

36. Katayama I, Kijima A, Ishikawa A, Matsui S, Kitaba S. Murota H : Abnormal axon reflex-mediated sweating in atopic dermatitis; possible relationship to impaired barrier function. WCD2011 Atopic Dermatitis Ancillary Meeting Seoul, Korea 2011.3.24
37. Katayama I, L Nieuweboer, Krobotova Y , Y Gauthier : Definition of Koebner phenomenon: Agenda of Vitiligo Global Issues Consensus Conference Preparantion Meeting during WCD SEOUL Seoul,Korea 2011.3.24

E. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案
なし

II. 分担研究報告

アレルギー疾患のダイナミックな変化とその背景因子の横断的解析

による医療経済の改善効果に関する調査研究

研究分担者 室田浩之 (大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 助教)

瀧原圭子 (大阪大学保健センター 内科 教授)

研究協力者 木嶋晶子 (大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 大学院生)

研究要旨

アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡る。このことから1診療科ではアレルギー疾患の自然経過を追う事が困難であり、思春期の患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスになっている。近年、成人でのアレルギー症状の難治化が問題となっており、小児～思春期アレルギー症状の実態調査がこの解決に貢献すると期待される。またアレルギー疾患のマネジメントにおいて限られた医療資源をより効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題と考える。本研究はアレルギー診療に関わる医師が診療科を越え、横断的にアレルギー患者の治療経過と生活習慣・悪化因子の詳細な解析を行い、科学的な根拠に基づく生活指導と治療方針を示すことを目的とする

A. 研究目的

アレルギー疾患は小児から成人まで多臓器に症状が生じることから、診療科は多岐に渡る。アレルギー疾患の自然経過を追う際に、思春期までの患者は症状増悪した場合に限り受診する傾向が強いため、小児から思春期、成人にいたる患者の治療と経過や疾患相互の難治化への関わりがブラックボックスとなっている。この点を明らかにするアプローチは2つ、①レトロスペクティブに、または②プロスペクティブにアレルギー診療に関わる医師が診療科を越え横断的な実態調査を行

う必要がある。また、これらアレルギー疾患のマネジメントにおいて限られた医療資源をより効率的に活用するための医療経済学的な見地からの解析も重要な検討課題であり、アレルギー疾患が労働・勉学生産性に与える影響、生活習慣・悪化因子の詳細な解析を行い、アレルギー疾患が社会に与える影響を改善できるような科学的根拠に基づく生活指導と治療方針を示すことで、アレルギー疾患のよりよいマネジメントに繋がるものと期待される。

B. 研究方法

1) アレルギーの自然経過調査(室田浩之、瀧原圭子、木嶋晶子):大阪大学合格時に保健センターから新入生に対して送付される学生一般定期健康診断調査票にマークシート方式による「アレルギーに関する質問用紙」を同封し、新入生検診の際に回収。解析を行う。

2) アレルギー疾患が労働・勉強能率に対する影響(室田浩之):大阪大学附属病院皮膚科およびその関連施設を受診したアレルギーを伴う患者に対し、その症状が睡眠、日常活動性、労働/勉強能率に与える影響を Work productivity and activity impairment (WPAI) アンケート, Epworth sleepiness score (ESS) によって調査する。

3) 生活習慣難治化因子の検討(室田浩之):大阪大学に関連する診療所を受診した皮膚疾患罹患者 262 名を対象に質問票を用いて生活習慣の調査を行い、アトピー性皮膚炎(AD)群と非アトピー性皮膚炎(non-AD)群に分け相互の結果を比較した。AD 群は男/女比が 84/67、19 歳以下 103 人、20 歳以上 48 人で、non-AD 群は男/女比が 46/63、19 歳以下 75 人、20 歳以上 34 人だった。

C. 研究結果

大阪大学の平成 23 年度新入生 3,414 名を対象とし、アトピー性皮膚炎(AD)、アレルギー性鼻炎(AR)、喘息(BA)といったアレルギー疾患有症率をマークシート式アンケートによる後ろ向き調査で検討した。3,317 の有効回答を解析したところ、アトピー性皮膚

炎、アレルギー性鼻炎、喘息、食物アレルギー(FA)の既往歴は各々全体の 16.5%, 35.7%, 9.9%, 7%であった(図 1)。アトピー素因をみた結果では興味深いことに、AD の素因は家族の AD 既往歴と、AR の発症は家族の AR 既往歴と、BA 発症は家族の BA 既往歴と各々統計学的に有意な関連が確認された(図 2)。発症年齢のピークは AD で最も低く、BA、AR がそれぞれそれに継ぐ形となった(図 3)。その他、各疾患のアウトグロウの時期、悪化誘因などの把握をすることができた。AD の増悪因子を症状悪化時期に分けて分類したところ、年齢別に特徴的な増悪因子が確認され、今後のエビデンス確立に有用ではないかと推察された(図 4)。特に印象的だったのは 10-12 歳から悪化因子に睡眠不足が挙げられていることだった。

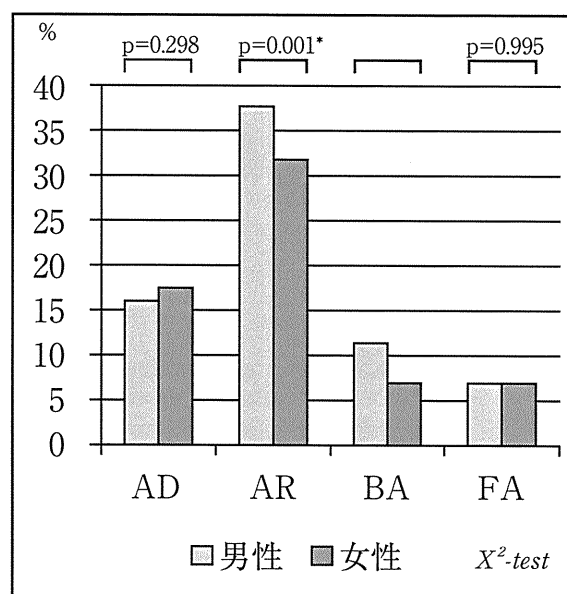


図 1 : 男女別有既往率の結果。

家族歴		AD 既往群	
二項ロジスティック回帰分析			
		OR	P value
AD	父	2.61	<0.001***
	母	3.62	<0.001***
	兄弟	3.33	<0.000***
	その他	2.38	=0.056
AR	父	1.24	=0.092
	母	1.21	=0.106
BA	父	1.44	=0.194
	その他	2.18	=0.027*

図2：アトピー素因；アトピー性皮膚炎とアレルギー家族歴の関係。二項ロジスティック回帰分析（ステップワイズ変数減少法）

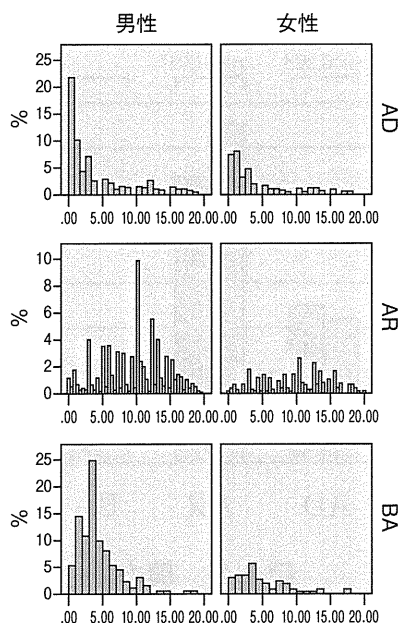


図3：アレルギー疾患の経過。発症時期。BA:喘息。AR:アレルギー性鼻炎。AD:アトピー性皮膚炎。

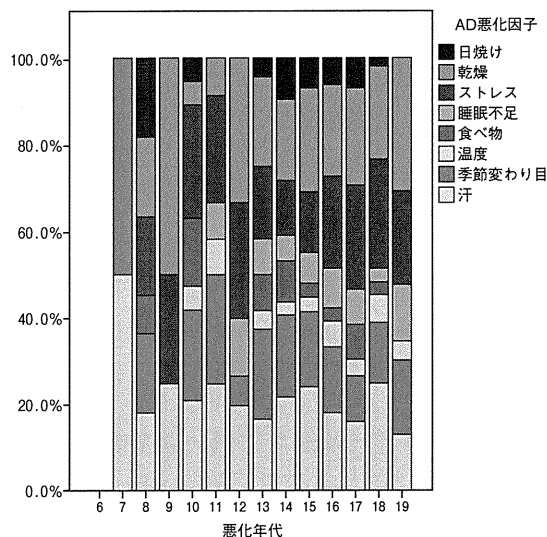


図4：アトピー性皮膚炎悪化因子 増悪年代別にみた推移。

2) これまでに私達が行ってきた WPAI 評価結果ではアトピー性皮膚炎は WPAI に伴う労働・勉学・日常活動性障害率は 40-50%と高いことが示され (図5)、労働・勉学能率を改善させる何らかの対応が急務と考えられた。現在、2回目の検討を行っておりこれまでのところ65名のアレルギー性皮膚疾患患者のデータが集積された。現在も症例の蓄積を行っている。

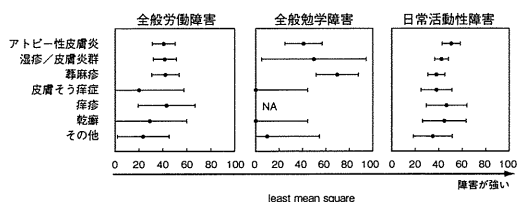


図5：皮膚疾患が労働・勉学・日常生活に与える影響：WPAI による評価結果。

3) AD 群では non-AD 群に比し朝食を摂る頻度が少ないが夜食を摂る頻度が多く、さらに食事時間が不規則な傾向が見られた。睡眠に対する質問では、朝までぐっすり眠ると答えた人が AD 群で少ない傾向が認められた。また過去に食物アレルギーと診断された既往のある人は AD 群で約 31.1%、non-AD 群は 9.2% で、診断を受けた診療科は皮膚科が最も多く AD 群で約 27.8% を占めた。食物アレルギーに対する対応に特筆すべき傾向は認めなかった。

D. 考察

1) AD の既往歴は BA、AR の有意な発症リスク因子であることが確認された。また各疾患の発症と寛解時期、増悪時期は各々の疾患である特徴を有することが判明し、経過を追うことの思春期のアレルギー症状の状態把握に繋がると思われた。今後、同様の後ろ向きが多診療科横断的な検討を皮膚科、耳鼻科、小児科、内科にて各施設の倫理委員会承認がおりた施設から順次開始しており、平成 24 年度にはさらに詳細なデータの蓄積が見込まれる。

2) 今後もデータの蓄積と拡充を行っていく予定である。

3) 食生活と睡眠様式において AD 群特有の傾向が認められ、今後の生活指導につながる事が期待される

E. 結論

本研究は現代人のライフスタイルのダイ

ナミックな変化を念頭に、アレルギー疾患の経過を調査できるものと考えられた。さらにデータと症例を拡充し新しい患者指導の立案に役立てたい。

F. 研究発表

(英文論文)

1. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I: Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 180:165-76.
2. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One.* 2011; 6(9):e25039
3. Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(5): 428-37.
4. Nishioka M, Tani M, Murota H, Katayama I: Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and oral lesions

- preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations? *Eur J Dermatol.* 2011 ;21(4): 631-2.
5. Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E: Enhanced Epithelial-Mesenchymal Transition-like Phenotype in N-Acetylglucosaminyltransferase V Transgenic Mouse Skin Promotes Wound Healing. *J Biol Chem.* 2011; 286(32): 28303-11.
 6. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of Erdheim-Chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol.* 2011; 3(2): 107-12.
 7. Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Murota H, Katayama I: Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. *Allergol Int.* 2011; 60(3): 397-400.
 8. Kitaba S, Matsui S, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, Murota H, Katayama I: Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. *Allergol Int.* 2011; 60(3): 387-91.
 9. Murota H, Katayama I: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol.* 2011; 38(8): 823-5.
 10. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 2011; 38(2): 179-84.
 11. Yamauchi-Takahara K: What we learned from pandemic H1N1 influenza A. *Cardiovasc Res* 2011; 89:483-4
 12. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I.: Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. *Circ Res* 2011; 108: 664-75
 13. Katsuragi S, Hara M, Mizote I, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I: Adjunctive tadalafil therapy

for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome. J Cardiol Cases 2011; 4(2): 126-8

14. Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatai H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T: Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. Am J of Kidney Dis (in press)

(日本語論文)

1. 室田浩之, 北場俊, 片山一朗他: 大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究 J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2011; 5:103-14.
2. 田村忠史, 室田浩之, 片山一朗: オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御 アレルギーと神経ペプチド 2011; 7: 32-6.
3. 北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之, 他: 【アレルギー疾患と睡眠障害】 臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害. アレルギー免疫 2011; 18 : 230-5.
4. 溝手 勇, 瀧原圭子: 肺高血圧症 : どのように検査し診断するか. Heart View 2011; 15: 14-9
5. 瀧原圭子 : 新規開発中の内服薬 肺高血圧症診療マニュアル 伊藤 浩・

松原広己編 南江堂 (2011)

- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
分担研究報告書

異汗性湿疹の病態に関するOCTを用いた解析

研究分担者：横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 教授
研究協力者：西澤 綾 同 助教

研究要旨

異汗性湿疹は掌蹠、指の側縁、腹側などに小水疱や紅斑を生じる原因不明の湿疹性疾患で、しばしば、アトピー性皮膚炎の急性増悪後においてもしばしばみられる。今回、異汗性湿疹の皮膚病変部の水疱と汗管との関連、発汗動態などについて病理学的、免疫組織学的に検討するとともに光コヒーレンストモグラフィー（OCT）を用いて解析した。

A. 研究目的

異汗性湿疹は掌蹠、指の側縁、腹側などに痒みを伴う小水疱や紅斑を生じる原因不明の湿疹反応で、これと類似する症状はアトピー性皮膚炎の急性増悪後においてもしばしばみられる。本疾患は、夏季に多く、多汗症の人に多いこと、また、アトピー性皮膚炎の症状の寛解とともに発汗機能が回復する時期にみられることより、汗との関連が示唆されるものの、病理組織学的検討より表皮内汗管との関連は乏しい湿疹反応であるとされてきている。しかし、一方では金属アレルギーの一型であるとの見方もある。今回は異汗性湿疹の病態、汗腺との関連についてOCTを用いて検討を試みる。

B. 研究方法：

- ① 異汗性湿疹の病変部を4症例の生検し、病理組織学的に検討する。その際、CEA、GCDFP、EMA、dermcidin(sweat antimicrobial peptides)など、免疫

組織学的にも検討する。

- ② 異汗性湿疹の4症例の病変部位の水疱を光コヒーレンストモグラフィー（Optical coherence tomography : OCT）を用いて表皮内の構造（水疱の局在部位、汗管との関連の有無）を確認する。

（倫理面への配慮）生検施行時、出血、感染、瘢痕等のリスクなど十分なインフォームドコンセントを行った後書面に同意書を作成する。

C. 研究結果：

- ① 異汗性湿疹の病理組織像では、以前よりいわれているような、汗管との関連が乏しい表皮内水疱形成がみられる例もあるが（図1）、水疱と汗管との関連が示唆されるような症例も認められた（図2）。また、水疱内に汗管構造を認めるものもあった（図3）。
- ② 免疫組織学的検討では水疱部、お

よび表皮内水疱部に汗腺由来と考えられているdermcidineの陽性所見がみられた。(図4)

- ③ OCTによる表皮内構造の観察では、健常部では角層内のらせん構造の汗管が確認できた(図5)。病変水疱部位の観察では、表皮内に病理組織像と同様に水疱の形成がみとめられ、水疱内に汗管をおもわせる構造物を認めた(図6)。その水疱部分を3Dにて画像編集してみると、水疱内を貫通する汗管の断裂像を認めた(図7)

D. 考察：

- ① 異汗性湿疹の病理組織像は、従来汗管とは関連がない湿疹反応であるといわれてきた。しかし表皮内水疱部に汗管が貫通しているように見え汗管との関連が示唆される症例も存在する。また、免疫組織学的検討では水疱部、および表皮内水疱部に汗腺由来と考えられているdermcidineの陽性所見が認められ水疱内に汗が漏れている可能性が示唆された。
- ② 水疱部に一致した汗管構造の存在はOCTでも確認することができ、汗管の断裂像も観察された。
- ③ 汗管の断裂による汗の漏出と炎症反応・水疱形成との関連が示唆される。
- ④ 今後アトピー性皮膚炎の急性増悪後の掌蹠病変含め、より多くの症例での検討を重ねて、水疱と汗

管との関連、発汗動態につき検討を進めていく予定である。



図1

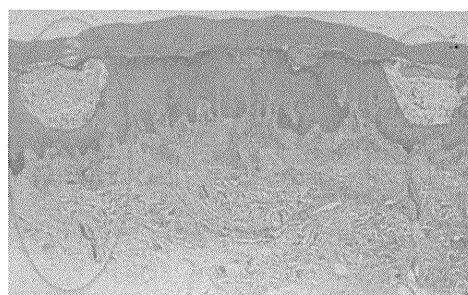


図2

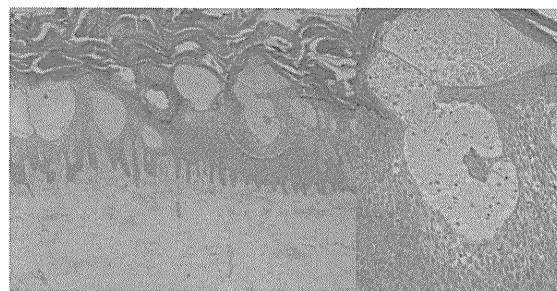


図3

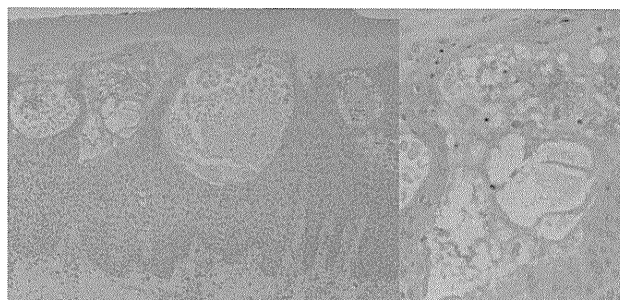


図4

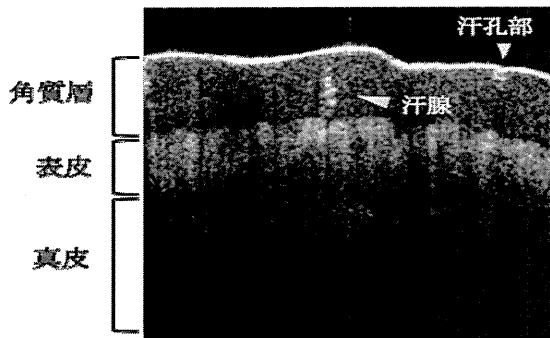


図5

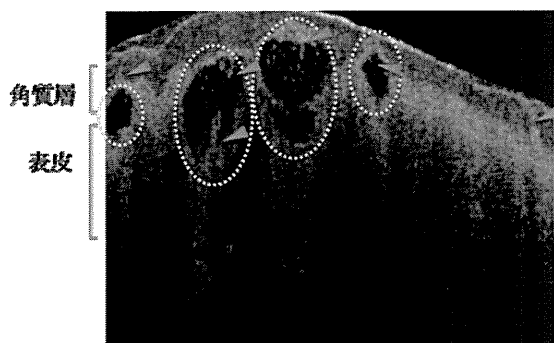


図6 (▼汗管、○水泡部)

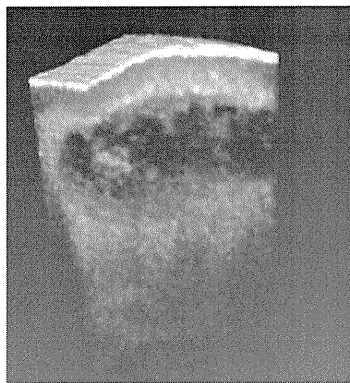


図7

E. 結論

異汗性湿疹の病変形成に汗管との関連性が示唆された。今後、アトピー性皮膚炎の異汗性湿疹様病変にて検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. *Br J Dermatol.* 2011; 27: 1365-2133
2. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H: Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011; 49(1-2): 304-10.
3. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H: FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011; 179(2): 775-82
4. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T: Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol.* 2011; 179(1): 302-14

5. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66(8):1107-13
 6. Kato K, Satoh T, Tanaka T, Ueda N, Yokozeki H: Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-like eruptions: *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(6): 655-6
 7. Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H: Indomethacin-induced reduction in CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action: *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1): 18-22
 8. Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H: Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin : *Am J Pathol.* 2010; 176(1): 227-37
 9. Nishizawa A, Satoh T, Takayama K, Yokozeki H: Hydroa vacciniforme with mucosal involvement and recalcitrant periodontitis and multiple virus re-activators after sun-exposure : *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(5): 498-501
 10. Hosoya H, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okamoto M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H: Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy.* 2010; 66(1):124-31
 11. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H: Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest.* 2010; 120(8):2867-75.
2. 学会発表
1. Nisizawa A, Satoh T, Yokozeki H: Hyperkeratotic type of palmoplantar eczematous reaction: a variant of dyshidrotic eczema?, The 36th JSDI, 京都 2011.12. 9
 - B. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
 1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

乳幼児の食物アレルギー発症に及ぼす経皮感作の影響の検討
—filaggrin 遺伝子変異との関連—

研究分担者 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 小児科 教授
研究協力者 柘植郁哉 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授
近藤康人 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 小児科 准教授
野村孝泰 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野

研究要旨

乳幼児期の食物アレルギーは、それ自体が児の成長、発達、QOL を損なうのみならず、体内環境を Th-2 に傾けることで、乳幼児期以降に発症する種々のアレルギー性疾患の危険因子になると考えられている。したがって、乳幼児期食物アレルギーの予防・治療法の開発は、アレルギー性疾患全般の発症予防につながり、医療経済の改善効果は大きいものと思われる。

現在、乳幼児期食物アレルギーの発症機構は明らかにされていないが、皮膚バリアーの脆弱性に基づく経皮感作の重要性が着目されつつある。本研究では、皮膚バリアーの脆弱性と食物アレルギー発症との関連を検証する目的で、乳幼児食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子変異の関連について検討した。本年度は、67 例の乳幼児（月例 9 - 14 カ月、男女比 37/30）を対象に解析を行い、12 例（17.9%）で filaggrin 遺伝子の変異を認めた。臨床的諸指標との関連では、食物アレルギー感作（食物特異的 IgE が 1 項目でも class2 以上ある場合感作ありと判定）ありでは、12/55 に変異を認めたが、感作なしでは 12 人全員で変異を認めず（Fisher 正確検定 $p=0.10$ ）、変異が食物アレルギーの感作に関与する可能性が示唆された。しかしながら、感作アレルギー項目数やアトピー性皮膚炎の有無、喘鳴の有無と変異との関連は認められなかった。

A. 研究目的

乳幼児期の食物アレルギー患者の病態と filaggrin 遺伝子変異の関連について解析して、皮膚バリアーの脆弱性と食物アレルギー発症との関連を検証することにより、乳児期早期から皮膚バリアー機能を強化することが、食物アレルギーの皮膚からの感作や、そ

の後の種々のアレルギー性疾患への進展を予防して、医療経済改善に貢献する可能性を検討する。

B. 方法

藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院及び関連病院を受診し、保護者の同意を得た生後 9 カ月から 14 カ月の乳幼児を対象とする。な

お、本研究は藤田保健衛生大学倫理委員会で承認されている。対象患児の保護者から研究参加の同意を文書で得ている。

filaggrin 遺伝子 (FLG) 変異 (日本人で既知の 8 変異 (図 1); R501X, 3321delA, S2554X, S3296X, S2889X, S1695X, K4022X, Q1701X) は TaqMan 法により同定し、診断 (アトピー性皮膚炎, 食物アレルギー, 喘鳴の既往, 尋常性魚鱗癬)、皮膚所見 (EASI score)、ステロイド外用剤使用量 (5g/月以下, 5g/週以下, 5g/週以上)、好酸球数、総 IgE 値、TARC、抗原特異的 IgE 値 (卵白, 牛乳, 小麦, 大豆, ピーナッツ, コナヒョウヒダニ) などの諸指標との関連を解析した。

C. 結果

本年度は、67 例の乳幼児 (月例 9 - 14、男女比 37/30) を対象に解析を行い、12 例 (17.9%) で filaggrin 遺伝子の変異を認め

た。臨床的諸指標との関連では、食物アレルギー感作 (食物特異的 IgE が 1 項目でも class2 以上ある場合感作ありと判定) ありでは、12/55 に変異を認めたが、感作なしでは 12 人全員で変異を認めず (Fischer の正確検定 $p=0.10$)、変異が食物アレルギーの感作に関与する可能性が示唆された (表 1)。しかしながら、感作アレルギー項目数やアトピー性皮膚炎の有無 (表 2)、喘鳴の有無 (表 2) と変異との関連は認められなかった。

D. 考察

filaggrin 遺伝子変異に伴う皮膚バリアーの脆弱性が、ピーナッツアレルギー発症の危険因子であることが報告され、食物アレルギー発症における経皮感作の重要性は確立し

つつある。しかしながら、小数例の検討ではあるが今回我々は、遺伝子変異と感作の関連は認められるが、感作項目の数とは関連がない結果を得、変異のみでは感作の広がり説明できず、更なる検討が必要であると考えた。

E. 結論

本年度は、小数例の解析にとどまったが、filaggrin 遺伝子変異と食物アレルギー感作とが関連する傾向を認め、さらに症例を増やして検討する必要があると考えられた。

図 1; 日本人で既知の filaggrin 変異

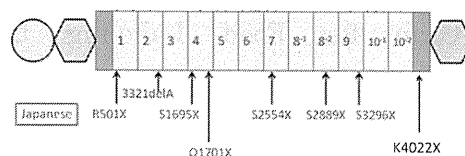


表 1; 食物アレルギー感作と FLG 変異

※食物アレルギー感作 (class 2 以上) が 1 項目以上あるときに感作ありとした

	感作なし	感作あり
FLG 異常なし	12	43
FLG 異常あり	0	12

カイ二乗検定 (Pearson) $p=0.0741$
Fischer の正確検定 $p=0.1049$

表 2; 1 歳時のアトピー性皮膚炎と FLG 変異

※アトピー性皮膚炎の診断は Hanifin と Rajka の診断基準による

	AD なし	AD あり
FLG 異常なし	26	29
FLG 異常あり	6	6

カイ二乗検定 (Pearson) $p=0.8639$
Fischer の正確検定 $p=1.0000$

表3: 喘鳴の既往とFLG変異

※喘鳴の既往は家族への問診による

	喘鳴なし	喘鳴あり
FLG異常なし	47	8
FLG異常あり	10	2

カイニ乗検定 (Pearson) $p=0.8518$
Fischerの正確検定 $p=1.0000$

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Taguchi H, Watanabe S, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Sakata K, Urisu A, Teshima R : Differential Detection of Shrimp and Crab for Food Labeling Using Polymerase Chain Reaction, J Agric Food Chem, 2011 ; 59 : 3510-9
2. Sicherer SH, Urisu A : Natural History and Prevention, Food Allergy, Ed; John M James, Wesley Burks and Philippe Eigenmann, Pub ; ELSEVIER, 2011; 251-64
3. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A : Molecular diagnosis of egg allergy, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11:210-5
4. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N : Japanese guideline for food allergy. Allergol Int, 2011; 60 : 221-36
5. Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Tsuge I, Urisu A : A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe.

Ann Allergy Asthma Immunol, 2011; 107 : 283-4

2. 学会発表

1. Ursu A : Oral immunotherapy in children with hen's egg allergy,,Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2011 Joint Meeting, Denver, 2011.4.30-5.3
2. Urisu A : Non-invasive assessment of bronchial asthma in children, Korea Japan Joint Asthma Meeting, Seoul, 2011.5.27
3. Kondo Y, Ogura K, Naruse N, Hirata N, Suzuki S, Ando H, Urisu A, Tanaka K, Nakajima Y, Inuo C, Tsuge I : Patient education based on the result of OFC. The 16th, Asia Pacific Association of Pediatrics Allergy, Respiriology and Immunology, Fukuoka. 2011.10.28-30
4. Urisu A, Ogura K, Naruse N, Hirata N, Suzuki S, Ando H, Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Nakajima Y, Tsuge I, Yamada K, Kimura M : Update on atopic dermatitis The role of food and egg allergy. XXII World Allergy Congress, Cancun, Mexico, 2011.12.4-8

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

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）
分担研究報告書

食生活のアレルギー性疾患の発症・進展に及ぼす影響
-フラボノイドの抗アレルギー効果

研究分担者 田中 敏郎

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学講座 准教授

研究要旨

本研究班では、アレルギー性疾患の難治化の要因を明らかとし、効率的医療資源の活用のための、適切な生活指導指針の作成を目指している。本研究においては、食事性因子（特にフラボノイド）がアレルギー性疾患の発症や難治化に与える影響を検討し、適切なフラボノイドの摂取が、アレルギー性疾患の症状軽減や予防法となるのか、また医療経済的効果も検討する。本年度において、過去の臨床試験の結果を踏まえて、食事メニューを作成中にある。

A. 研究目的

アレルギー性疾患の有病率の上昇や難治化の環境要因の一つとして、この数十年間の食生活の変化、特に、抗酸化物質の摂取不足（抗酸化仮説）や不適切な多価不飽和脂肪酸の摂取（脂質仮説）が指摘されている。我々は、抗酸化作用や、肥満細胞からのヒスタミン産生抑制作用を有する機能性物質フラボノイドに注目し、フラボノイドの抗アレルギー作用（好塩基球からのIL-4、IL-13産生、CD40リガンドの発現抑制）、活性のヒエラルキー（Apigenin、luteolin、fisetin > quercetin、kaempferol > myricetin）、サイトカイン産生抑制の作用機序（NFATやAP-1の活性化抑制）、アトピー性皮膚炎動物モデルでの予防効果を明らかとした。また、2007年から2009年にかけて施行した臨床試験により、フラボノイド（酵素処理イシケルシトリン）の摂取が、スギ

花粉症の症状軽減に有効であることを示した。以上の結果を踏まえて、フラボノイドによるアレルギー性疾患に対する補完代替療法（食事療法）や予防法の開発とともに、その医療経済的効果、また疫学研究により、フラボノイドの摂取量とアレルギー性疾患の発症や重症度との関与を明らかとする。

B. 研究方法・結果

臨床試験の結果解析とともに、食品に含まれるフラボノイドの含有量のデータベース（USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 2.1、本邦での報告）を文献検索した。

C. 研究結果

2007年から2009年にかけて、スギ花粉症患者を対象として、酵素処理イシケルシトリンの症状軽減に対する有効性を検討した

。主要評価項目として、症状スコア+薬物使用スコアにて評価したところ、プラセボ摂取群と比較して、フラボノイド摂取群では、2007年、2008年、2009年において、最大それぞれ、48%、33%、24%のスコアの低下が認められた。試験に用いた酵素処理イソケルシトリン量は、一日100-200mgであり、これはケルセチン量に換算して、一日33-66mg量に相当する。以上の結果を踏まえて、主要食品のフラボノイド含有量のデータベースを参考として、食事メニューを作成中にある。

D. 考察

フラボノイドの適切な摂取により、スギ花粉症症状が軽減することが示されたが、他のアレルギー性疾患に対しても有効なのか、今後の検討を要する。

E. 結論

フラボノイドの摂取が、スギ花粉症の症状を軽減させ、医療経済的にも有益となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka T, Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, Hagihara K, Ogawa M, Kuwahara Y, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kawase I Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation. Basophil Granulocytes edited by Paul K. Vellis (In: Cell Biology Research Progress). Nova Science Publishers. Inc. Chapter, 2011; 4: 61-72

2. Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T: Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab. Mod Rheumatol, 2011; 21:420-2.
3. Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T : Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol, 2011; 21:436-9.
4. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T : Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. Ann Rheum Dis, 2011; 70:1164-5.
5. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T : Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. Rheumatology (Oxford) 2011; 50:1344-6.
6. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T : Anti-interleukin-6 receptor

- antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. FEBS Lett, 2011; 585: 3699-709.
7. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Yoshizaki K, Kishimoto T, Kumanogoh A, Tanaka T : A case of Bechet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. Mod Rheumatol, 2011 July 7. [Epub ahead of print]
 8. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T : Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. Joint Bone Spine, 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
 9. Tanaka T, Hagihara K, Hishitani Y, Ogata A : Tocilizumab for the treatment of AA amyloidosis. Amyloidosis-An insight to disease of systems and novel therapies edited by Isil Adadan Guvenc. INTECH Open Access Publisher, Croatia, Chapter 2011; 11:155-70
 10. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates diseases in mouse model of scleroderma. Am J Pathol, Nov 7. [Epub ahead of print]
 11. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T : Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. Annu Rev Pharmacol Toxicol, in press.
 12. Tanaka T, Kishimoto T : Immunotherapeutic implication of IL-6 blockade. Immunotherapy, in press.
 13. Tanaka T, Kishimoto T : Immunotherapy of tocilizumab for rheumatoid arthritis. J Clin Cell Immunol, in press.
 14. Ogata A, Tanaka T : Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. Int J Rheumatol, in press.
 15. Tanaka T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kumanogoh A : Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for the treatment of autoimmune disorders. Drug Develop Res, in press.
 16. Katada Y, Tanaka T : Raynaud's phenomenon affecting the tongue. N Engl J Med, in press.
2. 学会発表
 1. Tanaka T, Kawai M, Hirano T,

- Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kumanogoh A : Effect of enzymatically isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
2. Tanaka T, Morishima A, Hishitani Y, Yoshida Y, Nakabayashi A, Ogawa M, Kawai M, Hirano T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T, Kumanogoh A : Clinical effects of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody on patients with autoimmune and allergic diseases. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
 3. Katada Y, Harada Y, Azuma N, Hashimoto J, Saeki Y, Tanaka T : Skin sensitization to carmine before onset of systemic allergy to ingested carmine. XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico 2011.12.4-8
 4. Hishitani Y, Hirano T, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Tanaka T, Kumanogoh A : Long-term tolerability of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. ACR/ARHP 11 Scientific Meeting. Chicago 2011.11.5-9
 5. 田中敏郎 : RA 以外の疾患に対する IL-6 阻害療法 第 39 回日本臨床免疫学会総会 東京 2011.9.15-17
 6. 萩原圭祐、森島淳仁、菱谷好洋、河合麻理、有光潤介、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎 : Taqman array による TCZ 治療患者の病態解析 : Fox-P3 と CTLA-4 は治療後の MMP-3 と関連する 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 7. 榑崎雅司、菱谷好洋、森島淳仁、河合麻理、平野亨、萩原圭祐、嶋良仁、緒方篤、田中敏郎 : トシリズマブにより軽快した難治性多発性筋炎の 2 症例 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 8. 有光潤介、萩原圭祐、緒方篤、河合麻理、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、田中敏郎 : NSAIDs 服用関節リウマチ患者におけるセロキシブ切り替えによる小腸粘膜障害の検討 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 9. 萩原圭祐、森島淳仁、菱谷好洋、河合麻理、有光潤介、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎 : トシリズマブ治療継続中の Castleman 病者に合併した IgG4 関連疾患の一例 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
 10. Morishima A, Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T, Kumanogoh A : Decreased

HbA1C during humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab in rheumatoid arthritis with diabetes. EULAR (The European League Against Rheumatism) meeting 2011, London, UK. 2011.5.25-28

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。