

E. 結論

スギ花粉飛散数が少なかったものの、スギ花粉症に対してゼラチン錠を用いた舌下嚥下免疫療法が有効で、しかも安全性が高いことが示唆された。しかしながら抗原の投与量、増量法、治療期間については今後の検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

スギ花粉症ゼラチン錠を用いた舌下嚥下免疫療法では、基剤のみのプラセボ錠と同様の内容であり、発現頻度にも差がないため、基剤に伴う症状の可能性もあり、危険因子は少ないものとする。

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田博一、白坂邦隆：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現況. アレルギー科 19(1) pp69-76、2005.

2. 学会発表

吉田博一：口内錠を用いたスギ花粉症に対する舌下免疫療法の検討. 那須チェーン.2004.7.

吉田博一、白坂邦隆、馬場廣太郎：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の試み. 第9回日耳鼻地方部会北関東連合会.2004.9.

吉田博一、白坂邦隆、池田拓、今野 渉、内藤文明、小泉さおり、馬場廣太郎：口内錠を用いたスギ花粉症に対する舌下免疫療法の検討. 第43回日本鼻科学会.2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

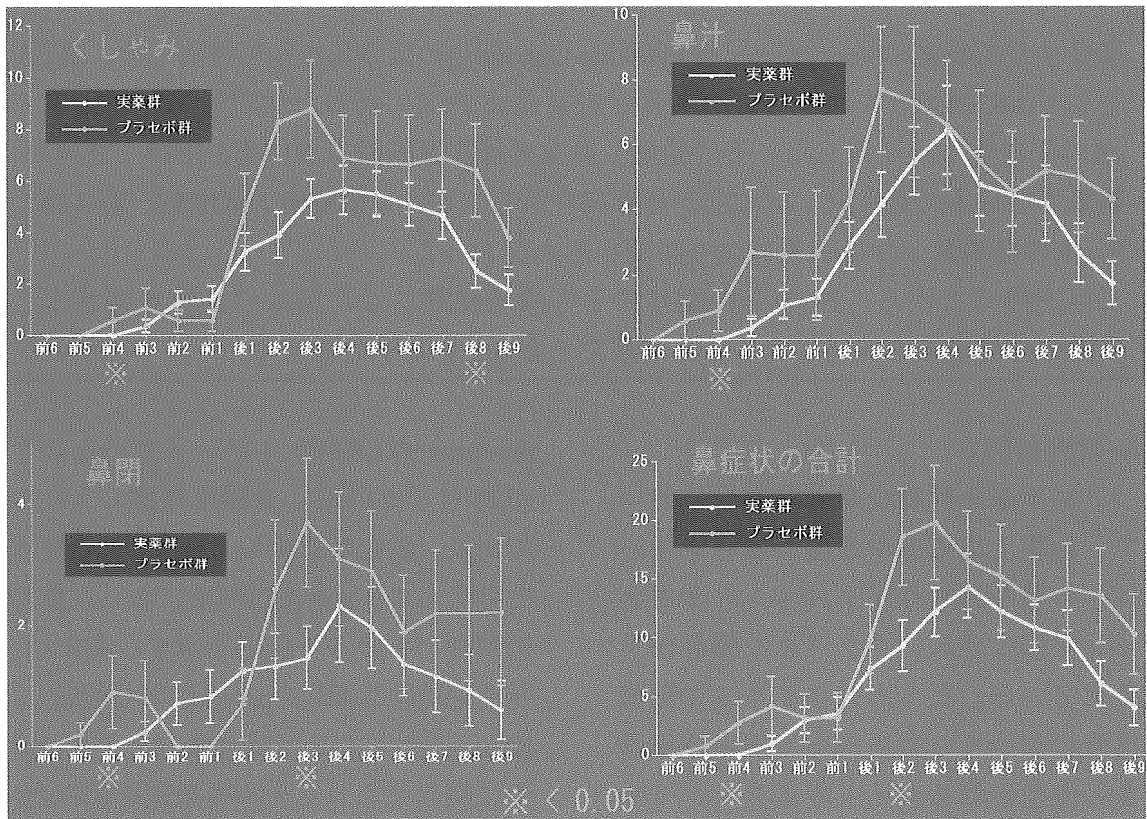
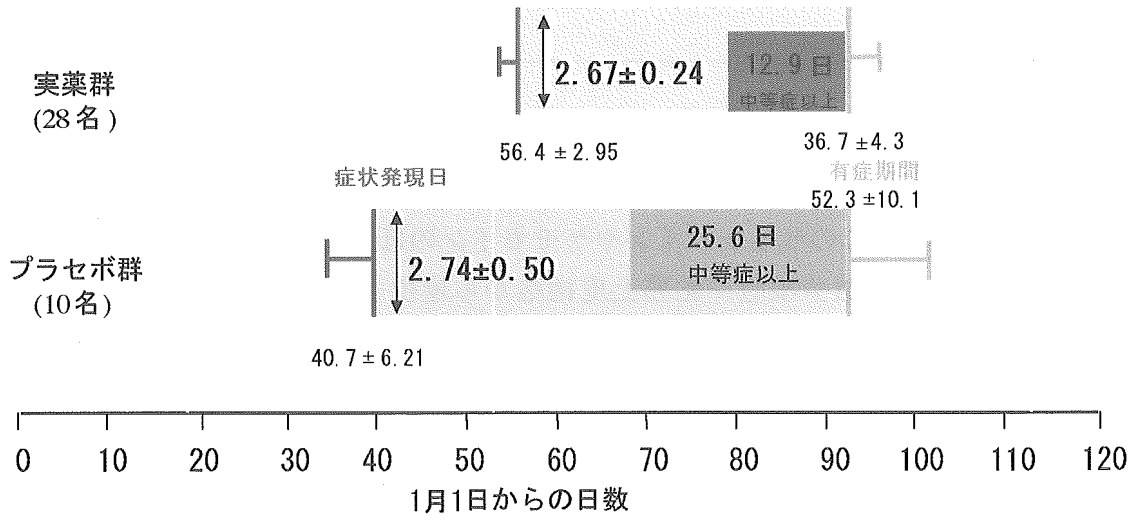
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



4. 鼻線維芽細胞によるEotaxin産生シグナルにおけるSOCSの関与

分担研究者 藤枝重治 福井大医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授

研究要旨

鼻粘膜において、構成細胞である線維芽細胞を中心に、増殖・分化などさまざまな機能が営まれている。そのシグナルの多くは、サイトカインやケモカインがほとんどである。このサイトカインやケモカインのほとんどは、ウイルスや細菌感染において、線維芽細胞や粘膜上皮細胞から産生される。そしてサイトカイン・ケモカインの産生量によって、アレルギー性鼻炎の病態を変化させている可能性がある。具体的には、Eotaxinの産生量を変化させて、好酸球浸潤の程度を調節することなどがあげられる。そこでまずEotaxin産生のシグナル伝達を検討した。その結果IL-4刺激によるEotaxin産生はERKの経路を使用することが判明した。さらにpoly(I:C)：(dsRNA)の刺激を加えるとJNKの経路も働き、相乗効果を認めることが判明した。

次にサイトカインレセプターからのシグナル伝達において抑制系のシグナル伝達分子であるSOCS(suppressor of cytokine signaling)の関与について検討した。方法としてdsRNAのケモカインの産生量とReal time PCRで調べたSOCS、STAT6、IL-4Rの発現量とを比較した。その結果、鼻由来線維芽細胞においてdsRNAとIL-4の刺激でEotaxinの産生は、SOCS5が逆相関を示していた。SOCS1、SOCS3、STAT6、IL-4Rの発現量とEotaxin量は全く相関を認めなかった。

以上のことから、Eotaxinの関与する好酸球浸潤には、ERKの経路を阻害し、SOCS5の発現量を亢進させることが重要であると思われる。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜において、粘膜上皮細胞や線維芽細胞を中心に、多種多様のサイトカイン・ケモカインが産生され、さまざまな機能が営まれている。とりわけウイルスや細菌感染において、上皮細胞や線維芽細胞から産生されるサイトカイン・ケモカインによって、好酸球や好中球などの炎症細胞の遊走を促進させる。double strand (ds)RNAであるpoly(I:C)は、RNAウイルス感染を模倣する際に広く用いられるが、自然免疫におけるToll-like

receptor3(TLR3)のリガンドであることが判明している。鼻腔は気道の入り口であり、最もウイルスに曝露される器官と考えられ、poly(I:C)刺激により、鼻腔粘膜もいろいろな反応を示す。我々は、鼻由来線維芽細胞をpoly(I:C)にて刺激し、Eotaxin産生について検討するとともに産生に関与するシグナルの同定を試みた。さらにサイトカインレセプターからのシグナル伝達において抑制系のシグナル伝達分子であるSOCS(suppressor of cytokine signaling)に着目し、Eotaxin産生におけるSOCSの関与を検討した。

B. 方法

下鼻甲介手術時に採取したアレルギー性鼻炎患者下鼻甲介粘膜から、線維芽細胞を分離し用いた。すべての実験は、文書で患者の同意を得たのち行った。分離培養した線維芽細胞をpoly(I:C)、およびIFN γ 、IL-4にて刺激し、Eotaxin産生をELISAキットにて測定した。またEotaxin産生の細胞内シグナル伝達について、各種特異的阻害薬を用いてどのような影響を及ぼすか検討した。さらに線維芽細胞を刺激した際のSOCS1、SOCS3、SOCS5、STAT6、IL-4Rの発現をreal time PCRにて定量した。

C. 結果

鼻由来線維芽細胞をpoly(I:C)単独で刺激をしてもEotaxinの産生は認めなかった。IFN γ の添加によっても産生は認められなかったが、IL-4との刺激にてEotaxinは産生された。IL-4存在下で、各種濃度のpoly(I:C)を添加していくと1mg/mlをピークとする相乗効果を認めた。IL-4単独刺激によるEotaxin産生は、U0126(ERK阻害薬)にて有意に抑制された。しかしSP600125 (JNK阻害薬)とSB203580 (p38阻害薬)ではEotaxin産生に影響を及ぼさなかった。一方、IL-4とpoly(I:C)の同時刺激では、U0126(ERK阻害薬)にて有意に抑制されるとともに、SP600125 (JNK阻害薬)にて有意にEotaxin産生が抑制された。以上のことから、鼻由来線維芽細胞におけるIL-4刺激によるEotaxin産生はERKの経路を使用することが判明した。さらにpoly(I:C)の刺激を加えると

JNKの経路も働き、相乗効果を認めることが判明した。

次に樹立した鼻由来線維芽細胞16株をIL-4にて刺激し、産生されたEotaxin量を比べると、大小様々であった。そこでもう一度同じ実験を行うとともに、刺激をした細胞からRNAを抽出し、real time PCRにてSOCS1、SOCS3、SOCS5、STAT6、IL-4Rの発現を調べるとEotaxin量とSOCS5が逆相関を示していた。SOCS1、SOCS3、STAT6、IL-4Rの発現量とEotaxin量は全く相関を認めなかった。

D. 考察

Eotaxinは最も効果の高い好酸球遊走因子であり、好酸球性炎症の成因の一翼を担っている。今回poly(I:C)とIL-4刺激で著明な産生亢進を認めたことにより、アレルギー性鼻炎患者鼻腔粘膜の好酸球性炎症の増悪にウイルス感染が関与している可能性が示された。またその際のpoly(I:C)によるシグナルはJNKが重要であり、IL-4刺激ではERKが関与していた。細胞内のSOCS5が多いとEotaxin産生が少なくなり、今後SOCS5を増加させる因子を検索していく。

E. 結論

SOCS5、ERK経路が、アレルギー性鼻炎治療の新しい分子標的因子の一つとなる可能性がでてきた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H: Comparison of efficacy by short-term administration of antihistamines cetirizine, fexofenadine, and loratadine versus placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *An Allergy Asthm Immunol*, in press.

藤枝重治：アレルギー性鼻炎 + 山口徹（編）：今日の治療指針. 医学書院, 1020-1021, 2004.1

藤枝重治、高橋昇、山本英之、小嶋章弘、山田武千代：IgE産生と環境因子. *喘息*17;33-38, 2004.1

藤枝重治、高橋昇、山本英之、小嶋章弘、山田武千代：内分泌攪乱物質とIgE産生：アレルギー性鼻炎への関与耳鼻免疫アレルギー 22;6-12, 2004.3

藤枝重治：浸潤細胞とサイトカイン 76;167-176, 2004.5

藤枝重治：通年性アレルギー性鼻炎. *アレルギー・免疫*, 11;886-893, 2004.6

藤枝重治、山田武千代、高橋昇：アレルギー性鼻炎の将来展望 97;757-765, 2004.9

藤枝重治：減感作療法の未来展望. *今月の治療*12;1321-1325, 2004.11

藤枝重治、山本英之、高橋昇、成田憲

彦、山田武千代：環境ホルモンとアレルギー性鼻炎 アレルギー科 18;412-420, 2004.11

藤枝重治：鼻茸とマクロライド. *JOHNS* 20; 1803-1806, 2004.12

藤枝重治、坂下雅文、高橋昇、山本英之、小嶋章弘、扇和弘、森繁人、山田武千代：手術療法による対応 *Topics in Atopy* 3;27-31,2004,12

2. 学会発表

藤枝重治、山田武千代、高橋昇：第105回日本耳鼻咽喉科学会総会, アレルギー性鼻炎に対する新しい治療開発. 2004.5. 広島

藤枝重治：第43回日本鼻科学会総会, 鼻茸の成因と生物学的特性. 2004.9. 東京

藤枝重治：第2回花粉症の診断と治療, 未来の免疫療法. 2004.2. 東京

藤枝重治：環境と鼻アレルギー（特別講演）第11回日本免疫毒性学会・第35回日本職業・環境アレルギー学会・第44回日本産業衛生学会アレルギー免疫毒性研究会, 2004,9, 福井

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

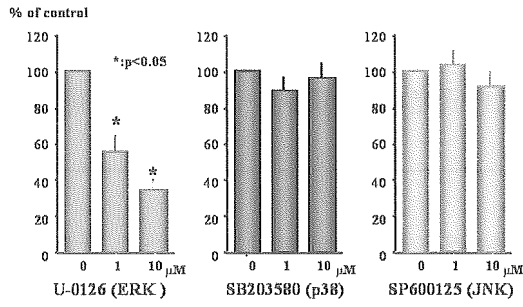
2. 実用新案登録

なし

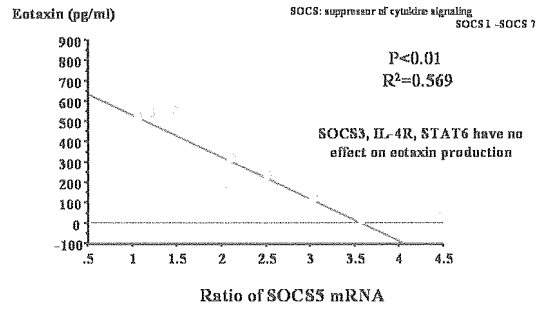
3. その他

なし

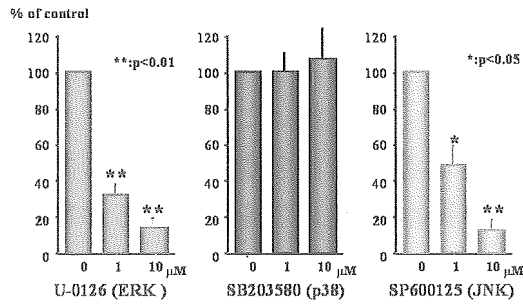
IL-4-induced Eotaxin production was suppressed by ERK inhibitor in nasal fibroblast



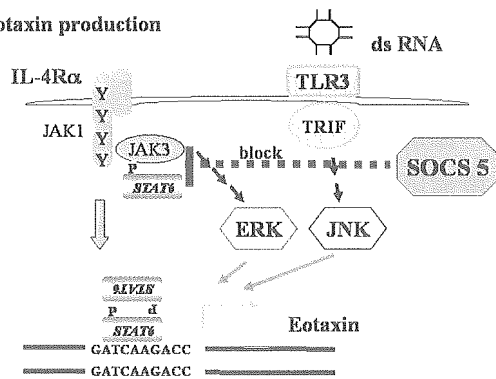
Correlation between Eotaxin production and mRNA of SOCS5 in nasal fibroblast



Poly I:C-enhanced Eotaxin production by IL-4 was suppressed by JNK inhibitor in nasal fibroblast



Eotaxin production



5. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 HR4アゴニストによるアレルギー特異的T細胞応答の抑制を利用した新規治療法の開発

分担研究者 岡野光博 岡山大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科助教授

研究要旨

ヒスタミン受容体に特異的なアゴニストの抗原特異的T細胞応答への作用を通じて、花粉症に対する新規治療法の開発が可能か検討した。スギ花粉飛散期にスギ花粉症患者より末梢血単核細胞(PBMC)を採取し、Cry j 1 (スギ花粉主要アレルゲン)あるいはPPD (結核菌抽出抗原)に特異的なT細胞株(TCL)を樹立した。PBMCあるいはTCLを抗原にて刺激する際に種々の濃度のヒスタミンおよびヒスタミン受容体 (HR1~HR4) に選択的なアゴニストを添加し、増殖応答およびサイトカイン産生の変化を解析した。Cry j 1特異的T細胞応答に対して、ヒスタミンの添加は有意な作用を示さなかった。一方、ヒスタミンの添加はPPDに特異的な増殖応答およびIFN- γ 産生を濃度依存的に抑制した。興味深いことにHR4アゴニストはCry j 1特異的T細胞応答とPPD特異的T細胞応答の両者を濃度依存的に抑制した。以上よりHR4アゴニストにはアレルギー特異的T細胞応答を抑制する作用を有することが明らかとなり、HR4アゴニスト作用を有する化合物を基盤とした創薬展開が、花粉症に対する新規治療法のひとつとして有望である可能性が示唆された。

A. 研究目的

花粉症はCry j 1などの花粉アレルゲンに特異的なT細胞、特にTh2細胞によってその方向性が規定されている。近年、肥満細胞などの免疫担当細胞から放出されるケミカルメディエーターが即時型の反応のみならず、T細胞の活性化や分化に影響を与えるという報告がみられるようになった。ヒスタミンに関しては、現在までにHR1~HR4までの受容体 (HR) が同定されている。Th1細胞とTh2細胞ではHR1とHR2の発現プロファイルが異なりヒスタミンに対する応答性に差を認めることが報告されている。一方、HR4は2000年にクローニングされた新しいHRで末梢白血球、脾臓、胸腺などで発現しており、

T細胞機能への関与が示唆されているが詳細は不明である。そこで今回は、ヒトT細胞応答の制御にHR4が関与するのか検討し、花粉症治療への可能性について考察した。

B. 方法

1. 抗原特異的T細胞株の作製

6名のスギ花粉症患者よりCry j 1およびPPDに特異的なT細胞株を樹立した。

2. ヒスタミンおよびHRアゴニストによる抗原特異的T細胞応答の制御

これらのT細胞を抗原+抗原提示細胞と反応させる際に、種々の濃度のヒスタミンおよび各HRに選択的なアゴニストを添加し、増殖応答およびサイトカイン産生を観察した。

3. T細胞に発現するHRの検討

Cry j 1およびPPD特異的T細胞に発現した各HRの発現を遺伝子レベルで観察し比較した。

C. 結果

1. ヒスタミンおよびHRアゴニストの抗原特異的T細胞応答への作用

Cry j 1特異的T細胞応答に対して、ヒスタミンの添加は有意な影響を与えなかった。しかしながら、HRに選択的なアゴニストを添加すると、2-PEA (HR1アゴニスト)、4-MH (HR2アゴニスト)、 γ -MH (HR3アゴニスト)の添加では変化を認めなかったが、Dimaprit、Clozapine、ClobenpropitといったHR4アゴニスト作用を有する化合物の添加は濃度依存性にCry j 1特異的なT細胞の増殖応答およびIL-4産生を抑制した。一方、PPD特異的T細胞応答に対してはヒスタミンの添加はT細胞株の特異的増殖応答を有意に抑制し、IFN- γ 産生を抑制した。さらにHR4アゴニスト作用を有する化合物の添加は、Cry j 1特異的応答の場合と同様に濃度依存性にPPD特異的なT細胞の増殖応答およびIFN- γ 産生を抑制した。

2. T細胞のHR発現

T細胞株における受容体発現を検討すると、HR3以外のHRがT細胞株に発現し、その発現量はCry j 1特異的T細胞株とPPD特異的T細胞との間に差を認めなかった。

D. 考察

HR1とHR2のT細胞機能への関与については、ノックアウトマウスを用い

た検討で、卵白アルブミン(OVA)の免疫において、HR1ノックアウトマウスではOVA特異的IgEおよびIgG1産生の亢進がみられ、一方HR2ノックアウトマウスではIFN- γ 産生亢進の影響と思われるIgE産生の抑制がみられている。今回の検討からは、HR1あるいはHR2に選択的なアゴニストの添加は抗原特異的ヒトT細胞応答に影響を与えず、マウスでの結果との相違がみられた。一方、抗原特異的ヒトT細胞応答においてHR4を介するシグナルがTh1型反応、Th2型反応を問わず増殖応答およびサイトカイン産生を抑制する可能性が明らかとなった。最近の報告では、ヒスタミンはHR4を介して好酸球遊走を誘導するという報告や、ヒトCD8陽性T細胞からのIL-16産生にHR4がHR2と共に関与するという報告がみられる。今回の結果はHR4の抗原特異的ヒトCD4陽性T細胞応答への関わりをみた嚆矢となるものと思われる

E. 結論

HR4を介するシグナルはヒト抗原特異的T細胞応答に対して抑制的に働くことが示唆された。受容体特異性を含めメディエーターの特性を理解し利用することで、アレルギーに特異的なT細胞の機能を制御し、花粉症の治療を行うことが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe T, Okano M, et al. Roles of Fc_{RIIB} in nasal eosinophilia and IgE production in murine allergic rhinitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004, 169: 105-112.

2) Okano M, T, et al. Roles of major oligosaccharides on Cry j 1 in human IgE and T cell responses. *Clinical and Experimental Allergy* 34: 770-778, 2004.

3) Takishita T, Okano M, et al. Characterization of allergen-specific monocyte-derived dendritic cells generated from monocytes by a single step procedure: Effect on naive and memory T cells. *Allergy* 60: 211-217, 2005.

4) Nishioka K, Okano M, et al. Immunosuppressive effect by restraint stress on the initiation of allergic rhinitis in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 136: 142-147, 2005.

5) Kimura Y, Kamamoto M, Maeda M, Okano M, et al. Occurrence of Lewis a epitope in N-glycans of a glycoallergen, Jun a 1, from the mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen. *Bioscience Biotechnology Biochemistry* 69: 137-144, 2005.

6) 岡野光博、菅田裕士. ケミカルメディエーターによるT細胞の制御. *臨床免疫* 43: 136-141, 2005.

2. 学会発表

1) 岡野光博：メディエーターによる抗原特異的T細胞応答の制御と鼻アレルギー治療への展望. 第22回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (シンポジウム; 免疫応答の制御による治療戦略)、2004.

2) 岡野光博：Role of costimulatory molecules in the development of allergic rhinitis. 第20回欧州鼻科学会 (パネルディスカッション; Mucosal Immunity)、2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

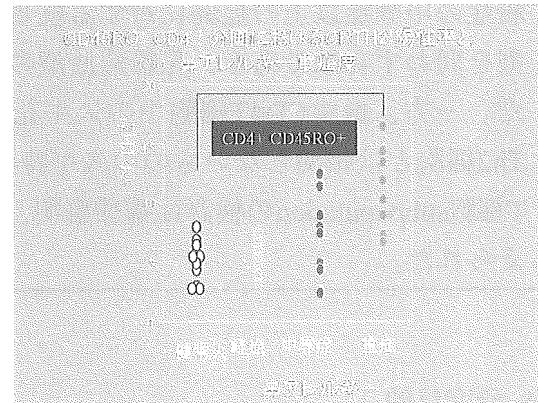
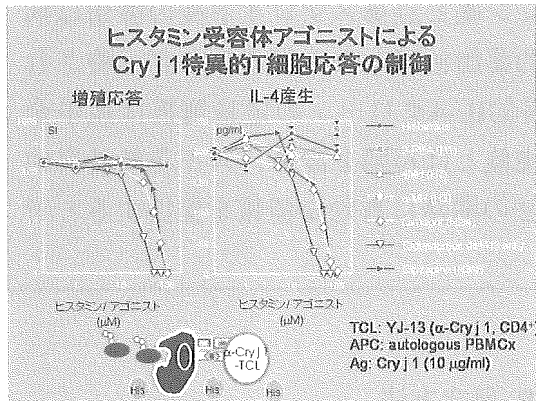
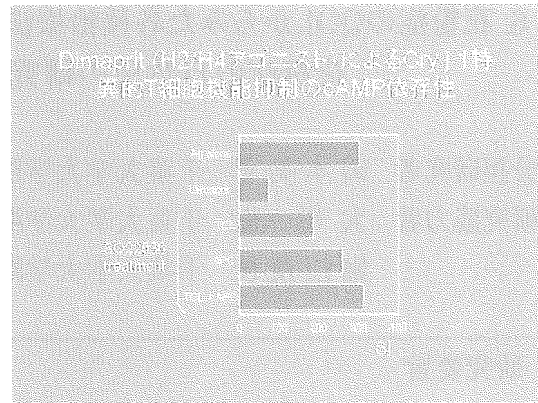
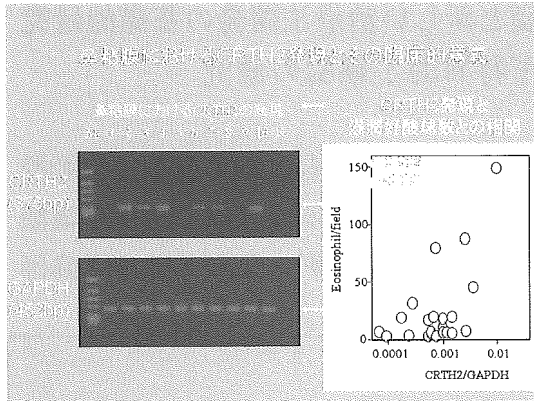
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



6. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 花粉症の自然史の研究とスギ特異的T細胞の研究

分担研究者 岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授
研究協力者 大川 徹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師
堀口茂俊 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師

研究要旨

アレルギー性鼻炎に対する住民検診の10年間の縦断的検討ではスギ特異的IgE値は中高年においても低下は明らかではなく、感作者の発症率はむしろ増加した。今後は中高年においてもスギ花粉症患者の発症が増加すると考えられる。スギ花粉症の中等症以上の症例に対する抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬の併用は病型を問わず有効であり、花粉症治療の基本的薬物治療となり得ることが示唆された。一方、血中CD4T細胞中のスギ花粉特異的IL-4クローンの定量解析は血中全Th2細胞とは相関しないもののスギ特異的IgE値とは相関を認め、スギ花粉特異的T細胞subpopulationの検討は病態解明、治療法の開発に有効な情報を提供すると考えられた。

A. 研究目的

患者の増加が問題となっている花粉症の新治療法の開発及びQOLからみた各種治療法の評価として以下のことを明らかにすることを目的とした検討を行った。すなわち

- (1) 増加が問題となっているスギ花粉症の現状，自然史の詳細を明らかにする。
- (2) 鼻アレルギー診療ガイドラインの治療指針が花粉症患者にどのように影響を及ぼすのかを、診療ガイドラインの指針の検証を含めて明らかにする。
- (3) アレルギー疾患の根底にあるとされるT細胞機能の異常について花粉症患者において検討し、新しい治療法の開発や治療法の有効性の検証につなげる。

B. 研究方法

- (1) 千葉県房総半島南端に位置する安房郡丸山町における鼻アレルギーの住民検診をスギ，ヒノキ花粉の飛散が終了した1ヶ月後の6月初旬に毎年行った。特に職業上から転職などによる移動の少ない中高年を対象に1995年からの縦断的検討を行い、感作率，有症率についての変動を明らかにした。
- (2) 病院や診療所を受診するスギ花粉症のほとんどは中等症，重症，最重症の患者と考えられる。これらの患者の治療法として鼻アレルギー診療ガイドラインで推奨されている抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬の併用療法についてその有効性を各種QOL調査票ならびにアレルギー日記の症状スコアの変化から、千葉大ならびに関連病院を受

診し同意が得られたスギ花粉症患者を対象に検討した。

(3) 同意の得られたスギ花粉症患者22名を対象に年間を通じて定期的に採血を行い、血中のスギ特異的IgE値と血中リンパ球のtotal Th1細胞, Th2細胞のflow cytometryによる解析, スギ花粉Crj 1抗原ペプチドに対する特異的Th1細胞, Th2細胞, 調節性T細胞のELISPOT法による解析からこれらの年間変動について検討を行った。

C. 研究結果

(1) 41歳以上で1995年の調査でダニ特異的IgE値が陽性で、かつその後毎年検診を受けている103名のダニ特異的IgE値は、40歳代, 50歳代, 60歳代のいずれもほぼ横ばいで10年間の変動は明らかではなかった(図1)。一方41歳以上で1995年にスギ花粉に対する特異的IgE抗体が陽性で、かつその後毎年検診を受けているスギ花粉特異的IgE値は、年度により大きく異なりスギ花粉飛散量の影響を受ける。2003年度は特にスギ花粉飛散が少なく40歳代, 50歳代, 60歳代のいずれも特異的IgE値は低値を示したが、10年間の変動はほぼ横ばいと考えられた(図2)。しかし、1995年時のスギ特異的IgE陽性者(感作者)のうち、スギ花粉症を発症している割合(有症率)は年々増加する傾向を示した(図3)。

(2) スギ花粉症を発症して千葉大学及び関連病院を受診した中等症以上の患者に2週間抗ヒスタミン薬, 点鼻ステロイド薬の併用療法を行った。65名で詳細な解析が可能であった。アレルギー

一日記からの鼻症状スコア, JRQLQ, RQLQ調査でいずれも高い改善、有効性が認められた。病型を分けて検討したところ、くしゃみ/鼻漏型ではJRQOQの全項目、鼻閉型では総括的状态を除いてすべての項目で高い改善が示された(図4, 図5)。

(3) スギ花粉症患者の血中total Th2細胞(スギ花粉非特異的)は、年間を通じて有意な変動傾向は認められなかった。一方、スギ花粉Crj1ペプチド特異的Th2細胞の定量的解析をELISPOT法により確立した。本法を用いてスギ花粉ペプチド特異的IL-4細胞のクローンサイズの年間変動を検討したところ、スギ花粉飛散が始まる直前の1月にクローンサイズとなり、スギ花粉飛散終了後に増加が見られ、血中のスギ花粉特異的IgE値と相関を示した(図6, 図7)。

D. 考察

千葉県下の鼻アレルギー患者の縦断的調査からスギ花粉に対するIgE値は10年間の間隔でみても40歳代以降の中高年において低下は明らかにはみられず、一方感作者のうち発症する割合は10年間でむしろ増加していた。現在20歳代では70%を超える高いスギ花粉感作率が見られるが、これらの感作陽性者の発症する可能性は、50歳代, 60歳代になっても高まることが危惧される。

スギ花粉症で治療を求めて来院する患者はほぼ全て中等症以上であるが、鼻アレルギー診療ガイドラインではこのうちくしゃみ/鼻漏型には抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬の併用を推

奨しているが。しかし、併用療法の有効性についての検討はこれまでほとんどなされていない。今回の検討では、くしゃみ／鼻漏型のみならず鼻閉型についてもQOL調査で高い有効性が示され、あらゆる病型に対しても有効性が高いことが示され、スギ花粉症治療の幅広い基本的薬物投与方法となり得ると考えられた。

スギ花粉症の末梢血のT細胞subpopulationの検討から抗原非特異的なTh1/Th2細胞には異常はみられないこと、スギ花粉抗原特異的T細胞クローンサイズはTh2細胞が高い割合を示し、かつ花粉飛散後に上昇し、飛散後に著しく低下するといった変動が確認された。Th2細胞のメモリー機構の解明につながるだけでなく、今後各種治療法の有効性の検討、新しい治療法の開発への展開につなげていきたい。

E. 結論

花粉症検診の縦断的調査から、今後中高年においてもスギ花粉症患者の発症の増加が危惧される。スギ花粉症に対して抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬の併用は、病型を問わず一定の効果を示す。スギ花粉抗原特異的T細胞クローンサイズの検討は、スギ花粉症の病態解明、根本治療の開発に有効な情報を提供すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Horiguchi.S., Okamoto.Y., Chazono.Z., Sakurai.D., Kobayashi.K.. Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 95:286-291,2005

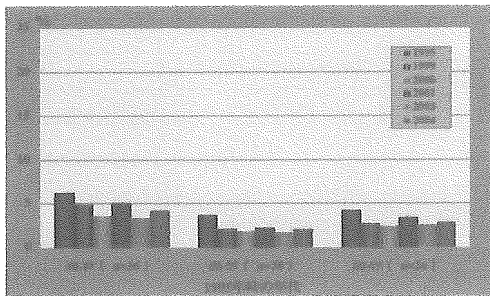
2. 学会発表

岡本美孝. 鼻アレルギー研究の最近の進歩. 第54回日本アレルギー学会総会, 教育講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

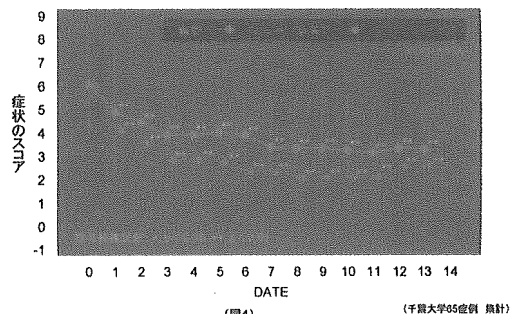
なし

年齢階級別（同一被検者における）スギRAST値の変化
1995年ダニRASTスコア ≥ 2 の者, n=103



図(1)

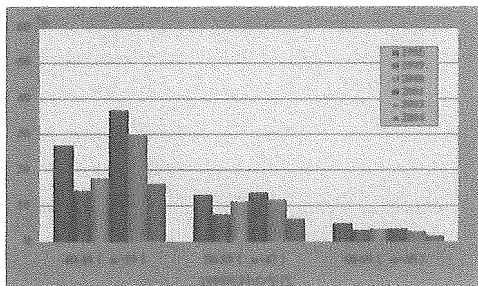
患者日誌(TSS) 投与前後比較 病型別



図(4)

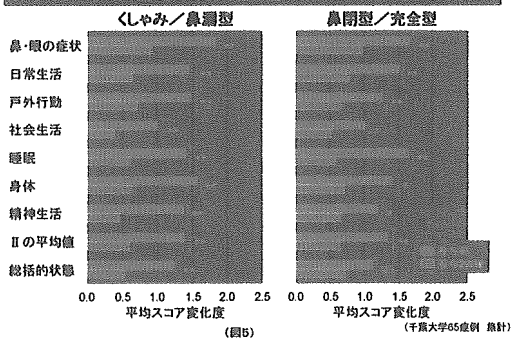
(千葉大学55症例 集計)

年齢階級別（同一被検者における）スギRAST値の変化
1995年スギRASTスコア ≥ 2 の者, n=145



図(2)

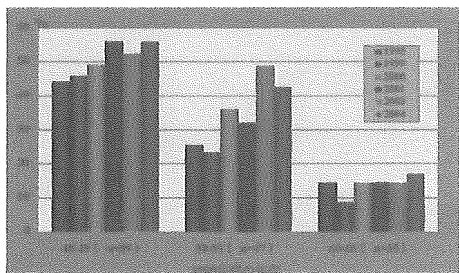
JRQLQ結果



図(5)

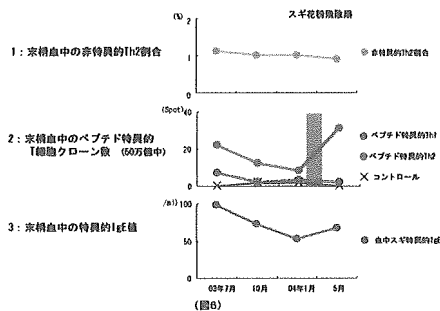
(千葉大学55症例 集計)

年齢階級別（同一被検者における）有症率の変化
1995年スギRASTスコア ≥ 2 の者, n=145



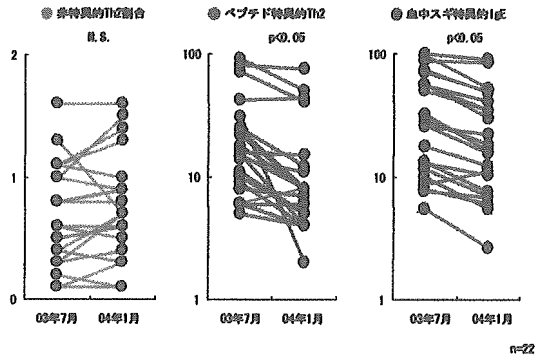
図(3)

スギ花粉症患者の特異クローンサイズ変動



図(6)

血中スギ花粉特異クローンサイズの変動



7. スギ花粉症に対する予防医学に関する研究 - 好酸球関連遺伝子多型とスギ花粉症発症との関係 -

分担研究者 寺田 修久 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学助教授

研究要旨

これまでの研究から、いくつかの遺伝子多型検査を組み合わせることにより、より正確かつ効率的な予防医学の確立を追求することができる可能性が示唆された。本年は、好酸球関連遺伝子多型とスギ花粉症発症との関係について調査研究をおこなった。B. 方法 Eotaxin G (123 G/A)、ECP promoter 393C/T、IL5 (-703C/T) genotypeを解析した。(1) 今回検討したgenotypeはいずれも健常人とスギ花粉症患者間で有意な差はみられなかった。(2) (3) Eotaxin G (123 G/A)で、THR23 allele(123 G/A)を有する症例では有さない症例と比較して血漿中eotaxin濃度は有意に低値を示していた。また、血清中総IgE値、スギ花粉特異的IgE値も有意に低値を示していた。一方、好酸球数には差が見られなかった。ECP promoter 393C/Tでは血清中ECPレベルでも差が見られなかった。検討した全てのパラメーターで有意な差がなかった。IL5 (-703C/T) genotypeでは、CCホモの症例では他の症例と比較して末梢血好酸球数は有意に高値を示していた。(4) 好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)でALA23-THR23型は有意に発症年齢が遅かった。D. 考察および結論 好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)はスギ花粉症発症年齢に影響を与える。IL-4R α 鎖遺伝子多型 (Ile50Val) Ile homo型は他の型と比較して発症年齢が早く、逆にALA23-THR23型は発症年齢が遅い。好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)、IL5 (-703C/T)は感作成立後の症状発現時期、鼻粘膜過敏性に影響を与えている可能性がある。IL-4R α 鎖遺伝子多型に加えて好酸球関連遺伝子多型群を同時に解析することはスギ花粉症の予防医学に有用と思われた。また、感作が成立していて発症していない症例の追跡調査、自然寛解の有無に関する追跡調査が必要と考えられた。

A. 研究目的

スギ花粉症に対する予防医学を確立する目的で遺伝子多型とスギ花粉症発症との関係について調査研究を継続しておこなった。これまでの研究から、生後早期にIL-4R α の遺伝子多型を調べることにより将来のIgE値の推移や発症をある程度予測できる可能性が示

唆された。また同時にいくつかの遺伝子多型検査を組み合わせることにより、より正確かつ効率的な予防医学の確立を追求することができる可能性も示唆された。アレルギー性鼻炎症状のうち、くしゃみ、鼻汁はマスト細胞由来のヒスタミンによって神経反射を介しておこるが、鼻閉に関しては好酸球から産

生・遊離される血小板活性化因子、ロイコトリエン (LT) の関与が大きい。また好酸球は鼻粘膜過敏性成立に密接に関与している。そこで本年は好酸球関連遺伝子多型とスギ花粉症発症との関係について調査研究をおこなった。

B. 方法

Eotaxin G (123 G/A)、ECP promoter 393C/T、IL5 (-703C/T) genotypeを解析し(1-3)、(1) 健常人との発現率の差、(2) 末梢血好酸球数、血漿中のeotaxin濃度、(3) 血清中総IgE、スギ花粉特異的IgE値、(4) 発症年齢について検討を加えた。

C. 結果

(1) 今回検討したgenotypeはいずれも健常人とスギ花粉症患者間で有意な差はみられなかった。(2) (3) Eotaxin G (123 G/A)で、THR23 allele(123 G/A)を有する症例では有さない症例と比較して血漿中eotaxin濃度は有意に低値を示していた。また、血清中総IgE値、スギ花粉特異的IgE値も有意に低値を示していた。一方、好酸球数には差が見られなかった。ECP promoter 393C/Tでは血清中ECPレベルでも差が見られなかった。検討した全てのパラメーターで有意な差がなかった。IL5(-703C/T) genotypeでは、CCホモの症例では他の症例と比較して末梢血好酸球数は有意に高値を示していた。(4) 好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)でALA23-THR23型は有意に発症年齢が遅かった。

D. 考察および結論

好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)はスギ花粉症発症年齢に影響を与える。IL-4R α 鎖遺伝子多型 (Ile50Val) Ile homo型は他の型と比較して発症年齢が早く、逆にALA23-THR23型は発症年齢が遅い。好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)、IL5 (-703C/T)は感作成立後の症状発現時期、鼻粘膜過敏性に影響を与えている可能性がある。IL-4R α 鎖遺伝子多型に加えて好酸球関連遺伝子多型群を同時に解析することはスギ花粉症の予防医学に有用と思われる。また、感作が成立していて発症していない症例の追跡調査、自然寛解の有無に関する追跡調査が必要と考えられる。

(1) Chae SC, Lee YC, Park YR, et al. Analysis of the polymorphisms in eotaxin gene family and their association with asthma, IgE, and eosinophil. *Biochem Biophys Res Commun.* 16;320(1):131-7, 2004.

(2) Noguchi E, Iwama A, Takeda K, et al. The promoter polymorphism in the eosinophil cationic protein gene and its influence on the serum eosinophil cationic protein level. *Am J Respir Crit Care Med.* 15;167(2):180-4,2003.

(3) Yamamoto N, Sugiura H, Tanaka K, Uehara M. Heterogeneity of interleukin 5 genetic background in atopic dermatitis patients: significant difference between those

with blood eosinophilia and normal eosinophil levels. J Dermatol Sci.33(2):121-6,2003.

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 学会発表

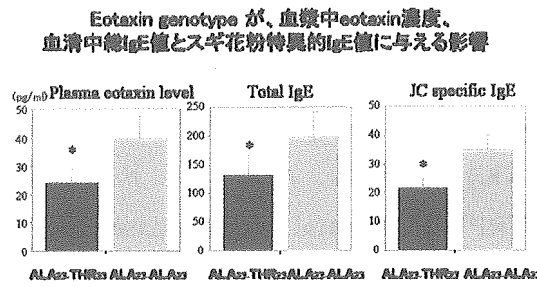
寺田修久、大川 徹、岡本美孝、今野昭義 アレルギー疾患は増えているか。(分担) アレルギー性鼻炎 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会,

前橋市, 2004/5.

寺田修久 好酸球関連遺伝子多型群の解析 ARフォーラム、東京, 2004/8.

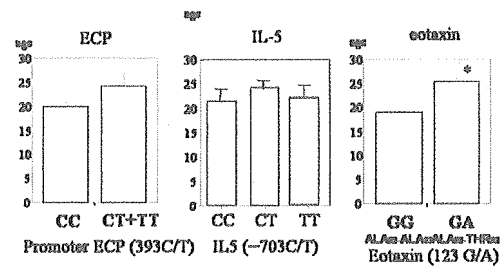
2. 発表論文

Terada N, Kobayashi T, Suzuki T, Yamazaki K, Izuhara K, Konno A. Aiming toward effective preventive medicine against Japanese cedar pollinosis: ----- Epidemiology, patient investigation, and integrated research including genotype analyses. Clin Exp Allergy. In press



Terada N, et al. Human Molecular Genetics in

好酸球関連遺伝子多型がスギ花粉症発症に与える影響



8. 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 抗原暴露による鼻粘膜上皮層の変化

分担研究者 後藤 穰 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科講師

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科助教授

研究要旨

スギ花粉症患者は、スギ花粉飛散季節になると鼻粘膜過敏性が亢進することが知られている。飛散数がピークを過ぎた3月後期には、スギ花粉の飛散がほとんどない雨の日にも強い症状を訴える患者が存在することから、臨床的にも実感する。このような上気道過敏性亢進のメカニズムとして、神経ペプチドが関与する神経原性炎症が鼻でも病態形成の一因となっていないかと考えた。抗原の鼻粘膜誘発によって鼻粘膜でこれらの炎症性ペプチドが変化するかどうか検討した。

A. 研究目的

鼻粘膜上皮には知覚神経終末が存在し、神経刺激が気道炎症に関与している可能性が考えられている。従来から、サブスタンスP (SP) などの神経ペプチドによって惹起される神経原性炎症によって、喘息では気道過敏性を亢進すると考えられている。しかし、分解酵素が直ちに失活させるので、鼻アレルギーにおいては未だその機能が明確にされていない。

B. 方法

対象は、スギ花粉症患者5人、男性4人、女性1人。年齢は24～38歳、平均32.2年齢だった。

スギ花粉症患者に対し、スギ花粉非飛散期に抗原誘発を行い、抗原誘発前と誘発10分後に鼻粘膜を擦過した。擦過して得られた鼻粘膜上皮層について real time PCR法によってmRNAの測定を行った (ABI PRISM 7900HT Sequence

Detection System. TaqMan Gene Expression Assays)。測定項目は、SP, Neurokinin (NK)-1受容体, Neurokinin (NK)-2受容体, バニロイド受容体 (TRPV-1), Neutral endopeptidase (NEP), エンドセリン, エンドセリン変換酵素である。

C. 結果

オフシーズンに鼻誘発反応陽性であるスギ花粉症患者では、抗原誘発10分後に、鼻粘膜上皮層で NK1 receptor, SP, NEP の発現が相対的に増加するが、NK 2 receptor, TRPV-1, ET-1, ECEには変化がなかった。(図1, 2)

D. 考察

花粉の非飛散期でも抗原によって鼻症状が誘発されやすい群、すなわち過敏性の高い症例では、抗原による直接的なアレルギー反応だけでなく、知覚神経由来の神経ネットワークが鼻症状を増

悪させる因子である可能性が考えられる。

E. 結論

スギ花粉症を含め、鼻アレルギーは典型的なI型アレルギー疾患である。すなわち、抗原に暴露されると鼻粘膜では抗原特異的なアレルギー反応がはじまり、鼻症状が発現する。花粉症患者の中には1月初旬の花粉飛散が少ないときでも、すでに症状が重症化する症例（高感受性患者）があるが、これらの症例がどのようなメカニズムによって過敏性が亢進するのか不明な点が多い。また、スギ花粉症のシーズン中には雨の日でも、花粉が飛んでいないにもかかわらず、ごく少量の抗原や抗原以外の刺激によっても強い症状が誘発される。このことはプラミング効果として古くから知られているが、その機序も明らかにされていない。今回の検討から、鼻アレルギー患者では抗原特異的なアレルギー反応だけでなく、

鼻粘膜表層に存在する神経終末が神経ペプチドを分泌し、アレルギー反応を増強させる役割（非特異的過敏性亢進）を果たしている可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Gotho M, Okubo K: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis *Allergy International* 54:167-171, 2005.

2. 学会発表

後藤 謙、島田健一、大久保公裕 スギ花粉症患者に対する抗原誘発反応における神経ペプチドの関与 第23回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2005. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

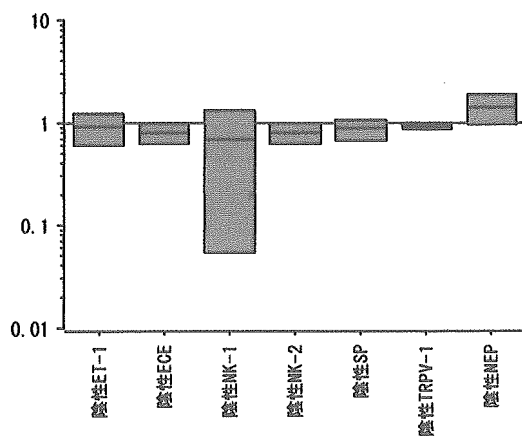


図1 誘発反応陰性群の相対的 mRNA 発現の変化

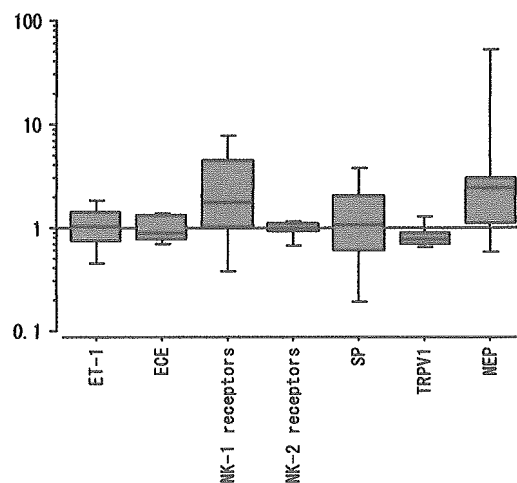


図2 誘発陽性群の相対的 mRNA 発現の変化