

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 難治性疾患実用化研究事業

(英語) Practical Research Project for Rare/Interactive Diseases

研究開発課題名：(日本語) 好酸球性消化管疾患の原因食物特定のための検査法の開発

(英語) Establishment of offending food-identification methods for patients with eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所免疫アレルギー・感染研究部 松本 健治

所属 役職 氏名：(英語) National Research Institute for Child Health and Development, Department of Allergy and Clinical Immunology, Head, Kenji Matsumoto

実施期間：平成28年 4月 1日～平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 食物蛋白を使用したリンパ球刺激試験による好酸球性消化管疾患の原因食物の同定

開発課題名：(英語) Establishment of food protein-induced lymphoproliferative tests for patients with eosinophilic gastrointestinal disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所免疫アレルギー・感染研究部・共同研究員 折原芳波

所属 役職 氏名：(英語) National Research Institute for Child Health and Development, Department of Allergy and Clinical Immunology, Research Associate, Kanami Orihara

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所免疫アレルギー・感染研究部・上級研究員 野村伊知郎

所属 役職 氏名：(英語) National Research Institute for Child Health and Development, Department of Allergy and Clinical Immunology, Senior Research Fellow, Ichiro Nomura

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター器官病態系内科部 消化器科・
医長 新井勝大
所属 役職 氏名 : (英 語) National Center for Child Health and Development, Department of Medical
Subspecialties, Division of Gastroenterology, Chief, Katsuhiro Arai

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所社会医学研究部・部長 藤原武男
所属 役職 氏名 : (英 語) National Research Institute for Child Health and Development, Department
of Social Medicine, Head, Takeo Fujiwara

分担研究 (日本語) 便中 EDN を用いた EGID の病勢の評価
開発課題名 : (英 語) Evaluation of stool EDN level as a biomarker for eosinophilic
gastrointestinal disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所免疫アレルギー・感染研究部・
共同研究員 折原芳波
所属 役職 氏名 : (英 語) National Research Institute for Child Health and Development, Department
of Allergy and Clinical Immunology, Research Associate, Kanami Orihara

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所免疫アレルギー・感染研究部・
上級研究員 野村伊知郎
所属 役職 氏名 : (英 語) National Research Institute for Child Health and Development, Department
of Allergy and Clinical Immunology, Senior Research Fellow, Ichiro Nomura

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター器官病態系内科部 消化器科・
医長 新井勝大
所属 役職 氏名 : (英 語) National Center for Child Health and Development, Department of Medical
Subspecialties, Division of Gastroenterology, Chief, Katsuhiro Arai

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所社会医学研究部・部長 藤原武男
所属 役職 氏名 : (英 語) National Research Institute for Child Health and Development, Department
of Social Medicine, Head, Takeo Fujiwara

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

本研究は好酸球性消化管疾患の原因抗原を同定する方法の確立を目的としている。

各種牛乳タンパク抗原を用いた ALST を既に開発していたが (Morita H, Nomura I, Matsumoto K et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to TH2. J Allergy Clin Immunol 2013;131:590-2)、厳密な lipopolysaccharide (LPS)

除去とプロトコール管理により、より高感度（疑陽性が最小）で再現性の高い実験系を今回構築し、患者 30 名、健常者 23 名の結果を用いて、カットオフポイントを設定した。また、小麦や大豆、豚肉などによる症例の原因抗原を検出するため、これらの抗原を用いた末梢血単核細胞の幼若化の実験系の樹立に取り組んでいる。これまでに、小麦や大豆などの抗原では濃度依存的に非特異的なリンパ球の増殖が認められており、糖の添加などによる非特異的な反応の制御を目指す。

また、EGID の診断の補助のため、便中の好酸球性顆粒である Eosinophil-derived neurotoxin (EDN) の濃度を測定することの有用性を検討した。その結果、乳幼児期の EGID では、嘔吐と血便を認める Cluster 1 と血便のみを認める Cluster 4 の症例群において、有意な便中 EDN 高値を認め、非アレルギー児の便との比較で診断に有益であることが強く示唆された。一方で、嘔吐のみを認める Cluster 2 と嘔吐も血便も認めない Cluster 3 の症例群ではその傾向は弱く、診断マーカーとはなり得ない可能性が示唆された。

The main purpose of this project is to develop methods to identify offending foods for patients with eosinophilic gastrointestinal disorders.

We have already established milk-induced lymphoproliferative assay, and we are trying to establish similar assays using wheat, soy and other meat proteins. In addition, using eosinophil-derived neurotoxin (EDN) levels in the stool from the patients with EGID, we demonstrated that stool EDN levels are significantly elevated in patients with EGID, especially with vomiting and bloody stool (cluster 1) and with bloody stool but not vomiting (Cluster 4) with high specificity and sensitivity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 3 件)

1. Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May 16. pii: S2213-2198(17)30201-5. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.030.
2. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic Esophagitis vs Proton Pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jan 4. pii: S0091-6749(16)32490-3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.028.
3. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:299-303.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ichiro Nomura: Invited lecture, Concurrent session V; Non-IgE mediated GI food allergy: clinical features and biomarkers. 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, October 5-8, 2016, Montreal Canada.
2. 野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、鈴木啓子、折原芳波、岡田直子、森田英明、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治 : MS12-6. 新生児-乳児消化管アレルギー, クラスター3における血清中 TSLP, IL33 の上昇、(第 65 回日本アレルギー学会 ミニシンポジウム 12 食物アレルギー (消化管アレルギー))、2016 年 6 月 19 日、東京
3. 野村伊知郎 : 教育講演 ; 新生児-乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～、第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2016 年 7 月 16 日 仙台国際センター

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 野村伊知郎、大塚宜一 :『発育不良 アレルギーかも—食事から症状出るまでに時間』: 朝日新聞 (2016 年 6 月 15 日版 31 面、医療) 掲載

(4) 特許出願