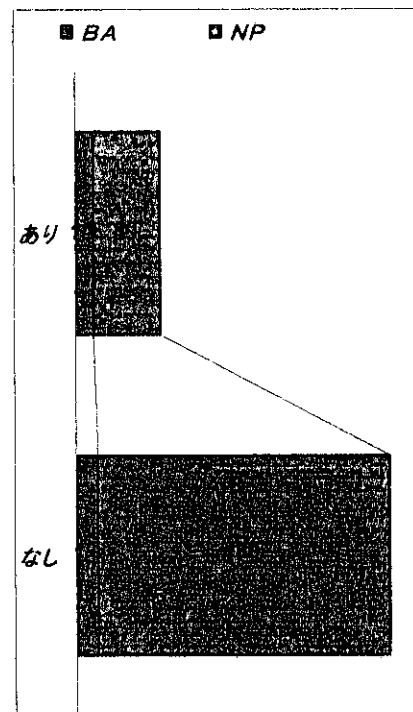
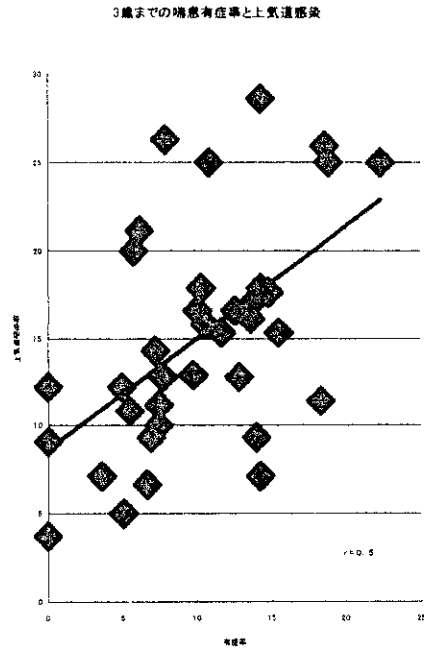
(6) 血清の IgE の値と喘息の経過との関連について検討した。その結果、小学生では、血清総 IgE 値 200~300 U/mL を境にして、それ以下は予後がよいものも多く、それ以上は予後が悪いものが多かった。

また、同様にダニの特異的 IgE の検討ではスコア 2 を境にして予後が逆転していた。

(7) 小学生では血清の IgE と呼気中の NO の値の間では相関が強く、小児気管支喘息では気道の炎症はアレルギーの関与が強いことが推定された。

(8) 気管支喘息の発症、および低年齢での有症率は誕生月によって異なることの要因としては、2歳までの呼吸器感染の関与が強いことが分かった。すなわち、誕生月によって上気道感染の罹患率が異なるためであると推定された(右上図)。

(9) また、より、年少者について検討するために、外来を受診した2歳未満の230例について、母親の妊娠中の状況について質問した。その結果、妊娠中の感染の既往と子供の気管支喘息の発症との間に関連が認められ、妊娠中に母親が感



染の既往のあるものでは子供に気管支喘息の発症が有意に多いことが分かった。

(10) 妊娠中のアレルギー疾患の有無と子供の気管支喘息の有症率について検討した。その結果、妊娠中にアレルギー疾患を認めた場合には、なかったものに比べて、気管支喘息の発症が多いことが分かった。(前頁下図)

D, 考察

小児のアレルギー疾患の発症に関しては、胎内からの因子に加えて胎外の因子の関与が重要であることは言うまでもない。

昨年同様、今年度も同じアレルギー疾患でもその発現する臓器によって特徴がことなる。近年の増加傾向にしても、気管支喘息やアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎は増加しているが、アトピー性皮膚炎では減少傾向が認められることが報告されている。

昨年に引き続き、誕生月との関連を検討したが、今年はより明らかに、低年齢児での上気道感染との関連が証明された。上気道感染による気道過敏性の獲得、そして気管支喘息の発症と結びつくものと推定される。

また、今年度新たに体外因子として妊娠中の母親の状態を考慮する必要性が認められた。胎内因子としての妊娠中の状況が、実は体外からの因子によって規制されていることが明らかになったことは興味深い。しかも、アレルギーの症状が関与することは極めて興味深いものである。

E, 結論

小児の気管支喘息の発症に関する胎内、胎外因子の検討によって、すでに妊娠中の感染やアレルギー症状が児の気管支喘息の有症率に影響していた。また、生後の環境因子としては早期の上気道感染が気管支喘息の発症に結びついていることが確認された。これらは誕生月が気管支喘息の発症と関連することの原因とも推定され興味深い。

F, 健康危険情報

今回のわれわれの検討からは健康危険情報に相当するものは得られなかった。

G, 研究発表

1, 論文発表

(1) 壬生真人、小田嶋 博、柴田瑠美子、西間三馨：誕生月とアレルギー疾患（気管支喘息・アトピー性皮膚炎）発症についての検討、日本小児アレルギー学会誌、14：459-465、2000。

(2)小田嶋 博：小児喘息における最新疫学事情、Allergy 21st Century, 6:10-12,2001. 2001年3月、p. 129-139.

(3)、西尾 健、小田嶋 博、西間三馨：呼気中NO からみた気道炎症と気道過敏性との関連、日小ア誌、15：21,2001.

(4)Nishio K, Odajima H, Nishima S: Relationship between airway inflammation and bronchia hyperresponsiveness in childhood asthma ~ from a point of view of exhaled nitric oxide~ Morikawa A, ed. Current advances in Pediatric Asthma and Other Allergic Diseases, Jomo Newspaper, 2002, p.55-57.

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）
アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の関与に関する研究

研究課題名 “サイトカインと胎内因子”
-新生仔マウスのアレルギー性気道炎症の特徴とサイトカインの役割-

分担研究者 徳山研一 群馬大学医学部 小児科助教授

研究要旨：昨年度、我々はアレルギー性気道炎症におけるサイトカインの役割の年齢による差異を検討するため、幼若マウスの喘息モデルの確立を行なった。即ち、幼若マウス（新生仔：日齢3）および成熟（8週齢）BALB/Cマウスに、少量（10 μ g）または大量（1000 μ g）の卵白アルブミン（OVA）を週1回ごと計3回腹腔内投与して感作した。次いで2.5% OVA溶液を6日間連日吸入チャレンジし、最終チャレンジの2日後に気道過敏性と、血中OVA特異IgE、IgG2抗体価を測定した。その結果、成熟マウスと同様、幼若マウスにおいてもOVA特異IgE抗体価の上昇と気道過敏性の亢進が認められ、幼若動物の喘息モデルが確立されたと考えられた。本年度は、少量と大量のOVA感作によるサイトカインレベルや気道組織像の特徴を、成熟マウスと幼若マウスにつき比較検討した。その結果、気管支肺胞洗浄液（BALF）中のIL-4は幼若・成熟マウスともに少量感作群で著明に増加し、大量感作群では幼若マウスのみ軽度増加した。逆にBALF中のInterferon γ は幼若・成熟マウスともに少量感作群で低下した。気道への炎症細胞浸潤の程度は成熟マウス少量感作群>成熟マウス大量感作群>幼若マウス少量感作群>幼若マウス大量感作群の順であり、BALF中の好酸球増多や血中OVA特異IgE抗体価の上昇程度と同様の傾向を認めた。一方、気道上皮の杯細胞化は4群間で同等であり、むしろ幼若マウスの方が著明であった。以上から、アレルギー性炎症の進展は動物の成熟段階により修飾を受けることが明らかとなった。これらのことがヒトにあてはまるなら、乳幼児の喘息では粘液分泌の制御が重要である可能性が示唆された。

研究協力者

大木康史 群馬大学小児科教務員
西村秀子 群馬県立小児医療センターアレルギー科部長
黛 博雄 桐生厚生総合病院小児科医長

A. 研究目的

近年、気管支生検の技術的進歩などによ

って喘息の気道局所の病態がより明らかになってきた。その結果、成人喘息では軽症例であっても慢性のアレルギー性炎症が存在し、同時に気道構造の再構築（リモデリング）が起こっていることが判明した。その成立機序は不明な点が多いが、IL-4やIL-5などをはじめとしたサイトカインやGM-CSF、TGF- β といった増殖因子が関与することが示唆されている。これらの知見から、成人喘息は永続的な気道リモデリングをとともなう慢性的な気道の炎症性疾患と認識されるに至った。一方、小児喘息では疫学的に寛解例が多いこともあり、アレルギー性炎症による気道リモデリングの進展と

その修復機転は成人と異なる可能性がある。その原因としてサイトカインや増殖因子などの役割が小児では異なっており、その結果生じる気道炎症や気道リモデリングの状態が異なった進展を示す可能性がある。しかしながら、慢性の炎症の結果生じる気道リモデリングに年齢による差異が本当にあるのか、あるとすればどのような点特徴的であるのか、など明らかではない。我々は気道におけるサイトカインや増殖因子の役割の年齢による差異を検討することが、小児喘息の成人喘息と異なる点、即ち寛解しやすいという点についてのメカニズムを知るうえで重要と考えている。

昨年度我々は、アレルギー性気道炎症におけるサイトカインの役割の年齢による差異を検討するため、幼若マウスの喘息モデルの作成を行なった。即ち、異なる免疫環境下におけるアレルギー性炎症の進展を比較するため、少量と大量という2種類の抗原量にて抗原感作を行なった。更にこれらの動物に抗原曝露し、IgE産生状態、気道過敏性を評価した。その結果、成熟マウスと同様、幼若マウスにおいてもOVA特異IgE抗体価の上昇と気道過敏性の亢進が認められ、幼若動物の1喘息モデルが確立されたと考えた。本年度は、この幼若マウスモデルにおいて、気道局所のサイトカインレベルや気道組織像がどのような特徴を有しているのか、成熟マウスと比較検討した。

B. 研究方法

1. プロトコール

- 1) 幼若（新生仔：日齢3）および成熟（8週齢）BALB/Cマウスに、少量（10 μ g）または大量（1000 μ g）の卵白アルブミン（OVA）を週1回ごと計3回腹腔内投与して感作した。
- 2) 次いで2.5%OA溶液を6日間連日吸入チャレンジし、最終チャレンジの2日後にメサコリンを吸入させ、enhanced pause (penh)

の測定により気道過敏性を測定した。

- 3) 気道過敏性の測定後、動物をペントバルビタールにて麻酔し、採血した。次いで、気管内に24ゲージのカニューレを挿入し、phosphate buffered saline (PBS)を注入し、気管支肺胞洗浄液 (BALF)を回収した。BALFは800rpmで5分間遠沈した。沈殿物は0.3 mlのRPMI-1640メディウムに再浮遊させ、総細胞数の算定や細胞分画の評価に用いた。
- 4) BALFを採取後、肺を摘出し、組織学的検討を行なった。肺組織は固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色、あるいはアリューシャン・ブルーとPASの二重染色を行なった。

2. 気道組織への炎症細胞浸潤の評価

Curtisらの方法 (J Clin Invest 1991) に準じて、炎症細胞浸潤スコアを求めた。即ち、気管支周囲の炎症、血管周囲の炎症、肺胞周囲の炎症、の3つのクライテリアにつき、その程度を0から3にスコアリングし、合計点を算出し、炎症細胞浸潤を定量化した。

3. 気道上皮の杯細胞化 (Goblet cell metaplasia: GCM) の評価

Trifilieffらの方法 (Am J Physiol 2000) に準じて、粘液分泌細胞スコアを求めた。即ち、アリューシャン・ブルーとPASの二重染色にて染色された上皮細胞のパーセンテージを以下の5段階に分類した。grade 0 = 0%、grade 1 = 0-25%、grade 2 = 25-50%、grade 3 = 50-75%、grade 4 = 75-100%

4. BALF中サイトカインの定量

異なる感作抗原量により幼若および成熟マウスがどのような免疫学的応答をするか検討するため、各群の動物の1部について抗原の最終チャレンジの24時間後にBALFを採取し、interleukin-4 (IL-4)、およびinterferon- γ (IFN- γ)を定量化した。

C. 研究結果

1. BALF の好酸球浸潤

BALF 中好酸球数の増加は成熟マウス少量感作群 \approx 幼若マウス少量感作群 $>$ 成熟マウス大量感作群の順であり、幼若マウス大量感作群では有意であったが極めて軽微な増加であった。

2. 気道への炎症細胞浸潤

炎症細胞浸潤の程度は成熟マウス少量感作群 $>$ 成熟マウス大量感作群 $>$ 幼若マウス少量感作群 $>$ 幼若マウス大量感作群の順であった。

3. 気道上皮の杯細胞化

気道上皮の杯細胞化は感作量や幼若・成熟動物の間で、差は認められず、4 群間でほぼ同等であった。

4. BALF 中サイトカインの定量

気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IL-4 は幼若・成熟マウスともに OVA を感作していない対照動物に比べて、OVA 少量感作群で著明に増加し、大量感作群では幼若マウスのみ軽度増加した。逆に BALF 中の IFN- γ は幼若・成熟マウスともに少量群で低下していたが、大量感作群では対照動物と差がなかった。

D. 考察と結論

BALF 中サイトカイン量の測定結果からは、幼若マウスの免疫応答は成熟動物よりも Th2 優位である可能性が示唆された。しかしながら、昨年報告した如く幼若マウスの IgE 産生能は成熟動物より低かった。また、今回の結果からは、BALF 中の好酸球増多、気道への炎症細胞浸潤も同様の結果であった。以上の結果は、幼若マウスでは、Th2 優位であるにもかかわらず、IgE 産生、

好酸球浸潤を介したアレルギー性炎症は、成熟動物より軽微である可能性を示唆した。一方、気道上皮の杯細胞化は幼若マウスと成熟マウスの間で差は認められなかった。このことは幼若マウスのアレルギー性気道炎症では気道粘液過分泌が重要な役割をはたしている可能性を示唆した。これらのことがヒトにあてはまるなら、乳幼児の喘息に対しては粘液分泌の制御が重要である可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 徳山研一：小児喘息は成人喘息のミニチュアか？—気道炎症・気道リモデリングの側面から—。日本小児アレルギー学会誌 16(2):131-136, 2002.

- 2) Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, Nishimura H, Tabata M, Tomiyoshi K, Inoue T, Arakawa H, Kato M, Mochizuki H, Morikawa A. Maturational changes in airway remodeling after chronic exposure to ovalbumin in sensitized guinea pigs: Role of the cell renewal of airway resident cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 525-532.

2. 学会発表

- 1) 徳山研一：粘液分泌細胞、第 22 回六甲カンファレンス：喘息に関する細胞をめぐって、2002、京都市
- 2) 徳山研一、大木康史、佐藤哲、西村秀子、滝沢琢己、荒川浩一、加藤政彦、望月博之、森川昭廣：喘息モデル幼若マウスにおけるアレルギー性気道炎症進展の特徴。第 106 回日本小児科学会 (日本小児科学会雑誌 107:403, 2003)

厚生省科学研究補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）
研究課題名：アレルギー疾患に係わる胎内、胎外因子同定に関する研究
分担課題名：遺伝と胎内因子
アレルギー疾患における IL-4、IL-4R および STAT6 の遺伝子多型の解析

分担研究者 荒川 浩 一 群馬大学小児科・助手

研究要旨 アレルギー疾患の発症には種々の環境因子と遺伝因子が複雑に関与していると考えられている。我々は、本研究において、Th2 サイトカインである IL-4 および IL-13 の受容体の下流にある細胞内シグナル伝達物質である STAT6 (signal transducers and activators of transcription 6) において、新しい遺伝子多型性を認め、アレルギー疾患患者との関連を検討してきた。本年度は、アレルギー疾患と IL-4、IL-4 受容体、Stat6 の遺伝子多型との関連、およびこれら遺伝子多型の関連性を明らかにすることを目的とした。アレルギー疾患患者 102 名とコントロール 66 名を対象にして case-control study を行った。stat6 に関しては、exon1 と promoter 領域のマイクロサテライトの繰り返し配列数の違いを Gene scan 法にて明らかにした。Stat6 エクソン 23 の多型ならびに IL-4、IL-4 受容体は SSCP 法や RFLP 法にて検討した。Stat6 エクソン 1 の GT 繰り返し配列数が 15 を wild type、15 以外を mutant type としたとき、アレルギー疾患では $p=0.0085$ で mutant type の遺伝子多型を有していた。一方、プロモーターに存在する 2 カ所の GT 繰り返し配列に関して有意差は見られなかった。Prom1.2 と exon1 では連鎖不平衡がみられた。Stat6 の exon23 の非翻訳領域に存在する G/A の多型では、アレルギー疾患との関連は認められなかったが、exon1 の GT 繰り返し配列と exon23 では連鎖不平衡の関係がみられた。IL-4 受容体 Ile50Val の遺伝多型には有意差は認められなかったが、stat6 の exon1 と IL-4 受容体との関連を検討したところ、 $p=0.057$ と有意差は得られなかったが、傾向がみられた。これら多型解析により、アレルギー疾患の予知に役立つと思われた。

鈴木道子 群馬大学小児科大学院
鈴木幸代 群馬県立がんセンター小児科

A 研究目的

アレルギー疾患の発症には、種々の環境因子（胎外因子）と遺伝因子（胎内因子）が複雑に関与している。その発症メカニズムには、Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 が重要な役割を果たしていると考えられている。すなわち、これら Th2 サイトカインは、B 細胞に作用し IgE へのクラススイッチを誘導して IgE 産生を促す。また、T 細胞に対して Th2 細胞への分化を誘導するほか、マスト細胞の活性化や、気道粘膜組織へ直接作用することで、気管支喘息の発症に関与すると考えられている。

IL-4、IL-13 のシグナル伝達機構は、細

胞膜上に発現した受容体に、リガンドが結合することにより受容体がヘテロ二量体を形成し、Jak-STAT (signal transducers and activators of transcription) 経路を活性化する。IL-4、IL-13 では、STAT6 がリン酸化されホモ二量体を形成し核内に移行して、種々の遺伝子転写を増強する。

我々は、一昨年度の本研究班において、細胞内シグナル伝達物質である STAT6 において、新しい遺伝子多型性を認め、アレルギー疾患患者との関連を検討した。すなわち、STAT6 のエクソン 1 に存在するマイクロサテライト (GT 繰り返し配列) の繰り返し数に多型が存在し、その多型とアトピー疾患が関連することを報告した。今回は、小児気管支喘息における IL-4、IL-4 受容体、Stat6 の遺伝子多型の総括を行い、その特

徴を明らかにすることを目的とした。

B 研究方法

対象は、アレルギー疾患患児 102 名（気管支喘息 59 名、アトピー性皮膚炎 41 名、食物アレルギー 10 名）、コントロール 66 名を対象。方法は、stat6 に関しては、exon1 と promoter 領域の 2ヶ所のマイクロサテライトを含む領域に対して、PCR にて増幅し、Gene scan 法にて繰り返し配列の数の違いを明らかにした。Stat6 exon23 の多型ならびに IL-4、IL-4 受容体は SSCP 法や RFLP 法にて検討した。

C 研究結果

1) 一昨年の本事業で、stat6 の exon1 に存在する GT 繰り返し配列が 13/15 のヘテロ接合がアレルギー疾患で有意に多いことを報告した。今回、GT 繰り返し配列が 15 を wild type、15 以外を mutant type としたとき、wild/wild、wild/mutant、mutant/mutant の遺伝形式で検討した。その結果、アレルギー疾患では $p=0.0085$ で mutant の遺伝形式を有することが分かった。一方、プロモーターに存在する 2カ所の GT 繰り返し配列に関して、同様の手法で検討したが、有意差は見られなかった。Prom1.2 と exon1 では、連鎖不平衡がみられ、 $p=0.00019$ であった。

2) Stat6 の exon23 の非翻訳領域に存在する G/A の SNP では、アレルギー疾患との関連は認められなかった。一方、exon1 の GT 繰り返し配列と exon23 の SNP では連鎖不平衡の関係がみられた。

3) IL-4 受容体の Ile50Val の遺伝多型は、我々の対象では有意差は認められなかった。一方、stat6 の exon1 の GT 繰り返し配列を wild type と mutant type にわけ、IL-4 受容体との関連を検討したところ、 $p=0.057$ と有意差は得られなかったが、傾向がみられた。

D 考察

アレルギー疾患発症には遺伝因子と種々の環境因子が複雑に関与していると考えられている。近年、アトピー候補遺伝子に関する研究が精力的になされ、特に IL-4、IL-4 受容体、IL-13 など Th2 サイトカインやそのレセプター遺伝子の多型が報告されている。今回、アレルギー疾患と IL-4 受容体 (Ile50Val と Q576R)、Stat6 に注目し、遺伝子多型の検討を行った。Stat6 の転写調節領域および exon1 に存在する GT 繰り返し配列の部位において多型を認め、さらに exon23 には 1 塩基多型を認めた。今回の検討では、アレルギー疾患を有する患児とコントロール群とでは、Stat6 exon1 の GT 繰り返し数の頻度に有意差を認め、アレルギー疾患のマーカーとなる可能性が示唆された。一方、stat6 の転写調節領域や exon23 の多型、および IL-4 受容体における遺伝子多型とアレルギー疾患には有意な関連は見いだせなかった。アトピー候補遺伝子の解明は、アレルギー疾患発症の予知予防に向けて極めて重要であり、また、薬剤感受性に関する遺伝子の解明により、テーラーメイド治療の選択が行えるようになると考えられる。

E 結論

アレルギー疾患と IL-4 受容体 (Ile50Val と Q576R)、Stat6 の遺伝子多型を検討した。Stat6 の exon1 と転写調節領域、exon23 の多型と連鎖不平衡の関連を認めた。さらに IL-4 受容体の Ile50Val と Stat6 との組み合わせもアレルギー疾患との関連が認められた。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

論文発表

論文発表

1) Arakawa H, Tamura K, Suzuki M. Novel dinucleotide repeat polymorphism in the first exon of the Stat6 gene is associated with allergic diseases. Jomo Newspaper Co. Ltd. 2002.

2) Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of the STAT6 gene polymorphisms with allergic diseases Int Arch Allergy Immunol accepted 2003.

3) Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Takizaza T, Tokuyama K, Morikawa A. Polymorphisms of Interleukin 4-related genes in Japanese children with minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney

Dis accepted 2003.

学会発表

(1) 鈴木幸代、荒川浩一、鈴木道子、滝沢琢己、加藤政彦、望月博之、徳山研一、森川昭廣：アトピー性皮膚炎患者におけるスフィンゴミエリナーゼ (ASM) 遺伝子多型の検討、日本アレルギー学会 (第 52 回) (2002 年 11 月 28 日～11 月 30 日, 横浜)

(2) 荒川浩一、森川昭廣：「小児アレルギー性疾患の発症要因・最近の研究成果から」素因 1、遺伝子多型、(第 52 回) (2002 年 11 月 28 日～11 月 30 日, 横浜)

表 1. Genotypic distribution of the STAT6 (exon1) polymorphism in Japanese unrelated controls and allergic patients.

		<i>Allergy</i> (n=103)	<i>Control</i> (n=66)	
<i>Exon1</i>	15/15	29	32	
	m/15	60	23	
	m/m	13	11	<i>P=0.0085</i>
<i>pro1.1</i>	23/23	11	6	
	m/23	36	26	
	m/m	55	34	<i>P=0.844</i>
<i>pro1.2</i>	16/16	33	28	
	m/16	48	28	
	m/m	21	10	<i>P=0.377</i>
<i>Exon1/pro1.1</i>	wild/wild	6	3	
	m/wild	28	32	
	m/m	68	31	<i>P=0.021</i>
<i>Exon1/pro1.2</i>	wild/wild	25	18	
	m/wild	12	24	
	m/m	65	24	<i>P=0.00019</i>

厚生科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業）
アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究
研究課題：神経原因子と胎外因子
—乳児喘息の発症に及ぼすRSウイルスによる細気管支炎の影響—

分担研究者 吉原 重美 獨協医科大学小児科・講師

研究要旨 小児アレルギーの代表的疾患である気管支喘息において、その発症および増悪に影響を及ぼす胎外因子のひとつとしてウイルス性呼吸器感染が注目されている。そこで今回、RSウイルス(RSV)による急性細気管支炎後の乳児喘息発症機序を解明する目的で気道局所の痰中成分を用いて検討した。その結果、乳児RSV感染症による急性細気管支炎後に、痰中CrBが陽性、すなわち気道上皮傷害を認めた患児は乳児喘息(3回以上繰り返す喘鳴)に移行しやすいことが示唆された。また、CrBと同時に測定した痰中好中球エラスターゼ濃度は、健常群と比較して有意な高値を示したことから、この気道上皮傷害に好中球性炎症が関与することが示唆された。さらに、痰中ECPにおいても健常群より高値を示し、好酸球性炎症の関与も示唆された。以上の成績から、乳児RSV感染症⇨急性細気管支炎⇨気道炎症⇨気道上皮傷害⇨気道過敏性亢進⇨乳児喘息という一連の乳児喘息発症メカニズムが想定された。さらに今後、乳児喘息発症を予防する上で、RSVによる気道炎症に対するearly interventionが重要であると考えられる。

研究協力者：山田 裕美
獨協医科大学小児科・助手

A. 研究目的

小児喘息の発症および増悪に関わる危険因子のひとつとして、ウイルスなどによる呼吸器感染がある。すでに、疫学的研究から乳幼児期のRS、ライノ、パラインフルエンザなどのウイルス感染が喘息発症の危険率を高めることが報告されている。今回、出生早期、乳児期に罹患することの多いRSウイルス(RSV)による急性細気管支炎後の乳児喘息発症機序を解明する目的で気道局所の痰を用いて気道上皮傷害の指標であるクレオラ体(CrB)や気道炎症の指標である好酸球由来のECP(eosinophil cationic protein)および好中球由来の好中球エラスターゼを測定し検討した。

B. 研究方法

EIA法で鼻汁RSV抗原が陽性の急性細気管支炎で当科に入院した乳児31名(平均月齢:3.4±0.7ヵ月)を対象とした。痰は、喉頭部圧迫による咳嗽誘発法または吸引法により採

取した。Papanicolaou染色で痰中の気道上皮細胞の集塊、CrBを検索し、その有無で退院後の臨床経過の差異を検討した。同時に、急性細気管支炎群の痰中ECP(RIA法)および痰中エラスターゼ(ラテックス凝集法)濃度を測定し、健常群5名(10.3±4.4ヵ月)および乳児喘息群16名(22.4±2.4ヵ月)と比較検討した。

(倫理面への配慮)

対象患児あるいはその保護者に、本研究の目的等を説明し、理解・同意を得てから痰を採取し研究サンプルとして使用した。

C. 研究結果

1)乳児RSV感染症における痰中CrBは23/31例(74%)に認められた(図1)。2)CrB陽性群のうち経過を追えた13/14例(93%)が乳児喘息に移行した、一方、CrB陰性群では3/8例(37%)しか乳児喘息に移行しなかった(図2)。3)痰中ECP濃度($\mu\text{g/l}$)は、健常群:46±12<急性細気管支炎群:271±170<乳児喘息群:408±152であり、乳児喘息群は健常群と比較して $P<0.05$ で有意な高値を示した(図3)。4)痰中好中球エラスター

ゼ濃度 ($\mu\text{g/l}$) は、健常群: 450 ± 185 < 乳児喘息群: 2346 ± 478 < 急性細気管支炎群: 2830 ± 1138 であり、急性細気管支炎群および乳児喘息群の両者とも健常群と比較して $P < 0.05$ で有意な高値を示した(図 4)。

D. 考察

初回喘鳴の原因として最も多い RSV による細気管支炎の気道局所において、健常児と比較して、痰中エラスターゼ濃度が有意な高値を示した。また、同時に痰中 Cr B の出現が高率に認められたことから、RSV による好中球活性化により放出されたエラスターゼが気道上皮剥離を引き起こすことが示唆された。また、痰中 ECP 濃度は、乳児喘息と比較して有意差はないもの健常児より高値を示したことから、気道上皮剥離に好酸球性炎症も関与することが推察された。さらに、RSV による細気管支炎により Cr B 陽性を認めた症例ほど乳児喘息に進展しやすいことが明らかとなった。以上の成績から、RSV による細気管支炎が乳児喘息発症に影響を及ぼすことが示唆された。さらに、乳児喘息の発症を予防する上で、RSV による気道炎症に対する early intervention が重要であると考えられた。

E. 結論

乳児期 RSV による細気管支炎の気道炎症は、好中球および好酸球の活性化により気道上皮傷害を生じ、乳児喘息の発症に影響を及ぼすことが示唆された。

F. 発表

論文発表

(1) Shigemi Yoshihara, Yumi Yamada, Osamu Arisaka : Airway inflammation and epithelial damage in childhood asthma. Current Advances in Pediatric Asthma and Other Allergic Diseases, Edited by A. Morikawa, Jomo Newspaper Co., Ltd., p45-p48, 2002.

(2) 吉原重美、山田裕美、有阪 治: 喘息における好中球. Asthma frontier 1: 23-28, 2002.

(3) 吉原重美、有阪 治: 気道過敏性の成立に

おける胎内、胎外因子、アレルギーの臨床 22: 932-935, 2002.

(4) 吉原重美: 気道アレルギーとニューロトランスマITTER. Allergia Trends 4:10-13, 2002.

(5) 吉原重美、有阪 治: 気管支炎と神経ペプチド. 小児科臨床 55: 453-460, 2002.

(6) 飯村昭子、吉原重美、有阪 治 小児気管支喘息の呼吸機能検査における Interrupter Technique の有用性 アレルギー学会誌, 51: 1131-1134, 2002

学会発表

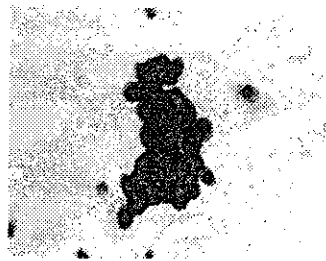
(1) 山田裕美、阿部利夫、吉原重美: 乳児喘息と好中球. 第 12 回湯田上カンファレンス, 新潟, 2002, 2.

(2) 吉原 重美、山田 裕美、小野三佳、福田典正、阿部利夫、有阪 治: 好中球の制御による治療: シンポジウム-気道アレルギーの免疫・遺伝子的治療 -, 第 6 回小児気道アレルギー研究会, 札幌, 2002, 4.

(3) 吉原重美: 喘息に関する細胞をめぐって (最近の進歩) シンポジウム-好中球. 第 22 回六甲カンファレンス, 京都, 2002, 8.

(4) 吉原重美、山田裕美、有阪 治: 環境要因 4. 感染、シンポジウム 11-小児アレルギー性疾患発症要因—最近の研究成果から. 第 52 回日本アレルギー学会総会, 横浜, 2002, 11.

(5) 山田裕美、吉原重美、阿部利夫、福田典正、小野三佳、菅野普子、白岩妙子、有阪 治: RS ウイルスによる気道上皮傷害と乳児喘息の関連性. 第 39 回日本小児アレルギー学会, 盛岡, 2002, 11.



痰中 CrB の出現率:23/31 例(74%)

図 1. 乳児 RSV 感染症による急性細気管支炎の痰中 CrB

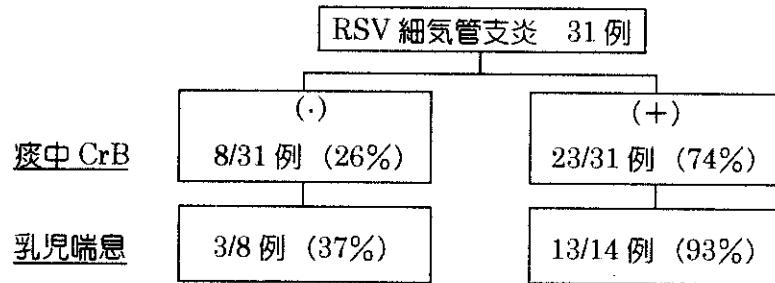


図 2. 急性細気管支炎の痰中 CrB 出現と乳児喘息発症との関連性

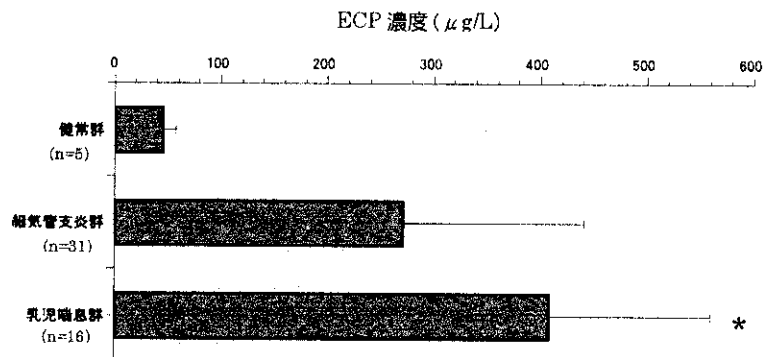


図 3. 急性細気管支炎における痰中の ECP 濃度
急性細気管支炎あるいは乳児喘息 vs 健常群, *P<0.05, mean ± SD

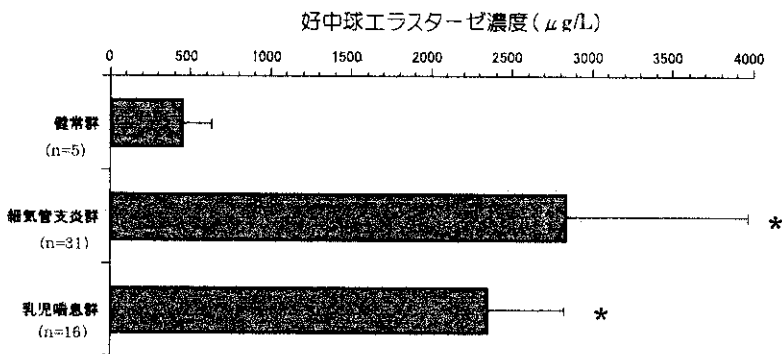


図 4. 急性細気管支炎における痰中の好中球エラスターゼ濃度
急性細気管支炎あるいは乳児喘息 vs 健常群, *P<0.05, mean ± SD

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
研究報告書

アレルギー疾患の予知と予防（感作発症に及ぼす胎内環境因子と体外環境因子）
—母体血、臍帯血、羊水での各種サイトカインの測定と出生後のアレルギー疾患の発症—

分担研究者 佐々木 聖（ささきアレルギー科クリニック 院長）

研究要旨

- ・羊水、母体血、臍帯血を組で採取し、IgE、CD23、IL-4、IL-5、IFN- α 、IL-10、IL-13、sCD₃₀、TARC、MDCなどを測定している症例で3年以上を経過している症例について、ATS-DLD 日本改訂版を郵送し、アレルギー性疾患の発症を調査した。調査対象は986症例であったが、回答があったのは129通であった。調査時の年齢は気管支喘息発症18例中6～8歳13例で最も多く、3～5歳が5例である。アレルギー疾患発症は気管支喘息発症18例（この中アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎合併2例、アトピー性皮膚炎合併5例、アレルギー性鼻炎合併2例）、アレルギー性鼻炎7例、アトピー性皮膚炎24例であった。
- ・気管支喘息発症18例中、両親にアレルギー歴を認めないのが5例あった。
- ・喘息初発年齢は1歳が8例、2～3歳6例、4～6歳4例で乳児期発症がもっとも多い。
- ・サイトカイン測定群の中、アレルギー歴陽性の母親の血清、羊水、臍帯血においてIL-13が共に高値を示す例が4例認められ、これらは気管支喘息発症2例、アトピー性皮膚炎発症2例であった。

アレルギー疾患の発症にかかわる危険因子はアトピー素因といわれる遺伝因子と環境因子に大別され、これらの複雑な相互作用によって発症する。加えて小児気管支喘息の発症を出生前より予防を考える場合、急速に成長し、発達する胎児、新生児の免疫機能と、これに影響を及ぼす母体内の胎内環境も重要な環境因子である。そして胎内環境因子は食物抗原、免疫伝達因子、免疫伝達細胞などの経胎盤移行、経羊水移行による胎児への影響と考えられる。

したがって小児アレルギー疾患では従来の環境因子に加え母親の胎内環境因子が重要であり、特に小児アレルギー疾患の予防を考える場合無視しえぬ要因である。胎児は成人循環と異なる胎児の循環系をもち成長する。

胎児は羊水中で発育しこれを1日500 ml以上も嚥下しており、羊水の胎児皮膚、消化管に与える影響は大きい。しかし、羊水が胎児に及ぼす影響を免疫アレルギー学的に検討した研究は内外共に稀有である。

筆者らは羊水、母親血、臍帯血を採取し、妊娠中の母親のライフスタイルと共に児に及ぼす影響

を調査した。更に質問表（日本版ATS-DLD）にてアレルギー発症を年余にわたり追跡調査し、羊水中のIgE、IgG抗体、CD23、solubleIgE ϵ receptor、IL-4、IL-5、IFN- γ 、IL-10、IL-13などとアレルギー発症との関係を検討し予知と予防の指標を求めた。

今日アレルギー疾患の発症にはTh1/Th2バランスの制御がいずれかの段階で不均衡の結果と考えられるので、Th1への機能成熟を促進するIL-12やIFN- γ について、Th2への機能成熟を促進するIL-4またTh1免疫を抑制することによってTh2免疫に関与するIL-10などのサイトカインについて母体血、羊水臍帯血より測定し、母親のアレルギー歴と児のアレルギー発症について追跡調査した。

研究結果

1) 母体血ではアトピー素因陽性群と陰性群においてIL-10、IFN- γ 、IL-12で検出率に差は認めなかったが、IL-13、IL-4ではアトピー素因陽性群に高い検出率を認めた。

臍帯血ではアトピー素因陽性群では陰性群に比しIL-13が検出率が高く、反対にIL-12ではア

トピー素因陰性群に高い検出率をみた。IFN- γ では両群間に差は認められなかった。

羊水ではアトピー素因陽性群でIL-10で36%、IFN- γ で13%、アトピー素因陰性群でもIL-10で35%、IFN- γ で15%と検出率に差は認めず、IL-13、IL-4、IL-12は両群とも低い検出率であった。

2) これら羊水、母体血、臍帯血を組で採取し、IgE、CD23、IL-4、IL-5、IFN- α 、IL-10、IL-13、sCD₃₀、TARC、MDCなどを測定している症例で3年以上を経過している症例について、ATS-DLD 日本改訂版を郵送し、アレルギー性疾患の発症を調査した。調査対象は986症例であったが、回答があったのは129通であった。調査時の年齢は気管支喘息発症18例中6~8歳13例で最も多く、3~5歳が5例である。アレルギー疾患発症は気管支喘息発症18例(この中アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎合併2例、アトピー性皮膚炎合併5例、アレルギー性鼻炎合併2例)、アレルギー性鼻炎7例、アトピー性皮膚炎24例(この中アレルギー性鼻炎合併5例)であった。

3) 気管支喘息発症18例中、両親にアレルギー歴を認めないのが5例あった。

4) 喘息初発年齢は1歳が8例、2~3歳6例、4~6歳4例で乳児期発症がもっとも多い。

5) サイトカイン測定群の中、アレルギー歴陽性の母親の血清、羊水、臍帯血においてIL-13が共に高値を示す例が4例認められ、これらは気管支喘息発症2例、アトピー性皮膚炎発症2例であった。

羊水、臍帯血中におけるIL-13が乳幼児期アレルギー疾患発症の予知の指標になりえることが示唆された。次いで臍帯血と母体血におけるIL-4高値例より3例のアレルギー疾患発症(1例が気管支喘息、2例がアトピー性皮膚炎)が認められ、臍帯血中のIL-4もアレルギー疾患の発症の予知の指標になると考えられる。アレルギー疾患非発症群ではIgE産生抑制因子であるIFN- γ の相関が母体血と臍帯血に非常に強く認められた。これはアレルギー発症抑制の見地から興味深い成績である。

6) 羊水中のサイトカインではIL-10がアトピー素因陽性の母親の母体血でも高値に認められた。またアトピー素因陰性の母体血と羊水、臍帯血ではIL-12とIFN- γ が高値を示す傾向がみられた。

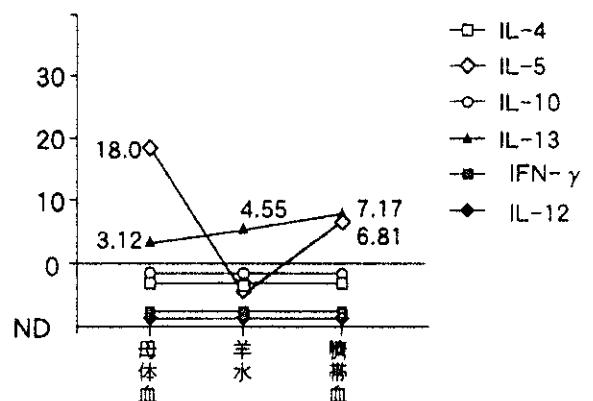
7) TARC、MDCは羊水より検出されなかった。

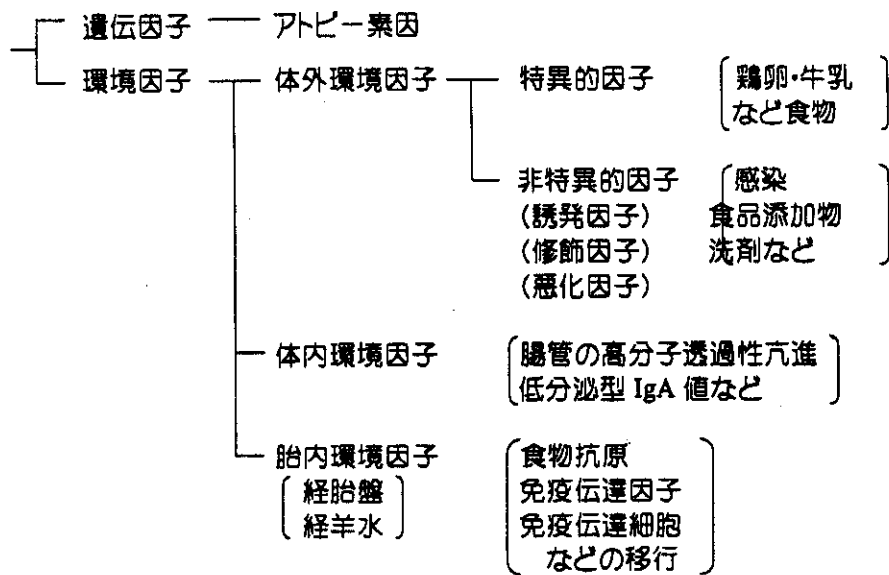
◆羊水中より検出しえた免疫グロブリン・サイトカイン

免疫グロブリン	サイトカイン
IgG	IL-4
IgA	IL-10
IgM	IL-13
IgE	IL-12
オボアルブミン特異IgG抗体	IFN- γ
オボムコイド特異IgG抗体	sCD ₃₃
β ラクトグロブリン特異IgG抗体	sCD ₃₀
カゼイン特異IgG抗体	
α ラクトアルブミン特異IgG抗体	

◆羊水中より検出しえなかったもの

免疫グロブリン	サイトカイン	ケモカイン
Dp 特異IgG及び特異IgE抗体	IL-5	TARC
スギ花粉特異IgG及び特異IgE抗体	sFc ϵ R α 1	MDC
ブタクサ花粉特異IgG及び特異IgE抗体		





乳幼児アレルギー発症の危険因子

論文発表

- アレルギー疾患の予知と予防と Early Intervention (感作発症に及ぼす母胎内環境因子と体外循環因子)
佐々木 聖、アレルギー 49:1-4、2000.
- 小児アレルギーの予知と予防
佐々木 聖、アレルギー 50:597-600、2000.
- アレルギーと栄養-子供をアレルギーにしないための妊婦への食事指導-
佐々木 聖、周産期医学 31:249-253、2001.
- アレルギー疾患発症に関わる要因-環境要因 1) 胎内環境-
佐々木 聖、小児内科 35:4、2003.
- Th1/Th2 細胞とアレルギー
白川太郎、毛曉全、高培松、J.M.Hopkin、佐々木 聖、医学のあゆみ アレルギーの分子医学的研究と克服 192:960-965、2000.
- 食物アレルギー発症の予知と予防
佐々木 聖、小児科臨床 58:631-639、2000.

著書

- 食物抗原への感作成立と発症・胎生児、新生児における食物感作
佐々木 聖、編/中村晋、飯倉洋治 最新食物アレルギー pp.52-58、2002. 永井書店
- 小児気管支喘息の危険因子とその予防—出生前予防
佐々木 聖、監修/西間三賢、森川昭廣 小児の気管支喘息 pp.1-8、2002. 現代医療社

研究課題名：アレルギー疾患に係わる胎内、胎外因子同定に関する研究

分担課題名：新生児期皮膚バリア機能の評価

分担研究者 森川 昭 廣

所属機関 群馬大学小児科・教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎の発症には、IgE 産生亢進などのアレルギー的側面と、皮膚バリア傷害を含めた非アレルギー的側面によって形成され、この皮膚バリア傷害により皮膚炎が容易に発症すると考えられている。皮膚バリア傷害が、先天的か後天的なものかは不明である。本研究では、新生児期の生理的皮膚バリア機能を検討するとともに、その児のアトピー性皮膚炎発症の有無に関して追跡調査を行うことを目的とした。産婦人科医院と共同して、出生日～5日目（帝王切開児では日令7まで）の新生児と1ヶ月健診で来院した乳児に対して角質水分量と水分喪失係数を測定した。今回、アサヒバイオメッド社製のASA-M1により、表面水分量、角質水分量、角質層の厚さを測定し、角質水分量と水分喪失係数を指標とした。新生児期の角質水分量の推移は、日令0～7まで比較的安定しており、生後1ヶ月で上昇した。この傾向は、額、頬、胸部、前腕部のすべての部位で観察された。一方、水分喪失係数は、日令0～1に急激に減少し、その後は、安定していた。個々の症例で、角質水分量、水分喪失係数は幅があり、これらの児がアトピー性皮膚炎になるかを観察していく予定である。

杉山幹雄 群馬大学小児科

鈴木幸代 群馬県立がんセンター小児科

A 研究目的

アレルギーマーチは、ある一定の傾向をもってアレルギー症状が次々に現れてくることを言う。アトピー性皮膚炎や食物アレルギーとして発症した乳幼児が、その後に気管支喘息に発展することが多い。そのため、喘息発症の予知として、早期にアトピー性皮膚炎を予知し介入していくことは、気管支喘息の発症予防に関与できる可能性がある。

アトピー性皮膚炎の発症には、IgE 産生亢進などのアレルギー的側面と、皮膚バリア傷害を含めた非アレルギー的側面によって形成されると考えられている。アトピー性皮膚炎では、角質細胞間をつなぐ脂質であるセラミドの合成が低下しており、その結果として、経皮的な水分喪失量の上昇により、乾燥肌が生じ、アレルゲンの透過性亢進によるアレルギー反応がおこり、さらに、汗や摩擦などによる軽度の物理的的刺激でも皮膚炎が容易に発症すると考えられている。

我々は、一昨年の本研究班において、小児アトピー性皮膚炎患者において、皮膚バリア障害の指標である経皮水分喪失量が上昇していることを報告した。今回、新生児期の皮膚バリア機能に関する基礎的な検討をするとともに、その児のアトピー性皮膚炎発症の有無に関して追跡調査を行うことを目的とした。

B 研究方法

1) 皮膚バリア機能測定の基礎的検討として、健康成人に対し、アサヒバイオメッド社製のASA-M1による表面水分量、角質水分量、角層膜厚とTEWA社製の経皮水分喪失量（TEWL）を測定し、両者の関連を検討した。実際には、被検者の前腕部を用い、テープストリッピング法にて角質層を剥離したときASA-M1およびTEWLを同時に測定し、その結果を比較検討した。

2) 産婦人科医院と共同して、出生した新生児に対して出生日から5ないしは7日まで、経日的に表面水分量、角質水分量、角層膜厚（アサヒバイオメッド社製のASA-M1）を測定した。測定部位は、前額、

頬部、前腕、胸部の4カ所に設定した。さらに、生後1ヶ月健診に受診したときにも同様に測定をおこなった。

C 研究結果

1) 表面水分量、角質水分量、TEWLは、テープストリッピングの回数に応じて上昇した。特に、表面水分量とTEWLとの間には相関関係が認められた。

2) 出生当日では、前額と前腕部で表面水分量が多く、翌日には低下した。一方、頬部と胸部では少なくとも出生6日目まではわずかな変化しか認められなかった。1ヶ月健診で来院した時は、4カ所全ての部位において、有意に表面水分量が増加していた。

水分喪失係数は、日令0-1に急激に減少し、その後は、安定していた。個々の症例で、角質水分量、水分喪失係数は幅があった。

D 考察

ASA-M1は、TEWLと相関し、また測定が容易であるため、皮膚バリア機能の指標として有用であると思われる。新生児期の表面水分量は、測定部位や日令により変動していることが明らかになった。生後1ヶ月の時点では、経皮的水分喪失が増加しており、乳児期の皮膚が乾燥傾向になることが示唆された。今後、例数を増やすことにより、正常範囲を設定し、それから逸脱している例の、その後の皮膚炎発症につき検討していく。これにより、アトピー性皮膚炎の発症機序の一つである皮膚バリア傷害が、先天性かあるいは後天性かを明らかにすることができると思われる。

E 結論

新生児期ならびに1ヶ月の乳児の皮膚バリア機能を評価した。生後1ヶ月では、経皮的水分喪失が増加しており、乳児期の皮

膚が乾燥傾向にあることが分かった。現在、これら新生児が、アトピー性皮膚炎を発症するかどうかの追跡調査を行っている。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

論文発表

1) Morikawa A. Pediatric bronchial asthma: A personal view. Current advances in pediatric asthma and other allergic diseases. Jomo Newspaper Co. Ltd. 2002.

2) Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of the STAT6 gene polymorphisms with allergic diseases Int Arch Allergy Immunol accepted 2003.

3) Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Takizawa T, Tokuyama K, Morikawa A. Polymorphisms of Interleukin 4-related genes in Japanese children with minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis accepted 2003.

学会発表

(1) 鈴木幸代、荒川浩一、鈴木道子、滝沢琢己、加藤政彦、望月博之、徳山研一、森川昭廣：アトピー性皮膚炎患者におけるスフィンゴミエリナーゼ(ASM)遺伝子多型の検討、日本アレルギー学会(第52回)(2002年11月28日-11月30日、横浜)

(2) 荒川浩一、森川昭廣：「小児アレルギー性疾患の発症要因・最近の研究成果から」素因1、遺伝子多型、(第52回)(2002年11月28日-11月30日、横浜)