

食物アレルギーの感作発症予知と免疫療法の開発

研究分担者 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
 研究協力者 松井 永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
 金子 英雄 岐阜大学大学院医学系研究科地域医療医学センター小児系分野教授
 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師
 森田 秀行 岐阜大学医学部附属病院小児科 医員
 加藤 善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床准教授

研究要旨

食物アレルギーの感作発症予知と積極的治療法（経口免疫寛容誘導）の開発を進め、食物アレルギーの予防と治療を独創的に進める。食物感作に対しては IL-12 C3757T の遺伝子多型において、C のアレルをもつ方が生後6ヶ月の卵白の感作率が有意に高かった。ところが、実際に1歳2ヶ月で診断された食物アレルギーについてみると、T のアレルを持つ人が多かった。すなわち、C のアレルは感作を受けやすいが、実際に発症しやすいのはむしろT のアレルである可能性も示唆された。

牛乳アレルギー患者を対象に牛乳少量減感作療法が試行され、良好な結果と知見が得られた。次年度は、ペプチド改変食品についても臨床応用を進める予定である。

A. 研究目的

食物アレルギーの感作発症予知と積極的治療法（経口免疫寛容誘導）の開発を進め、食物アレルギーの予防と治療を独創的に進める。

2ヶ月時と3歳時に、卵白、牛乳、小麦、大豆の4項目の食物抗原特異的IgEを測定した。生後6ヶ月時と1歳2ヶ月時のそれら食物抗原特異的IgEの陽性率を検討した。卵白 RAST 陽性の頻度が最も多く、全体の30~40%程度であった(図1)。

B. 研究方法

(1) 食物アレルギーの感作発症予知

出生からの経過をコホート研究で追跡して食物感作状況と食物アレルギー発症の有無について調査する。臍帯血、その後の採血を用いて特異的IgE抗体および各種の遺伝子の変化を検索し、関連を調査する。

(2) 積極的治療法（経口免疫寛容誘導）の開発

食物アレルギーに対する積極的治療法を開発する。この方法は経口免疫寛容を誘導する積極的方法である。数種の方法のうち、倫理委員会を経て原因食品（ミルクなど）少量投与方法あるいはペプチド改変食品を投与方法、その前後の臨床データと経過を追跡する。

（倫理面への配慮）

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会においてヒトゲノム、遺伝子解析研究の承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行っている。

C. 研究結果

(1) 食物アレルギーの感作発症予知

食物アレルギーについて、生後6ヶ月時と1歳

(図1)

食物抗原特異的IgE陽性の人の数と割合

		Class 1以上を(+)		Class 2以上を(+)	
生後6ヶ月	卵白	67人/171人	39.20%	58人/171人	33.90%
	牛乳	18人/171人	10.50%	18人/171人	10.50%
	小麦	9人/121人	7.40%	5人/121人	4.10%
	大豆	1人/171人	0.60%	1人/171人	0.60%
1歳2ヶ月	卵白	67人/151人	44.40%	50人/151人	33.10%
	牛乳	31人/151人	20.50%	17人/151人	11.30%
	小麦	14人/151人	9.30%	5人/151人	3.30%
	大豆	8人/151人	5.30%	4人/151人	2.60%
3歳	卵白	40人/76人	52.6%	30人/76人	39.50%
	牛乳	25人/76人	32.9%	14人/76人	18.40%
	小麦	14人/76人	18.40%	7人/76人	9.20%
	大豆	6人/76人	7.9%	5人/76人	6.6%

遺伝子多型について解析したところ、生後6ヶ月時の卵白感作と IL-12 C3757T 多型で統計的に有意な差を認め、C のアレルを持つものが生後6ヶ月においては感作されやすい事が示唆された(図2)。

(図 2)

6ヶ月の卵白感作および1歳2ヶ月のFAの確定診断と遺伝子多型

6ヶ月の卵白感作による遺伝子多型				6ヶ月の卵白感作による遺伝子多型				1歳2ヶ月のFAの確定診断と遺伝子多型			
遺伝子	アレル	割合	p値	遺伝子	アレル	割合	p値	遺伝子	アレル	割合	p値
IL12	C/C	72	p<0.001*	IL12	C/C	72	p<0.001*	IL12	C/C	72	p<0.001*
C3757T	T/T	2		C3757T	T/T	2		C3757T	T/T	2	
C3757C	C/C	40	p=0.004	C3757C	C/C	40	p=0.004	C3757C	C/C	40	p=0.004
C143T	T/T	2		C143T	T/T	2		C143T	T/T	2	
C143C	C/C	1		C143C	C/C	1		C143C	C/C	1	
L754S	A/A	33	p=0.006	L754S	A/A	33	p=0.006	L754S	A/A	33	p=0.006
A-444C	A/C	11		A-444C	A/C	11		A-444C	A/C	11	
C/C	C/C	2		C/C	C/C	2		C/C	C/C	2	
L754S	G/G	86	p<0.0001	L754S	G/G	86	p<0.0001	L754S	G/G	86	p<0.0001
E8F54C	G/A	1		E8F54C	G/A	1		E8F54C	G/A	1	
A/A	A/A	0		A/A	A/A	0		A/A	A/A	0	
L149A	G/G	18	p=0.022	L149A	G/G	18	p=0.022	L149A	G/G	18	p=0.022
F651G	G/A	27		F651G	G/A	27		F651G	G/A	27	
A/A	A/A	6		A/A	A/A	6		A/A	A/A	6	
L113	G/G	37	p=0.008	L113	G/G	37	p=0.008	L113	G/G	37	p=0.008
R113G	G/A	21		R113G	G/A	21		R113G	G/A	21	
A/A	A/A	5		A/A	A/A	5		A/A	A/A	5	

1歳2ヶ月時の診察により確実に食物アレルギーをもつと診断できたのは5名(3.2%)であった。確実例5名のうち、同意を得て遺伝子多型を調査できたのは4名であった。6ヶ月の卵白の感作と関連が有ったIL-12 C3757Tの変異においては、2名がT/Tで2名がT/Cであり、1歳までに確実に食物アレルギーと診断できた例では、全てTのアレルを持つ事が明らかとなった(図3)。

(図 3)

食物アレルギーと確実に診断できた5例のまとめ

シリアル番号	即時感作検査結果	食物アレルギーの症状	原因の食物	食物アレルギーのヒストリー	IgE/IgG抗体					IgE/IgG抗体		IL-12	
					A	D	E	A	B	卵	乳		卵
9	即時感作	口腔周囲の発赤	卵	痒感強しを覚えて、10分くらいで、口の周りが赤くなり、しばらくしておなかが痛くなった	+	+	+	+	+	+	+	+	T/T
23	即時感作	口腔周囲の発赤	卵	卵を食べた後10分くらいで、口の周りが赤くなった。6ヶ月より中止、1歳より再度食べている。	+	+	+	+	+	+	+	+	T/C
94	即時感作	じんましん	卵	6ヶ月前後で発症を認めた。生後5ヶ月頃に2ヶ月ほど口で履き、卵は中止。	+	+	+	+	+	+	+	+	T/T
294	即時感作	小児	小児	小児1歳までは食べることができた。	+	+	+	+	+	+	+	+	T/C
404	即時感作	口腔周囲の発赤	卵	卵を食べた後すぐに口腔周囲赤。お菓子が大人気なものが多い。ケーキで口腔周囲の発赤多量。	+	+	+	+	+	+	+	+	検査なし

(2) 積極的治療法(経口免疫寛容誘導)の開発

自然寛解が得られていない牛乳アレルギー患者に同意を得たのち、極少量(1滴)から牛乳投与を開始した。2週ごとに、負荷量を2倍に増量し約6ヶ月かけて、最終的に牛乳100ml程度まで負

荷した。投与前後での、症状、総IgE値、特異IgEなどにつき検討した。現在までに10例につき進めたが、うち8例は既に牛乳100ml投与可となった。他の2例は中止となった(図4)。測定できた症例の牛乳特異IgEは、多くの症例で低下傾向を示し、CD4CD25細胞は増加を示した。

(図 4)

プロトコルに参加した牛乳アレルギー患者 10名

プロトコル最後まで終了(100mlまで牛乳摂取が可能) 8名

プロトコル施行中に症状の誘発なし 5名

プロトコル施行中に症状の誘発あり 3名

2.5mlに増量時に口腔周囲の皮疹出現 1名

5mlに増量時に口腔周囲の皮疹出現 1名

20mlに増量時に口腔周囲の皮疹出現 1名

プロトコルの途中で中止 2名

5mlに増量時に蕁麻疹出現 1名

20mlに増量時に口腔周囲の皮疹出現 1名

D. 考察

食物感作に対してはIL-12 C3757Tの遺伝子多型において、Cのアレルをもつ方が生後6ヶ月の卵白の感作率が有意に高かった。ところが、実際に1歳2ヶ月で診断された食物アレルギーについてみると、Tのアレルを持つ人が多かった。すなわち、Cのアレルは感作を受けやすいが、実際に発症しやすいのはむしろTのアレルである可能性も示唆された。

牛乳アレルギー患者を対象に牛乳少量減感作療法が試行され、良好な結果と知見が得られた。次年度は、ペプチド改変食品についても臨床応用を進める予定である。

E. 結論

食物アレルギーの感作発症予知と積極的治療法(経口免疫寛容誘導)の開発について検討を進め、いずれも良好な成果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M,

- Kasahara K, Kondo N: Age-Related changes of Transforming Growth Factor $\beta 1$ in Japanese children. *Allergol Int* 58,97-102(2009)
- 2) Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M : Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106,10260-10265 (2009)
 - 3) Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Kondo N : Various Expression patterns of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ genes in IgA Deficiency. *Allergol Int* 58,111-117 (2009)
 - 4) Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kato Z, Ohnishi H, Nishimura A : Genetics of Pediatric Asthma. *Allergy Frontiers: Epigenetics, Allergens and Risk Factors* 1,189-203 (2009)
 - 5) Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H : Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2, 14-19(2010)

2. 学会発表

- 1) 川本美奈子、大西秀典、川本典生、森田秀行、松井永子、金子英雄、深尾敏幸、白本誠、岩砂眞一、近藤直実：「母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について」。日本アレルギー学会春季臨床大会（第21回）（2009年6月4-6日、岐阜）
- 2) 森本将敬、松井永子、川本典生、櫻井里美、金子英雄、深尾敏幸、岩砂眞一、白本誠、笠原貴美子、近藤直実：「TGF- $\beta 1$ と年齢・喘息発症との関連性についての検討」。日本アレルギー学会春季臨床大会（第21回）（2009年6月4-6日、岐阜）
- 3) 近藤直実：会長講演：「アレルギーの患者と地球に優しい医療とその開発」。日本アレルギー学会春季臨床大会（第21回）（2009年6月5日、岐阜）
- 4) 近藤直実：シンポジウム2：「乳幼児アトピー性皮膚炎の悪化因子と予防」。日本小児皮膚科学会学術大会（第33回）（2009年7月4日、幕張）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物アレルギーの耐性化と食事指導に関する研究
—食物アレルギー児の成長発達及び社会環境に関する調査研究—

研究分担者 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
研究協力者 漢人 直之 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科

研究要旨

食物アレルギー患者の栄養状態、成長発達、社会生活上の問題点を明らかにする目的で、平成20年度に当科を受診した食物アレルギー患者 327 名を対象として診療記録及び保護者アンケートによる調査を行った。患児の多くは医師の指示以上に多くの食品を制限している一方で、約半数の対象者はアレルギーの誘発症状による緊急受診を経験していた。調査時の身長が平均値以下である患者の割合が 70%を占め、比較対照とした眼科受診患者よりも有意に低い値を示した。初診時の体重も 10 パーセント以下を占める割合が多かったが、調査時には改善傾向を認めた。保育園・幼稚園や学校での給食対応が進んでいるとはいえ、弁当持参の必要のない対応を受けている児の割合は、保育園・幼稚園で 1/3、学校で 1/4 に留まった。以上の結果より、患者は医師が指示した以上の食品を除去している傾向があり、それが成長抑制の一因となっている可能性が示唆された。また、園・学校での給食対応については、一層の整備が必要であると考えられた。

A. 研究目的

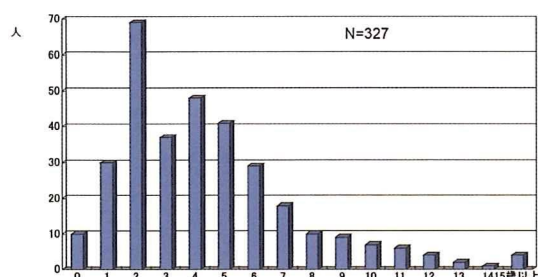
食物アレルギーの治療原則は「正確な診断に基づいた必要最小限のアレルゲン食品の除去」である。しかし、主治医の的確な指導を受けたとしても、患者はしばしば誤食による症状誘発を経験する一方で、アレルギー症状誘発への不安から、医師の指示以上に食事制限を行うことがある。いずれも、患児の健全な身体的・社会的な成長発達を妨げることになる。

本研究は、多種の食物除去を実施している比較的重症度の高い食物アレルギー患児を対象として、栄養状態、成長発達、社会生活上の問題点を明らかにする目的で実施した。

B. 研究方法

対象は、平成 20 年 6 月～12 月に当科を受診して、食物アレルギーの確定診断を受けている患者 327 名。男児 208 名、女児 119 名、年齢 0～20 歳であった (図 1)。

図1 対象患児の年齢分布



診療記録から、初診時及び最終受診時の身長・体重計測値、及び主治医の診断と指示している食物除去品目を抽出した。同時に、食物摂取状況や社会的対応に関する保護者の記名式アンケートを配布して回収した。

本研究は、当センター倫理委員会の承認を受け、研究計画を明記した説明文書を配布して、自発的にアンケートを提出することで調査への同意を得たものと認められた。

C. 研究結果

除去食品数は、完全除去又は微量混入した加工食品のみを摂取しているものをカウントし、卵、牛乳、小麦、大豆、そばについてはそれぞれ 1 品目、「魚類、魚卵、甲殻類、貝類」、「野菜」、「果実」、「種実・木の実類」は、それぞれの中で除去食品が何種類あっても 1 品目とした。

医師の指示している除去食品数は、2 品目以下が過半数であったが、保護者の回答では、評価できた 326 例中、2 種以下が 85 人 (26.0%)、3 種以上が 242 人 (74%) であった (図 2)。

対象者の経験したことがあるアレルギー症状の内訳としては、皮膚粘膜症状はもとより、呼吸器・消化器症状も高頻度に認められた (図 3)。

患者の 46.7% はアレルギー誘発症状で緊急受診をした経験があり、その理由は多岐に渡っていた (図 4)。

図2 除去食品数 医師 vs 保護者

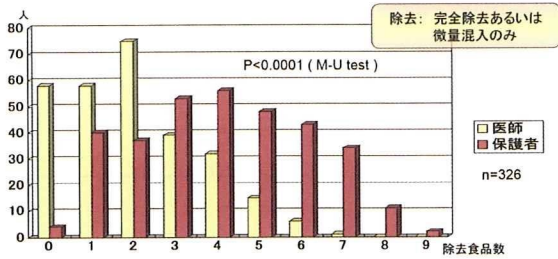


図3 食物アレルギーで経験した症状(複数回答)

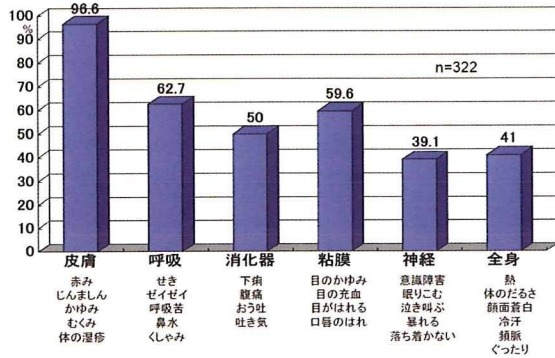


図4 アレルギー誘発症状をおこした理由

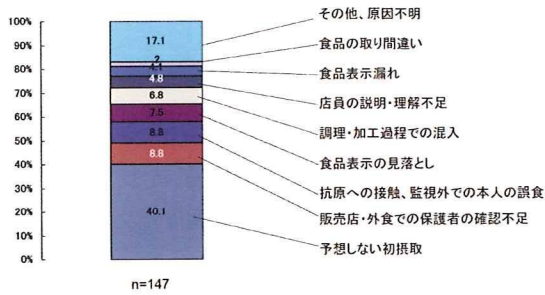


図5 アンケート時の身長SDスコアの分布

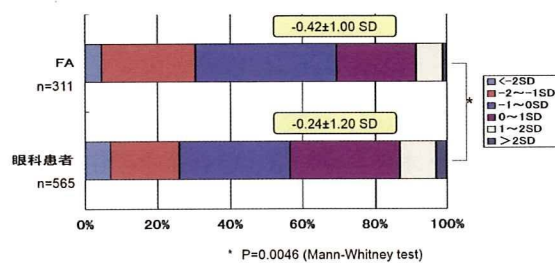
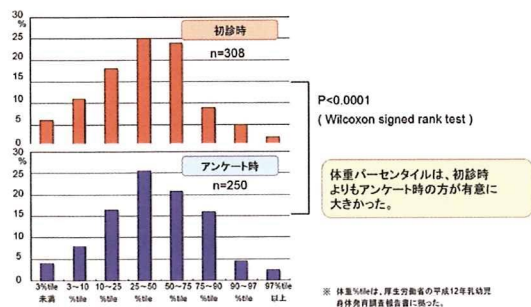


図6 体重パーセンタイルの推移



調査時の身長 SD スコアは平均 -0.42 ± 1.0 で、平均以下の身長であった患児が70%を占めた。対照として、当センター眼科を受診して病名上明らかな全身性基礎疾患を有しない者(多くは斜視の患児) 565名と比較しても有意に身長 SD スコアが低い($p < 0.01$, Mann-Whitney test)結果であった(図5)。

体重パーセンタイルは、初診時には10%tile以下の患児が17%を占めていたが、アンケート時には12%と、有意な改善傾向が認められた(図6)。

家庭での食事について、大部分の保護者はアレルギー表示を確認し、45.7%は何らかの食材を通信販売で購入していた。患児専用の食器を使用している者が19.4%、調理器具を専用に行っているものが16.1%であった(図7)。

保育園・幼稚園又は学校では、さまざまなレベルの給食対応を受けていた。しかし、全員が弁当持参である園・学校に通っている者を除いた対象者の中で、弁当持参の必要が全くない者は保育園・幼稚園では1/3、学校では1/4に留まった。一方、毎日弁当を持参する患児の割合は、保育園・幼稚園で17%、学校でも16%であった(図8)。

図7 家庭の食事で配慮していること

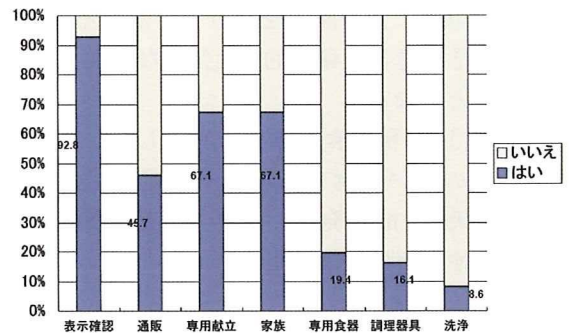
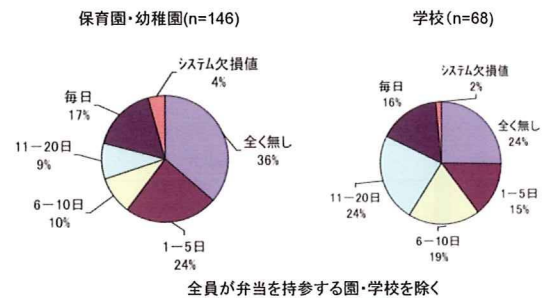


図8 1か月間で弁当を持参する日数



D. 考察

当科では、多種食物アレルギーやアナフィラキシーの既往を持つ患者を対象として、アレルゲンと確定した食品の除去だけでなく、摂取可能な食品の摂取状況をできる限り把握して、不必要な除去を排除する指導を目指している。それにも関わらず、患者の多くは医師の指示以上に多くの食品を避けている実態が明らかとなり、その結果として身長・体重の小柄な患児が多く認められた。

必要以上の食事制限を行う根底に予期せぬアレルギー症状に対する保護者の不安が存在することは間違いなく、実際患児の半数近くはアレルギー症状による緊急受診を経験している。従って、特異的 IgE 抗体価が高い食品について、安全性の根拠もなく摂取するように指導するだけでは、不要な除去が解消されないことが多い。

解除を指導する決定的な根拠となるのは、食物経口負荷試験で陰性を確認することである。負荷試験は、ガイドラインも発行されて実施施設が増加しているとはいえ、卵、牛乳の負荷試験しか経験のない施設が多く、実施可能数にも限界がある。また、管理栄養士が患者の自主的な食物制限を念頭に置いた栄養指導を行えるように、経験や教育を積むことも求められる。

園・学校でのアレルギー給食対応は、日本学校保健会のガイドラインなどによってある程度普及が進んでいる。しかし今回の調査では、比較的重症度の高い患者の中には、一部弁当、又は完全弁当持参が必要な患児が多く残されている実態が明らかとなった。今後は、こうした患児に対しても弁当持参が必要ない給食対応を目指して、関係者への啓発や設備・予算・人員の配慮も含めた対応レベルの強化を、社会全体の問題として図っていくことが望まれる。

E. 結論

食物アレルギー児に対する食事指導は、診断されたアレルゲン以外の食品の摂取状況を十分把握して、よりきめ細かい内容が求められる。園・学校での給食対応も、重症者に対してはまだまだ不十分であり、社会全体の問題として対応レベルの向上が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐合真紀、浅野みどり、伊藤浩明、二村昌樹、杉浦太一：食物アレルギー児の母親の食生活管理の現状と負担の関係．日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 7(1)；21-27, 2009
- 2) Ito K, Urisu A: Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. Allergology International 58, 467-474, 2009.
- 3) 伊藤浩明：食物アレルギー診療のエンドポイント．アレルギー 58(12), 1557-1567, 2009.

2. 学会発表

- 1) 伊藤浩明、漢人直之、平山美香、尾辻健太、二村昌樹、坂本龍雄．遷延する重症牛乳アレルギー児に対する経口免疫療法の試み．第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田 10.29-31, 2009.
- 2) 漢人直之、二村昌樹、尾辻健太、平山美香、伊藤浩明．食物アレルギー児の成長発育に関するアンケート調査．第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田 10.29-31, 2009.
- 3) 尾辻健太、平山美香、二村昌樹、伊藤浩明．当院におけるピーナッツ・ナッツ類経口負荷試験の検討．第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田 10.29-31, 2009.
- 4) 尾辻健太、平山美香、二村昌樹、伊藤浩明．当院における魚、大豆、甲殻類、ゴマ、ソバ、肉、果物などの経口負荷試験に関する検討．第 46 回日本小児アレルギー学会 福岡 12.5, 2009.
- 5) K Otsuji, M Hirayama, N Kando, K Ito, T Muto, T Sakamoto. Introduction of Allergenic Food after Positive Oral Food Challenge Test. AAAAI 2010, New Orleans 2.26-3.2, 2010.
- 6) K Ito, M Ebisawa, S Sato, S Sjolander, M Borres. Specific IgE to Gly m 5 and Gly m 6 in Children with Soybean Allergy in Japan. AAAAI 2010 New Orleans, 2.26-3.2, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

加工食品中の原因抗原量と耐性化に関する研究

一寛解誘導を目指した食事指導に応用可能な食品の抗原性の評価と低減化に関する検討

研究分担者 伊藤 節子 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科 教授

研究協力者 明石 真未 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科

研究要旨

生体側の反応を抗原のコンポーネント別に評価できるようになった現在、食品の抗原性の低減化についてもコンポーネント別に評価することが必要である。この点に関して本年度は、食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎においても即時型反応においても原因食品として最も頻度の高い卵を中心に検討を行った。これまでも摂取する生体側からみた抗原量の評価が可能な方法として報告してきた従来法を用いて食品中の卵抗原量を検討した結果、主要抗原である卵白アルブミン(OVA)とオボムコイド(OM)の加熱による抗原性の低減化の程度は、加熱条件のみならず調理法や副材料により受ける影響が大きく異なっていた。OVAの抗原性がOMに比較して著明に低下するもの(ゆで卵、ハンバーグなど)とOVAとOMがほぼ同等に低減化するもの(炒り卵、焼菓子など)があることが明らかとなった。このことを踏まえた上で、OVAとOMについて、食物経口負荷試験結果に基づく食事指導に使用可能な卵アレルギー食品交換表を作成することができた。

A. 研究目的

乳児期発症の食物アレルギーの原因抗原は食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎においても即時型反応においても最も頻度の高いのは卵であり、牛乳、小麦がそれに続く。生体が反応しやすい抗原のコンポーネントを明らかにした上で、食品中のコンポーネントレベルでの抗原性の評価を行うことが必要であると考え、適切な食事指導により寛解誘導を行うための食品交換表を作成することを目的とした。

B. 研究方法

抗原特異的IgE抗体はImmunoCAP法により測定し、クラス2以上を陽性として、卵については卵白とオボムコイド(以下OM)、牛乳については牛乳、カゼイン、 β -ラクトグロブリン(以下 β -LG)、小麦については小麦とグルテンについて同時に測定してあるものについて陽性パターンを検討した。

食品中の抗原量の測定は、これまでに摂取する側からの臨床的有用性を明らかにした従来法の特定原材料測定キットを用いて、卵(OM、卵白アルブミン:以下OVA)牛乳(β -LG、カゼイン)小麦(グリアジン)について行った。

C. 研究結果

卵白特異的IgE抗体陽性例は全例OVA特異的IgE抗体陽性例であったので、卵白(OVAも評価

できるものとして)とOMについて検討した。卵白特異的IgE抗体陽性の943検体では、OM特異的IgE抗体のクラスの方が高いのは29検体、3.1%に過ぎなかったため、調理食品中の卵の抗原性の評価にはOMのみならず量的にも多いOVAの評価が重要であると考えられた。加熱温度や加熱時間によるOVAとOMの摂取する側からみた調理食品中の抗原性の変化の実態は明らかでなかったが、表1に示すように同じ加熱卵料理と考えられている固ゆで卵と炒り卵においてはOVAとOMの加熱による抗原性の低減化のパターンが全く異なっていることが明らかとなった。

表1 調理法によるOVAおよびOM量の変化の比較

		全卵50gの抗原量	
		OVA	OM
生卵		10,520 mg	8,495 mg
温泉卵		9,580 mg	1,220 mg
炒り卵		980 mg	1,280mg
ゆで卵	12分固ゆで卵	1,200 μ g	1,000 mg
	20分固ゆで卵	550 μ g	520 mg

(発表論文2より改変して引用)

その他の食品中のOVAとOMはゆで卵やハンバーグなど卵の熱凝固性を利用した調理食品ではOMに比べてOVAの抗原性の低下が著しいのに対し、OVAの凝固性が阻害された炒り卵や副材料と合わせた卵ボーロやビスケットではOVAもOMも

表 2 調理・加工食品中の OVA と OM の抗原性の相対的關係（発表論文 7 より引用）

OVA と OM の抗原性の相対的關係		卵料理	卵を用いた料理・デザート・菓子
OVA 抗原性 <<< OM 抗原性 (1:60-1:1,000)		固ゆで卵	ハンバーグ、茶碗蒸し、プリン
OVA と OM がほぼ同等に低アレルギー化	OVA 抗原性 < OM 抗原性 (1:3-1:15)	錦糸卵、卵焼き	
	OVA 抗原性 ≒ OM 抗原性 (1:1.1-1:1.6)	炒り卵	卵ボーロ、ビスケット
	OVA 抗原性 > OM 抗原性 (18:1-4:1)		カステラ、ケーキ、バウムクーヘン
OVA 抗原性 > OM 抗原性 (9:1-7:1)		温泉卵	

表 3 食物経口負荷試験結果に基づく食事指導のための卵アレルギー食品交換表（発表論文 7 より引用）

	食品名	OVA 量を基準にした摂取可能量	OM 量を基準にした摂取可能量
12 分固ゆで卵 M サイズ 1/4 個 摂取可能な場合 (12.5g) OVA 0.3 mg OM 250 mg	卵ボーロ	摂取できず	通常量摂取可能
	ビスケット		
	煮込みハンバーグ (全卵 5g 入り)	通常量摂取可能 (3 個まで)	
	ハンバーグステーキ (全卵 5g 入り)	少量摂取可能 (2/5 個)	
	マヨネーズ		
	カステラ (1 切れ : 58g)	摂取できず	
	バウムクーヘン (1 切れ : 50g)		
	シフォンケーキ (1 切れ : 85g)		
炒り卵 1/4 個分 (調理前 12.5g) 摂取可能な場合 OVA 245 mg OM 320 mg	卵ボーロ	通常量摂取可能	通常量摂取可能
	ビスケット		
	煮込みハンバーグ (全卵 5g 入り)		
	ハンバーグステーキ (全卵 5g 入り)		
	マヨネーズ		
	カステラ (1 切れ : 58g)		
	バウムクーヘン (1 切れ : 50g)		
	シフォンケーキ (1 切れ : 85g)	少量摂取可能 (約 25g)	

加熱により抗原性がほぼ同等に低減化した (表 2)。また、焼菓子では副材料の影響もあり、同じ量の卵を原材料とした時の卵ボーロとビスケット中の卵抗原量を測定すると 10 倍近い差が認められ、カステラでは OVA よりも OM の抗原性の方が低減化していた。摂取する側から見た抗原量を表すと考えられる従来法を用いた測定データをもとに食物経口負荷試験結果に基づく食事指導のための卵アレルギー食品交換表を作成した (表 3)。

牛乳に関しては、牛乳特異的 IgE 抗体陽性の 122 例中 119 例 (97.5%) がカゼイン陽性、73 例 (59.8%) が β -LG 陽性であり、牛乳抗原による感作=カゼインによる感作と考えてよく、牛乳抗原 1-10ng/ml による好塩基球 CD203c の発現も同濃度のカゼインによる発現と一致していた。カゼインの抗原性は加熱による影響を受けず、抗原

性の低減化には加水分解が必要であった。 β -LG はカゼインに比べて加熱の影響を受けやすく、100°Cまで温度をあげると抗原性が約 1/6 にまで低下し、そのままでは消化されにくい、副材料、特に小麦により不溶化すると抗原性が低下した。

小麦に関しては、小麦特異的 IgE 抗体陽性の 133 例のうち 113 例 (85.0%) がグルテン陽性であった。そこでグルテンの主要な構成成分であるグリアゼンの定量により調理による小麦のアレルギー性の低減化について検討したところ、加熱条件を変えても通常条件により調理した抗原性の 1/35 までの低下にとどまった。食品との組み合わせにより、抗原性の著明な低減化を行うことができたので、臨床応用を目指して検討中である。

D. 考察

生体側の反応からは卵抗原としては OM のみならず OVA も重要であり, 診断や耐性獲得のための負荷食品としては OVA と OM がほぼ同等に変化していく調理法を選ぶことが, その後の除去解除や寛解誘導を目指した食事指導に応用しやすいと考える。牛乳, 小麦の低アレルゲン化については加熱以外の方法による抗原性の低減化に関する検討が必要である。

E. 結論

生体側の反応を抗原のコンポーネント別に評価できるようになった現在, 食品の抗原性の低減化についてもコンポーネント別に評価することが有用である。コンポーネントにより加熱・調理により受ける影響が大きく違う卵の主要抗原である OVA と OM について食物経口負荷試験結果に基づく食事指導に使用可能な卵アレルゲン食品交換表を作成することができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤節子: 調理・加熱による食品中のアレルゲンの変化. 臨床免疫・アレルギー科 2009;51:383-9
- 2) 伊藤節子: 食物アレルギー患者指導の実際. アレルギー 2009;58:1490-6
- 3) 伊藤節子: 食物アレルギー: 栄養指導・患者へのサポート. チャイルドヘルス 2009;58:30-2
- 4) 伊藤節子, 明石真未, 伊東祐美, 本庄勉: 食品中のアレルギー物質測定の実用性: アレルゲン交換表の作成. 食物アレルギー研究会誌 2009;9:48-50
- 5) Setsuko Ito. Clinical usefulness of quantitative evaluation of egg antigen in food and egg specific IgG₄ antibody in serum. Allergy 2009;64(Suppl. 90):368
- 6) 伊藤節子: 食物経口負荷試験の目的. 日小ア誌 2009;23:689-92
- 7) 伊藤節子: 食物アレルギーの栄養指導の今後のあり方. 日小ア誌 2010;24:31-8

2. 学会発表

- 1) 伊藤節子: 家庭・園・学校における食事対応—栄養指導の必要性—, シンポジウム1「食物アレルギーの正しい理解と対応—食物アレルギーの克服に向けて」, 第26回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(福岡市). 2009. 5. 30
- 2) 伊藤節子: 栄養学的見地からみた食物アレルギーの治療. シンポジウム「食物アレルギーの患者に優しい医療」. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会(岐阜市) 2009. 6. 4
- 3) 伊藤節子: 食物アレルギーの優しい管理. 市民公開講座「アレルギーを克服するために」. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会(岐阜市) 2009. 6. 6
- 4) Ito S: Clinical usefulness of quantitative evaluation of egg antigen in food and egg specific IgG₄ antibody in serum. The XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Warsaw, Poland) 2009. 6. 8
- 5) 伊藤節子: 食物アレルギーの栄養指導の今後の方向性. シンポジウム1「食物アレルギー: 診断と治療の標準化に向けての軌道設計」. 第46回日本小児アレルギー学会(福岡市) 2009. 12. 5
- 6) 伊藤節子, 平井博之: 好塩基球活性化の指標である CD203c 発現解析における反応閾値についての検討—HRT シオノギとの比較検討— 第46回日本小児アレルギー学会(福岡市) 2009. 12. 6
- 7) 伊藤節子, 明石真未, 伊東祐美, 矢寺路代, 本庄勉 第46回日本小児アレルギー学会(福岡市) 2009. 12. 6
- 8) 伊藤節子, 明石真未: 除去食療法のコツ. ハンズオンセミナー3. 第18回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(四日市) 2010. 1. 31
- 9) 伊東祐美, 明石真未, 矢寺路代, 伊藤節子: 焼成条件を変えて作製したカップケーキの抗原量の変化について. 第10回食物アレルギー研究会(東京都) 2010. 2. 13

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

低アレルギー化食品を用いた免疫療法の開発

研究分担者 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科
研究協力者 柘植 郁哉 藤田保健衛生大学医学部小児科
近藤 康人 藤田保健衛生大学医学部小児科

研究要旨

近年、食物アレルギーに対するアレルギー特異的免疫療法が注目され、有効性を示す報告が集積されつつある。我々は従来加熱脱オボムコイド卵白を含有するクッキーを用いて鶏卵アレルギーに対する免疫療法を行い、加熱卵の耐性化率 51.6%の成績を得てきた。本年度は、この免疫療法の有効性を向上させる目的で、残存するオボムコイドのアレルギー性をやや増加させた加熱鶏卵を用いた新たな免疫療法を試み、耐性化率は1ヵ月で6/23 (26.1%)、2ヵ月で9/23 (39.1%)の結果になった。各種免疫学的パラメーターの検討からは、卵白特異的 IgE は変化が見られないが、特異的 IgG4 が増加すること、Th1/Th2 の両者の抑制が見られ、TGF-βが増加する傾向を認めた。さらに症例を増やすとともに、治療期間を延長することで耐性化率の向上を目指して検討中である。

A. 研究目的

食物アレルギーには有効な根治療法が確立していないが、近年アレルギー特異的免疫療法が注目され、有効性を示す報告が集積されつつある。我々もこれまで、キューピー株式会社研究所との共同研究によって低アレルギー化された加熱脱オボムコイド卵白の開発に成功し、これを用いた1ヵ月間の経口免疫療法を試み、約50%の症例で卵白経口負荷試験の陰性化を認めている。しかしながら、アレルギー特異的免疫療法の機序は必ずしも明らかではなく、したがって理論に基づいて免疫療法を改良することは困難な状況にある。

本研究では、味、作製方法などの点で改良したオボムコイド減量加熱全卵を用いたアレルギー特異的免疫療法を試みる。併せて、治療前後でのアレルギー特異的T細胞応答を解析して、寛容導入のメカニズムを検討し、免疫療法の改良に供する。

B. 研究方法

1) 対象

対象は下記の4項目すべてを満たす症例とする。

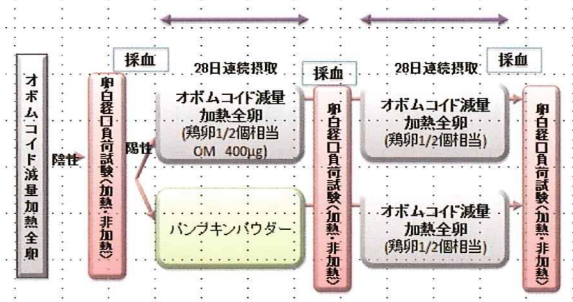
- ①90°C15分加熱全卵によって経口負荷試験が陽性。
- ②かぼちゃに対するアレルギーがない。
- ③オボムコイド減量加熱全卵(1個相当)による経口負荷試験が陰性。
- ④年齢は5歳から20歳。

2) オボムコイド減量加熱全卵を用いた免疫療法の実施方法

オボムコイド減量加熱全卵はキューピー株式会社により、鶏卵を90°C60分加熱後、布袋に入れ、数回、水で洗浄することによって作製する。

オボムコイド減量加熱全卵(鶏卵1/2個相当)を混ぜ込んだ白粥あるいはプラセボであるパンプキンパウダーを混ぜ込んだ白粥を2ヵ月間連日摂取する。

オボムコイド減量加熱全卵を用いた寛容導入



3) 経口負荷試験

オボムコイド減量加熱全卵の連日摂取前後に計3回90°C15分加熱鶏卵(鶏卵1個相当)による経口負荷試験を実施する。

4) 免疫学的パラメーターの検討

15分加熱全卵負荷試験施行前には毎回採血し、血漿中総IgEおよび卵白特異的IgG4、IgE測定、卵白刺激末梢血単核球(PBMC)のサイトカイン産生を検討した。卵白存在下16時間培養したPBMCでは、QuantiGene Plex (Panomics)を用いたcytokine関連33遺伝子発現の同時定量を行った。卵白存在下7日間培養したPBMCでは、培養上清はProcarta Cytokine Assay kit (Panomics)を

用いた 36 cytokine の同時定量を行い、かつ、CFSE dilution assay を用いて、細胞質内 7 サイトカインの検討を行った 3)。

統計解析は SPSS (SPSS Inc.) を用い、Kruskal Wallis の検定で行った。

C. 研究結果

1) 耐性化率

37 名 (男児 21 名、女児 16 名、年齢 6-14 歳、平均 7.9 歳) が研究に参加した。うち 5 名は免疫療法に用いるオボムコイド減量加熱全卵の負荷試験で陽性反応を示し、4 名は 15 分加熱卵白負荷試験で陰性であったため、除外した。残る 28 名は封筒法により無作為に、17 名は実薬群、11 名は偽薬群に割り振った。28 日間の連続摂取後再度行った 15 分加熱卵白負荷試験では、実薬群で 3 名、偽薬群で 1 名が陰性化していた。陽性にとどまった 24 名は、引き続き 28 日間の実薬連続摂取を行い、その後の 15 分加熱卵白負荷試験では、9 名が陰性化していた。ここまでのまとめでは、実薬群の耐性化率は、1 ヶ月で 6/23 (26.1%)、2 ヶ月で 9/23 (39.1%) であり、偽薬群では 1/11 (9.1%) であった。耐性の得られなかった 11 例については、可能であれば 28 日単位で免疫療法を継続した。以下の各種免疫パラメーターの検討には一部延長後の結果が含まれる。

2) 卵白特異的 IgG, G4, A, E 及び総 IgE

免疫療法に伴う卵白特異的 IgG, G4, A, E 及び総 IgE の検討では、卵白特異的 IgG4 のみが、免疫療法前 (1.6 ± 2.1 mg/L) に比べ、寛解が成立すると増加する (3.9 ± 3.1 mg/L) 傾向が認められた ($p=0.046$)。

3) 卵白刺激により誘導されるサイトカインの変化

卵白刺激により誘導されるサイトカインについて、培養 16 時間後の mRNA、培養 7 日後の培養上清中たんぱく量および卵白刺激により増殖した CD4 陽性細胞中の細胞質内サイトカイン陽性細胞 (%) の 3 つの指標を検討した。

INF- γ は、細胞質内サイトカイン陽性細胞 (%) が、治療前に比べ治療 1 ヶ月後、2 ヶ月後で低下する傾向を認めた。これを反映して、INF- γ により誘導される IP-10mRNA も、治療により耐性化すると、発現が低下していた ($p=0.002$)。IL-4 も、mRNA 発現が治療後 3 ヶ月で低下する傾向が認められた。

抑制性サイトカインでは、細胞質内 IL-10 陽性細胞 (%) および培養上清の IL-10 が、治療前に比べ治療 1 ヶ月後、2 ヶ月後で低下する傾向を認めた。TGF- β mRNA は治療後 1 ヶ月に比較して、治療後 3 ヶ月で増加する傾向が認められた。

D. 考察

我々は従来加熱脱オボムコイド卵白を含有するクッキーを用いて鶏卵アレルギーに対する免疫療法を行い、加熱卵の耐性化率 51.6% の成績を得てきた。現在は、この免疫療法の有効性を向上させる目的で、残存するオボムコイドのアレルゲン性をやや増加させた加熱鶏卵を用いた新たな免疫療法を試みている。オボムコイド含有量は従来の 2 倍に増量するとともに、小麦と共存するとアレルゲン性が弱まるとされるため、クッキーへの混入は避けることとした。

新たな免疫療法での耐性化率は 1 ヶ月で 6/23 (26.1%)、2 ヶ月で 9/23 (39.1%) であり、従来法より劣る結果になった。ただ、従来法では耐性化の基準として、1 個分の卵白を混じたクッキーを用いており、今回使用した 15 分加熱卵白よりアレルゲン性が低く、耐性化と判定されやすかったことが一因と考えられる。

現在の治療法を改善するためには、臨床試験に基礎的な検討を加え、耐性化の機序を解明していくことが不可欠と考え、各種免疫学的パラメーターを検討した。従来の検討から、我々は、免疫療法により耐性化すると、卵白特異的 IgE は変化が見られないが、特異的 IgG4 が増加すること、サイトカインの検討からは、免疫療法の初期には Th1 へのシフトが起きるが、次第に Th1/Th2 ともに抑制されることを示してきた。今回の検討では、特異的 IgG4 が増加する傾向が確認された。また、Th1/Th2 の両者の抑制、が見られ、これに関与する抑制性サイトカインでは、IL-10 が免疫療法によりむしろ低下するのに対し、TGF- β が増加する傾向を認め、本治療法での Th1/Th2 の両者の抑制に、TGF- β が関与する可能性が示唆された。ただし、再現性よく検出される卵白特異的 IgG4 の増加と IL-10 の低下は、相反する結果であり、今回の検討では初期の Th1 の増強が認められなかった点も含め、さらに症例を増やし検討する必要があると考えられる。

E. 結論

加熱脱オボムコイド全卵を用いた鶏卵アレルギーに対するアレルギー特異的免疫療法のプラセボ対照試験を開始し、安全に遂行中である。併せて治療前後で各種免疫学的パラメーターを解析し、興味深い結果を得た。今後症例を増やして検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int.* 2009 in press
- 2) Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy.* 2009 in press
- 3) Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int.* 2009 58:485-91.
- 4) Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergol Int.* 2009 58:467-74.
- 5) Kondo Y, Nakajima Y, Komatsubara R, Kato M, Hirata N, Matuyama H, Kakami M, Tsuge I, Ohya Y, Urisu A. Short-term efficacy of tacrolimus ointment and impact on quality of life. *Pediatr Int.* 2009 ;51:385-9.
- 6) Kondo Y, Ahn J, Komatsubara R, Terada A, Yasuda T, Tsuge I, Urisu A. Comparison of allergenic properties of salmon (*Oncorhynchus nerka*) between landlocked

and anadromous species. *Allergol Int.* 2009;58:295-9.

- 7) Hino S, Matsubara T, Urisu A, Aoki N, Sato C, Okajima T, Nadano D, Matsuda T. Periodate-resistant carbohydrate epitopes recognized by IgG and IgE antibodies from some of the immunized mice and patients with allergy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380:632-7.

2. 学会発表

- 1) 宇理須厚雄, 成瀬徳彦, 小松原亮, 平田典子, 鈴木聖子, 安藤仁志, 安在根, 湯川牧子, 近藤康人, 柘植郁哉, 山田一恵, 小林幸子, 木村守 小児アレルギー研究の方向性を探る食物アレルギー 経口免疫療法の今後 第46回日本小児アレルギー学会 (2009.10)
- 2) 柘植郁哉, 安在根, 湯川牧子, 近藤康人, 成瀬徳彦, 小松原亮, 平田典子, 鈴木聖子, 安藤仁志, 宇理須厚雄, 山田一恵, 小林幸子, 木村守 食物アレルギー 診断と治療の標準化に向けての軌道設計 経口免疫療法の標準化のために解決すべき課題 第46回日本小児アレルギー学会 (2009.10)
- 3) 山田一恵, 成瀬徳彦, 安在根, 中島陽一, 小松原亮, 河村牧子, 各務美智子, 平田典子, 近藤康人, 柘植郁哉, 宇理須厚雄, 木村守, 鳥居新平 食物アレルギーの治療(特に経口免疫療法) 鶏卵アレルギー低アレルギー化オボムコイド減量加熱卵白による長期間経口免疫療法 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2009.04)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究

研究分担者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科
 研究協力者 宇都宮 朋宏 国立病院機構相模原病院 小児科

研究要旨

背景：食物負荷試験では一般的に抗ヒスタミン薬の内服をその影響を考慮して中止するが、実際に検証されたことはない。

方法：対象は、原因抗原にアナフィラキシー既往がある 6 歳以上の鶏卵または牛乳完全除去の児 23 名（男/女=19/4、平均年齢 8.3±2.0 歳、鶏卵 8 名、牛乳 15 名）とした。抗ヒスタミン薬（Loratadine）ありとなしで 2 回負荷試験を行った。尚、負荷試験の間隔は平均 31.7 日であり、負荷はダブルブラインドで実施した。

結果：鶏卵負荷試験で、抗ヒスタミン薬の負荷試験への影響は認めなかったが、牛乳負荷試験では、内服群が初発および最大症状ともに、出現時間が有意に長く、また誘発閾値が有意に高かった。鶏卵は牛乳に比べ、初発、最大症状とも、消化器症状が有意に出現しやすい。牛乳は鶏卵に比べ、最大症状で有意に多彩な臨床像を呈する。

結論：負荷試験における抗ヒスタミン薬の事前内服は皮膚症状や粘膜症状の出現を抑制し、経口食物負荷試験の症状閾値に影響を与える可能性がある。ただしアナフィラキシー症状の進行は抑制しても、停止させることはない。抗ヒスタミン薬の効果の抗原差は、抗原の誘発症状臓器特異性や抗ヒスタミン薬の効果臓器特異性に起因する可能性がある。

A. 研究目的

これまで一般的には食物負荷試験を実施するとき、抗ヒスタミン作用をもつ薬剤はその負荷試験への影響を考慮して事前に原則中止して実施してきた。しかし、実際は食物負荷試験への抗ヒスタミン薬の影響に関する検討はこれまでにない。もし抗ヒスタミン薬の内服をしながら負荷試験を実施した方が、症状の発症リスクを下げられたり、症状が出現するにしても重篤度を下げられたりするのであれば、今後の食物アレルギーの管理の方法に大きな変化を与える可能性がある。

そこで今回我々は、抗ヒスタミン薬の内服が“ある”場合と“ない”場合の 2 回の食物負荷試験を短期間に連続して同一患者に対して実施し、抗ヒスタミン薬の症状誘発閾値などに与える影響を検証した。

B. 研究方法

対象は、原因食物抗原に対してアナフィラキシー既往がある 6 歳以上の鶏卵もしくは牛乳を完全除去している児 23 名（男/女=19/4、平均年齢 8.3±2.0 歳、鶏卵 8 名、牛乳 15 名）とした。対象のアレルギー疾患合併率は、気管支喘息 11 名、アトピー性皮膚炎 14 名、アレルギー性鼻炎 10

名、アレルギー性結膜炎 6 名であった。

対象は全例経口減感作療法の適応確認を兼ねた食物負荷試験であったため、抗原特異的 IgE 値やアナフィラキシー（以下 An）プレもしくはショックの既往回数など、通常食物負荷試験適応患者よりも重症例である（表 1）。

表1 対象背景

	鶏卵アレルギー(n=8)	牛乳アレルギー(n=15)
血清総IgE値(U/ml)	1188±799	3122±3156
抗原特異的IgE値(Ua/ml)	27.1±12.6	55.0±38.9
原因抗原による プレ/アナフィラキシーショック 既往回数	1.1	1.3

食物負荷試験はダブルブラインド法（負荷食物は鶏卵、牛乳それぞれ QP 社製の乾燥冷凍粉末を用いた）で行った。食物負荷試験の陽性基準は、経口減感作療法の適応確認を兼ねていたため、軽症症状では中止せず中等症以上をもって判断した。

抗ヒスタミン薬は Loratadine を用いプラセボを置かず、内服が“ある”場合と“ない”場合の 2 回実施した。内服が“ある”場合は Loratadine を 3 日以上内服後に食物負荷試験を実施した。2 回の食物負荷試験の感覚は平均 31.7 日（7～121

日)であった。

検討項目は、症状誘発閾値(初発症状および最大症状)、症状誘発までの時間(初発症状、最大症状)、初発及び最大症状の臓器別症状出現頻度、アドレナリン使用率と使用時間とした。尚、本検討は当院の倫理委員会の承認を得、保護者のインフォームドコンセントを得て行った。統計分析は連続変数が Student t test、名義変数はカイ二乗テストを実施し、 $p < 0.05$ で統計学的に有意とした。

C. 研究結果

1) 鶏卵負荷試験

①初発症状と抗ヒスタミン薬の効果(表2)

抗ヒスタミン薬内服群と非内服群間で、初発症状の出現時間、誘発閾値、出現症状に何れも有意差を認めなかった。

表2 初発症状と抗ヒスタミン薬の効果
【鶏卵: n=8】

	ロラタジン内服		p	
	なし	あり		
出現時間(分)	58.1±35.2	54.1±41.3	0.377 §	
誘発閾値(g)	10.7±9.5	13.7±9.3	0.491 §	
出現症状(人)	粘膜	1	3	0.248 #
	呼吸器	1	0	0.302 #
	消化器	5	5	1.000 #
	皮膚	1	0	0.302 #

§ : paired t test, # : chi-squared test

②全身症状と抗ヒスタミン薬の効果(表3)

抗ヒスタミン薬内服群と非内服群間で、全身症状の出現時間、誘発閾値、出現症状、アドレナリン使用、および使用時間の何れも有意差を認めなかった。

表3 全身症状と抗ヒスタミン薬の効果
【鶏卵: n=8】

	ロラタジン内服		p	
	なし	あり		
出現時間(分)	99.8±43.4	100.0±55.5	0.991 §	
誘発閾値(g)	16.7±10.1	19.1±7.6	0.563 §	
出現症状(人)	粘膜	0	2	0.131 #
	呼吸器	2	1	0.522 #
	消化器	6	8	0.131 #
	皮膚	3	3	1.000 #
	ショック	0	0	0.248 #
アドレナリン使用(人)	3	1	0.248 #	
アドレナリン使用時間(分)	79.3±35.0	100.0	0.660	

§ : paired t test, # : chi-squared test, || : unpaired t test

2) 牛乳負荷試験

①初発症状と抗ヒスタミン薬の効果(表4)

抗ヒスタミン薬内服群が有意に初発症状の出

現時間が遅く(19.6vs.46.8min)、誘発閾値量も有意に多かった(4.8vs.15.7ml)。出現症状に有意差は認めなかったが、皮膚症状の出現頻度が抗ヒスタミン薬内服群に少ない傾向を認めた。

表4 初発症状と抗ヒスタミン薬の効果
【牛乳: n=15】

	ロラタジン内服		p	
	なし	あり		
出現時間(分)	19.6±33.8	46.8±26.4	0.002 *	
誘発閾値(ml)	4.8±6.2	15.7±15.9	0.026 *	
出現症状(人)	粘膜	8	6	0.464 #
	呼吸器	2	4	0.361 #
	消化器	2	5	0.185 #
	皮膚	5	1	0.068 #

§ : paired t test, # : chi-squared test

②全身症状と抗ヒスタミン薬の効果(表5)

抗ヒスタミン薬内服群が有意に全身症状の出現時間が遅く(70.2vs.100.9min)、誘発閾値量も有意に多かった(9.9vs.22.5ml)。出現症状に有意差を認めなかったが、粘膜症状の出現頻度が抗ヒスタミン薬内服群に少ない傾向を認めた。また、アドレナリン使用頻度に有意差を認めなかったものの、使用時間は抗ヒスタミン薬内服群が有意に遅かった(63.5vs.110.5min)。

表5 全身症状と抗ヒスタミン薬の効果
【牛乳: n=15】

	ロラタジン内服		p	
	なし	あり		
出現時間(分)	70.2±26.2	100.9±57.3	0.041 §	
誘発閾値(ml)	9.9±8.2	22.5±16.5	0.009 §	
出現症状(人)	粘膜	10	5	0.068 #
	呼吸器	10	10	1.000 #
	消化器	5	6	0.705 #
	皮膚	12	10	0.409 #
	ショック	1	0	0.309 #
アドレナリン使用(人)	5	2	0.195 #	
アドレナリン使用時間(分)	63.5±8.1	110.5±10.6	0.022	

§ : paired t test, # : chi-squared test, || : unpaired t test

3) 負荷食物別の発現症状の比較(表6)

表6 負荷食物別の発現症状の比較

出現症状(人)	初発症状		p
	鶏卵負荷試験(n=16)	牛乳負荷試験(n=30)	
粘膜	4	14	0.152
呼吸器	1	6	0.216
消化器	10	7	0.009
皮膚	1	6	0.216
ショック	0	0	1.000

出現症状(人)	最大症状		p
	鶏卵負荷試験(n=16)	牛乳負荷試験(n=30)	
粘膜	2	15	0.012
呼吸器	3	20	0.002
消化器	14	11	0.001
皮膚	6	22	0.018
ショック	0	2	0.291

chi-squared test

初発症状は、鶏卵負荷試験が牛乳負荷試験に比べて、消化器症状の出現頻度が有意に多かった。

最大症状は、牛乳負荷試験が鶏卵負荷試験に比べて、粘膜、呼吸器皮膚症状の出現頻度が有意に多い傾向であり、逆に消化器症状が少ない傾向であった。尚、ショック症状の出現頻度には有意差を認めなかった。

D. 考察

鶏卵負荷試験において、抗ヒスタミン薬の事前内服による負荷試験への影響は認めなかった。しかし、牛乳負荷試験においては、抗ヒスタミン薬内服群が、初発および最大症状ともに、出現時間が有意に長く、また誘発閾値が有意に高かった。また初発症状として皮膚症状が少なく、最大症状として粘膜症状が少ない傾向を認めた。さらにアドレナリン投与時間が有意に長かった。

鶏卵は牛乳に比べ、初発、最大症状とも、消化器症状が有意に出現しやすい。牛乳は鶏卵に比べ、最大症状で有意に多彩な臨床像を呈する。

E. 結論

負荷試験における抗ヒスタミン薬の事前内服は皮膚症状や粘膜症状の出現を抑制し、経口食物負荷試験の症状閾値に影響を与える可能性がある。ただしアナフィラキシー症状の進行は抑制しても、停止させることはないので注意が必要である。

抗ヒスタミン薬の効果の抗原差があり、鶏卵負荷で抗ヒスタミン薬の有無で誘発症状に差を認めないのは、抗原の誘発症状臓器特異性や抗ヒスタミン薬の効果臓器特異性に起因する可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 8) Y Hitomi, M Ebisawa, M Tomikawa, T Imai, T Komata, T Hirota, M Harada, M Sakashita, Y Suzuki, N Shimojo, Y Kohno, K Fujita, A Miyatake, S Doi, T Enomoto, M Taniguchi, N Higashi, Y Nakamura and M Tamari :

Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(4) 779-785, 2009

- 9) Tokuo Miyazawa, Kazuo Itahashi, Takanori Imai : Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatrics International* 51 544-547, 2009
- 10) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏 : ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第1報) —非加熱全卵・卵黄負荷試験—. *アレルギー* 58(5) 524-536, 2009
- 11) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏 : ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第2報) —牛乳負荷試験—. *アレルギー* 58(7) 779-789, 2009

2. 学会発表

- 21) M Ebisawa, N Hayashi, C Sugizaki, N Yanagida, T Imai : Management of hen's egg allergy in consideration of quality of life. *World Allergy Congress 2009*, Buenos Aires, Argentina, 2009年12月
- 22) Yanagida N, Sato S, Utsunomiya T, Komata T, Iguchi M, Tomikawa M, Imai T, Ebisawa M : Treatment of Hen's Egg- and Cow's Milk-induced Anaphylaxis by Rash Oral Immunotherapy. *2010 AAAAI Annual Meeting*, New Orleans, LA, USA, 2010年2月
- 23) 今井孝成, 海老澤元宏 : 厚生労働科学研究の成果 (食物アレルギー診療の手引き 2008と栄養指導の手引き 2008) . 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
- 24) 柳田紀之 今井孝成 佐藤さくら 長谷川実穂 林典子 杉崎千鶴子 井口正道 小俣貴嗣 宿谷明紀 海老澤元宏 : 遷延する食物アレルギー児に対する急速経口減感作療法の試み. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
- 25) 今井孝成 杉崎千鶴子 海老澤元宏 : 平成20年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月

- 26) 棗田とも 今井孝成 柳田紀之 井口正道
小俣貴嗣 富川盛光 宿谷明紀 海老澤元
宏：食物アレルギーの関与する乳児アトピー
性皮膚炎 (FA/AD) の診断における SPT 遅発型
反応. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大
会, 岐阜市, 2009 年 6 月
- 27) 佐藤さくら 柳田紀之 今井孝成 宇都宮
朋宏 杉崎千鶴子 長谷川実穂 林 典子
海老澤元宏：1. 食物アレルギーへの急速経口
減感作療法の作用機序の検討. 第 59 回日本ア
レルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009 年
10 月
- 28) 柳田紀之 今井孝成 宇都宮朋宏 佐藤さ
くら 長谷川実穂 林 典子 杉崎千鶴子
井口正道 富川盛光 宿谷明紀 海老澤元
宏：7. 遷延する食物アレルギー児に対する急
速経口減感作療法の試み (第 2 報) . 第 59
回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市,
2009 年 10 月
- 29) 柳田紀之, 今井孝成, 海老澤元宏：5-1. 食
物アレルギーに対する経口減感作療法の標準
化. 第 46 回日本小児アレルギー学会, 福岡市,
2009 年 12 月
- 30) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 長谷川実穂, 海老
澤元宏：37. 即時型食物アレルギー症状は原因
食物によって臓器症状の発症傾向があるのか
—平成 20 年度全国モニタリング調査より—.
第 46 回日本小児アレルギー学会, 福岡市,
2009 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

遺伝子多型を用いた食物アレルギー関連遺伝子の同定

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 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

食物アナフィラキシーは経口摂取した抗原に対し全身症状を引き起こす疾患である。NLRP3 遺伝子はウイルス感染やシリカなどの Danger signals を認識し、Inflammasome を介して炎症性サイトカインの産生を促進する。我々はこの遺伝子多型(rs4612666, P=0.00086 および rs10754558, P=0.00068)と食物アナフィラキシー発症との強い関連を見いだした。リスクアレルは NLRP3 遺伝子の mRNA の転写活性を増強する方向に作用していた。さらにこの Inflammasome の構成分子である CARD8 の遺伝子多型について検討を行なったところ、食物誘発アナフィラキシーとの相関を認めた(P=0.0022)。さらにこの多型の機能解析を行なったところ、Loss of function に働く事が明らかとなった。この相関を認めた遺伝子多型と NLRP3 の 2 つの多型、合計 3 つの多型について食物アナフィラキシー発症について検討したところ、これらのリスクアレルの相加効果を認めた。

A. 研究目的

NLR (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing) family の一つである NLR family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) (=NALP3, CIAS1, PYPAF1, cryopyrin)はウイルス感染やシリカなどの Danger signals を認識し、Inflammasome と呼ばれる複合体を形成し、炎症性サイトカインである IL-1 β や IL-18 の成熟および産生を促す。Caspase recruitment domain-containing protein 8 (CARD8; TUCAN) は NALP3 inflammasome の構成成分であり、NF κ B の活性化を抑制する方向に働く。本研究では、NLRP3、CARD8 遺伝子多型と食物アレルギー発症との関連を検討した。

B. 研究方法

日本人集団の HapMap database より NLRP3 遺伝子では 15 個、CARD8 では 10 個の Tag SNPs を抽出し TaqMan 法を用いて遺伝子多型のタイピングを実施した。有意な関連を示した SNP については周辺の新規 SNP の探索後、発症への影響が予想される SNP の機能解析を併せて実施した。

C. 研究結果

NLRP3 遺伝子の intron7 に存在する SNP rs4612666 (P=0.00086, OR=1.81, 95%CI 1.27 - 2.56) および 3' UTR に存在する SNP rs10754558 (P=0.00068, OR=1.80, 95%CI 1.28 - 2.54)と食物アナフィラキシー発症との間に有意な関連が認められた。rs4612666 および rs10754558 につ

いて機能解析を行なった。ヒト単球系細胞である THP-1 を用いた Luciferase assay の結果、関連を示した rs4612666 および rs10754558 のリスクアレルは NLRP3 遺伝子の mRNA の転写活性を増強する方向に作用していた (Gain of function)。EMSA (Electrophoretic mobility shift assays) において rs4612666 のリスクアレルを含む領域に何らかの核タンパクとの結合が認められた。さらに rs10754558 について ASTQ (アレル特異的発現解析) を行なったところ、リスクアレルの方の転写が有意に高い事が明らかとなった。CARD8 についても機能解析を行なったところ、Luciferase assay においてリスクアレルで転写活性がより低い(Loss of function)ことが明らかとなった。さらにこれら 3 つの遺伝子多型による発症リスクへの相加効果が認められた。

D. 考察

NLRP3 遺伝子多型は NLRP3 発現量に影響を与え、より強い inflammasome の活性化を通して食物アナフィラキシー発症に関与する可能性が示唆された。さらにこの遺伝子多型はアスピリン喘息の発症とも強い相関を認めており(リスクアレルの方向性も一致)、NLRP3 inflammasome の活性化はこれら重篤な即時型全身性アレルギー反応に関与する可能性が考えられた。また同じ inflammasome の構成成分である CARD8 の遺伝子多型と食物アナフィラキシー発症との間に相関を認めた。アナフィラキシーの病態における inflammasome の役割の重症性が示唆された。

E. 結論

NLRP3 の遺伝子多型と食物アナフィラキシー発症との間に強い相関を認めた。(JACI 2009;124(4):779-85)。さらに CARD8 遺伝子多型と食物アナフィラキシー発症との間に強い相関を認めた(投稿中)。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. BMC Res Notes. 2009 Mar 31;2:54.
- 2) Tamari M, Harada M, Hirota T, Nakamura Y. Host defense molecular mechanisms against *Chlamydomonas pneumoniae* and genetic studies of immune-response-related genes in asthma. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 2009;3:17-35
- 3) 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;40:368-74
- 4) 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
- 5) Otsuka K, Takeshita S, Enomoto H, Takahashi T, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Otsuka F, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E. SMAD3 as an atopic dermatitis susceptibility gene in the Japanese population. J Dermatol Sci. 2009 Sep;55(3):200-2.
- 6) Kawai T, Takeshita S, Imoto Y, Matsumoto Y, Sakashita M, Suzuki D, Shibasaki M, Tamari M, Hirota T, Arinami T, Fujieda S, Noguchi E. Associations between decay-accelerating factor polymorphisms and allergic respiratory diseases. Clin Exp Allergy. 2009 Oct;39(10):1508-14.
- 7) Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichia R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S. Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population Int Arch Allergy Immunol. 2009 Sep 29;151(3):255-261
- 8) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct 124(4):779-85.
- 9) Harada M, Obara K, Hirota T, Yoshimoto T, Hitomi Y, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Fukutomi Y, Nakanishi K, Nakamura Y, Tamari M. A functional polymorphism in IL-18 is associated with severity of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 1;180(11):1048-55.
- 10) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基: アレルギー疾患関連遺伝子の全ゲノム解析. 最新医学, 64:894-898, 2009
- 11) 人見祐基、原田通成、広田朝光、玉利真由美: 成人喘息の関連遺伝子. アレルギーの臨床, 29:216-220, 2009
- 12) 原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美: 遺伝とアレルギー. 小児科診療, 72:123-1243, 2009
- 13) 広田朝光、原田通成、人見祐基、坂下雅文、玉利真由美: 日本人における気管支喘息関連遺伝子. 呼吸, 28:603-608, 2009
- 14) 広田朝光、原田通成、人見祐基、玉利真由美: 小児呼吸器疾患とゲノム解析 小児科,

- 50:861-866, 2009
- 15) 玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基、気管支喘息の病態と自然免疫関連遺伝子アレルギー. 58:766-771, 2009
 - 16) 増山敬祐、玉利真由美、藤枝重治: アレルギー疾患の遺伝子多型、鼻アレルギーフロンティア. 9:7-14, 2009
 - 17) 原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美 小児気管支喘息と遺伝子多型 喘息. 22:154-158, 2009
 - 18) 原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美 アレルギーの遺伝要因 実験医学 羊土社 (2009年 増刊 27巻 20号 3360-3371)
 - 19) 原田通成、広田朝光、玉利真由美 気管支喘息と自然免疫関連遺伝子 感染炎症免疫 (2009年 in press)
2. 学会発表
- 1) 第 8 回 Kinki Hokuriku Airway disease Conference (KIHAC) 2009年4月 リーガロイヤルホテル大阪 上気道・下気道リレーショナルシップ わかりやすい遺伝子研究の最先端 感染とアレルギーの謎に迫る 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 2) 独立行政法人理化学研究所「ゲノム医科学研究センター」/文部科学省「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」SNP から疾患遺伝子解明へ 2009年4月 品川インターシティホール 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 3) 第 21 回 日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月岐阜都ホテル シンポジウム 7 アレルギー免疫における分子生物学 分子遺伝学の臨床応用 Translational Research TSLP とアレルギー疾患 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 4) 第 21 回 日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月岐阜都ホテル 一般演題 花粉症 2 142 アレルギー性鼻炎と IL-33 との関連について 坂下雅文、広田朝光、大澤陽子、人見祐基、原田通成、善本知広、中西憲司、玉利真由美、藤枝重治
 - 5) 第 8 回愛知免疫アレルギーを語る会 2009年7月 ホテルキャッスルプラザ 特別講演 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 6) 第 54 回大分耳鼻咽喉科臨床研究会 2009年9月 大分東洋ホテル 特別講演 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 7) 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009年9月高輪プリンスホテル 一般演題 口演 12 免疫遺伝学 OC102 IL-13 遺伝子多型と成人気管支喘息発症との関連解析 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 8) 一般演題 口演 12 免疫遺伝学 C115 Inflammasome 形成に關与する NLR family 遺伝子多型と食物アナフィラキシーとの関連解析 人見祐基、海老澤元宏、広田朝光、原田通成、鈴木洋一、中村祐輔、玉利真由美
 - 9) 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009年9月高輪プリンスホテル ポスター発表 PA148 MMP-13 遺伝子と喘息発症との相関 真下陽一、佐藤正子、下条直樹、広田朝光、土居悟、宮武明彦、岡本美孝、河野陽一、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一
 - 10) 日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009年9月高輪プリンスホテル ポスター発表 PA055 17q21 locus の遺伝子多型とスギ花粉症の相関解析 広田朝光、原田通成、人見祐基、玉利真由美、坂下雅文、藤枝重治
 - 11) 水戸地区耳鼻科医会 2009年10月 ホテルテラス ザガーデン水戸 特別講演 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 12) The 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 2009年10月 The Hawaii Convention Center, Poster Board #512 Genetic association studies of IL-13 gene in adult asthma in Japanese populations: Mayumi Tamari, Tomomitsu Hirota, Michishige Harada, Yuki Hitomi, Akihiko Miyatake, Yoichi Suzuki, and Yusuke Nakamura.
 - 13) The 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 2009年10月 The Hawaii Convention Center, Poster Board #512 Genetic association studies of IL-13 gene in adult asthma in Japanese populations: Mayumi Tamari, Tomomitsu Hirota, Michishige Harada, Yuki Hitomi,

- Akihiko Miyatake, Yoichi Suzuki, and Yusuke Nakamura.
- 14) The 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 2009年10月 The Hawaii Convention Center, Poster Board #518 Associations of functional polymorphisms in NLR genes with susceptibility to food-induced anaphylaxis Yuki Hitomi, Motohiro Ebisawa, Tomomitsu Hirota, Michishige Harada, Yoichi Suzuki, Yusuke Nakamura, Mayumi Tamari
 - 15) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル Poster 教育セミナー10 ウイルス感染による喘息増悪の機序と SFC の作用 遺伝子研究の立場から 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 16) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル Poster ワークショップ12 アレルギー病態解析のジェノミクスとサイトミクス
 - 17) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル W12-2 ジェノミクス 各論-遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の解析 原田通成 広田朝光 人見祐基 玉利真由美
 - 18) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル Poster MS-4-12 初診の咳喘息患者および気管支喘息患者の背景因子の比較検討 藤田きみゑ、宮武明彦、中野直子、大月道夫、笠山宗正、玉利真由美
 - 19) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル Poster MS-10-7 IL-13 遺伝子多型と気管支喘息との関連解析 城道絢、広田朝光、原田通成、人見祐基、宮武明彦、土居悟、中村豊、井上洋西、玉利真由美
 - 20) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル MS-10-9 MMP13 遺伝子の気管支喘息との相関と気道上皮における役割 鈴木洋一、真下陽一、佐藤正子、下条直樹、広田朝光、土居悟、宮武明彦、岡本美孝、河野陽一、玉利真由美、羽田明
 - 21) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル MS-21-16 日本人集団におけるアトピー性皮膚炎と乾癬のGWASの検証 広田朝光、原田通成、人見祐基、玉利真由美、江部康二、土居悟、宮武明彦、佐伯秀久、常深祐一郎、古江増隆
 - 22) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル MS31-8 気管支喘息患者における IL-13 遺伝子多型と気道リモデリング 長島広相、中村豊、鹿内俊樹、佐々木信人、佐藤温子、似内郊雄、菅野祐幸、澤井高志、玉利真由美、広田朝光、出原賢治、山内広平、井上洋西
 - 23) 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月秋田ビューホテル MS39-#5 NLR family 遺伝子多型と食物アナフィラキシーとの関連解析 人見祐基、海老澤元宏、富川盛光、今井孝成、小俣貴嗣、広田朝光、原田通成、鈴木洋一、下条直樹、河野陽一、玉利真由美
 - 24) 第54回山口アレルギー疾患研究会 2009年11月宇部全日空ホテル 特別講演1 気管支喘息と COPD の病因病態について 疾患遺伝子の観点より 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 25) アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2009年11月ベルサール西新宿 II. シンポジウム: 喘息の難治化機序を考える 2) 喘息難治化に関与する遺伝子 玉利真由美 原田通成 広田朝光 人見祐基
 - 26) アレルギー・気道上皮細胞研究会 第13回学術大会 2009年12月 シェーンバッハ・サボー 特別講演 気管支喘息の遺伝子解析-SNP解析と発現解析、気道上皮細胞を中心に 玉利真由美 原田通成 広田朝光
 - 27) The 17th Symposium of Asthma in Tokyo 2009年12月 千代田放送会館 2階ホール プレナリーシンポジウム「喘息サブタイプ」 1. 喘息サブタイプと遺伝子多型 玉利真由美 原田通成 広田朝光
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
NLRP3 遺伝子の多型に基づくアレルギー疾患劇症化の検査方法
玉利真由美、中村祐輔、人見祐基、広田朝光
2009-173252(平成21年7月24日出願)