

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019E-1

課題名：出生コホート（一般およびハイリスク）研究による長期診療データベースの構築と活用

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・アレルギーセンター長
大矢 幸弘

（研究成果の要約）本研究は、約半世紀の間に急増したアレルギー疾患を中心とする非感染性疾患の予防や増悪防止を視野に入れた長期追跡データベースの構築と活用を目的として、二つの出生コホート研究（一般人口を対象とした成育コホート研究とアレルギー家系から出産した児を対象としたハイラッド研究）を中心に、分子疫学的手法を取り入れてデータ収集と解析を行っている。成育コホート研究からは小児のアトピー性皮膚炎には3つのフェノタイプがあることを報告し、乳児期発症のタイプにフィラグリン遺伝子 FLG の機能喪失変異が有意に多いことを見出した。また、5歳から9歳にかけて花粉抗原の感作が急増し、それに伴いアレルギー性鼻炎が3倍増となっていることも判明した。また妊娠高血圧が、出産後5年の高血圧とも関連があることを見出した。

1. 研究目的

本研究の目的は、20世紀の後半から先進国を中心に急増したアレルギー疾患や肥満などの非感染性疾患(NCD: Non communicable diseases)に罹患した子どもは、21世紀の今日、成人して、その子世代の罹患リスクが高くなり、ハイリスク家系を形成している。そのため、子どものアレルギー疾患を予防することに関心が高く、自主的に様々な予防策を講じている妊婦は少なくない。しかし、近年、出生コホート研究やランダム化比較試験(RCT)などの質の高い前向き研究は、従来の常識を否定するエビデンスを輩出しており、パラダイムシフトが生じている。大規模な横断研究によるゲノムワイド関連解析(GWAS)により各種疾患と関連遺伝子のSNPが発見されてはいるが、個人の行動変容や社会環境の改善で、関連遺伝子にエピジェネティックな変化がもたらされるため、ゲノム情報は環境や行動との相互作用の詳細を明らかにしなければ社会や臨床現場のニーズに応えることはできない。すなわち、出生コホート研究参加者の詳細な臨床情報と生育歴の把握が欠かせない。アレルギーの感作前後およびアレルギー疾患発症前後の環境関連曝露、疾患発症後のトラジェクトリーや日本人の思春期の成長

・性成熟および代謝動態などを2世代で追跡することにより、こうしたNCDの発症予防に関する臨界期と介入すべき曝露因子を明らかにして、成育医療のサイクルを視野に入れた実効性のあるパラダイムを再構築する必要がある。

本研究では、伝統的な疫学研究の手法を踏襲するだけでなく、分子疫学的手法を導入し、さらに関連する基礎研究とを組み合わせ、最新最先端の成果を得ることを特徴とし、独創的な長期追跡データベースの構築と活用による成果を生み出すことを目的としている。

2. 研究組織

研究者	所属施設
大矢 幸弘	国立成育医療研究センター
小林 徹	同上
堀川 玲子	同上
荒田 尚子	同上
森田 英明	同上
野口 恵美子	筑波大学
木戸 博	徳島大学

3. 研究成果

本年度の研究は、出生コホート研究（成育

コホート研究およびハイラッド研究) によるデータベースの構築が中心であるが、そのデータ解析による研究成果と関連する研究について報告する

1) 成育コホート参加者の9歳までの湿疹・アトピー性皮膚炎に関するISAAC質問票から得られたデータを基にトラジェクトリー解析を行ったところ、4つのフェノタイプに分類されることが判明した。乳児期に発症し幼児期以降に自然寛解するEarly-onset typeが17.6%と最も多く、乳児期に発症し持続するpersistent typeが10.2%、幼児期に発症するLateonset typeが9.5%、残りの62.7%は未発症もしくはほとんど症状のないNever/infrequentであった。これは欧州から発症されたサブクラスとも一致する結果であった(Allergology Int. 2019)

2) 成育コホート研究参加者のフィラグリン遺伝子FLG機能喪失変異について調べたところアトピー性皮膚炎患者のなかで2歳以下の幼年期発症者の変異保有率が有意に高く(OR=3.54;95CI:1.88-6.65)、3歳以降の発症者では有意差がなかった(OR=0.99;95CI:0.29-3.36)(J Hum Genet 2019)。

3) 成育コホート研究参加者の5歳と9歳でのアレルギー疾患罹患状況とISAC法によるアレルゲンコンポーネント特異的IgE抗体価の比較を行ったところ、9歳では花粉を中心とする吸入性抗原の陽性率が急増し、IgE感作が陽性を示した者すなわちアトピー体質の子どもは57.8%(5歳)から74.5%(9歳)に達していた。また喘息の有病率は9.7%(5歳)から9/4%(9歳)と横ばいであったが、アレルギー性鼻炎は10.6%(5歳)から31.2%(9歳)に急増していた。(WAO Journal 2020)。

4) ハイラッド研究では妊娠中の母親の飽和脂肪酸摂取量と生後2ヶ月の児のアトピー性皮膚炎(UK working partyの診断基準)の発症に有意な相関があった。また、妊娠中の母親の多価不飽和脂肪酸の摂取は生後1か月児の便マイクロバイオーム多様性を高めていた。

5) PE41名、GH46名が産後5年後健診を受診した。健診時年齢(歳)はPE 40.7±5.7、GH 41.7±4.4、C 38.9±3.9、健診時BMI(kg/m²)はPE 22.0±3.5、GH 22.0±3.2、

C 20.6±2.9といずれもPE・GH群で有意(P<0.05)に高かった。妊娠前BMIはPE 20.8±3.0、GH 21.0±3.0、C 20.1±2.5であり、GH群で有意に高かった。5年後血圧値(mmHg)はPE 111.0±13.3/ 72.3±10.8、GH 120.0±18.4/ 78.4±12.4、C 108.4±10.1 mmHg / 69.1±8.1 mmHgであり、PE群の拡張期血圧とGH群の収縮期・拡張期血圧が有意に高かった。5年後健診で高血圧症ありと診断された女性はPE群で4名(9.8%)、GH群で14名(34.0%)、C群で19名(2.5%)であった。産後5年後高血圧発症オッズ比は、PEとGHともに有意に高かったが、PEにおいては分娩時年齢、妊娠前BMIで調整後は有意差が消失した。産後5年後高血圧発症オッズ比は、PEとGHともに有意に高かったが、PEにおいては健診時年齢、健診時BMIで調整後は有意差が消失した。

6) フィラグリン機能喪失変異は、乳幼児期発症アトピー性皮膚炎(≤2歳)との有意な関連性が認められた(P = 3.5 × 10⁻⁴)。一方で、小児期発症アトピー性皮膚炎(≥3歳)では関連性が認められなかった(P = 0.98)。また、5歳以降の新規のアトピー性皮膚炎発症者には、フィラグリン機能喪失変異は検出されなかった。

また、Amb a 1の全ゲノム関連解析では全ゲノム関連解析の有意水準を満たす領域が14番染色体に検出された(図1)。そのほかのアレルゲンコンポーネントにおいても関連領域が検出されている

7) アレルギーの経過観察、予後予測のバイオマーカーとして、DCPマイクロチップを使用したIgEのアレルゲン親和性測定の臨床的有用性を提唱し、DCPマイクロチップ上に固相化されたアレルゲンと検体中に添加されたアレルゲン間で、IgEを介する競合的結合阻害活性(IC50)を測定し、これをIgEの抗原親和性(avidity)として、IgE avidity = 1/ IC50で表示することを提案している。アレルギーの経過観察を、これまでのIgE抗体量(BUe/mL)、IC50(nM)、「量」×「質」: BUe/mL/ IC50で表示することで、これまで見ることのできなかつたアレルギーの病態が明らかになりつつある。

(一行分あける)

4. 研究内容の倫理面への配慮

成育コホート研究及びハイラッド研究

は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドライン」に基づき、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した。また研究参加者の個人情報やコホート管理室において研究責任者の管理の元に鍵のついた保管場所で厳重に管理し、保護に関しては最大限に配慮する。採血結果などの検査結果の取り扱いにおいては個人の識別不可能な調査番号により匿名化を行い管理した。

- ・成育医療の長期追跡データの構築に関する研究（受付番号 52）
- ・成育医療の長期追跡データの構築と活用に関する研究「成育コホート研究における5歳健診での血液検査」（受付番号 341）
- ・成育医療の長期追跡データの構築と活用に関する研究「成育コホート研究を用いた

妊娠中のイベントと女性の生活習慣病リスクに関する研究」（受付番号 342）

- ・成育医療の長期追跡データの構築と活用に関する研究（成育コホート研究 7歳～15歳）（受付番号 472）
- ・アレルギー疾患における遺伝要因の探索研究（受付番号 533）
- ・成育医療の長期追跡データの構築と活用に関する研究「成育コホート研究における9歳健診での血液検査・13歳健診」（受付番号 614）
- ・アレルギー疾患の経過・長期予後に関与する因子解明のための患者登録制度の構築（受付番号 864）

また分担研究者が自施設で実施する研究については、各施設の倫理委員会の承認を得て行った。