

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 316 号	氏名	宮原 弘明
審査委員会委員	主査氏名	藤原 39 年 印	
	副査氏名	植口 字典 印	
	副査氏名	奈須 家栄 印	
論文題目			
<p>Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy (臍帯血清 TARC/CCL17 値の上昇は乳幼児アトピー性皮膚炎の発症を予見する)</p>			
論文掲載雑誌名			
Clinical&Experimental Allergy 41:186-191,2010			
論文要旨			
<p>Thymus and activation-regulated chemokine (TARC; CCL17) は Th2 誘導ケモカインであるが、それを含め妊娠中の母児免疫に関わる因子と乳児アトピー性皮膚炎の発症との関連を検討した。70 例の妊婦を対象に、在胎 38 週時点の母体末梢血と出生直後の臍帯血の血清サンプルを採取し、ELISA 法にて CCL17、IFN-γ-inducible protein 10kDa (IP-10; CXCL10)、可溶性ヒト白血球抗原 G (sHLA-G)、免疫グロブリン E (IgE) と好酸球数を測定した。各因子の母体末梢血と臍帯血の相関を Spearman の順位相関係数にて検討し、また母体と 3 歳までの小児をアトピー性皮膚炎の有無によりそれぞれ 2 群に分け、各因子の差異を Mann-Whitney U 検定にて検討した。CCL17 と sHLA-G において、母体血と臍帯血間に有意な正の相関を認めた。ただし臍帯血中の CCL17 値は母体血中の値より約 10 倍高値であった。乳児期にアトピー性皮膚炎を発症した群の臍帯血 CCL17 は乳児期にアトピー性皮膚炎の徴候がなかった群に比して有意に高値を示し、母にアトピー性皮膚炎のない 62 例および母にアレルギー疾患のない 38 例においても、臍帯血 CCL17 高値は乳児アトピー性皮膚炎の発症と強い相関を認めた。乳児アトピー性皮膚炎発症予測における臍帯血 CCL17 の感度は 86%、特異度は 74%、陽性的中率は 69%、陰性的中率は 89%であった。妊娠期間中、母体と胎児は semi-allograft の状態にあり、妊娠を継続するためには母児間に生じる拒絶反応を回避する必要がある。そのために CCL17、CCL22 などの Th2 誘導ケモカインや sHLA-G などの人類共通クラス I 組織主要適合抗原複合体 (MHC) が重要な役割を担っている。母体末梢血と臍帯血の CCL17 と乳児アトピー性皮膚炎との関連を検討した報告はこれまではなく、これは初めての報告であった。</p>			
<p>本研究は、母体末梢血と臍帯血の CCL17 値が高い正の相関を示し、臍帯血 CCL17 が高い乳児は乳児期にアトピー性皮膚炎を高率に発症し、臍帯血 CCL17 測定が乳児アトピー性皮膚炎の発症予測に有用であることを初めて示した。</p>			
<p>このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 宮原 弘明

論 文 題 目

Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy

(臍帯血清 TARC/CCL17 値の上昇は乳幼児アトピー性皮膚炎の発症を予見する)

要 旨

【背景】

Thymus and activation-regulated chemokine (TARC; CCL17) は Th2 誘導ケモカインとしてアレルギー領域で注目されている物質であるが、近年、妊娠中に胎盤から高濃度の CCL17 が産生され母体-胎児間の免疫寛容に重要な役割を果たしていることが明らかになった。今回我々は、妊娠中の母児免疫に関わる因子と乳児アトピー性皮膚炎の発症との関連を検討した。

【方法】

文書にてインフォームドコンセントを得られた妊婦を対象に、在胎 38 週時点の母体末梢血と出生直後の臍帯血 70 組・140 検体の血清サンプルを採取。ELISA 法にて CCL17、IFN- γ -inducible protein 10kDa (IP-10; CXCL10)、可溶性ヒト白血球抗原 G (sHLA-G)、免疫グロブリン E (IgE)、血球測定機にて好酸球数を測定。各因子における母体末梢血と臍帯血の相関を Spearman の順位相関係数にて検討。また母体と乳児 (3 歳まで観察) をアトピー性皮膚炎の有無によりそれぞれ 2 群に分け各因子の差異を Mann-Whitney U 検定にて検討した。

【結果】

CCL17 ($r_s = 0.340, p < 0.001$) と sHLA-G ($r_s = 0.600, p < 0.001$) において、母体血と臍帯血との間に有意な正の相関を認めた。乳児期にアトピー性皮膚炎を発症した群の臍帯血 CCL17 は乳児期にアトピー性皮膚炎の徴候がなかった群に比して有意に高値を示し (中央値 1586.9 vs. 819.6 pg/ml, $p < 0.001$)、アトピー性皮膚炎を有する母の末梢血 CCL17 はアトピー性皮膚炎のない母に比し高値を示した (中央値 909.6 vs. 214.1 pg/ml, $p < 0.001$)。また、母にアトピー性皮膚炎のない 62 例 (中央値 1514.4 vs. 740.6 pg/ml, $p < 0.001$) および母にアレルギー疾患のない 38 例 (中央値 1624.2 vs. 740.6 pg/ml, $p < 0.001$) においても、臍帯血 CCL17 高値は乳児アトピー性皮膚炎の発症と強い相関を認めた。乳児アトピー性皮膚炎発症予測における臍帯血 CCL17 の感度は 86%、特異度は 74%、陽性的中率は 69%、陰性的中率は 89%であった。

【考察】

母のアレルギー素因は父のアレルギー素因よりも出生児のアレルギー発症に関して高リスクであると指摘されている。最近の報告では乳児アレルギー性疾患の発症には臍帯血 IgE、臍帯血好酸球数、胎盤 IgE、Macrophage-derived chemokine (MDC; CCL22)、乳児好酸球数、母体血 IFN- γ /IL-4 比などの関与を示唆する報告が散見されているが、未だ一定の見解は得られていない。また、本研究のように母体末梢血と臍帯血の CCL17 と乳児アトピー性皮膚炎との関連を検討した報告はない。妊娠期間中、母体と胎児は semi-allograft の状態にあり、妊娠を継続するためには母児間に生じる拒絶反応を回避する必要がある。そのために CCL17、CCL22 などの Th2 誘導ケモカインや sHLA-G などの人類共通クラス I 組織主要適合抗原複合体 (MHC) が重要な役割を担っている。本研究では、CCL17 において母体末梢血と臍帯血の間に高い正の相関を示し、臍帯血 CCL17 が高い乳児は乳児期にアトピー性皮膚炎を高率に発症することを証明した。乳児アトピー性皮膚炎に関しては、母体のアレルギー素因よりも臍帯血の CCL17 値が重要であることが興味深い所見であった。

【結論】

乳児アトピー性皮膚炎の母児遺伝に関して臍帯血 CCL17 が重要な役割を担っていることを示唆し、臍帯血 CCL17 測定が乳児アトピー性皮膚炎の発症予測に有用であることを示した。