

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： アトピー性皮膚炎・食物アレルギーの発症・経過と関連する皮膚・腸内細菌叢の解析
2. 研究開発代表者： 下条直樹
3. 研究開発の成果

近年、アレルギー疾患を含めて多くの慢性炎症性疾患の病態に細菌叢が深く関与することが示されてきた。小児の代表的なアレルギー疾患である、アトピー性皮膚炎ならびに食物アレルギーの発症・病態・寛解における皮膚および腸内細菌叢の関与を明らかにすることは、これらの疾患の発症予防や新規の治療法の開発に繋がる。そのために本研究では、出生観察コホートにおいてアトピー性皮膚炎・アレルギー感作・食物アレルギー発症と皮膚細菌叢の関連、ならびに経口免疫療法を施行した食物アレルギー患者コホートの治療経過と腸内細菌叢の関連、について解析を行い、細菌叢に関連する新規の疾患マーカーや治療法の確立を目指す。

①出生コホートについては、生後1歳でのアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎の有病率はそれぞれ、15.2%、8.2%、1.8%であった。また2歳でのアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の有病率はそれぞれ、18.4%、10.2%、3.5%、6.3%であった。主要アレルギーについての感作は、1歳で卵白33.2%、牛乳13.1%、ダニ6.7%、ネコのフケ3.0%、スギ0%、2歳で卵白30.7%、牛乳18.3%、ダニ25.3%、ネコのフケ3.5%、スギ3.5%であった。このように、アトピー性皮膚炎・食物アレルギーから気道アレルギーの発症に至るアレルギーマーカーの標的臓器とアレルギー感作の時間的変化を確認した。一方、臍帯血中のアレルギー特異的IgE、IgA、IgGは臨床アウトカムとの直接的な関連は認められなかったことから出生後の環境の影響も大きいことが示唆された。本研究の主要なテーマである皮膚黄色ブドウ球菌定着とアレルギーの関連についても、多変量解析で6ヶ月黄色ブドウ球菌定着と1歳でのアトピー性皮膚炎、卵白感作に有意に関連することが明らかになった。出生コホートで分離した黄色ブドウ球菌の遺伝子解析から、生後6ヶ月での黄色ブドウ球菌における δ -toxinの発現が1歳でのアトピー性皮膚炎発症と関与していることがわかった。 δ -toxinのアトピー性皮膚炎リスクマーカーとしての有用性が示唆される。現在、黄色ブドウ球菌のトキシン遺伝子発現解析に基づく簡便かつ頻用性の高いPCR検出システム・キットの構築を計画している。また、黄色ブドウ球菌のアトピー性皮膚炎の全ゲノム解析に基づく病原因子地図の作製のために行っている既知の病原因子の解析はほぼ終了している。

②食物免疫療法施行患者コホートの臨床経過・臨床データの解析では、治療開始1年後で、約40%が耐性獲得、約40%が耐性に至らず脱感作状態、約20%は副反応により治療中止であった。アレルギー特異的IgG抗体の速やかな上昇、IgE抗体の緩やかな低下が観察された。IgA抗体は測定中である。これらの特異的抗体の変化は必ずしもアレルギー食物に対する耐性化レベルを反映しているわけではなかった。したがって、臨床でしばしば用いられている臨床的パラメーターの中からは、免疫療法の効果を予測する良いマーカーは見出されていない。これらの患者の経過に関連する腸内細菌叢の解析を現在行っており、解析が終了後に臨床経過、臨床パラメーターとの腸内細菌叢の関連について統計解析を予定している。