

E. 結論

即時型食物アレルギー症状の抑制には、IL-10産生能を持つCD8陽性T細胞サブセットの関与が示唆された。また、抗原封入マンノース結合リボゾームの口腔粘膜投与がアレルギー症状抑制する免疫療法として有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada A, Ohshima Y, Yasutomi M, Ogura K, Tokuriki S, Naiki H, Mayumi M. Antigen-primed splenic CD8+ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
- 2) Omata N, Ohshima Y, Yamada A, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M. A case of milk-protein-induced enterocolitis associated with enterotoxigenic *E. coli* and MRSA infections. *Eur J Pediatr* 2008;167:683-684
- 3) Kobata R, Tsukahara H, Ohshima Y, Ohta N, Tokuriki S, Tamura S, Mayumi M. High levels of growth factors in human breast milk. *Early Hum Dev.* 84:67-9 (2008)
- 4) Ohshima Y, Yamada A, Tokuriki S, Yasutomi M, Omata N, Mayumi M. Transmaternal exposure to bisphenol A modulates the development of oral tolerance. *Pediatr Res* 62:60-64(2007)
- 5) Tokuriki S, Ohshima Y, Yamada A, Ohta N, Tsukahara H, Mayumi M. Leukotriene D4 enhances the function of endothelin-1-primed fibroblasts. *Clin Immunol* 125:88-94(2007)
- 6) 大嶋勇成 アレルギーの発症予防. *小児科診療* 71:1085-1091(2008)
- 7) 大嶋勇成 食物アレルギーのこどもへの対応. *小児科臨床* 61:1326-1332(2008)
- 8) 安富素子, 大嶋勇成, 眞弓光文. 樹状細胞機能からみた自然免疫とアレルギー性炎症の接点. *日本小児アレルギー学会誌* 22:253-258(2008)
- 9) 大嶋勇成 樹状細胞とアレルギー. *アレルギー* 57:1265-1269(2008)
- 10) 大嶋勇成 アレルギー性炎症の発症機序. *日本小児科学会誌* 111:16-22(2007)
- 11) 大嶋勇成 食物アレルギーの免疫療法の現状と展望. *小児科臨床* 59:1409-1415(2006)

2. 学会発表

- 1) Yasutomi M, Ohshima Y, Mayumi M. Erythromycin inhibits IL-17 production through modulating monocyte-derived dendritic cell function. The 10th International Symposium on Dendritic Cells 2008 Oct1-5 Kobe, Japan
- 2) Ohshima Y Roles of dendritic cells in allergic inflammation; a new therapeutic target for bronchial asthma. Korean Academy Pediatric Allergy Respiratory Diseases 2006. Seoul, Korea, Oct. 21 2006
- 3) 大嶋勇成, 安富素子 シンポジウム アレルギー病態の分子生物学的解明 感染とアレルギーとの接点における抗原提示細胞の役割 第45回日本小児アレルギー学会 横浜 2008.12
- 4) 山田彰子, 大嶋勇成, 眞弓光文 ミニシンポジウム 気管支喘息—動物モデル CD8+T細胞による即時型食物アレルギー症状抑制効果の検討 第58回日本アレルギー学会秋季学術 東京 2008.11
- 5) 大嶋勇成 教育講演 樹状細胞とアレルギー 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会東京 2008.06
- 6) 大嶋勇成 特別講演 食物アレルギーの診断と治療の問題点 福井県小児科医会学術講演会 福井市 2008.03
- 7) 大嶋勇成 シンポジウム: Th1/Th2 パラダイムの再評価—マウスからヒトへ— 樹状細胞とT細胞のクロストークからみたアレルギー性炎症制御の可能性 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 Nov. 2-4, 2006
- 8) 大嶋勇成, 山田彰子, 安富素子, 小俣合敏子, 徳力周子, 眞弓光文 母体を介する Bisphenol A への暴露が経口トレランスに及ぼす影響 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 東京 May 30-Jun. 1, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

アレルギー性疾患発症と自然免疫に関する研究

研究分担者	玉利 真由美	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
研究協力者	原田 通成	理化学研究所ゲノム医科学研究センター 研究員
	広田 朝光	理化学研究所ゲノム医科学研究センター リサーチアソシエイト
	人見 祐基	理化学研究所ゲノム医科学研究センター特別研究員

研究要旨

アレルギー性疾患の発症・重症化因子を明らかにするために、遺伝子多型を用いた症例対照相関解析の手法を用い、主に自然免疫系に関連する遺伝子を中心に発症や重症度との相関について検討した。TGFB2 遺伝子多型と成人喘息発症、また TSLP の機能亢進の遺伝子多型と小児気管支喘息発症との関連を見いだした。食物アレルギーについても LTC4S、IFNAR1、IL-21 の多型と病態との相関を見いだした。

A. 研究目的

近年、自然免疫応答が様々な炎症性疾患において重要な働きを担うことが報告されている。アレルギー疾患においても、感染やダニなどのプロテアーゼ、ディーゼル粒子などの化学物質が Danger signal として免疫応答を惹起し、発症や進展に影響を及ぼすメカニズムが明らかになりつつある。本研究は自然免疫関連遺伝子群の多型とアレルギー疾患(特に気管支喘息と食物アレルギー)との関連を症例対照相関解析を用いて明らかにするものである。

B. 研究方法

候補遺伝子についてはデータベースより各候補遺伝子のゲノム構造を入手し、エクソン周辺 100bp を含む領域について日本人 24 名において塩基配列を決定し、遺伝子多型を同定する。さらにイントロン部分については既存の SNP データベース (<http://www.hapmap.org/index.html>) を検索して SNPs の抽出を行なった。Haploview4.1 ソフトウェア (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>) により TagSNPs を選出した。小児気管支喘息 453 名、成人気管支喘息 468 名、コントロール 717 名、さらに食物アレルギーについては食物アレルギー患者 320 名、コントロール 254 名において、TaqMan 法を用いて genotyping を行ない、allele 頻度、genotype 頻度について症例対照相関解析を行った。

C. 研究結果

*TGFB2 遺伝子多型について

TGFB は古くより気道炎症の制御、気道リモデ

リングに重要な役割を果たすと考えられている。TGFB2 遺伝子プロモーター領域にある多型 (rs10482719, P=0.0037) 3' UTR 上にある多型 (rs900, P=0.00041) と小児アトピー性喘息との相関を見いだした。これらの多型と血清総 IgE 値や重症度との相関は認めなかった。TGFB2 蛋白は喘息患者及び非喘息コントロール例の気道上皮細胞に強く発現しており、気道上皮細胞 BEAS2B において TGFB2 mRNA は TGFB1 により強く誘導されることが明らかとなった。さらに BEAS2B 細胞を用いたレポーターアッセイにおいて、感受性アレルにおいて転写活性の増強が認められた。

*TSLP 遺伝子多型について

polyI:C 刺激により気道上皮細胞から分泌される TSLP は、樹状細胞に作用して Th2 型の免疫応答を誘導する。これまでに気管支喘息の気道上皮細胞で強く誘導されること、また肺に過剰発現させたマウスでは喘息様の炎症を生じることが報告されている。我々は TSLP 遺伝子多型に注目し、それらと小児気管支喘息の発症、関連形質 (IgE 値、重症度、末梢血好酸球数) との相関について検討を行なった。TSLP 遺伝子のプロモーターに存在する遺伝子多型-847C>T と小児気管支喘息発症との間に有意な相関を認めた。(P=0.0060, OR 1.66)。(小児気管支喘息で T アレルをもつ頻度が高い)。この多型により AP1 結合配列が生じる事から、オリゴヌクレオチドを合成し、AP1 との結合親和性を免疫沈降法において確認したところ、T アレルでより強い結合を認めた。レポーターアッセイを行なったところ、T ア

レル (=疾患関連アレル) を含む配列のほうが、Cアレルを含む配列より有意に転写活性が高かった。血清総IgE値や好酸球数、重症度との相関は認めなかった。

*食物アレルギー相関解析について

①LTC4S 多型と食物アレルギーの有無、鶏卵アレルギー ②IFNAR1 多型と食物アレルギーの有無、ピーナッツアレルギー、牛乳アレルギー ③IL-21 多型と食物アレルギーの有無、鶏卵アレルギー、牛乳アレルギー、そばアレルギー ④Inflammasome 遺伝子多型と食物アレルギーの病態との相関を見いだした。

D. 考察

*TGFB2 遺伝子多型について

TGFB は古くより気道炎症の制御、気道リモデリングに重要な役割を果たすと考えられている。TGFB2 が気道上皮細胞 TGFB1 により強く誘導され、感受性アレルによる TGFB2 発現増加が小児喘息発症に影響する可能性が考えられた。

*TSLP 遺伝子多型について

小児気管支喘息に関連する TSLP 遺伝子上の多型は TSLP 遺伝子の機能亢進に働く可能性が示唆された。ウイルス感染が小児喘息の急性増悪に関連するという多数の臨床疫学報告があるが、本研究で得られた知見はそのメカニズムの1つと考えられた。近年、グルココルチコイドはこの polyI:C による気道上皮細胞での TSLP の誘導を強く抑制するという報告もあり、TSLP 誘導と他の既存の治療薬剤との関連についても検討していく必要があると考えられた。

*食物アレルギー相関解析

アレルゲンのプロテアーゼ、ウイルスや細菌感染、上皮障害物質等の Danger signal により、アレルギー反応の免疫系が活性化されることが明らかとなってきている。本研究においても感染応答に重要な IFNAR1、および Inflammasome を構成する遺伝子の多型と食物アレルギーとの相関を認めた。IL-21 は T 細胞及び NK 細胞の増殖を誘導するサイトカインであるが、近年 IgE 産生を抑制する機能も示されている。今後この多型と血清 IgE 値との相関など詳細な検討が必要と考えられた。脂質メディエーターの一つであるロイコト

リエン C4 の合成酵素の遺伝子多型はこれまでに気管支喘息発症との相関の報告がある。本研究では、同じ多型と食物アレルギーの発症との相関が認められた。今回の食物アレルギー症例の平均年齢は 4.2 歳であり、今後、アレルギーマーチとして気管支喘息合併についての検討も必要と考えられた。析について

E. 結論

*TGFB2 遺伝子多型について

TGFB2 は肺で強く発現し、TGFB1 により強く誘導されること、またレポーターアッセイの結果から、気道上皮細胞において感受性アレルによる TGFB2 発現増加が小児喘息発症に影響する可能性が示された。

*TSLP 遺伝子多型について

TSLP 遺伝子プロモーター上の AP-1 結合配列を生じる多型と小児気管支喘息発症との間に強い相関を認めた。AP1 は polyI:C 刺激時に誘導される転写因子であり、この多型がウイルス感染時の気道上皮において TSLP の発現増強につながる可能性が示唆された。

*食物アレルギー相関解析について

食物アレルギーの相関解析においては LTC4S、IFNAR1、IL-21 の多型および自然免疫応答に重要な inflammasome を構成する遺伝子群の多型と食物アレルギーの病態との関連が示唆された。今後、機能解析を進めるとともに早期診断、治療法の開発を目指して行く。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

- 1) Cheng L, Hirota T, Enomoto T, Tamari M, Akahoshi M, Matsuda A, Shimizu M, Takahashi N, Enomoto K, Yamasaki A, Mao XQ, Hopkin JM, Shirakawa T.: Lack of association between the IL13 variant Arg110Gln and susceptibility to cedar pollinosis in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol.* 139:25-30, 2006.
- 2) Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M.: An association study of asthma and related

- phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. *J Hum Genet.* 51:284-291,2006.
- 3) Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshihara S, Ebisawa M, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M.: A functional polymorphism in MMP-9 is associated with childhood atopic asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 344:300-307,2006.
 - 4) Hirota T, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Shirakawa T, Doi S, Fujita K, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M.: Association between ADAM33 polymorphisms and adult asthma in the Japanese population. *Clin Exp Allergy.* 36:884-891,2006.
 - 5) Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E.: An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet.* 51:677-685,2006.
 - 6) Nakashima K, Hirota T, Suzuki Y, Akahoshi M, Shimizu M, Jodo A, Doi S, Fujita K, Ebisawa M, Yoshihara S, Enomoto T, Shirakawa T, Kishi F, Nakamura Y, Tamari M.: Association of the RIP2 gene with childhood atopic asthma. *Allergol Int.* 55:77-83,2006.
 - 7) Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M.: Functional Polymorphism in the Suppressor of Cytokine Signaling 1 Gene Associated With Adult Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 36:491-496,2007.
 - 8) Miyatake A, Fujita M, Nagasaka Y, Fujita K, Tamari M, Watanabe D, Nakano N, Hidari KI, Suzuki Y. The new role of disodium cromoglycate in the treatment of adults with bronchial asthma. *Allergol Int.* 2007;56:231-9.
 - 9) Kamada F, Mashimo Y, Inoue H, Shao C, Hirota T, Doi S, Kameda M, Fujiwara H, Fujita K, Enomoto T, Sasaki S, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y, Hata A, Tamari M, Suzuki Y. The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(4):275-86.
 - 10) Hatsushika K, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Kanzaki M, Takano S, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Sagara H, Fukuda T, Masuyama K, Katoh R, Matsumoto K, Saito H, Ogawa H, Tamari M, Nakao A. Transforming growth factor-beta(2) polymorphisms are associated with childhood atopic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1165-74.
 - 11) Enomoto H, Noguchi E, Iijima S, Takahashi T, Hayakawa K, Ito M, Kano T, Aoki T, Suzuki Y, Koga M, Tamari M, Shiohara T, Otsuka F, Arinami T. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol.* 2007;7:5.
 - 12) Wakahara K, Tanaka H, Takahashi G, Tamari M, Nasu R, Toyohara T, Takano H, Saito S, Inagaki N, Shimokata K, Nagai H. Repeated instillations of *Dermatophagoides farinae* into the airways can induce Th2-dependent airway hyperresponsiveness, eosinophilia and remodeling in mice Effect of intratracheal treatment of fluticasone propionate. *Eur J Pharmacol.* 2008; 578: 87-96.
 - 13) Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 769-770.
 - 14) Hirose I, Tanaka H, Takahashi G, Wakahara K, Tamari M, Sakamoto T, Kojima S, Inagaki N, Nagai H. Immunomodulatory effects of CpG oligodeoxynucleotides on house dust mite-induced airway inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:6-16.
 - 15) Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet.* 2008;53:615-21.
 - 16) Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. *J Hum Genet.* 2008;53:728-38.
 - 17) Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, Harada M, Ohkubo K, Osawa Y, Fujieda S, Nakamura Y, Yasuda K, Nakanishi K, Tamari M. Association of serum IL-33 level and the IL-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1875-1881.
 - 18) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Yoshihara S, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Functional analysis of the polymorphisms of the TSLP gene in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:368-374.
 - 19) Shimokawa N, Nishiyama C, Hirota T, Tamari M, Hara M, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Functional analysis of a polymorphism in the promoter region of the IL-12/23p40 gene. *Clin Exp Allergy* 2009;39:228-235.

- 20) Matsumoto K, Tamari M, Saito H. Involvement of eosinophils in the onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 26-27.
- 21) Tamari M, Harada M, Hirota T, Nakamura Y. Host defense molecular mechanisms against *Chlamydomytila pneumoniae* and genetic studies of immune-response-related genes in asthma. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2009;3:17-25.
- 22) 玉利真由美, 広田朝光: 研究最前線 ミレニアムプロジェクトの成果. *International Review of Asthma*, 8:106-112, 2006.
- 23) 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: 特集, 呼吸器疾患におけるプロテオミクス解析の現状と将来, 気管支喘息のプロテオミクス解析. 呼吸と循環, 54:1305-1309, 2006.
- 24) 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: 特集 NSAIDs 過敏症, NSAIDs 過敏症と遺伝子多型. *アレルギーの臨床*, 27:184-187, 2007.
- 25) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 気管支喘息の遺伝的要因と薬剤の効果について, 遺伝子多型を用いた病態解析. *藤沢市内科医学会雑誌*, 19:41-45, 2007.
- 26) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 増悪をきたす内因とその予防. 第 27 回六甲カンファレンス, 23-30, 2007.
- 27) 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: 喘息と遺伝学重症喘息について *International Review of Asthma*, 9:46-54, 2007.
- 28) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 基礎医学からのメッセージ. 喘息関連遺伝子の探索. *分子呼吸器病*, 12:83-85, 2007.
- 29) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: アレルギー疾患発症の胎内, 胎外因子-遺伝, 環境とエピジェネティクスを中心に- I. 胎内因子, 1) アレルギー疾患発症における遺伝的要因と感染の関与. *アレルギー免疫*, 15:134-140, 2007.
- 30) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 小児気管支喘息の遺伝子多型. *喘息*, 21:35-39, 2008.
- 31) 玉利真由美 ゲノム医学の進歩とアレルギー疾患の解明 *アレルギー免疫*, 15:881-883, 2008.
2. 学会発表
- 1) Tamari M, Harada M, Hirota T, Miyatake A, Nakamura Y.: Functional Haplotypes of IL-12B are associated with childhood atopic asthma. *Keystone symposia, Allergy, Allergic Inflammation and Asthma. [Impact of Genes and Environment on Allergy and Allergic Inflammation]* 2006年, アメリカ合衆国コロラド.
- 2) Tamari M, Harada M, Hirota T, Miyatake A, Nakamura Y. *ATS 2007 The American Thoracic Society's International Conference, San Francisco Functional Polymorphism in the Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS1) Gene Associated with Adult Asthma, Poster Discussion Session, [D23] GENE: ENVIRONMENT INTERACTIONS IN THE IMMUNE RESPONSE PHENOTYPE* 2007年5月, Moscone Center (poster discussion session)
- 3) Tamari M, Harada M, Hirota T, Miyatake A, Nakamura Y. *ASHG Annual meeting of American Society of Human Genetics Poster Session Polymorphisms of RIG-I are associated with adult bronchial asthma* 2007年10月 San Diego
- 4) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Ziegler SF, Tamari M., *Functional SNP in Promoter of TSLP Gene Is Associated with Susceptibility to Childhood Atopic Asthma*, *TS 2008 The American Thoracic Society's International Conference*, 2008年3月 Metro Toronto Convention Centre
- 5) Tamari M, Harada M, Hirota T, Miyatake A, Fujita K, Nakanishi K, Yoshimoto T, Nakamura Y., *Polymorphisms in the IL-18 Gene Are Associated with Severity of Adult Asthma*, *TS 2008 The American Thoracic Society's International Conference*, 2008年3月 Metro Toronto Convention Centre
- 6) 玉利真由美: アレルギーを起こしやすい体質と環境ゲノムからのアプローチ. 横浜市立大学リカレント講座, 2006年, 横浜 木原生物学研究所.
- 7) 玉利真由美: 自然免疫関連遺伝子多型と気管支喘息. 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会ワークショップ「喘息の分子病態解明と治療戦略」2006年, 東京国際フォーラム.
- 8) 玉利真由美: アレルギー疾患と遺伝的要因. 第 57 回臨床アレルギー研究会, 特別講演, 2006年, 東京内幸町
- 9) 玉利真由美: 遺伝子多型を用いた気道アレルギーのメカニズムの解明. 第 49 回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会, 特別講演 2006年, 東京一ツ橋
- 10) 玉利真由美: 喘息と感染症; 遺伝子多型を用いた病態解析. 第 58 回臨床アレルギー研究会(関西), 特別講演 I, 2006年, 大阪
- 11) 玉利真由美: 気管支喘息と感染症; 遺伝子多型を用いた病態解析. 第 43 回日本細菌学会中部支部総会, シンポジウム「微生物感染が原因増悪因子となる疾患についての最近の話題」2006年, 岐阜
- 12) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 教育セミナー 9 気管支喘息の遺伝的要因と薬剤の効果について. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006年 東京国際フォーラム
- 13) 原田通成, 広田朝光, 玉利真由美: ミニシンポジウム 5 喘息感受性の候補遺伝子 TSLP の SNP を用いたケースコントロール解析. 「アレルギー性疾患の遺伝と分子制御」第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006年 東京国際フォーラム
- 14) 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美: ミニシンポジウム 5 「アレルギー性疾患の遺伝と分子制御」ADAM33 と日本人成人気管支喘息の遺伝子多型の相関解析. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006年 東京国際フォーラム
- 15) 原田通成, 玉利真由美, 広田朝光: 喘息感受性の候補遺伝子 TSLP と SNP による発現調節. 第 36 回日本免疫学会総会 学術集会, 2006年, 大阪.
- 16) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: 気管支喘息の遺伝的要因と薬剤の効果について. 第 19 回藤沢市内科医学会 特別講演, 2007年, 藤沢.
- 17) 玉利真由美, 広田朝光, 原田通成: アレルギー体質と感染症, SNPs を使ったアプローチ. 独立行

政法人理化学研究所遺伝子多型研究センターシンポジウム「SNP から疾患遺伝子解明へ」2007年、東京品川。

- 18) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：第19回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウム2 アレルギー性鼻炎 MS2-6 成人スギ花粉症の疫学および遺伝学的解析-福井大学におけるボランティア1042人の検討- 2007年6月 パシフィコ横浜
- 19) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：第27回六甲カンファレンス喘息の増悪化とその対応 II. 増悪をきたす内因とその予防 2007年6月京都ウエスティンホテル
- 20) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：日本人類遺伝学会第52回大会 SOCS1 遺伝子多型と成人気管支喘息発症との相関 2007年9月東京新宿、京王プラザホテル
- 21) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：第17回小児気道アレルギー研究会 アレルギー性疾患の最新の研究から患者教育まで セッション III アレルギー性疾患の遺伝研究 気管支喘息関連遺伝子 2007年10月 東京新宿センチュリーハイアットホテル
- 22) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：アレルギー性鼻炎治療研究会 entry 第7回セミナー 特別講演 IgE 抗体 アレルギー体質と遺伝子多型について 2007年10月 東京大手町、東京パレスホテル
- 23) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：第26回大和アレルギー研究会 遺伝子多型を用いた気管支喘息の病態解析、特別講演 2007年11月 近畿大学付属奈良病院
- 24) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：中国地区上気道アレルギー研究会 特別講演 アレルギー疾患と感染症 2008年2月 リーガロイヤルホテル広島
- 25) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 スポンサードレクチャー 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 2008年2月 大阪、ホテル阪神
- 26) 玉利真由美、広田朝光、原田通成：日本アレルギー協会 アレルギー研修会 2008 トビックス アレルギー関連遺伝子研究と創薬 2008年3月 市ヶ谷私学会館
- 27) 原田通成、広田朝光、玉利真由美：シンポジウム3 ウイルス感染とアレルギー TSLP 遺伝子多型とウイルス感染による気管支喘息発症への関与機構 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008年6月
- 28) 玉利真由美、原田通成、広田朝光：シンポジウム9 アレルギー疾患の遺伝子と分子生物学 遺伝子多型を用いた病態解析(気管支喘息を中心に) 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008年6月
- 29) 玉利真由美 原田通成 広田朝光 第8回喘息 Early Intervention 研究会 遺伝子多型-最近の話題 2008年6月 東京ドームホテル
- 30) 玉利真由美 原田通成 広田朝光 第73回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会/第19回日本生体防御学会学術総会/第45回

補体シンポジウム シンポジウム6 自然免疫と臨床疾患 II 成人気管支喘息重症度と IL-18 遺伝子多型の相関解析 2008年7月 北海道大学学術交流会館

- 31) 玉利真由美 原田通成 広田朝光 日本薬学会東海支部 特別講演 アレルギー体質の研究 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 適切な薬剤選択をめざして 2008年7月 岐阜薬科大学 大学院講義室
- 32) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基：IL-18 遺伝子多型の成人気管支喘息における相関解析 第53回日本人類遺伝学会 2008年9月パシフィコ横浜
- 33) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基 第9回愛宕小児アレルギー研究会 2008年10月 東京慈恵会医科大学 感染症と気管支喘息、遺伝素因との関連
- 34) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基：教育講演 8 気管支喘息の病態と自然免疫関連遺伝子 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月 東京国際フォーラム
- 35) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基：特別シンポジウム アレルギー疾患に関連する遺伝子の解明 SS5-4 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月 東京国際フォーラム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Inventor: Mayumi Tamari, Michishige Harada, Tomomitsu Hirota and Yusuke Nakamura
Application No: 2006-296561 (2006.10.31)
Applicant: RIKEN

Applied Country: Japan

Outline: Clinical application of TSLP variants for diagnosis of immune-related diseases.

2 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Respiratory syncytial virus (RSV)感染と小児気管支喘息発症に関する研究

研究分担者 下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 准教授

研究協力者

富板美奈子	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	青柳正彦	めいわこどもクリニック
有馬孝恭	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	小野靖彦	おの小児科
井上祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	本多昭仁	国保旭中央病院小児科
上原直毅	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	酒巻建夫	国立病院機構千葉東病院研究検査科長
勝木利行	JFE川鉄千葉病院小児科	鈴木洋一	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学准教授
星岡明	千葉県こども病院	玉利真由美	理化学研究所遺伝子多型研究センターチームリーダー

研究要旨

RSV に対する応答性には個体差が存在することが示唆されるが十分な解析がなされていない。本研究では獲得免疫および自然免疫に関わる分子の多型と機能の解析から RSV 細気管支炎発症に関わる免疫・炎症因子の同定を試み、以下のことを明らかにした。

1) 成人の気道アレルギー患者、非アトピー健康成人の末梢血単核球から RSV 特異的 CD4 陽性 T 細胞株を樹立し、サイトカイン産生能を比較した。その結果、RSV F タンパクに対する反応性には両群間で差はないが、RSV G タンパクに対する反応性が気道アレルギー患者と健康人の間で異なる可能性が示唆された。

2) overlapping ペプチドの刺激に対する末梢血単核球からの IFN- γ 産生を指標にして CD4 陽性 T 細胞が認識する RSV の G タンパクの T 細胞エピトープを明らかとした。

3) RSV 細気管支炎発症に特定の HLA-DRB1 および DQB1 分子が関与することを明らかとした。

4) GSTP1、RANTES、IL-17F 遺伝子の多型が、RSV 細気管支炎発症に関連することを明らかとした。これらの遺伝子多型は RSV 細気管支炎発症リスクの予測にも有用と考えられる。

5) RSV 細気管支炎発症に重要な関与があると考えられる $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN- γ 産生に関して臍帯血を用いて検討を行い、臍帯血 $\gamma\delta$ T 細胞の IFN- γ 低産生が、IL-2 レセプターおよび IL-12 レセプターの低発現と関連する可能性を示した。

A. 研究目的

乳児の細気管支炎は RSV を主要原因ウイルスとする下気道感染症で、反復性喘鳴、喘息発症のリスクを高めることが知られている。一方、ほとんどすべての小児は3歳までに RSV に罹患するとされているが大部分の感染は上気道感染で終息して下気道感染には進展しない。以上から RSV に対する応答性には個体差が存在することが示唆されるがその詳細は明らかになっていない。本研究は、RSV に対する免疫応答性や感染時の炎症反応に関与する分子に注目して個体差を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) RSV 特異的 CD4 陽性 T 細胞株を気道アレルギー患者および非アトピー健康人末梢血単核球から樹立して、F および G タンパクに対するサイトカイン産生能を検討した。

2) RSV G タンパクの一次構造をもとに作成した合成ペプチドに対する末梢血リンパ球のサイトカイン産生能をもとに、CD4 陽性 T 細胞が認識する RSV G タンパクの抗原決定基を同定した。

3) RSV 細気管支炎患者と乳幼児期に喘鳴を認めなかった小学生を対象として、炎症、免疫に関連する遺伝子の多型頻度を検討した。

4) RSV 細気管支炎患者の HLA-DR および DQ について PCR 法にてタイピングを行ない、一般日本人集団での頻度と比較した。

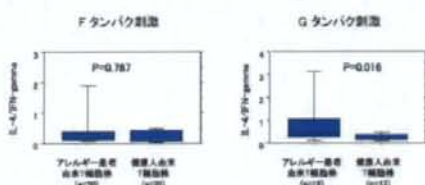
5) RSV 感染免疫応答に重要であることが明らかとなっている $\gamma\delta$ T 細胞からの IFN- γ 産生に関する刺激について臍帯血 $\gamma\delta$ T 細胞を用いて基礎的解析を行なった。

C. 研究結果, D. 考察

1) 3名の成人の気道アレルギー患者と3名の非アトピー健康成人の末梢血から、RSV 特異的 T 細胞

胞株を樹立した。T細胞株中でFまたはGタンパクを認識するT細胞株のサイトカイン産生を解析した結果、Fタンパク反応性T細胞株のFタンパク刺激での培養上清中のIL-4/IFN- γ はアレルギー患者由来T細胞株と健康人由来T細胞株間で差を認めなかったのに対し、Gタンパク反応性T細胞株のGタンパク刺激での培養上清中のIL-4/IFN- γ はアレルギー患者由来T細胞株では健康人由来T細胞株と比較して有意に高値であった(図1)。

図1 F反応性およびG反応性T細胞株の抗原刺激によるサイトカイン産生パターン



2) RSVのGタンパクをカバーする16merのoverlappingペプチドの刺激に対する末梢血単核球からのIFN- γ 産生を指標としてCD4陽性T細胞が認識するエピトープを検討し、複数のRSVGタンパクのT細胞エピトープを同定した。さらに、HLA DRB1*0405拘束性のT細胞エピトープがGタンパクのアミノ酸残基163-178のペプチドに含まれることを明らかとした(表1)。

表1 CD4+T細胞が認識するRSVGタンパクのエピトープ

ドナー	HLA-DRB1*	主要エピトープが存在するペプチド
1	0405, 0901	P55
2	0405, 1202	P55
3	0405, 1501	P14, P55
4	0406, 1201	P55, P59
5	1401, 1502	P52, P61
6	0901, 1101	P60

P55: Gタンパク アミノ酸残基163-178

3) GSTP1 Ile105Val多型、RANTES C(-28)G多型、IL-17F His161Arg多型にRSV細気管支炎患者と対照小児で差異を認めた。RANTES遺伝子多型の結果の一部を示す(図2)。

図2 RANTES C(-28)G 遺伝子多型とRSV細気管支炎発症の関係

	C/C	G/G	
喘鳴既往(-)小学生	144 (70.9%)	59 (29.1%)	Odds ratio 3.51 (95%CI 1.52-8.13) p=0.0021
RSV細気管支炎	60 (89.6%)	7 (10.4%)	

(単位:人、%)

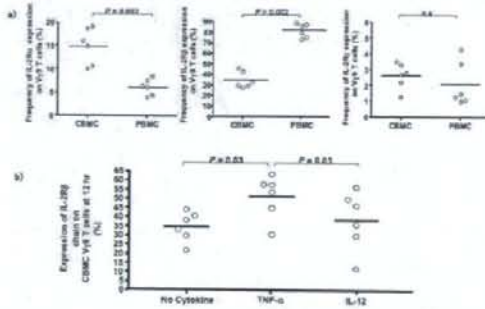
4) DRB1*0701, 1301 および DQB1*0201, 0603 の頻度がRSV細気管支炎患者で一般日本人集団に比較して高かった(図3)。RSV細気管支炎患者ではDRB1, DQB1ともホモ接合体の頻度が一般日本人集団に比べて有意に高かった。以上から、RSV細気管支炎罹患には特定のHLAが関連することが示唆された。

図3 RSV細気管支炎患者のHLA解析:アレル頻度

DRB1	DRB1*0701		DRB1*1301	
	患者	一般	患者	一般
	92	6	120	14
	92	2422	92	2419
	66	2422	92	2422
	オイニ濃縮度 p=0.0001		オイニ濃縮度 p=0.002	
	Odds Ratio 5.42		Odds Ratio 5.48	
	信頼区間 Lower Upper		信頼区間 Lower Upper	
	Odds (95%) 1.68 42.28		Odds (95%) 1.54 15.38	
DQB1 <th colspan="2">DQB1*0201</th> <th colspan="2">DQB1*0603</th>	DQB1*0201		DQB1*0603	
	患者	一般	患者	一般
	92	6	92	14
	92	2422	92	2419
	66	2422	92	2422
	オイニ濃縮度 p=0.014		オイニ濃縮度 p=0.017	
	Odds Ratio 5.61		Odds Ratio 5.61	
	信頼区間 Lower Upper		信頼区間 Lower Upper	
	Odds (95%) 1.62 28.21		Odds (95%) 1.57 13.79	

5) 以前我々はRSV細気管支炎患者では末梢血中 $\gamma\delta$ T細胞からのIFN- γ 産生が対照と比較して低下していることを明らかとした。この低下がRSV感染に先行して存在するの否かを解析するためには臍帯血中の $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生とRSV細気管支炎発症を出生コホートで調査する必要がある。しかし、臍帯血 $\gamma\delta$ T細胞のIFN- γ 産生に関する情報がほとんどないため、IPP(isopentenyl pyrophosphate)刺激による臍帯血 $\gamma9\delta$ 2T細胞のIFN- γ 産生に関する基礎検討を行った。臍帯血 $\gamma9\delta$ 2T細胞のIFN- γ 産生は成人に比較して著明に低下していた。その理由として、IL-2レセプター β 鎖発現低値(図4)、さらにその基盤にはIL-12レセプター発現低値があると考えられた。

図4 臍帯血Vγ9Vδ2 T細胞のIL-2Rβ鎖発現に対するIL-12, TNF-αの効果



E. 結論

RSVに対する免疫応答性には獲得免疫、自然免疫の両者において個体差があり、RSV細気管支炎発症には、これらの両者が関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimojo N, et al. T helper lymphocyte response to respiratory syncytial virus and its components in patients with respiratory allergy and non-atopic controls. *Int Arch Allergy Immunol.* 147:110-6, 2008.
- 2) Campos E, Shimojo N, Aoyagi M, Kohno Y. Differential effects of TNF- α and IL-12 on IPP-stimulated IFN- γ production by cord blood V γ 9 T cells. *Immunology in press.*

2. 学会発表

- 1) 井上祐三朗、下条直樹、他. ウイルス感染と気管支喘息の発症. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月10日横浜
- 2) 下条直樹. 乳幼児期の呼気性喘鳴 ウイルス感染症と小児気管支喘息. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007年6月11日横浜
- 3) 下条直樹. RS ウイルス感染と気管支喘息. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007年11月2日横浜
- 4) 井上祐三朗、下条直樹、他. RSV細気管支炎

発症と IL-8, IL-17F, RANTES 遺伝子多型. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007年11月3日横浜

- 5) 上原直毅, 下条直樹, 他. 臍帯血 sCD14 とアトピー性皮膚炎発症の関連. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2008年11月27-29日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	タイトル名	出版年
海老澤 元宏	食物アレルギーの診療の手引き2008	2008年

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究班による

食物アレルギーの診療の手引き2008

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究

主任研究者 海老澤 元宏

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

「食物アレルギーの診療の手引き2008」検討委員会

(研究代表者)

海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部

<小児科>

相原 雄幸 横浜市立大学附属 市民総合医療センター 小児総合医療センター

赤澤 晃 国立成育医療センター 総合診療部 小児期診療科

伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科

伊藤 節子 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科

宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 小児科

近藤 直実 岐阜大学大学院 医学研究科 小児病態学

柴田 瑠美子 国立病院機構福岡病院 小児科

眞弓 光文 福井大学医学部 病態制御医学講座 小児科

今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科

<耳鼻咽喉科>

大久保 公裕 日本医科大学 耳鼻咽喉科

<内科>

秋山 一男 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

鈴木 直仁 帝京大学医学部 内科学 呼吸器・アレルギー学

中川 武正 白浜町国民健康保険直営 川添診療所

<皮膚科>

池澤 善郎 横浜市立大学大学院 医学研究科 環境免疫病態皮膚科

古江 増隆 九州大学大学院 医学研究院 皮膚科

(作成協力者)

田知本 寛 東京慈恵会医科大学 小児科

小俣 貴嗣 国立病院機構相模原病院 小児科

杉崎千鶴子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部

本手引きは我が国の小児から成人までの食物アレルギーの診断・治療のレベルの向上と、食物アレルギー患者の生活の質の改善を図るために一般医向けに作成した。本手引きは食物アレルギーの診断・治療の基本を示すものであり、個々の治療法の詳細を示すものではない。

食物アレルギー総論

定義

「原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状（皮膚、粘膜、消化器、呼吸器、アナフィラキシーなど）が惹起される現象」

⚠ 食中毒、毒性食物による反応、食物不耐症(仮性アレルギー、酵素異常症など)は含まない
(詳細は、食物アレルギー委員会報告：日本小児アレルギー学会誌、2003；17：558-9.参照)

臨床型分類

臨床型	発症年齢	頻度の高い食物	耐性の獲得(寛解)	アナフィラキシーショックの可能性	食物アレルギーの機序	
新生児消化器症状	新生児期	牛乳(育児用粉乳)	(+)	(±)	主にIgE非依存型	
食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎*	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	多くは(+)	(+)	主にIgE依存型	
即時型症状 (じんましん、アナフィラキシーなど)	乳児期～成人期	乳児～幼児： 鶏卵、牛乳、小麦、 そば、魚類など 学童～成人： 甲殻類、魚類、小麦、 果物類、そば、 ビーナッツなど	鶏卵、牛乳、 小麦、大豆など (+) その他の多く (±)	(++)	IgE依存型	
特殊型	食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn/FDEIA)	学童期～成人期	小麦、エビ、イカなど	(±)	(+++)	IgE依存型
	口腔アレルギー症候群 (OAS)	幼児期～成人期	果物・野菜など	(±)	(+)	IgE依存型

*慢性の下痢などの消化器症状、低タンパク血症を合併する例もある。
全ての乳児アトピー性皮膚炎に食物が関与しているわけではない。

食物アレルギーにより引き起こされる症状

● 皮膚粘膜症状：

皮膚症状 : 痒痒感、じんましん、血管運動性浮腫、発赤、湿疹
眼症状 : 結膜充血・浮腫、痒痒感、流涙、眼瞼浮腫
口腔咽喉頭症状：口腔・口唇・舌の違和感・腫張、喉頭絞扼感、喉頭浮腫、嘔声、
喉の痛み・イガイガ感

● 消化器症状：

腹痛、悪心、嘔吐、下痢、血便

● 呼吸器症状：

上気道症状 : くしゃみ、鼻汁、鼻閉
下気道症状 : 呼吸困難、咳嗽、喘鳴

● 全身性症状：

アナフィラキシー : 多臓器の症状
アナフィラキシーショック : 頻脈、虚脱状態(ぐったり)・意識障害・血圧低下

🔍 用語解説

➡ 即時型症状

原因食物摂取後、通常2時間以内に出現するアレルギー反応による症状を示すことが多い。

➡ アナフィラキシー

即時型アレルギー反応のひとつの総称で多臓器に症状が現れる。時にショック症状を引き起こす(10頁参照)。

➡ 食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FEIAn/FDEIA)

原因食物を摂取後、運動を行ったときにアナフィラキシーを起こす疾患(10頁参照)。

➡ 口腔アレルギー症候群 (OAS)

口腔粘膜における食物(果物・野菜)による接触じんましん。症状出現時間は5分以内のことが多く、花粉症*、ラテックスアレルギーに合併することが多い。
(*花粉症はシラカバ科、ハンノキ科、イネ科花粉症に多く、スギ花粉症には比較的少ない。)

食物アレルギーの疫学

有病率

わが国における食物アレルギー有病率調査は諸家の報告より、乳児が約10%、3歳児で約5%¹⁾、学童以降が1.3-2.6%^{2),3)}程度と考えられ、全年齢を通して、わが国では推定1-2%程度の有病率であると考えられる。

欧米では、フランスで3-5%⁴⁾、アメリカで3.5-4%⁵⁾、3歳の6%⁶⁾に既往があるとする報告がある。

1) Ebisawa M, Sugizaki C. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 912.

2) 今井 幸成. 日本小児科学会雑誌. 2005; 109: 1117-22.

3) 次郎科学省アレルギー疾患に関する調査研究委員会. アレルギー疾患に関する調査研究報告書. 2007.

4) Kenny G, Moreret Vautrin DA, Flabbee J, et al. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 133-40.

5) Muniz-Furlong A, Sampson HA, Sicherer SH. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: S100.

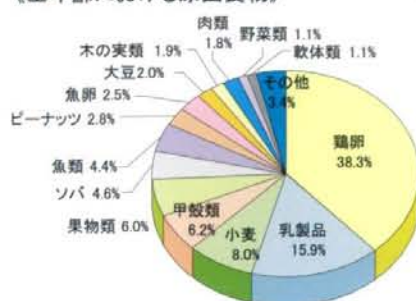
6) Block SA. Pediatrics. 1987; 79: 683-8.

即時型食物アレルギーの疫学

[調査対象]

食物摂食後60分以内に何らかの症状が出現し、かつ医療機関を受診した患者

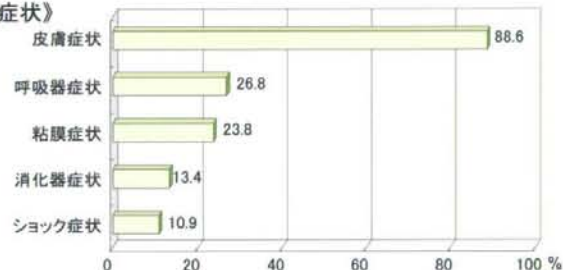
《全年齢における原因食物》



《年齢別主な原因食物》

	0歳 n=1270	1歳 n=699	2,3歳 n=594	4-6歳 n=454	7-19歳 n=499	20歳以上 n=368
No.1	鶏卵 62%	鶏卵 45%	鶏卵 30%	鶏卵 23%	甲殻類 16%	甲殻類 18%
No.2	乳製品 20%	乳製品 16%	乳製品 20%	乳製品 19%	鶏卵 15%	小麦 15%
No.3	小麦 7%	小麦 7%	小麦 8%	甲殻類 9%	そば 11%	果物類 13%
No.4		魚卵 7%	そば 8%	果物類 9%	小麦 10%	魚類 11%
No.5		魚類 5%	魚卵 5%	ピーナッツ 6%	果物類 9%	そば 7%
小計	89%	80%	71%	66%	61%	64%

《症状》



平成17年に行われた全国モニタリング調査では、新規発症と誤食を分けて集計を行ったところ、1歳および2-3歳において誤食例が多く、全体でも約40%は誤食による健康被害であった。

n=3,882

今井幸成, 海老澤元宏: 平成14年・17年度厚生労働科学研究報告書より

その他の重要事項

- 乳児の食物アレルギーの多くはアトピー性皮膚炎を合併している。アトピー性皮膚炎治療ガイドラインに即したスキンケアや薬物療法を先に行っても症状が改善しない場合に食物アレルギーの関与の有無を検討する。
- 乳児から幼児早期の即時型食物アレルギーの主な原因である鶏卵、乳製品、小麦の多くは、その後加齢とともに80~90%が耐性を獲得していく。
池松かおりら: アレルギー. 2006; 55: 533-41.
- 学童から成人で新規発症してくる即時型の原因食物は甲殻類、小麦、果物、魚類、ソバ、ピーナッツが多く、耐性の獲得の可能性は乳児期発症に比べて低い。
- 即時型食物アレルギーの最も頻度が高い症状は皮膚症状であるが、アナフィラキシーショックを呈する例も多く、注意を要する。

用語解説

➡ 耐性の獲得

適切な診断と治療(自然経過も含む)で、種々の機序により食物アレルギー症状を呈さなくなること。

食物アレルギーの診断

問診など

問診上のポイント

- 1) 疑われる原因食物、摂取時の症状と時間経過、発症年齢、乳児期の栄養方法、食習慣、環境因子、既往歴、アレルギー性疾患の家族歴、服薬状況(成人における β 遮断薬、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs))など
- 2) 食物日誌を活用して症状と食物の因果関係を観察

各種検査の特徴と適応

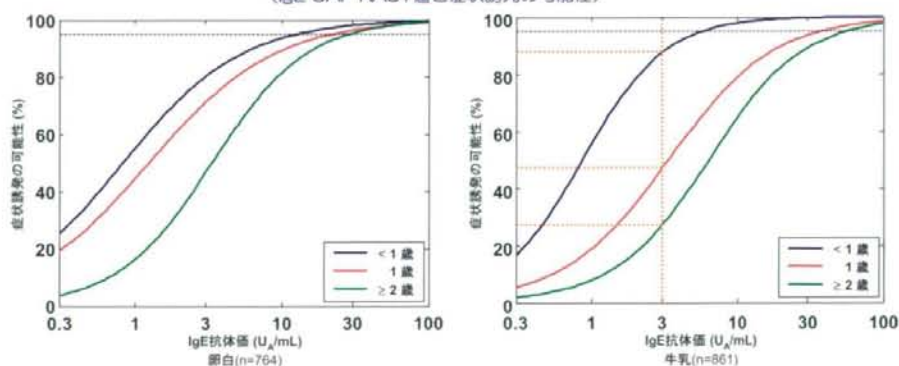
一般血液検査

- 1) 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎の経過中に末梢血好酸球数の増加、鉄欠乏性貧血、肝機能障害、低蛋白血症、電解質異常がみられることがあるので必要に応じて一般検査を行う。

血中抗原特異的IgE抗体検査

- 1) 血中抗原特異的IgE抗体陽性(=感作されていることを示す検査所見)と食物アレルギー症状が出現することとは必ずしも一致しないことを念頭におくべきである。
- 2) 食物—食物、食物—環境抗原間での交差抗原性の理解が必須である。
- 3) IgE CAP RAST値(鶏卵、牛乳、魚、ピーナッツ)による食物負荷試験のプロバビリティー(症状誘発の可能性)(90%,95%)が報告されている。 Sampson, HA: J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 444-51.
- 4) 卵白と牛乳のIgE CAP RAST値に基づいた食物アレルギーの診断の陽性的中率は低年齢ほど高い。 Komata T, Ebisawa M, et al: J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 1272-4.

プロバビリティーカーブ
(IgE CAP RAST値と症状誘発の可能性)



💡 プロバビリティーカーブの読み方 💡

- 牛乳のIgE抗体価3.0U_A/mLの場合、症状を誘発する可能性は1歳未満の児では約90%、1歳児では約50%、2歳以上の児では約30%である。しかしあくまでも確率論であることに留意する。

🔍 用語解説

➡ CAP RAST (CAP Radioallergosorbent test)

抗原特異的IgE抗体を測定する方法の一つでセルロースのスポンジにアレルゲンを吸着させる方法。現在は放射性同位元素は用いられていないが通称でこのように呼ばれている。プロバビリティー(症状誘発の可能性)はすべてこの検査に基づいている。

皮膚テスト

- 1) ブリックテストは血中抗原特異的IgE抗体検査と同様に診断感度は高いが食物負荷試験と比較して特異度は低い。
Sampson, HA. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 981-9.
- 2) 血中抗原特異的IgE抗体検査で検出できない乳児食物アレルギーの原因抗原の診断において、ブリックテストは特に有用である。
緒方美佳, 海老澤元宏ら. アレルギー. 2008; 57: 843-52.
- 3) 口腔アレルギー症候群においてはブリックブリックテスト(原因食物そのものを用いてブリックテストを行うこと。たとえば果物をブリック針で刺してから皮膚に適用する。)の有用性が高い。
Scott H. Sicherer. Pediatrics. 2003; 111: 1609-16.
- 4) 皮内テストはショックの危険性や偽陽性率が高く、診断のためには通常行わない。

ヒスタミン遊離試験

- 1) 卵と牛乳においては除去解除時期の決定に有効な検査との報告がある。
伊藤節子. 小児科. 2000; 41: 265-71.
- 2) 卵白・牛乳・小麦においては、抗原刺激に対するヒスタミン遊離の閾値を求めることにより、原因食物摂取時の症状出現を予測できる。
佐藤さくら, 海老澤元宏ら. アレルギー. 2006; 55: 396.

食物除去試験

- 1) 疑わしい原因食物を1~2週間完全除去し、臨床症状の改善が得られるかどうかを観察する。(食物日記などへの記載による除去の確認も重要)
- 2) 母乳および混合栄養の場合、母親の食事の原因食物除去が必要なこともある。
- 3) 食物除去試験で陽性と判定された場合、確定診断のために可能なら食物負荷試験を行う。

食物負荷試験

- 1) 専門の医師が入院設備のある施設で行うことが望ましい。
- 2) 食物負荷試験は、原因抗原診断のためと耐性獲得の判断のための2通りの目的で行なう。
● 負荷試験の適応とすべきでない症例：
直近のアナフィラキシー症例や血中抗原特異的IgE抗体高値例で明らかなエピソードのある例

3) 負荷試験の種類

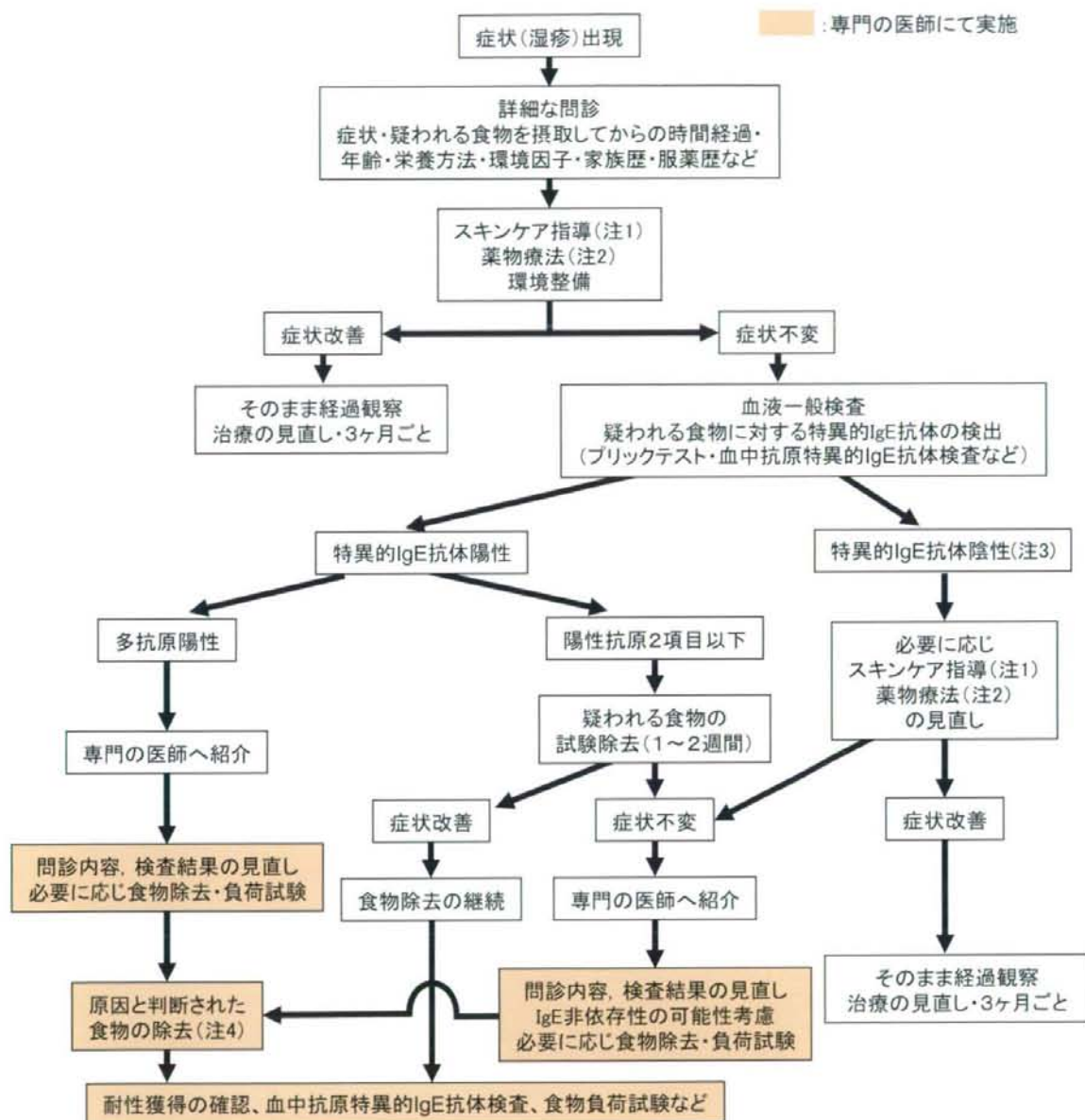
		主観症状の入る可能性	
		検者	被検者
①オープン法	出現症状が主観的症狀だけであった場合は、判断が確定的ではない。→ ②または③へ	+	+
②シングルブラインド法	出現症状が主観的症狀だけであった場合は、判断が確定的でない。→ ③へ	+	-
③ダブルブラインド法*	米国アレルギー学会で推奨されている方法で主に研究目的	-	-

※ DBPCFC (Double-blind placebo-controlled food challenge)

💡 食物負荷試験の注意点 💡

- 体調の悪いとき(感冒、下痢、疲労時など)は行わない。
- アレルギー症状を十分にコントロールして食物負荷試験により症状が出たかどうか判断が可能な状態で行う。
- 抗アレルギー薬などの内服薬は原則中止して行う(閾値を上げてしまうことがあるため)。
- 負荷は少量から開始し、症状が出現したら中止する。
- 症状が出現したら、アドレナリン・抗ヒスタミン薬・吸入 β_2 刺激薬・ステロイド薬を必要に応じて投与する。
- 1回の負荷試験で判断できない場合、再評価が必要である。

食物アレルギー診断のフローチャート
(食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎)



注1: スキンケアに関して

スキンケアは皮膚の清潔と保湿が基本であり、詳細は厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」などを参照する。

注2: 薬物療法に関して

薬物療法の中心はステロイド外用薬であり、その使用方法については厚生労働科学研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005」などを参照する。

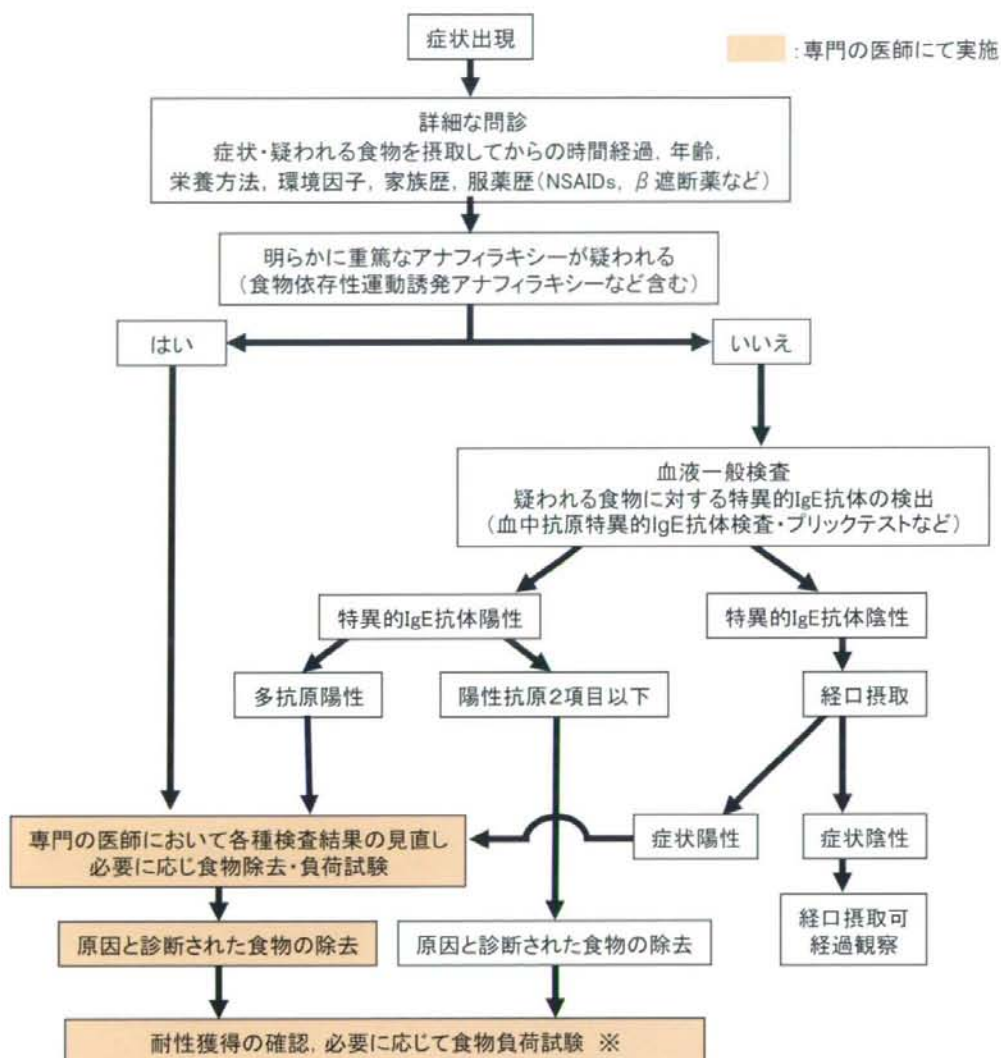
乳児に汎用されている非ステロイド系外用薬は接触皮膚炎を惹起することがあるので注意する。

注3: 生後6か月未満の乳児では血中抗原特異的IgE抗体は陰性になる確率が高いため、ブリックテストも有用である。

注4: 除去食実施上の注意

成長発達をモニターしていくこと。除去食を中止できる可能性を常に考慮する。

食物アレルギー診断のフローチャート（即時型症状）



※ 学童期以降発症の即時型症例は一般的に耐性を獲得する頻度は低い

食物アレルギーの治療・予防

食物アレルギーの治療

《原則》正しい診断に基づいた**必要最小限**の原因食物の除去

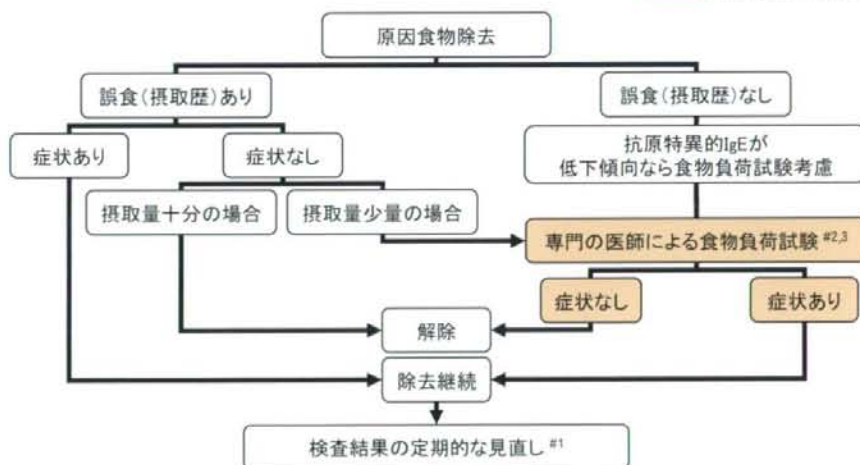
- 除去の程度は患者ごとの個別対応である。
- 食物日誌を活用する。
- 成長・発達の評価(母子手帳を利用して成長曲線の経過観察)をする。

💡薬物療法💡

- あくまでも補助療法であり、診断が確定し症状が安定したら中止可能である。
- クロモグリク酸ナトリウム(経口インターール®)
保険適応は食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎のみである。
- 抗アレルギー薬(抗ヒスタミン作用を有するもの)
皮疹・痒痒感のコントロール、誤食時の対応、気管支喘息の発症予防。

原因食物決定後の経過観察

■: 専門の医師にて実施



《定期的検査のスケジュールの目安》

	3才未満	3才以上6才未満	6才以上
#1 抗原特異的IgE抗体	6ヶ月毎	6ヶ月～1年毎	1年毎またはそれ以上
#2 食物負荷試験考慮※	6ヶ月～1年毎	1～2年毎	2～3年毎またはそれ以上
#3 食物負荷試験方法	オープンチャレンジ	オープン・シングルブラインド・ダブルブラインドチャレンジ	オープン・シングルブラインド・ダブルブラインドチャレンジ

※アナフィラキシー例では原則的には食物負荷試験は行わない。
ただし、乳幼児期発症例の中には耐性の獲得がみられることがあり、時期を見て実施することがある。

💡除去解除後の経過観察💡

- 食物負荷試験で陰性を確認したら、徐々に摂取量および摂取頻度を増加し、悪化しないことを確認する。
- 除去解除後も体調の悪いときには症状が出現することがあり、注意が必要である。
- 除去解除後、特異的IgE抗体の再上昇がみられたら、症状の悪化に注意し経過観察する。