

1－2 健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関する調査研究

【気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立に関する調査研究】

代表者：近藤 直実

【研究課題全体の目的、構成】

（研究目的）

本調査研究の目的は、明確に次の2つである。

(1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡みあって成り立っている。健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関して、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、テーラーメイド的（個別化的）に、発症予知を行い、それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立することを目的とする。(2) 上記の気管支喘息発症予知と指導の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成した QOL 調査票を画期的に導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテーラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立することを目的とする。

（研究の構成）

定められた短期間に、より十分な成果が得られるように、本研究を、(1) 全(フル)コースと(2) 分割コースに分けて並行してすすめた。

(1) 全(フル)コースは3つのフィールドでの1才6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、①アレルギーの問診（アンケート）、②診察を行い、さらに希望者に③血液と④遺伝子解析に基づいて⑤アレルギー発症のテーラーメイド予知に基づいて⑥危険因子対策のテーラーメイド（個別化）予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果を判定する。

次に(2) 分割コースは先の全コースでの効果を、前もって判断できるエビデンスを短時間で得るために、各ステップについてのプロジェクトを並行して強力にすすめた。その結果、極めて有用な成果が十分に得られた。すなわち「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネル及び評価パネル」が確立できた。

1. 喘息のテーラーメイド予知パネルの確立

(1) 問診・症状・所見パネル、(2) 血液検査パネル、(3) 遺伝子多型変異パネル

2. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテーラーメイド予知予防指導効果の QOL 調査票の確立とそれによる評価パネル

上記により各ステップの有効性のエビデンスが得られたので全コースですすすめているプロジェクトの多大な効果が期待できる。それにより、テーラーメイド予知によるテーラーメイド予防指導により喘息発症予防が十分に可能であり、大きく社会に貢献できることが示された。

このように本研究は強力な取り組みにより予定以上に十分な効果が得られた。今後は、実用化のために、症例をさらにますことと、確立したパネルを実際に使用してこれらのテーラーメイド予防指導を行った小児の長期経過観察と QOL 評価を十分に行って、喘息発症予防に本研究で示したテーラーメイド予知・予防指導が極めて有用であることを、さらに確立する必要がある。

【研究項目 1】

1-2-(1)

気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立（全コースと分割コース）

1. 研究従事者

- 近藤直実（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）
- 木全かおり（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 金子英雄（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）
- 松井永子（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 加藤善一郎（岐阜大学医学部附属病院小児科）
- 深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）
- 篠田紳司（郡上市民病院小児科）
- 福富 悌（福富医院）
- 藤井秀比古（多治見市民病院小児科）
- 大西秀典（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）
- 寺本貴英（岐阜大学医学部附属病院小児科）

2. 平成 21 年度の研究目的

本調査研究の目的は、明確に次の 2 つである（図 1）。

(1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡みあって成り立っている。環境要因は勿論重要であるが、そのベースは遺伝的因子である。健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関して、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、詳細かつテーラーメイド的（個別化的）に、独創的手法を用いて行い、個々人での発症予知をより正確に行い、それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立することを目的とする。例えば、CD14 遺伝子-159TT はペット（犬）を飼育しているとアトピー性皮膚炎になりやすい。CD14 遺伝子-550 はウイルス誘導喘鳴と関連している。同類のエビデンスの蓄積を予知・予防に積極的に応用する。

(2) 上記の気管支喘息発症予知と指導の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成した「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu)」は、日本アレルギー学会誌「アレルギー」57 巻、1022-1033（2008）に掲載され、作成時に調査票の信頼性、因子妥当性、再現性が十分に検討されて確立されたものであり、この QOL 調査票を画期的に導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテーラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立することを目的とする。すなわちこれにより、独創的に、身体的ドメインに加えて精神的かつ社会的ドメインの評価をも行いうる。

【調査研究の目的、研究手法及び期待される効果の流れ図】

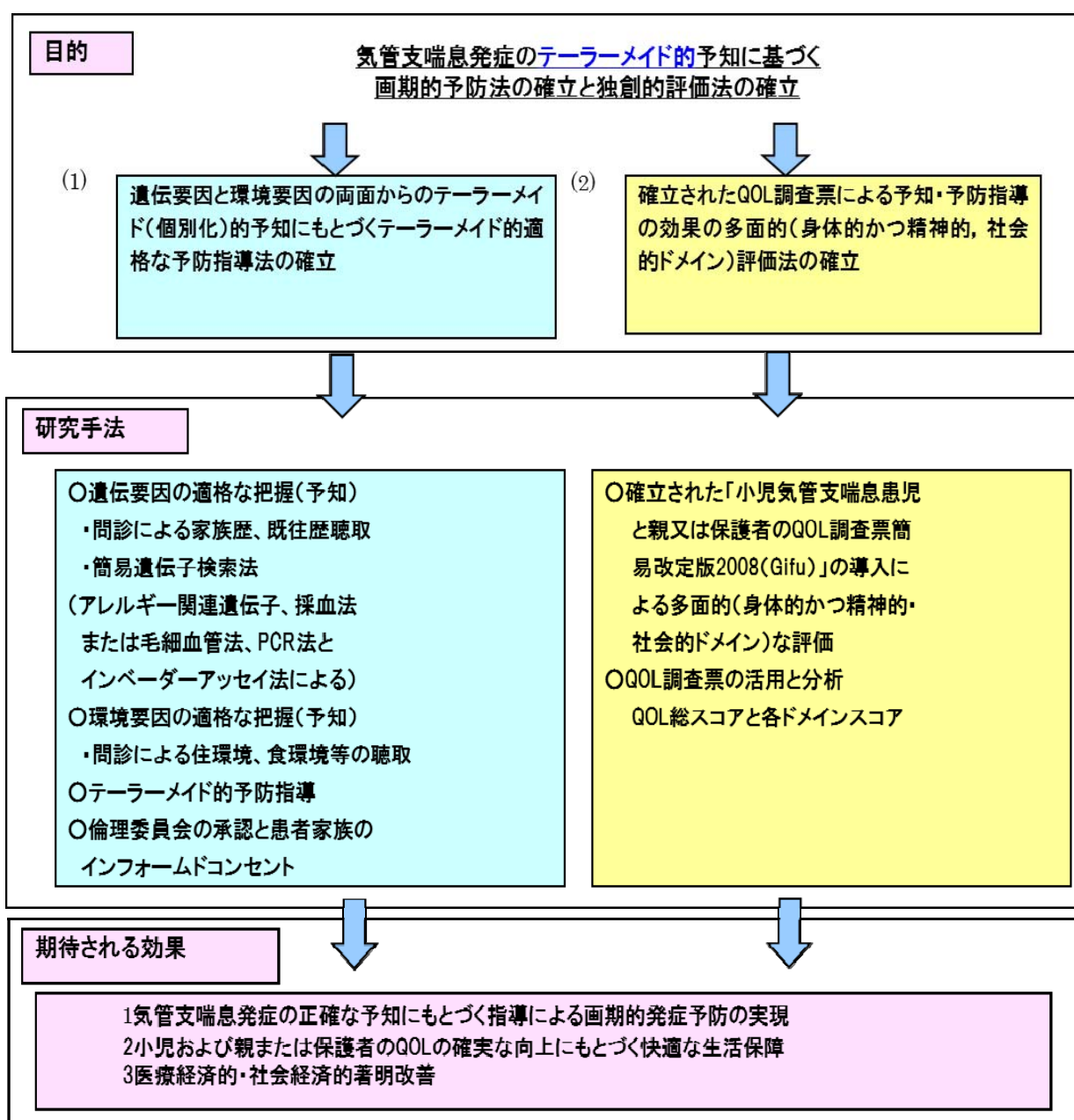
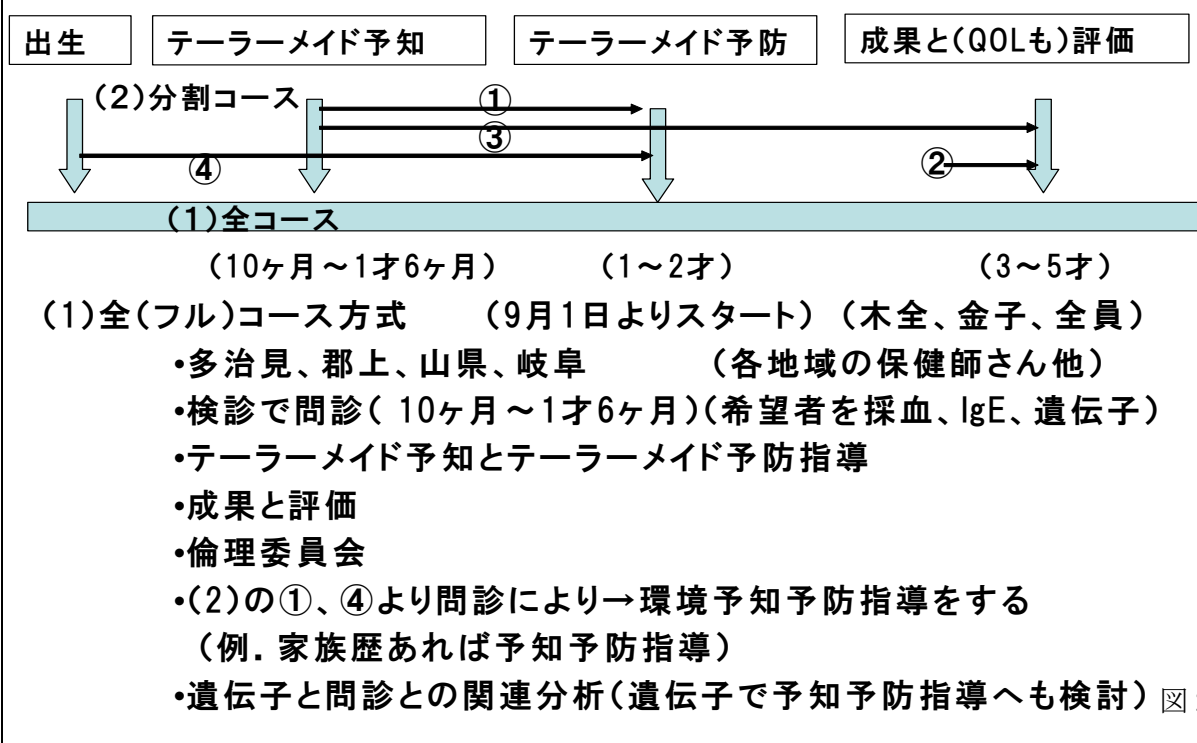


図 1

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

定められた短期間に、より十分な成果が得られるように、本研究を、(1)全(フル)コースと(2)分割コースに分けて並行してすすめた(図 2, 3)。

〔研究計画・全体〕



(2)分割コース方式

- ① 今までの喘息児のデータの分析 (松井)

・遺伝子
・問診

}
と

・発症予知
・重症度予知
・原因・誘因予知

例. TGF- β -509、感染優位、喘息(予防、感染注意)、
IL-4R、アトピー性皮膚炎優位、喘息(予防、ADの人注意)
- ② QOLの(IPD、LT投与前のQOL)分析 (松井、平山、加藤)

〔重症度別、原因・誘因別〕

例. 重い人は各ドメインが有意に低い
- ③ 文献(マーカーと環境予知、環境予防)検索 (全員)

例. CD14gene: ペット、CD14gene: ウイルス感染
- ④ 出生コホートの活用 (松井、深尾、平山)

テーラーメイド予防指導を行う
or 早期介入(指導、薬剤)を行う

→

・発症予防
・重症化予防

図3

4. 平成21年度の研究成果

(1)全(フル)コースは3つのフィールドでの1才6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、
①アレルギーの問診(アンケート)、②診察を行い、さらに希望者に③血液と④遺伝子解析に基づ

いて⑤アレルギー発症のテーラーメイド予知に基づいて⑥危険因子対策のテーラーメイド（個別化）予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果を判定することが必要である。そのためにも本研究の継続を強く要望します。

平成22年2月末現在406人の対象小児のうち平成21年12末日までの201人につき集計した。アレルギーのテーラーメイド予知予防指導を受ける希望者の小児について上記で述べた方法によりアレルギーのテーラーメイド予知によるテーラーメイド予防指導を行った。

テーラーメイド予防指導としては、ほこり・ダニ対策、ペット対応、運動対策、受動喫煙対策、感染予防などであった。これらの症例のテーラーメイド予防指導の成果の観察のための経過を追う継続研究が必要である。さらに、これらの症例の経過を追うと共にQOLの評価が必要である。このためのQOL調査票を確立した。

次に(2)分割コースは先の全コースでの効果を、前もって判断できるエビデンスを短時間で得るために、各ステップについてのプロジェクトを並行して強力にすすめた。その結果、極めて有用な成果が十分に得られた。すなわち「気管支喘息発症のテーラーメイド予知パネル、テーラーメイド予防パネル及び評価パネル」が確立できた(表1、図4)。

1. 喘息のテーラーメイド予知パネルの確立

(1)問診・症状・所見パネル、(2)血液検査パネル(IgE・特異IgE・好酸球)、(3)遺伝子多型変異パネル(自検の成績によるエビデンス・文献によるエビデンス(アレルギー、感染、運動、ペット、受動喫煙など))

2. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテーラーメイド予知予防指導効果のQOL調査票の確立とそれによる評価パネル(QOL調査票・QOLの評価)

4. 遺伝子多型と危険因子との関連のプロテオミクスによる解析に基づく機能的因果関係の解明

5. テーラーメイド予防指導に関する親の反応に関するアンケート

表 1-1

1 喘息のテーラーメイド予知パネル

(1)問診・症状・所見パネル

喘息発症
他のアレルギー(AD、FA、AR)
アレルギー家族歴(父母同胞)
感染誘導喘鳴
運動誘発喘鳴
受動喫煙
ペット

(2)血液検査パネル

IgE(アトピー)
特異IgE(アトピー)
好酸球(発症)

(3)遺伝子多型・変異パネル

発症系・誘因系
(IL12B C3757T、IL4R α Val50Ile、IL13 Arg110Gln、TGF β 1 T-509C、
IFN- γ R1 L467P、LTC4S A-444C、IL-18 C-133G、CD14 T-159C、
ADR β 2 Arg16Gly、TLR1-6-10)

表 1-2

2 喘息のテーラーメイド予防指導パターンパネル

- ・ダニ対策(カーペット、布団など)
- ・感染予防(ウイルスなど)
- ・受動喫煙対策
- ・ペット対策
- ・食生活と食物アレルギー
- ・運動誘発
- ・アスピリン(解熱剤)
- ・耳鼻科的(副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎)
- ・アトピー性皮膚炎
- ・早期介入

表 1-3

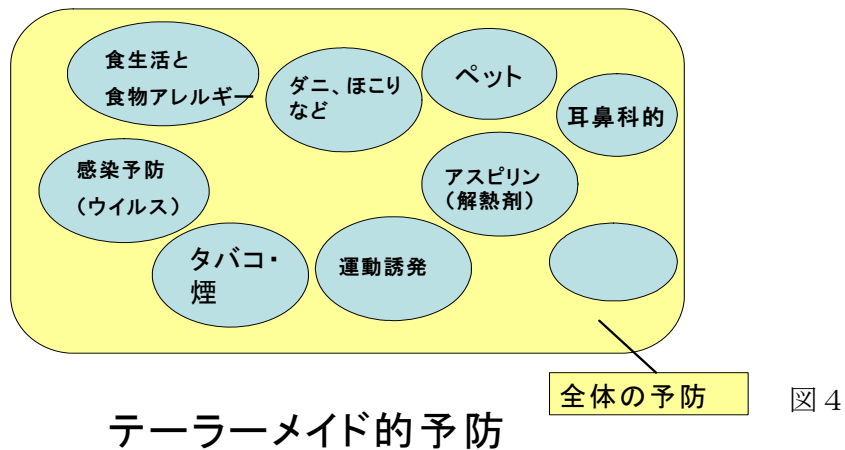
3 喘息のテーラーメイド予知予防指導効果のQOL評価パネル

4歳未満用
4歳以上用

表 1-4

テーラーメイド予知に基づくテーラーメイド予防指導

	遺伝因子の予知	環境因子の予知	予防対策指導 (0 1 2 3)
問診	アレルギー歴 A アレルギー家族歴 A	感染 B 運動 C ペット D 受動喫煙 E 住環境の問題 F	A 喘息発症の リスク群 B 感染予防と 対策を C 早めの受診 運動対応 D ペット飼育の 対応 E 受動喫煙の 対策 F アレルゲン 対策 環境整備
検査	IgE RAST A 好酸球 A		
遺伝子 多型	感作 A 喘息 A アトピー A アトピー性皮膚炎 A	RSV感染誘導 B 運動誘発 C 排気ガス F 感染 B ペット D 受動喫煙 E	



5. 考察

上記により各ステップの有効性のエビデンスが得られたので全コースですすめているプロジェクトの多大な効果が期待できる。それにより、テーラーメイド予知によるテーラーメイド予防指導により喘息発症予防が十分に可能であり、大きく社会に貢献できることが示された。

このように本研究は強力な取り組みにより予定以上に十分な効果が得られた。今後は、実用化のために、症例をさらに増やすことと、確立したパネルを実際に使用してこれらのテーラーメイド予防指導を行った小児の長期経過観察と QOL 評価を十分に行って、喘息発症予防に本研究で示したテーラーメイド予知・予防指導が極めて有用であることを、さらに確立する必要がある。

6. 社会的貢献

これらの成果は健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法の確立に十分に寄与するものと考えられる。それによって、次の貢献ができる。

1. 気管支喘息発症の正確な予知にもとづく指導による画期的発症予防の実現
2. 小児および親または保護者の QOL の確実な向上にもとづく快適な生活保障
3. 医療経済的・社会経済的著明改善

【研究項目 2】

1-2-(2)

気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立（全コース）

1. 研究従事者（○印は研究リーダー）

木全かおり（岐阜大学医学部附属病院小児科）

○近藤直実（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

2. 平成 21 年度の研究目的

- (1) 気管支喘息に関し、問診に加え簡易遺伝子検索法を導入し、テーラーメイド的（個別化的）発症予知を行い、それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立する。
- (2) 確立された「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008(Gifu)」を導入しテーラーメイド指導の効果の多面的な（身体的ドメインに加えて精神的かつ社会的ドメイン）評価法を独創的に確立する。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

（対象）

岐阜県が多治見市、郡上市、山県市における 1 歳 6 ヶ月健康診査事業参加者を対象とした。

（方法）

“気管支喘息のテーラーメイド的予知に基づく発症予防法と QOL 調査票を導入した独創的評価法の確立についてのプロトコル（図 1）” に従って行った。

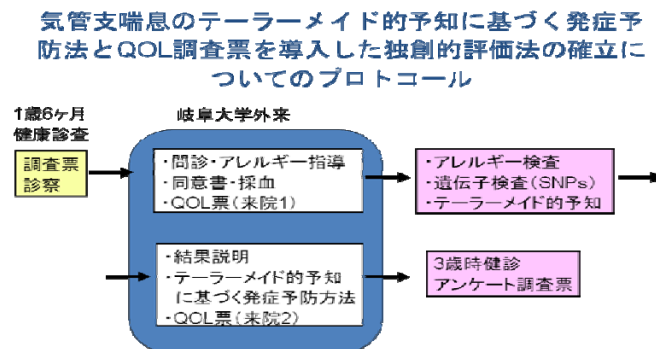


図 1

- (1) 調査票による問診： 1 歳 6 ヶ月健康診査事業において、アレルギー疾患に関わる調査票（表 1）を配布し、1 歳 6 ヶ月児におけるアレルギー症状や家族歴、たばこや住環境における問題について調査した。

表 1

(岐阜 多治見 郡上 山県, 健診日 , NO)

お子様のお名前	生年月日 日 年 月	性別	☐ 男 ☐ 女
調査票にお答えいただいている方のお名前		続柄	☐ 父 ☐ 母 ☐ その他 ()

各項の当てはまる□にチェック(レ)してください。空欄には必要事項をご記入ください。

I 健診を受けられるお子さんについてお尋ねします。

[1]出生体重 () g [2]在胎週数(おなかの中にいた期間)(週 日)

[3]出産形式 ☐正常分娩 ☐吸引分娩 ☐帝王切開

[4]兄弟姉妹の数 (本人含め 人兄弟の 番目)

[5]アレルギー症状について ☐あり ☐なし ☐不明 (□保護者の判断 □医師の判断)

アレルギーありの場合 ☐ぜんそく ☐アトピー性皮膚炎 ☐食物アレルギー ☐花粉症 ☐その他 ()

[6]かぜをひきやすいですか ☐はい ☐いいえ

[7]細気管支炎といわれたことが ☐ある ☐なし

[8]かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音が出たことが ☐ある ☐なし

[9]運動したり、あばれたりしてゼイゼイとした呼吸音が出たことが ☐ある ☐なし

[10]保育園に入園した月齢 ☐入園している(ヶ月から) ☐入園していない

[11]お子さんはストレスを感じていると ☐思う ☐思わない

II ご家庭の状況についてお尋ねします。

[1]ご家族の方のアレルギー症状について (お子さんにとってどのような続柄の方に、どのような症状がありますか)

☐父 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)

☐母 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)

☐兄弟姉妹(□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)

☐祖父 (□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)

☐祖母(□アレルギー症状なし □ぜんそく □アトピー性皮膚炎 □食物アレルギー □花粉症 □その他)

[2]ペットの飼育について ☐飼っている(□犬 □ネコ □ハムスター □小鳥 □その他 ())

☐飼っていない

飼っている場合それは、次のどちらですか ☐家の中 ☐家の外

[3]たばこについて

吸っている人が家の中に ☐いる ☐いない

いる場合どなたですか ☐父 ☐母 ☐祖父 ☐祖母 ☐その他 ()

[4]住環境について

☐アレルギーに関連した問題がある(例 ほこり カーペット使用 けむり 道路の近くなど)

(内容)

☐アレルギーに関連した問題はないと思う

III 今後の調査のご協力について

[1](岐阜大学、多治見市民、郡上市民、)病院で喘息、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの

"アレルギー予防指導および採血(IgE, RAST, 遺伝子解析など)を行っています。"

受診希望はありますか。 ☐はい ☐いいえ

[2] [1]で希望ありのかたには、担当病院からお電話させていただきます。ご連絡先をご記入ください。

保護者の方のお名前 ()

電話番号 ()

ご協力ありがとうございました。

IV 診察所見: ☐ぜんそく ☐アトピー性皮膚炎 ☐食物アレルギー ☐花粉症 ☐その他 ()

表2 小児気管支喘息患児と親または保護者のQOL調査票
簡易改訂版2008(Gifu)

この2週間はいかがでしたか？ 各質問にもれなくお答えください。		Naming of Factors
問1	子供の喘息のため、受診予定日以外に病院へ行った日数は？	Unstability of symptoms
問2	子供が急な温度や湿度の変化(例 スーパーマーケット、デパート、電車、暖かい飲み物、冷たい飲み物)によってせきがでたことがありましたか？	Asthma attack
問3	子供が発作の遠因(例 人ごみにはいる、タバコの煙等)によってせきがでたことがありましたか？	Asthma attack
問4	子供の喘息に対して保護者の緊張感(例 気掛かり、怖さ等)はどの程度でしたか？	Emotional burden
問5	子供の喘息に対して保護者の負担(例 もどかしさ、いらいら、憂鬱間)を感じたときはどの位でしたか？	Emotional burden
問6	子供は機嫌良く、明るく、生活を楽しんでいると思いませんか？	Proper aacceptation of asthma
問7	保護者は子供に急な発作または発作の原因の回避等に対し、冷静、沈着に対応できましたか？	Proper aacceptation of asthma
4歳未満の方は、次の問8にもお答えください。		
問8	子供がおしゃべりが少なかったり、ぐずったり機嫌の悪かった日数は？	Unstability of symptoms
4歳以上の方は、次の問9～問11にもお答えください。		
問9	戸外で友達と元気に遊ぶことの制限はどの位でしたか？	Load of exercise
問10	子供はスポーツ活動(例 水泳、野球、サッカー、ドッジボール、マラソン)などの参加に制限された程度はどの位でしたか？	Load of exercise
問11	子供が学校、幼稚園を喘息のために(遅刻、早退、休んだ)日数は？	Unstability of symptoms

- (2) 初回アレルギー指導（一般的な説明）： アレルギー予防指導を希望した保護者にはアレルギーに関するパンフレット（資料 1～5、独立行政法人環境再生保全機構発行）を用いアレルギー疾患発症に関わる遺伝因子や環境因子、症状の説明および一般的な予防方法を指導した。初回来院時の QOL 調査票（表 2）を記入していただいた。
- (3) テーラーメイド的発症予知： 問診票においてアレルギー予防指導を希望した幼児の血液を採取し、末梢血白血球数および好酸球数、血清非特異的 IgE、特異的 IgE 抗体（ハウスダスト、コナヒョウヒダニ、スギ、ネコのふけ、イヌのふけ、卵白、牛乳）を測定した。また、簡易遺伝子検索法（インベーターアッセイ法等による）を用い、アレルギー疾患に関連する遺伝子多型（IL-12B、IL-4R α 、IL-13、TGF- β 1、INF γ R1、LTC4S、IL18、CD14、TLR1、TLR6、TLR10、ADR における多型）の有無を調べた（図 2）。個々の幼児における調査票の既往歴・家族歴、血液検査の感作状況、遺伝子多型を総合的に検討し、発症予知、重症度予知、原因・誘因予知を行った。

遺伝子多型変異と遺伝因子環境因子との関連 （環境因子対策指導プロトコール）

IL-12B C3757T	感作 喘息
IL-4R α Val50Ile	感作 アトピー
IL-13 Arg110Gln	RSV感染誘導喘息 運動誘発喘息
TGF β 1 T-509C	受動喫煙 排気ガス リモデリング
IFN- γ R1 Leu467Pro	喘息 RSV感染誘導喘息
LTC4 A-444C	喘息 LTRA治療反応性
IL-18 C-133G	アトピー性皮膚炎
CD14 T-159C	感染 エンドキシン ペット 受動喫煙
ADR β 2 Arg16Gly	受動喫煙
TLR1 T-2192C、A743G	CDS Th1(感染)
TLR6 T-2078A、C745T	CDS Th1(感染)
TLR10 A2323G	CDSCDS Th1(感染)

図 2

- (4) テーラーメイド的予知に基づく発症予防指導： アレルギー予防指導を希望した保護者に、採血して約 3 ヶ月後に再来院していただき各検査の結果およびテーラーメイド的予知を説明した。テーラーメイド的予知に基づいたテーラーメイド予防指導票を個々に作成し、発症に関わる因子と予防のための対策方法についてパンフレット（資料 1～5、独立行政法人環境再生保全機構発行）を用いて指導を行った。テーラーメイド的予知に基づく発症予防指導時に 2 回目の QOL 調査票（表 2）を記入していただいた。

4. 平成 21 年度の研究成果

- (1) 健康診査状況：岐阜県（多治見市、郡上市、山県市）で行われた平成 21 年 10 月から平成 22 年 2 月までの 1 歳 6 ヶ月健康診査事業における健診対象児 406 人を対象とした。そのう

ち平成 21 年 10 月から 12 月までの健康診査事業対象児 201 人について集計した。対象児 201 人のうち 175 人（87％）の保護者がアレルギーに関わる調査票に記入した。調査票記入者のうちアレルギー発症予防指導を希望したのは 59 人（34％）であった（図 3）。

健診状況

検診日	地域	対象数	調査票記入	受診希望	来院数
10-12月	岐阜	201	175 (87%)	59 (34%)	32

岐阜県全体のアレルギー症状

	アレルギー症状 有り	食物 アレルギー	アトピー性 皮 膚炎	気管支喘息	アレルギー 性鼻炎	その他
岐阜	31(人) 19.4(%)	19(人) 11.9(%)	10(人) 6.3(%)	3(人) 1.9(%)	1(人) 0.6(%)	5(人) 3.1(%)

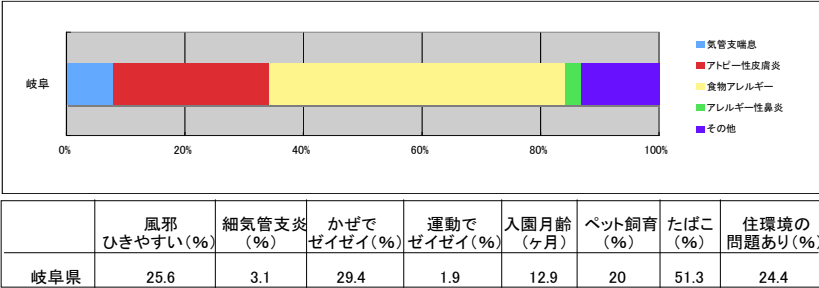


図 3

- (2) 調査票集計：岐阜県の 1 歳 6 ヶ月児におけるアレルギー疾患有病率は 19.4％で、その内訳は食物アレルギー 11.9％、アトピー性皮膚炎 6.3％、気管支喘息 1.9％、花粉症 0.6％、その他 3.1％であった。かぜをひきやすいと答えたのは 25.6％、細気管支炎の既往ありは 3.1％、かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音がしたことがあると答えたのは 29.4％、運動したりあばれたりしてゼイゼイとした呼吸音がしたことがあると答えたのは 1.9％であった（図 3）。お子さんはストレスを感じていると答えたのは 19.4％であった。家族のアレルギー症状については父親、母親、兄弟姉妹のうちいずれかにあると答えたのは 88％であった。ペットの飼育に関して飼っていると答えたのは 20％でほとんどが犬や猫であった。たばこを吸っている人が家にいると答えたのは 51.3％で、ほとんどが父親であった。住環境についてアレルギーに関連した問題があると答えたのは 24.4％で、その内容はほこり、ダニ、排気ガス、スギの木、ペットなどであった。
- (3) テーラーメイド的予知に基づくテーラーメイド予防指導：問診票、血液検査、遺伝子多型のそれぞれにおいて ①遺伝因子、②環境因子、③感染との関連を表にまとめテーラーメイド的予知を行った。予知の結果について複数の医師により同意が得られた。予知に基づいて指導のポイントを記載できた（図 4、5）。
- (4) テーラーメイド的予知とそれに基づいたテーラーメイド予防指導を行った。

テラーメイド指導例 G37-6

問診所見

出生 体重	在胎週数 (週)	在胎週 数(日)	出産形式	兄弟 の数	兄弟 の順	アレルギー-症状 の有無	判断	BA	AD	FA	AR	その他
3296	40	6	正常	2	2	不明		なし	なし	なし	なし	
風邪ひきや すい	細気管支炎	かぜで ゼイゼイ	運動で ゼイゼイ	保育園 入園	入園 月齢	ストレスを 感じる						
はい	なし	あり	なし	なし		なし						
父アレルギー	母アレルギー	兄弟アレルギー	祖父アレルギー	祖母アレルギー								
	AR	なし	AR									
ペット	ペット種類	ペットの 飼育環境	たばこ	吸うひと	住環境の問題	問題内容						
なし			なし		なし							

検査所見

IgE	スギ	ネコの フケ	イヌの フケ	コナヒョウ ヒダニ	HD1	牛乳	卵白	WBC	Eosino (%)	Eosino
9	0	0	0	0	0	0	0	11770	6.3	741.51

遺伝子 多型

感作 喘息	感作 アトピー	RSV誘導 喘息 運動誘発	受動喫煙 排気ガス リモデリング 免疫寛容	喘息 RSV誘導 喘息	喘息 LTRA治 療感受性	アトピー性 皮膚炎	感染 エンドキシン ペット 受動喫煙	受動喫煙	感染 (Th1)		
IL12B C3757T	IL-4R α Val50Ile	IL-13 Arg110Gln	TGF β 1 T-509C	IFN-γ R1 L467P	LTC4S A-444C	IL-18 C-133G	CD14 T-159C	ADRB2	TLR 1	TLR 6	TLR 10
CT	AG	GG	TC	AA	AA	CC		AG	CT	TT	GG

指導

問診	遺伝 アレルギー歴 A 家族歴 A	環境因子 感染 B 運動 C ペット D 受動喫煙 E 住環境の問題 F
血液検査	IgE、RAST、好酸球 A	
遺伝子多型	感作 A、喘息 A、 アトピー A、 アトピー性皮膚炎 A	RSV 誘導喘息 B、 運動誘発 C、 排気ガス F、 感染 B、ペット D、 受動喫煙 E

- ☒ A 喘息発症のリスク群 (0 1 2 3)
- ☒ B 感染予防をと対策を
- ☐ Cゼイゼイしたときは早めの受診、運動について考慮
- ☐ D ペット飼育の対応
- ☒ E 受動喫煙の対策
- ☒ F アレルゲン対策、環境整備

岐阜大学医学部付属病院小児科 H22年 月 日 図 4

テラーメイド指導例 Y37

問診所見

出生 体重	在胎週数 (週)	在胎週 数(日)	出産形式	兄弟 の数	兄弟 の順	アレルギー-症状 の有無	判断	BA	AD	FA	AR	その他
2804	38	5	帝王切開	2	2	不明	保護者	なし	なし	なし	なし	
風邪ひきや すい	細気管支炎	かぜで ゼイゼイ	運動で ゼイゼイ	保育園 入園	入園 月齢	ストレスを 感じる						
いいえ	なし	あり	なし	なし		なし						
父アレルギー	母アレルギー	兄弟アレルギー	祖父アレルギー	祖母アレルギー								
	AR	なし	なし	なし								
ペット	ペット種類	ペットの 飼育環境	たばこ	吸うひと	住環境の問題	問題内容						
あり	犬	外	あり	父、祖母	なし							

検査所見

IgE	スギ	ネコの フケ	イヌの フケ	コナヒョウ ヒダニ	HD1	牛乳	卵白	WBC	Eosino (%)	Eosino
5以下	0	0	0	0	0	0	0	12870	0.5	64.4

遺伝子 多型

感作 喘息	感作 アトピー	RSV誘導 喘息 運動誘発	受動喫煙 排気ガス リモデリング	喘息 RSV誘導 喘息	喘息 LTRA治 療感受性	アトピー性 皮膚炎	感染 エンドトキシン ペット 受動喫煙	受動喫煙	感染 (Th1)		
IL12B C3757T	IL-4Rα Val50Ile	IL-13 Arg110Gln	TGFβ1 T-509C	IFN-γ R1 L467P	LTC4S A-444C	IL-18 C-133G	CD14 T-159C	ADRB2	TLR1	TLR6	TLR10
CT	AG	AA	TC	AA	AC	CC	TC	AG	TT	TT	AA

指導

問診	遺伝 アレルギー歴 A 家族歴 A	環境因子 感染 B 運動 C ペット D 受動喫煙 E 住環境の問題 F
血液検査	IgE、RAST、好酸球 A	
遺伝子多型	感作 A、喘息 A、 アトピー A、 アトピー性皮膚炎 A	RSV 誘導喘息 B、 運動誘発 C、 排気ガス F、 感染 B、ペット D、 受動喫煙 E

- ☒ A 喘息発症のリスク群 (0 1 2 3)
- ☒ B 感染予防をと対策を
- ☒ Cゼイゼイしたときは早めの受診、運動について考慮
- ☒ D ペット飼育の対応
- ☒ E 受動喫煙の対策
- ☒ F アレルゲン対策、環境整備

岐阜大学医学部付属病院小児科 H22年 月 日 図 5

5. 考察

今回1歳6ヶ月健康診査事業においてアレルギー疾患に関する調査を行うにあたり、保護者の関心は高く87%が記入をしていた。また、88%の保護者が家族がアレルギー症状を持っていると答えており、24.4%が住環境の問題があると答えていた。

喘息発症の予防方法について、ほとんどの保護者が知らないか、知っていても十分な知識であるとはいえなかった。子どもの喘鳴を経験している保護者が約30%いたが、喘息との関連についての知識が十分でないため、不安を感じている保護者もいた。アレルギーの家族歴がある保護者は喘息発症予防について関心が高く、アレルギー相談を希望する傾向があった。しかし、発症していないため病院まで行くことは希望しない（または困難である）と答えた保護者もいた。アレルギーについての問診は各保健センターで共通した問診はなく、あっても現状の問題を確認するのみで、その対応としては、保護者の判断で様子を見る、症状がある場合はかかりつけ医を受診し個別に指導を受けるという傾向であった。反復感染や喘鳴についても特に問診はなく、アレルギーの家族歴やペット、たばこ、住環境についての問診もなかった。アレルギー疾患の分野においても健康診査事業の効果的な改善および実践が必要と考えられる。今後、アレルギー疾患予防にむけた生活指導や情報の提供、啓蒙活動をおこない、ひいては喘息発症の予防にむけてテラーマイド予防指導法の確立が急務と考えた。

6. 社会的貢献

岐阜県の1歳6ヶ月健康診査事業における問診票調査から、アレルギー疾患発症に関連する遺伝因子や環境因子が高率に存在することが明らかとなった。気管支喘息発症の予防のためテラーマイド的予知に基づく発症予防方法の確立が今後ますます必要になると考えられた。テラーマイド予防指導により喘息発症が予防でき、または喘息の重症化を回避できることが、喘息患者および患者家族のQOL向上に、また日常生活の保障や医療費節減などの社会経済的効果につながると考えられた。

資料1

環境因子

問診や血液検査
(アレルギー感作状態)
から注意が必要

遺伝子変異から
注意が必要



資料2

ほこり、ダニ



感染予防



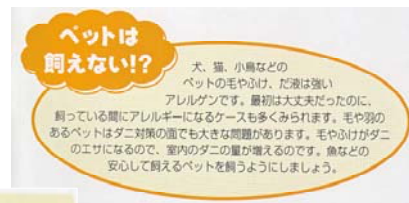
たばこ

喘息の発症・増悪に関する受動喫煙

喘息発作は①煙がアレルギー症状を引き起こす②煙の中の様々な化学的刺激性で過剰になった分泌物で発作を起こす③煙の中にある微細粒子(ゴミのかけら)が刺激となって、咳、痰を引き起こし発作につながる、などのメカニズムがはたらくと言われています。



ペット



【研究項目 3】

1-2-(3)

簡易遺伝子検索等による予知および QOL 調査に関する研究 (分割コース)

1. 研究従事者

松井永子 (岐阜大学医学部附属病院小児科)

2. 平成 21 年度の研究目的

気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡み合って発症する。この両面から詳細に検討を加えることで、個々の患者における気管支喘息の発症予知 (テーラーメイド予知) を正確に行うことを目的とする。また、その予知による指導効果を評価する方法として QOL 調査票を導入し、多面的な評価方法を確立することも目的としている。

3. 平成 21 年度の研究の対象及び方法

(1) 研究対象 1 は、協力産婦人科病院で臍帯血採取の同意の得られた症例とし、遺伝子多型の検索を行い、その後のアレルギー性疾患発症の有無を追跡したコホート研究の詳細な分析を行う。

また、研究対象 2 とし、これまでに、収集した成人気管支喘息（アトピー型、非アトピー型）、小児気管支喘息、健常人の 4 群における遺伝子多型の違いについても検討する。このことから、真に気管支喘息発症に関連している遺伝子多型が明らかになる。

(2) 文献検索により、気管支喘息発症と関連している遺伝子多型の情報を得る。

(3) 上記(1)(2)により確定した遺伝子多型を、1 歳 6 か月健診にて保護者の同意が得られた症例（研究対象 3）の末梢血から抽出した DNA を用いて、検索する。方法は、Direct sequence 法もしくはインベーターアッセイ法（図 1）を用いる。インベーターアッセイ法は、遺伝子多型検索を迅速に正確に把握でき、簡易な遺伝子検索ができる方法である。

(4) (1) 研究対象 1 のコホート研究で得られたアンケート調査より、兄弟の有無、家族歴、住宅環境、寝室環境、ペット飼育の有無などと気管支喘息発症の関連についての詳細な検討を行う。

(5) 気管支喘息の評価として QOL 調査票で把握できる内容について検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

4. 平成 21 年度の研究成果

(1) ①臍帯血を採取し、遺伝子多型の検索を行い、その後のアレルギー性疾患発症の有無を追跡したコホート研究の詳細な分析を行った。1 歳 2 カ月の時点での気管支喘息発症とロイコトリエン C4 合成酵素 (LTC4S) のプロモーター多型 (A-444C) が関連していた ($p=0.0009$)。また、3 歳の時点での気管支喘息発症とインターロイキン-4 (IL-4) 受容体 α の多型 (V50I) ($p=0.005$) および IL-13 (R110Q) ($p=0.023$) が関連していた。

②成人気管支喘息（アトピー型、非アトピー型）、小児気管支喘息、健常人の 4 群を対象に検討したところ、健常人とアトピー型喘息症例の比較では、TGF- β (C-509T) および MIF (G-173C) に有意差がみられた ($p=0.016$, $p=0.039$) また、小児気管支喘息では、成人非アトピー型喘息に比べて、IL-13 (R110Q) が多くみられた ($p=0.049$)。その他、気管支喘息の重症度と遺伝子多型との関連を検討したところ、TGF- β (C-509T)、TARC (C-431T)、IFN- γ R1 (L467P) の遺伝子多型が、重症度と関連していることが明らかとなった。

(2) 遺伝要因と環境要因の両面から気管支喘息発症と関連している文献検索を行った。CD14 (-159) はペット飼育によるアトピー性皮膚炎発症と関連する、ADR は喫煙と関連するなどの報告が存在した。

(3) 以上の結果より、1 歳 6 か月健診にて保護者の同意が得られた症例の末梢血から抽出した DNA を用いて検索する遺伝子多型は、IL-12B (C3757T)、IL-4R α (V50I)、IL-13 (R110Q)、TGF- β (C-509T)、IFN- γ R1 (L467P)、LTC4S (A-444C)、IL-18 (C-133G)、CD14 (T-159C)、TLR1、TLR 6、TLR 10、ADR とした。IL-12B (C3757T)、IL-4R α (V50I)、IL-13 (R110Q)、TGF- β (C-509T)、IFN- γ R1 (L467P)、LTC4S (A-444C)、IL-18 (C-133G) はインベーターアッセイ法にて検討を行った（表 1）。

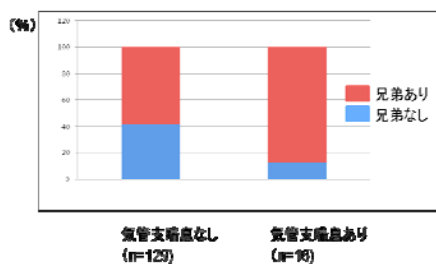


図2 兄弟の有無と2歳の気管支喘息発症

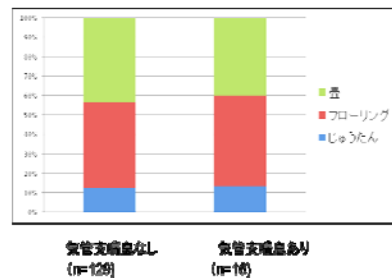


図3 寝室の床と2歳の気管支喘息発症

⑤2 歳の時点での気管支喘息発症と寝具との関連について、寝具をベット、布団に分けて検討したが、明らかな傾向はみられなかった。

以上の結果を踏まえて、アンケート内容を決定し、アンケート用紙を作成した。

(5) 気管支喘息の評価として QOL 調査票で把握できる内容について検討した。これまでに岐阜大学では「小児気管支喘息患児と親または保護者の QOL 調査票」を発行してきた。最新は 2008 簡易改訂版である。これを使用して気管支喘息の重症度との関連について検討したところ、4 歳以上群で明らかに、重症度が上がると QOL が低下していることが明らかになった(図 4)。このことより、アレルギー疾患、とくに気管支喘息のテラーメイド的発症予知に基づき、指導を行った症例の評価に QOL 調査票を使用することは有用であることが推察された。

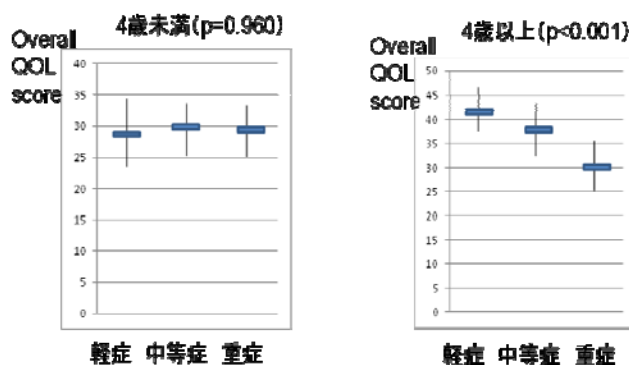


図4 気管支喘息の重症度とOverall QOL score

5. 考察

気管支喘息発症に関連する要因を遺伝、環境の両面から検討した。現時点で有用であると考えられた 12 種類の遺伝子多型と環境因子が抽出できた。これらのデータをもとに、1 歳 6 か月健診でアレルギー予知の希望のある症例に個別に介入、指導を開始した。今後も、指導効果を判定し、テラーメイド的発症予知に基づいたテラーメイド予防指導の確立とその評価法の確立を目指したい。これらの実現は、気管支喘息の発症の真の予防につながり、患児や保護者の QOL の向上のみならず、医療費節減などの社会経済学的効果につながると考える。

6. 社会的貢献

気管支喘息発症に関連する要因を遺伝、環境の両面から検討し、現時点で有用であると考えられた 12 種類の遺伝子多型と環境因子が抽出できた。今後、テラーメイド予知に基づいた指導により、気管支喘息の発症が抑制されればその社会的貢献度は非常に高いと考える。

【まとめ】

本調査研究の概要、目的は、明確に次の2つである。

- (1) 気管支喘息は遺伝要因と環境要因が絡みあって成り立っている。健康診査事業の効果的な実践及び改善のための評価手法に関して、この両面からの問診と検査を、簡易遺伝子検索法を導入し、詳細かつテーラーメイド的（個別化的）に、独創的手法を用いて行い、個々人での発症予知をより正確に行い、それに基づいたテーラーメイド（個別化）予防指導を確立することを目的とする。
- (2) 上記の気管支喘息発症予知と指導の効果を評価する画期的方法を確立する。申請者らが作成したQOL調査票を画期的に導入して、健康診査事業における小児気管支喘息発症のテーラーメイド的（個別化的）予知とそれに基づくテーラーメイド予防指導の効果の多面的な評価法を確立することを目的とする。すなわちこれにより、独創的に、身体的ドメインに加えて精神的かつ社会的ドメインの評価も行いうる。

定められた短期間に、より十分な成果が得られるように、本研究を、(1)全(フル)コースと(2)分割コースに分けて並行してすすめた。

(1)全(フル)コースは3つのフィールドでの1才6ヶ月健診でアレルギーの予知・予防について、①アレルギーの問診（アンケート）、②診察を行い、さらに希望者に③血液と④遺伝子解析に基づいて⑤アレルギー発症のテーラーメイド予知に基づいて⑥危険因子対策のテーラーメイド（個別化）予防指導を行った。⑦さらに、それらの小児の経過を追うことにより予防効果を判定することが必要である。

平成22年2月末現在406人の対象小児のうち平成21年12月末日までの201人につき集計した。アレルギーのテーラーメイド予知予防指導を受けた希望者の小児について上記で述べた方法によりアレルギーのテーラーメイド予知によるテーラーメイド予防指導を行った。

全体としては同様の方法によるテーラーメイド予防指導としては、ほこり・ダニ対策、ペット予防、運動予防、受動喫煙対策、感染予防などであった。これらの症例のテーラーメイド予防指導の成果の観察のための経過を追う継続研究が必要である。さらに、これらの症例の経過を追うと共にQOLの評価が必要である。このためのQOL調査票を確立した。

次に(2)分割コースは先の全コースでの効果を、前もって判断できるエビデンスを短時間で得るために、各ステップについてのプロジェクトを並行して強力にすすめた。その結果、極めて有用な成果が十分に得られた。

1. 喘息のテーラーメイド予知パネルの確立

- (1) 問診・症状・所見パネル
- (2) 血液検査パネル（IgE・特異IgE・好酸球）
- (3) 遺伝子多型変異パネル（自検の成績によるエビデンス・文献によるエビデンス（アレルゲン、感染、運動、ペット、受動喫煙など））

2. 喘息のテーラーメイド予防指導法パネルの確立

3. 喘息のテーラーメイド予知予防指導効果のQOL調査票の確立とそれによる評価パネル（QOL調査票・QOLの評価）

4. 遺伝子多型と危険因子との関連のプロテオミクスによる解析に基づく機能的因果関係の解明。

5. テーラーメイド予防指導に関する親の反応に関するアンケート

上記により各ステップの有効性のエビデンスが得られたので全コースですすめているプロジェクトの多大な効果が期待できる。それにより、テーラーメイド予知によるテーラーメイド予防指

導により喘息発症予防が十分に可能であり、大きく社会に貢献できることが示された。

このように本研究は強力な取り組みにより予定以上に十分な効果が得られた。今後は、実用化のために、症例をさらに増やすことと、確立したパネルを実際を使用してこれらのテーラーメイド予防指導を行った小児の長期経過観察と QOL 評価を十分に行って、喘息発症予防に本研究で示したテーラーメイド予知・予防指導が極めて有用であることを、さらに確立する必要がある。

【発表学会・論文】

(論文発表)

松井永子, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実: 小児喘息の関連遺伝子. アレルギーの臨床 29, 35 (2009)

川本美奈子, 大西秀典, 川本典生, 森田秀行, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 笠原貴美子, 白木 誠, 岩砂眞一, 近藤直実: 母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について. 日本小児アレルギー学会誌 23, 49-55 (2009)

深尾敏幸, 近藤直実: 出生コホート研究による発症要因分析の可能性. アレルギーの臨床 29, 47-53 (2009)

近藤直実: アレルギー疾患の QOL 障害 II. 各論 2) 小児気管支喘息. アレルギー・免疫 16, 43-51 (2009)

近藤直実, 松井永子, 加藤善一郎, 西村あかね: 気道アレルギー疾患に対するテーラーメイド治療の現状と可能性. アレルギーの臨床 29, 37-45 (2009)

近藤直実, 大西秀典, 加藤善一郎, 松井永子, 木村 豪, 徳見哲司, 森田秀行, 金子英雄, 寺本貴英: 免疫不全とアレルギー-特に、自然免疫系の分子のタンパク構造生物学的視点から-. 日本小児アレルギー学会誌 23, 203-211 (2009)

大西秀典, 加藤善一郎, 寺本貴英, 船戸道徳, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実. 自然免疫の分子構造に基づいた自己炎症性症候群の診断へのアプローチ. アレルギー 58, 1502-1512 (2009)

(英文論文)

Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N: Age-Related changes of Transforming Growth Factor β 1 in Japanese children. Allergol Int 58, 97-102(2009)

Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H: Pharmacogenetics of asthma in children. Allergy Asthma Immunol Res 2, 14-19(2010)

Kondo N, Nishimura T, Nishimura S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S: Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. Pediatr Int, in press (2009)

Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M: Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 106, 10260-10265 (2009)

Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N: Theophylline-associated status epilepticus in an infant: pharmacokinetics and the risk of suppository use. World J Pediatr 5, 316-318

(2009)

Kaneko H, Suzuki H, Kondo N: IgA subclass and IgA deficiency. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 32, 142-148 (2009)

(学会発表)

近藤直実:「アレルギー・喘息のテーラーメイド医療とその開発」. 東濃喘息対策委員会研究会 (第9回) (2009年2月21日, 土岐)

近藤直実:「小児アレルギーの最近の話題 特にテーラーメイド医療と食物アレルギーについて」. 岩手アレルギー懇話会 (第38回) (2009年2月19日, 岩手)

近藤直実: 特別講演 1:「喘息・アレルギーのテーラーメイド医療」. 呼吸器・免疫シンポジウム (第27回) (2009年11月21日, 東京)

川本美奈子、大西秀典、川本典生、森田秀行、松井永子、金子英雄、深尾敏幸、白木誠、岩砂眞一、近藤直実:「母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について」. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第21回) (2009年6月4-6日, 岐阜)

森本将敬、松井永子、川本典生、櫻井里美、金子英雄、深尾敏幸、岩砂眞一、白木誠、笠原貴美子、近藤直実:「TGF- β 1 と年齢・喘息発症との関連性についての検討」. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第21回) (2009年6月4-6日, 岐阜)