

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019C-13

課題名：唾液中バイオマーカーを用いた安全で精度の高い食物アレルギー診断法の開発

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) アレルギーセンター フェロー

(研究成果の要約) 今回、食物アレルギー患者に対する軽微な症状も判別できるより客観的で安全性の高い経口食物負荷試験 (OFC) を実施するために、OFC 中に唾液中バイオマーカーを測定し、その有用性を検証しようとして試みた。当院での OFC 時に唾液採取を行い、唾液中の脂質濃度と誘発されるアレルギー症状を比較した。結果は、有意差はないものの、陽性群でプロスタグランジン D2 (PGD2) が高い傾向が見られた。しかしながら、唾液の採取方法 (採取タイミング、採取時間、採取部位) に関しては、まだ検討する課題が多いため、最も適切な唾液採取方法の確立が優先されると考えられた。

### 1. 研究目的

食物アレルギーの診断法は OFC がゴールドスタンダードであり、原因食物を摂取して症状が出現するかで診断を行う。しかし、多くの患者は原因食物を摂取することに嫌悪感をもつため腹痛や口腔内違和感など心因的反応が出ることも多く、食物アレルギーによる症状との判別が困難なことが多い。また、OFC はアナフィラキシーを伴う検査法であり、侵襲性が高い。我々は、原因食物摂取後 4 時間後に尿中プロスタグランジン D 代謝物 (PGDM) が上昇し、食物アレルギー症状と関連することを非侵襲的な方法として世界で初めて発見した。しかし、尿検査は非侵襲的な検査ではあるが、自立排尿ができない乳幼児では測定が困難である。そこで今回、食物アレルギー患者に対する軽微な症状も判別できるより客観的で安全性の高い OFC を実施するために、OFC 中に唾液中バイオマーカーを測定し、その有用性を検証することとした。本研究で証明された新規バイオマーカーを利用した OFC は、食物アレルギーの標準検査法になることが期待され、ガイドラインで推奨される治療法になり一般診療で普及することを目的とした。

### 2. 研究組織

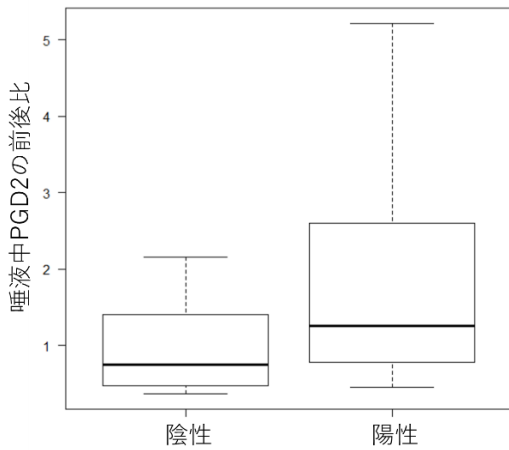
研究者 所属施設  
犬塚 祐介 国立成育医療研究センター アレルギーセンター

大矢 幸弘 同上  
山本 貴和子 同上  
宮地 裕美子 同上  
石川 史 同上  
村田 幸久 東京大学大学院農学生命科学研究科・放射線動物科学研究室  
中村 達朗 同上

### 3. 研究成果

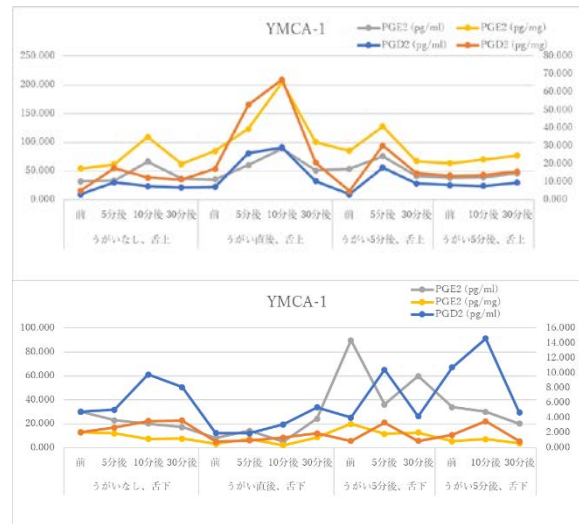
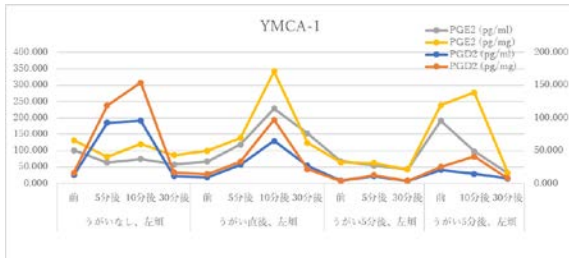
本年度の研究は、国立成育医療研究センターにおいて日常診療で行っている食物経口負荷試験を受ける児を対象として行った。食物摂取開始前、開始後に複数回唾液試料を採取した。アレルギー症状出現時には、出現 5、10、30 分後に唾液の採取も行った。医師の診察によるアレルギー症状と唾液中 PGD2 値の関連を検証した。約 70 例のオープン負荷試験での唾液データを用いて、唾液採取のタイミングや採取方法の条件を検討した。結果としては、症状出現してから 10 分後が最も適切なタイミングと考えられた。Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC) での唾液検体を用いて症状と唾液中 PGD2 との関連を検討した。DBPCFC での検討は 16 症例で行い、陰性群 (9 例)、陽性群 (7 例) に分けて、症状誘発 10 分後の唾液中 PGD2 について検討した。結果としては、有意差はないものの、陰性群に比較して、陽性群で高い傾向が見られた。

症例数が増えれば有意差が示される可能性も示唆された。



しかしながら、唾液中 PGD2 の基礎値にもばらつきがあり、安定しないことが分かったため、採取方法による影響が非常に高いことが予想された。唾液の採取方法（採取タイミング、採取時間、採取部位、採取前のうがいの有無等）の最も適切な条件に関しては、まだ検討する課題が多いため、最も適切な唾液の採取方法の確立が優先されると考えられた。

今後は、アレルギー症状が出現した際の唾液中成分の変化をより確実に捉えることができる条件を確立し、その採取方法でのさらなる検討が必要であると考えられた。その条件設定の確立のために、現在ダニの舌下免疫療法で口腔内症状が出現する成人に対して、様々な採取条件を試すことで、より安定して確実に唾液中成分の変化を捉えることのできる条件を検討中である。今の段階では、症状出現から 10 分後に頬粘膜からの唾液を採取する方法が最も正確ではないかと考え、その再現性を確認している。



#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日）、独立行政法人等個人情報保護法（平成 23 年 8 月 10 日）を遵守し、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認（承認番号：1895）を得て実施した。また、研究の開始に先立ち、研究参加者（保護者）に対して説明文書に基づき説明し、十分な理解を得た上で、研究への参加について参加者（保護者）の自由意思により文書で同意を得た。試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は参加者の秘密保護に十分配慮した。参加者のデータを抽出し解析する際には、氏名や住所および診療 ID 等個人を特定できる情報を解析用の二次データに含めず、研究登録 ID を利用して個人情報を記号化した。データに関しては、鍵の付いた保管場所に厳重に管理した。本研究のために収集した個人情報は、研究関係者のみがアクセスできるものとし、研究目的以外に使用しなかった。試料は特定の個人を識別することができないように研究 ID を付与して管理した。