

200934015A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

リアルタイムモニター花粉数の
情報の在り方と研究と
舌下ペプチド・アジュバント療法の
臨床研究

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 大久保 公裕

平成22年(2010)年3月

目 次

I. 総合研究報告

リアルタイムモニター花粉症の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバンド療法 の臨床研究 大久保公裕	1
スギ花粉症有病率の地域差について 村山貢司, 他	6
自動花粉測定器の精度改善に向けての検討と主要花粉抗原ペプチドを用いた 特異的T細胞クローンの測定についての検討 岡本美孝	14
Present Situation of Cedar Pollinosis in Japan and its Immune Responses Yoshitaka Okamoto, et al	16
Cedar and Cypress Pollinosis and Allergic Rhinitis:Quality of Life Effects of Early Intervention with Leukotriene Receptor Antagonists Keita Sasaki, et al	24
Antigen-Specific Immunotherapy against Allergic Rhinitis:The State of the Art Takashi Fujimura, et al	33
Beneficial Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in the Prevention of Cedar Pollinosis in a Community Setting S Yonekura, et al	44
スギ花粉飛散数とスギ花粉症患者のQOLと睡眠障害 太田伸男	53
山形市におけるアレルギー性鼻炎患者の花粉抗原陽性率の検討 鈴木祐輔, 他	56
スギ花粉症患者のQOLと睡眠障害 太田伸男, 他	65
スギ花粉症におけるベポタスチンベシル酸塩とプラナルカスト水和物の初期治療効果 -QOLと睡眠障害- 太田伸男, 他	73
鼻炎症状と喘息症状の連関についてのアンケート調査 永田 真	81
スギ花粉症治療に関する遺伝子解析からの検討 藤枝重治	83
Associations between decay-accelerating factor polymorphisms and allergic respiratory diseases T. Kawai, et al	86
Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population Masafumi Sakashita, et al	93
Associations of functional <i>NLRP3</i> polymorphisms with susceptibility to food- induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma Yuki Hitomi, et al	100

A Functional Polymorphism in <i>IL-18</i> Is Associated with Severity of Bronchial Asthma Michishige Harada, et al	113
Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis M. Sakashita, et al	121
2009年におけるスギ花粉症に対する第2世代抗ヒスタミン薬による初期療法の有用性 - JRQLQ No.1を用いたQOL評価 - 岡野光博, 他	128
Mecanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis M. Okano	137
リアルタイムモニター花粉症の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバンド療法 の臨床研究 - スギ花粉症の舌下免疫療法における追加治療の研究 - 後藤 穰	147
Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis Kimihiro Okubo, et al	149
Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE Minoru Gotoh, et al	155
Validation Study of the OHIO Chamber in Patients with Japanese Cedar Pollinosis Kazuhiro Hashiguchi, et al	162
免疫療法の効果的な投与方法と作用機序に関する研究 湯田厚司	171
Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis	173
小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法 湯田厚司, 他	183
スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現状と課題 湯田厚司	192
スギ抗原Cryj 1由来ペプチドに対する患者末梢血T細胞反応の解析： ペプチド免疫療法の候補ペプチドに関する研究 増山敬祐	196
Patterns of Drug Prescription for Japanese Cedar Pollinosis Using a Clinical Vignette Questionnaire Goro Takahashi, et al	198
Analysis of T-helper responses and FOXP3 gene expression in patients with Japanese cedar pollinosis Kazuaki Chikamatsu, et al	205

Analysis of Helper T Cell Responses to Cry j 1-Derived Peptides in Patients with Nasal Allergy: Candidate for Peptide-Based Immunotherapy of Japanese Cedar Pollinosis

Keisuke Masuyama, et al212

研究成果の刊行に関する一覧表220

**厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書**

リアルタイムモニター花粉症の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバンド療法の臨床研究

主任研究者	大久保公裕	日本医科大学耳鼻咽喉科准教授
分担研究者	太田伸男 岡野光博 岡本美孝 後藤 穰 永田真 藤枝重治 増山敬祐 湯田厚司	山形大学耳鼻咽喉科講師 岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科准教授 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 日本医科大学耳鼻咽喉科講師 埼玉医科大学呼吸器内科教授 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授 三重大学耳鼻咽喉科講師
研究協力者	石田晃弘 鈴木祐輔 堀口茂俊 米倉修二 鈴木 誉 中込一之 仲田拡人 加瀬康弘 山田武千代 坂下雅文 窪 誠太 意元善政 玉利真由美 野口恵美子 近松一朗 松岡伴和 遠藤周一郎 多川政弘 横田匡彦	山形大学耳鼻咽喉科助教 山形大学耳鼻咽喉科大学院 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学医員 埼玉医科大学呼吸器内科講師 埼玉医科大学耳鼻咽喉科助教 埼玉医科大学耳鼻咽喉科教授 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科医員 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科医員 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科大学院 理化学研究所遺伝子多型センター チームリーダー 筑波大学人類遺伝学講師 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教 日本獣医生命倫理大学 外科学教授 ウェザー・サービス株式会社

研究要旨

花粉飛散量の測定法であるリアルタイムモニターでは標準的なダラム法による花粉測定数との相関は千葉市で0.75、成田市で0.74、補正式を用いた修正値との相関は、千葉市で0.81、成田市で0.77であった。花粉症のQOLでは花粉飛散数の増加に伴って鼻眼の症状スコアの増加、QOLスコアも上昇した。また、気道、のど、鼻閉、口耳皮膚、いびきの上昇が認められた。30%の花粉症患者で、鼻疾患の悪化に伴って喘息が悪化することを自覚していた。最重症持続型に相当する合併患者は鼻炎症状が悪化すると喘息症状が悪化した。基礎的検討ではIFN- γ R1プロモーター領域のSNPとスギ花粉症患者の相関を認めた。IL-33においてはrs1929992においてリスクアレルがCであった。全ゲノム解析ではrs10746463においてスギ花粉症と有意な相関を認めた。スギ花粉症患者のPBMCはスギおよびヒノキ抗原のいずれに対してもIL-5、IL-13を有意に産生した。IL-31産生も有意に亢進した。免疫療法ではスギ抗原特異的なIL-5/IL-13/IL-31産生が有意に抑制され、またIFN- γ 産生も抑制される傾向を認めた。中等度飛散年には皮下免疫療法の効果が最も高く、次いで舌下免疫療法(SLIT)、初期療法であった。大量飛散年には3群の差が縮まった。SLITでは治療年数が増すと効果が増強していた。再発症例の追加SLIT群でもQOLスコア、症状スコアともプラセボに有意にその悪化を抑制し、初めての実薬投与となった群と比較して有意にそのスコアを減少させ、経年的治療、追加治療の有効性が示された。小児スギ花粉症に対するSLITでは全例が副作用なく、大量飛

散年としては良好な成績であった。効果発現機序の検討では血中 IL-17A は施行前に比較して有意に低下を認めた。治療患者の Tr1 細胞は Cry1 の刺激だけでなく、非特異的刺刺激である CD3/CD28 刺激においても IL-10 が強く産生された。ペプチド特異的 T 細胞クローンはすべて Th2 細胞であったが、Cry j 1 で誘導された特異的 T 細胞クローンは IL-4 も IFN- γ も産生した。これらの結果より花粉症の実態調査と新しいペプチド SLIT とアジュバント併用の効果を続けてゆく。

A. 研究目的：

2008年にスギ花粉症は25.6%と高い有病率を示していることが報告された。QOLの低下するこのスギ花粉症の抗原である飛散花粉数の情報は落下法と呼ばれる1日の飛散した花粉数を記録する日本での標準的なものとリアルタイムで測定している方法が存在する。このリアルタイムモニターの有用性に関してはどの程度の正確さがあるかの問題点が残し、今後患者が使用しやすい方法が望まれる。今年度は花粉以外の微粒子との識別に特に注目し、検討を行った。またすでに東京などの都市では行われている QOL や疫学の調査であるが、地方都市におけるこのリアルタイムモニター花粉数と患者 QOL との関連性の検討、上気道下気道の関連性、疫学での発症の候補遺伝子などの検討も必要である。今回のもう一つの研究の柱は治療法の開発である。その治癒的免疫療法の樹立には現在、注目を浴びている舌下免疫療法 (SLIT) はもちろん、それを進化させたペプチド免疫療法をこの研究班のテーマとして掲げている。SLIT の現状での効果の限界とその使用方法に関する検討、さらに最終段階のペプチドを使用する場合に効果に影響を及ぼす反応性の研究を行い、2009年から始めているペプチド SLIT の検討の基礎段階とするものである。

B. 方法：

① リアルタイムモニターの精度改善の研究 (岡本)

測定全粒子数と花粉測定数の両値の表示が可能で、かつ比較的安価な自動花粉測定器 (神栄) を用いて、本年1月の千葉市及び成田市での花粉非飛散期の測定データを利用して、花粉誤認率から補正マトリックスを作成し、リアルタイムモニター花粉数とダーラム測定花粉数について検討した。

② 患者 QOL と睡眠に関する研究 (太田)

山形のリアルタイムモニター花粉数およびダーラム測定花粉数と QOL の検討を JRQLQ(No1 および No2)調査票で検討した。またピッツバーグ睡眠問診票 (PSQI) で睡眠の検討を行った。

③ 喘息との関連性 (永田)

鼻疾患と喘息を合併する 126 名を対象に、アンケート調査により、鼻症状と喘息症状の連関の頻度

を検討した。

④ 花粉症患者の IFN- γ 受容体と IL-33 の遺伝子多型 (藤枝)

IFN- γ R と IL-33 の検討はスギ花粉症患者と正常者によって検討した。また遺伝子多型部位の機能解析をプロモーターアッセイにて行った。IL-33 においては、スギ花粉症と慢性副鼻腔炎、健常人の 3 群間における血清中 IL-33 濃度を ELISA にて検討した。全ゲノム解析では、一次解析、二次解析、三次解析をスギ花粉症患者と正常者によって検討した。

⑤ 免疫療法の効果発現機序の研究 (岡野)
免疫療法施行および非施行のスギ花粉症患者、健常人より PBMC を採取した。10 μ g/ml の Cry j 1、スギ粗抗原あるいはヒノキ粗抗原にて刺激し、培養 72 時間後に上清を回収し上記のサイトカインを ELISA にて測定した。スギおよびヒノキ飛散期の症状および QOL は JRQLQ を用いてスコア化した。

⑥ SLIT の方法論の研究 (湯田、大久保、後藤、藤枝)

それぞれの施設で SLIT の比較検討を行った。経年的効果では三重県では 2009 年に治療開始後 1 年目、2 年目、4 年目となる 3 群で比較し、継年治療の意義を検討した。福井県でも H16 年の 10 月から SLIT を介した群 (5 年目) から H20 年からの 1 年目群まで 1 年ごとの経年的効果を検討した。日本医大では一度 SLIT を行い、1 年以上無症状あるいは軽症であったのち、中等症以上に再発したスギ花粉症患者に対して再び SLIT を行い、その効果を検証した。それぞれ季節中は鼻のかゆみ、くしゃみ、鼻水、鼻閉、目のかゆみなどの症状をアレルギー日記に記入させ、2 月 3 月 4 月と 1 度ずつの QOL アンケート VAS などで症状の評価を行った。

また小児スギ花粉症に対する SLIT を行い、評価した。

効果発現機序の検討として FACS でソートした Tr 1 細胞群でスギ花粉主要抗原である Cry j 1 の刺激培養とともに非特異的刺刺激である CD3/CD28 刺刺激も検討し、IL-10 産生能を検討した。

⑦ スギ花粉ペプチドに関する T 細胞の反応性 (岡本、増山)

スギ花粉の主要抗原である Cry j 1 から 4 種類、Cry

j2から3種類のペプチドを連結させた合成ペプチドあるいはCry j 1を利用して、スギ花粉症患者末梢血のスギ花粉特異的 T 細胞クローンの測定をELISPOT法により試みた。また誘導されたCry j 1特異的 T 細胞クローンを用いて、合成ペプチドに対する増殖能およびIFN-g 及びIL-4の産生をELISA法によって検討した。

C. 結果：

①昨年12月から本年1月の花粉非飛散期の検討から千葉市、成田市の花粉誤認率は0.069,0.101であった。自動花粉測定器による本年2月1日から4月30日の間の自動花粉測定器の測定値(1 m³/day)とダーラム法による花粉測定数(1 cm³/day)との相関は千葉市で0.75、成田市で0.74、補正式を用いた修正値との相関は、千葉市で0.81、成田市で0.77であった。

②スギ花粉飛散数の増加に伴って、スギ花粉症患者では鼻眼の症状スコアの増加が認められた。QOLスコア(No1, No2)も鼻眼の症状と連動し、飛散数の増加に伴ってスコアは上昇し、飛散ピーク時には日常生活、野外活動、社会生活、睡眠、身体、精神生活のいずれのサブスケールにおいてもスギ花粉症患者で有意なスコアの上昇が認められた。また、気道、のど、鼻閉、口耳皮膚、いびきのサブスケールにおいてスギ花粉症患者で有意なスコアの上昇が認められた。また花粉飛散ピーク時期ではスギ花粉症患者では睡眠スコアの有意な上昇は認められた。

③30%の花粉症患者で、鼻疾患の悪化に伴って喘息が悪化することを自覚していた。22%では鼻治療により喘息が改善した。鼻症状の変化が喘息症状に与える影響は、喘息コントロールが良くない患者で有意に強かった。最重症持続型に相当する合併患者は鼻炎症状が悪化すると喘息症状が悪化した。

④IFN- γ RにおいてIFN- γ R1プロモーター領域のSNPとスギ花粉症が相関を認めた。スギ花粉症でのリスクアレルは、Cであり(p=0.030)、危険率は1.24であった。IL-33においてはrs1929992においてリスクアレルがCであった(p<0.05)。血清中IL-33は、スギ花粉症において陰性コントロール、および感染性鼻炎に比較して、有意に高値を示した(p=0.0018)。全ゲノム解析では二次解析まででDecay-accelerating factor (DAF)に注目し解析を行い、rs10746463においてスギ花粉症と有意な相関を認めた(p=0.00033)。

⑤スギ花粉症患者のPBMCは、健常者と比較してスギおよびヒノキ抗原のいずれに対してもIL-5、IL-13を有意に産生した。IFN- γ 産生に関しては両群で差を認めなかった。IL-10/IL-17/IL-18/IL-33に

関しては両群共に有意な産生を示さなかった。IL-31産生に関しては、スギ粗抗原においてスギ花粉症患者で有意に亢進した。スギ花粉症患者で産生を認めたIL-5/IL-13/IL-31/IFN- γ に関してスギおよびヒノキ最大飛散期における症状およびQOLスコアとの相関を検討した。ヒノキ飛散期においては症状スコアとヒノキ粗抗原特異的IL-31産生との間に相関傾向を認め、さらにQOLスコアとヒノキ粗抗原特異的IL-31産生との間に有意な正の相関がみられた。免疫療法施行群では非施行群と比較してスギ粗抗原に特異的なIL-5/IL-13/IL-31産生が有意に抑制され、またIFN- γ 産生も抑制される傾向を認めた。

⑥中等度飛散年には皮下免疫療法の効果が最も高く、次いでSLIT、初期療法であった。大量飛散年には3群の差が縮まった。

三重大では2009年にSLITを開始して1年目、2年目、4年目となる3群の比較で、症状スコアと症状薬物スコアともに治療年数が増すと効果が増強していた。福井大でも1年目・2年目に比較して3年目・4年目・5年目において有意に低値を示した。3年目・4年目・5年目のVASは、1年目に比較して有意に低値を示し、本人も症状の改善を自覚していた。日本医大で行われた再発症例の追加SLIT群でもQOLスコア、症状スコアともプラセボに有意にその悪化を抑制し、初めての実薬投与となった群と比較して有意にそのスコアを減少させ、経年的治療、追加治療の有効性が示された。

小児スギ花粉症に対するSLITでは全例が副作用なく、大量飛散年としては良好な成績であった。効果発現機序の検討では血中IL-17Aは施行前に比較して2年目、3年目、4年目のスギ花粉飛散期に有意に低下を認めた。治療患者のTr1細胞はCry j 1の刺激だけでなく、非特異的刺激であるCD3/CD28刺激においてもIL-10が強く産生された。

⑦合成ペプチドを用いたペプチド特異的T細胞クローンはすべてTh2細胞であったが、Cry j 1で誘導された特異的T細胞クローンはIL-4もIFN- γ も産生した。このクローンの合成ペプチドに対する増殖能の検討では特にp61-80、p115-132、p206-225、p337-353に対し増殖反応を誘導された。合成ペプチドに対するサイトカイン産生はCry j 1に対するそれと同じではなかった。

D. 考察：

現在のスギ花粉症は国民病とも呼ばれる有病率の高い疾患であり、セルフケアと治癒を望める治療法の確立が医療費の問題点からも重要な国家課題となる。我々はセルフケアを高める上でも花粉飛

散情報が重要であることを述べてきたが、現状で報告されるリアルタイムモニターでは微粒子との差別化が難しく実測の花粉飛散とは異なることが問題であることを今回の研究から確認した。

スギ花粉症は QOL を悪化させるだけでなく、睡眠の質を低下させ、鼻・眼以外の症状も悪化させる。また同じアレルギー疾患でも喘息では特に重症例で花粉症、喘息ともに治療する必要がある複合的に QOL を悪化させることが再確認された。我々の報告した SLIT の RCT での効果は日本の花粉症のエビデンス(Okubo K, et al. *Allergology International* 57: 265-275, 2008)であるが、どのように治療を続けてゆけばよいのかの検討が少ない。今回の結果では SLIT は初回の実薬でも効果を示しうるが、数年間 (3 年以上) あるいは再発後の再度の SLIT によりより大きくその有効性を増大させることが示唆された。メタアナリシスでも 1 年 8 カ月以上の SLIT がそれ以内の期間の SLIT より効果的であることが報告されており (Martin Penagos, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2006; 97:141-148.)、季節を跨いだとしても 2-3 度目の効果が大きいことが考えられた。またこれらの免疫療法の効果発現機序にはサイトカイン産生の抑制、舌下でも全身的な誘導性制御性 T 細胞や血中 IL-17 増加などの免疫反応が関与していることが明らかになった。今後さらにこの基礎的な検討は必要である。

またペプチド免疫療法の基礎的な検討ではペプチドと主要抗原の Cry j1 とでは同じ反応を示すわけではないが、エピトープとしてはすべてに反応しうるペプチドであると考えられ、症例を選別できれば高い効果も示すことが可能だと思われる。

E. 結論

リアルタイムモニターの精度には限界があるが、これをうまく生かしてセルフケアにつなげることが患者の睡眠や下気道を含む QOL を保つには重要である。SLIT は花粉症の有効な治療であるが、1 年のみの短かいではなく、3 年間ほどの経年的な実施や SLIT 実施後にスギ花粉症症状を再発した症例への追加 SLIT は有用な方法であり、1 年目の SLIT での効果を上回る効果を得られることが示唆された。SLIT の効果発現機序の一部が明らかになった。またこれから結果を迎えるペプチド免疫療法は基礎的にも良好な効果を得られる可能性があることが示唆されたが、症例によっては得られない場合があることも示唆される結果となった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

- 1) Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. (2009) Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* 30:84-94.
- 2) Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. (2009) Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:239-245.
- 3) Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. (2009) Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with leukotriene receptor antagonists. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149: 350-358.
- 4) Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K (2009) Validation study of the OHIO chamber in patients with Japanese Cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:141-149.
- 5) Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K. (2009) Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Expert Opin. Pharmacother.* 10: 523-9.
- 6) Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, Taketomo N, Okubo K. (2009) Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 90144-1-7.
- 7) Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Gotoh M, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. (2009) Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 19:195-200.
- 8) Yamanaka KI, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, Okubo K, Kurokawa I, Mizutani H. (2009) Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin. Immunol.* 124:842-845.

- 9) 湯田厚司、宮本由起子、萩原仁美、服部玲子、大久保公裕 (2009) 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法アレルギー. 58: 124-132.
- 10) 菅原一真、御厨剛史、橋本誠、大久保公裕、山下裕司 (2009) プランルカスト水和物追加投与の花粉症に対する短期 QOL 改善効果. アレルギー・免疫 16: 92-98.
- 11) 村山貢司、馬場廣太郎、大久保公裕(2010)スギ花粉症有病率の地域差について. アレルギー-59(1):47-54

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許祝状況

- 1) 減感作療法における治療効果を予測

するバイオマーカー」特願

2009-241435 出願日：2009年10月

20日 特許出願人：財団法人東京都

医学研究機構、学校法人日本医科大学

発明者：廣井隆親、大久保公裕

- 2) 「減感作療法における治療効果を予測

するバイオマーカー」特願

2009-244965 出願日：2009年10月

23日 特許出願人：財団法人東京都

医学研究機構、学校法人日本医科大学

発明者：廣井隆親、大久保公裕

2. 実用新案登録

該当項目なし

3. その他

該当項目なし

原 著

スギ花粉症有病率の地域差について

1) 気象業務支援センター

2) 独協メディカル倶楽部

3) 日本医科大学耳鼻咽喉科

村山 貢司¹⁾ 馬場廣太郎²⁾ 大久保公裕³⁾

【目的】我が国におけるスギ花粉症の有病率は馬場の2008年の調査により¹⁾、平均26.5%とされているが各地域の有病率には大きな差が存在する。これまで、中村²⁾、Okuda³⁾らによって全国のスギ花粉症有病率の調査が行われてきたが、主に抗体陽性率や発症率との観点から分析が行われており、わずかにOkudaによって飛散花粉数と有病率の関係が述べられているにとどまっている。大気汚染との関連では特定地域における調査はあるが全国的な解析はほとんどないのが現状である。本研究では花粉数、大気汚染、気象条件など外部条件が、地域間の有病率にどの程度影響を与えているかについて検討を行った。

【方法】馬場の調査による各都道府県のスギ花粉症有病率¹⁾と各地域の平均花粉数、花粉の飛散期間、2月および3月の湿度、SPM、NOx、Oxなどについて相関を求め、有病率の差に関与する因子を検討した。花粉数についてはスギおよびヒノキ科花粉の合計値とスギ、ヒノキ科に分けた場合についても検討した。相関の高い因子については1998年と2008年の有病率の差について同様の結果になるかを検討した。

【結果】有病率と最も相関が高くなったのは花粉の飛散期間で、次いで花粉数、湿度の順であった。1998年と2008年の有病率の増加に関与したと考えられる因子は同様に花粉飛散期間、花粉数、湿度の結果であった。SPMなどの大気汚染に関しては有意な関係は見られなかった。湿度に関しては森⁴⁾らの調査による高湿度におけるダニ増殖の影響とは異なる結果になった。

Key words: humidity — pollen disperse period — total amount pollen

はじめに

スギ花粉症に関する全国的な疫学調査はきわめて例が少なく、2001年の奥田による調査³⁾、および、1998年および2008年の馬場、中村、中江によるものだけである¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。本研究では馬場の調査による各都道府県別のスギ花粉症有病率の地域差が

何に起因するものかを調べた。馬場の調査は、全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象としたアンケート調査であり、サンプル集団に偏りがあることから無作為の調査ではないが、奥田による調査との相関の高さ、また、耳鼻咽喉科医という専門職による判定という面からもある程度の信頼性は確保されていると考えられる。調査は2008年1

Received: May 12, 2009, Accepted: December 8, 2009

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: NOx "concentration of nitrogen oxide", Ox "concentration of oxidants", SO₂ "concentration of sulfur dioxide", SPM "concentration of suspended particulate matter"

村山貢司: 気象業務支援センター [〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3-17 東燃ビル]

E-mail: mu2@jmbasc.or.jp

Table 1 The prevalence of cedar-pollen allergy according to region

Region	2008	1998	Increase	Region	2008	1998	Increase
Hokkaido	2.2	2.9	- 0.7	Shiga	26.4	12.5	13.9
Aomori	12.5	11.9	0.6	Kyoto	32.8	16.7	16.1
Iwate	12.1	9.4	2.7	Osaka	25.2	14.9	10.3
Miyagi	32.5	21.3	11.2	Hyougo	20.5	11.2	9.3
Akita	14.0	8.2	5.8	Nara	35.0	14.3	20.7
Yamagata	25.0	23.1	1.9	Wakayama	20.3	17.4	2.9
Fukushima	26.4	13.8	12.6	Tottori	24.4	11.4	13.0
Ibaraki	25.6	20.4	5.2	Shimane	13.1	14.1	- 1.0
Tochigi	39.6	22.0	17.6	Okayama	19.1	11.5	7.6
Gunma	31.9	19.2	12.7	Hiroshima	27.8	16.7	11.1
Saitama	39.6	24.8	14.8	Yamaguchi	27.3	16.5	10.8
Chiba	32.4	20.1	12.3	Tokushima	28.8	13.4	15.4
Tokyo	32.1	20.4	11.7	Kagawa	21.5	13.9	7.6
Kanagawa	33.1	18.1	15.0	Ehime	28.3	21.1	7.2
Niigata	15.0	11.3	3.7	Kouchi	41.2	25.7	15.5
Toyama	17.4	8.4	9.0	Fukuoka	18.2	11.2	7.0
Ishikawa	20.5	9.3	11.2	Saga	26.3	19.4	6.9
Fukui	21.6	13.4	8.2	Nagasaki	15.2	8.0	7.2
Yamanashi	44.5	26.9	17.6	Kumamoto	13.6	10.3	3.3
Nagano	25.0	25.9	- 0.9	Oita	22.7	14.4	8.3
Gifu	36.5	21.0	15.5	Miyazaki	8.2	11.6	- 3.4
Shizuoka	39.3	25.3	14.0	Kagoshima	12.1	4.7	7.4
Aichi	28.0	17.5	10.5	Okinawa	6.0	0.6	5.4
Mie	33.2	24.8	8.4				

月に全国の耳鼻咽喉科医 9656 名に年齢、性、居住する都道府県と住環境、スギ花粉症、通年性アレルギー性鼻炎、スギ以外の花粉症の有無などについてアンケート調査を行ったもので、1998 年の調査もまったく同様の方法であった。アンケート発送数 9656 通のうち、転居などで返送されたものが 54 通であり、実際の送付数 9602 通に対し、回答があったのは 3621 通、回収率 37.7% であった。アンケート調査の結果を Table 1 に示す。全国平均で通年性アレルギー性鼻炎の有病率が 23.4%、スギ花粉症の有病率が 26.5%、スギ以外の花粉症有病

率が 15.4%、花粉症全体の有病率が 29.8%、アレルギー性鼻炎全体の有病率が 39.4% であった。スギ花粉症の有病率および花粉症全体の有病率は 1998 年の調査に比較して 10% あまり増加しており、他が 5% 前後の増加であるのに対して極めて高い伸びを示した。北海道と沖縄を除く地域でスギ花粉症の有病率を見ると最も高い山梨県の 44.5% から最も低い宮崎県の 8.2% までばらつきが非常に大きくなっている (Table 1)。

Table 2 Matrix of correlation coefficient

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
cedar-pollen-allergy	1.00	0.95*	0.14	0.14	0.16	0.06	0.01	- 0.58*	0.60*
pollen-allergy		1.00	0.11	0.24	- 0.11	0.03	0.04	- 0.55*	0.51*
PAR			1.00	0.08	0.03	0.17	- 0.19	0.12	- 0.35
SPM				1.00	0.27	0.19	0.44	- 0.20	- 0.13
SO ₂					1.00	0.21	0.19	0.08	0.15
NO _x						1.00	0.18	0.07	0.13
O _x							1.00	0.17	0.25
humidity								1.00	- 0.28
pollen									1.00

- ① cedar: prevalence of cedar-pollen allergy
 ② pollen-allergy: prevalence of whole pollen-allergy
 ③ PAR: Prevalence of Perennial Allergic Rhinitis
 ④ SPM: concentration of suspended particulate matter
 ⑤ SO₂: concentration of sulfur dioxide
 ⑥ NO_x: concentration of nitrogen oxide
 ⑦ O_x: concentration of oxidants
 ⑧ humidity: monthly average humidity in February
 ⑨ pollen

方法

1. 花粉との関係

本研究では地域ごとの有病率の差がこのように大きくなる原因について調査を行った。解析の対象は北海道と沖縄を除く地域の有病率について、関与が予想される因子として、地域の平均花粉数の平方根、スギ花粉とヒノキ科花粉が分離されている地域では、それぞれ単独の花粉数との比較、シーズンの最大飛散数の平均値、花粉の飛散期間が特定できる地域では、飛散期間との関係を調べた。花粉数は環境省の委託調査を実施しているNPO花粉情報協会が所持する花粉データベースから各都道府県の県庁所在地のデータを用いた。解析にあたっては花粉データの無い沖縄とスギ花粉が極めて少ない北海道を除く東北から九州について行った。花粉数を実数ではなく平方根にしたのは、東京都花粉症対策委員会の調査⁷⁾により、花粉症の症状との関係が実数より平方根または対数と比較した方が相関が高いからである。およそ60%の地域では、花粉の飛散開始から終了までの期間、シーズンの

最大飛散数の比率が分かっており、同様に相関を求めた。スギ花粉とヒノキ科花粉が別に計測されている地点についてはスギ花粉とヒノキ科花粉合計値、スギ花粉単独、ヒノキ科花粉単独での相関も求めた。

2. 気象因子との関係

気象因子として2月および3月の平均湿度から空気の乾燥度合いと有病率の関係を、また、ダニの関与が全国レベルで影響を与えているかを夏の湿度から検証した。気象データは当該都道府県の気象台の観測値を用いた。

3. 大気汚染との関係

大気汚染物質としてデータは県庁所在地における環境省および自治体観測値の平均値を用い、3月のSPM, SO₂, NO_x, O_xと花粉症有病率の関係を調べた。

4. 食生活との関係

内閣府の全国家計調査から牛乳、肉類、鶏卵、ヨーグルトの購入費と花粉症有病率の関係を調べた。

5. 有病率増加との関係

1から4の因子について有意な関係にあったものに

Prevalence of cedar pollen and Total amount pollen

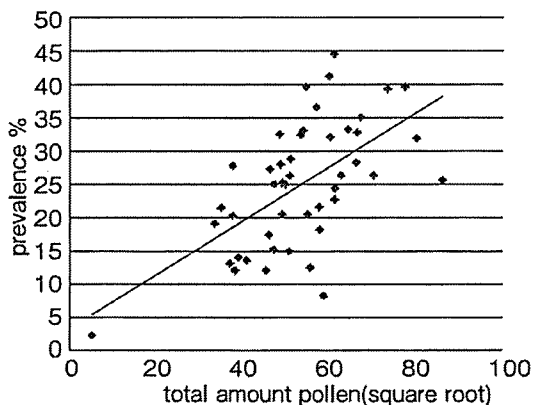


Fig. 1. There was a significantly positive correlation between the prevalence of cedar-pollen allergy and the square root of mean cedar pollen count in each region. The coefficient of correlation was 0.6. The longer pollen season, the severer all pollen allergy symptoms.

ついて、1998年の有病率、および2008年と1998年の有病率の差についても同様な関係が見られるかを調べた。

解析は線形回帰分析で行い、相関マトリクスを作成して、各因子間の内部相関を確認した。

結果

1. 花粉との関係

スギ花粉症の有病率と各地の10年間の平均花粉数の平方根との関係を示したのがFig. 1である。Okuda³⁾が過去に行った調査と同様の結果で、花粉数の平方根とスギ花粉症有病率の相関係数は0.6で、有意な関係であった。花粉観測において、スギ花粉とヒノキ科花粉を区別して観測している地域についてのみ、スギ花粉およびヒノキ科花粉単独での有病率との関係を調べると、相関係数はそれぞれ、0.35と0.39であり花粉数の合計よりも相関が低くなった。

他の因子として花粉の飛散数の最大値および花粉の飛散開始から飛散終了までの期間についても有病率との関係を検討した。飛散期間が明瞭であった地域は24地点であり¹⁰⁾、すべての地域を網

羅しているわけではないが、結果をFig. 6に示す。花粉飛散期間とスギ花粉症有病率の相関係数は0.76であり、検討した因子の中では最も相関が高くなった。

なお、通年性アレルギー性鼻炎と花粉数の相関係数は-0.35であり、花粉数とは逆相関になっていた。

2. 気象因子との関係

気象条件として花粉飛散初期の2月の平均湿度とスギ花粉症の有病率の関係をFig. 3に示す。相関係数は-0.58であり、湿度が低い地域ほどスギ花粉症の有病率が高いという結果であった。ちなみに通年性アレルギー性鼻炎と湿度の相関係数は0.12であり、スギ花粉症とは明らかに異なる結果であった。

3. 大気汚染との関係

次に大気汚染の指標となるSPMと有病率の関係をFig. 2に示す。図から明らかのようにSPMと有病率の間には関係は認められなかった。相関係数は0.14であった。

その他の大気汚染物質に関しても、SPM, SO₂, NO_x, O₃いずれも有意な関係は見られなかった。

4. 食生活との関係

また、食生活では肉類、牛乳、ヨーグルトはいずれも相関はなく、鶏卵の摂取量でやや高くなっている。

花粉症全体と各因子との関係もスギ花粉症とほぼ同様の傾向を示すが、食生活でヨーグルトの摂取量が多い地域で相関がやや高かった。

5. 有病率増加との関係

各因子について計算した結果をTable 2に示す。スギ花粉症を中心に相関係数をみると最も高いのは花粉症全体であり、これは1998年からの増加率がほぼ一致していることから花粉症全体の中で占めるスギ花粉症の比率が非常に高いことを示している。有病率との関係では、最も相関が高いのは地域ごとの花粉数であり、次に2月の湿度であった。湿度と花粉数の間には有意な関係がなく、また、表にはないが年間の平均湿度や夏、秋の湿度との間には有意な関係は見られなかった。

次に、花粉数、湿度がスギ花粉症の有病率に本

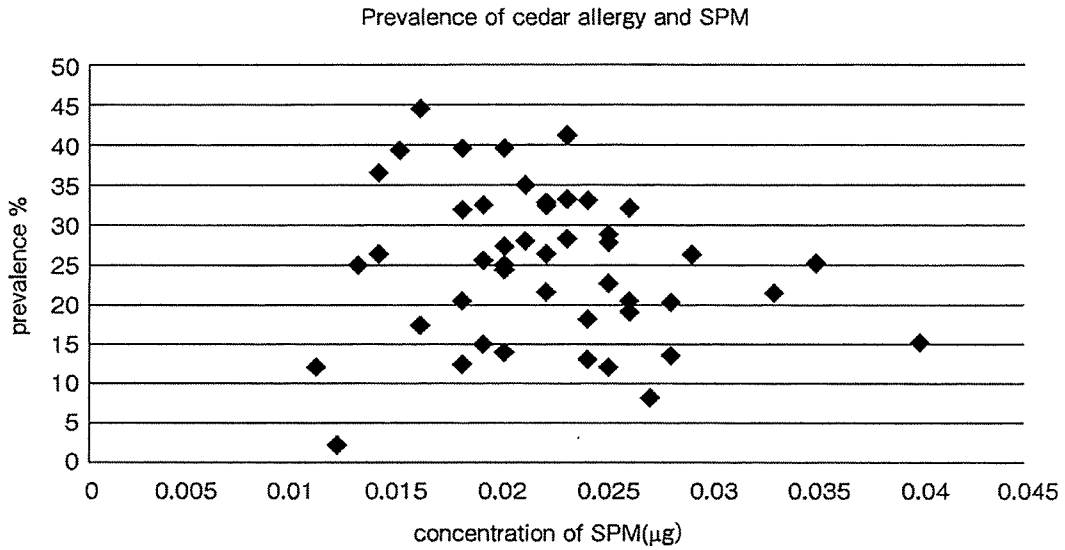


Fig. 2. There was no significant relationship between the prevalence of cedar-pollen allergy and the concentration of SPM.

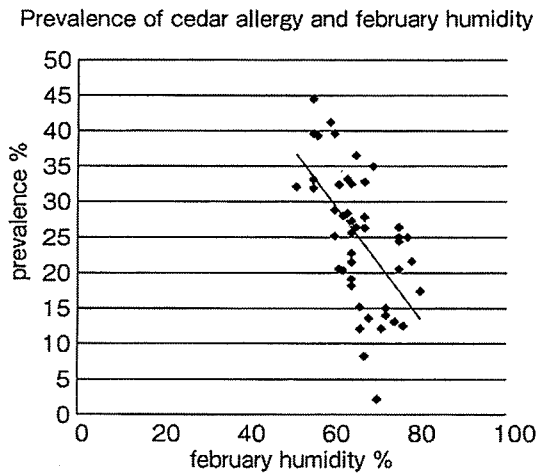


Fig. 3. There was a significantly positive correlation between the prevalence of cedar-pollen allergy and the average humidity in February.

当に関与しているかを確認するために、1998年と2008年におけるスギ花粉症有病率の差と花粉数、湿度および花粉飛散期間の関係を検討した。その結果を Fig. 4, Fig. 5 に示す。スギ花粉症の有病率の増加は花粉数および湿度ともに相関係数 0.48

であり、花粉数が多く、湿度が低い地域ほど有病率の増加が顕著であることが確認された。

また、1998年と2008年におけるスギ花粉症有病率の増加と花粉の飛散期間との相関は 0.70 であった。シーズンの最大飛散数の平均と有病率との相関は 0.24 であった。

なお、1998年におけるスギ花粉症有病率と各因子の相関係数は花粉数の平方根が 0.51, 湿度が -0.48, 飛散期間が 0.70, SPM が 0.17, 鶏卵購入量が 0.29 であった。

考 察

以上の結果からスギ花粉症の有病率の地域差は花粉の飛散期間、花粉数、春先の湿度が影響している可能性がかなり高いことが示唆された。花粉数よりも花粉の飛散期間の相関が高いことは、少量の花粉であっても、連続して暴露されることにより、抗体産生が持続することによるものではないかと考えられるし、過敏性の亢進につながる可能性もある。さらに花粉の飛散数が多ければ、抗体産生をより助長することになるであろう。花粉の飛散量、飛散期間は花粉症発症に対してはインダクションフェーズとしての働きだけではな

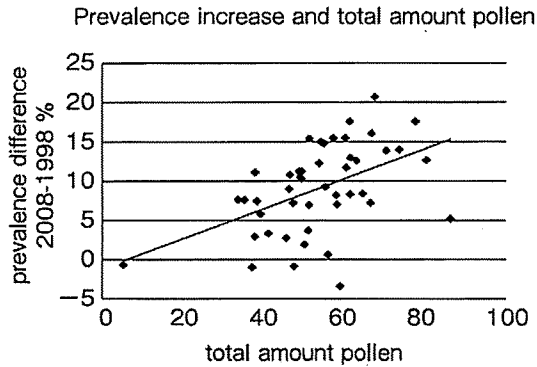


Fig. 4. There was a significantly positive correlation between the increase in the prevalence of cedar-pollen allergy and the square root of mean cedar-pollen count in each region.

く、エフェクターフェーズとしても働いていると考えられ、特に飛散期間の長さは、繰り返しの刺激によっての効果が大きくなるのではないだろうか。スギ花粉とヒノキ科花粉を分けて解析した例は今までにないが、東京都における患者調査の結果⁷⁾でもスギ花粉単独、あるいはヒノキ科花粉単独による相関よりも合計の花粉数においての方が、花粉数と患者動態の関係が明瞭になっており、本研究の結果もそれを裏付けるものになっている。

一方、湿度が低い場合には花粉症症状が悪化しやすいことは知られているが、湿度が低い地域ほどスギ花粉症の有病率が高いことは、乾燥化が進む都市部における花粉の再飛散の影響も考えられるが、花粉飛散時期の空気の乾燥が鼻粘膜に何らかの影響を与え、花粉由来の抗原が体に取り込まれやすくなるよりも、エフェクターフェーズとして、過敏性の亢進に働いているのではないだろうか。

森らは栃木県における花粉症有病率の調査⁴⁾で、一般家屋より集合住宅のスギ花粉症有病率が高いことに注目し、その原因を集合住宅内では密閉によって湿度が高くなり、結果としてダニの増加から低年齢におけるアレルギーの増加として説明している。しかし、日本においてダニの繁殖が最も盛んな7月および8月の湿度と地域ごとのスギ花粉症有病率の間には全く有意な関係はみられ

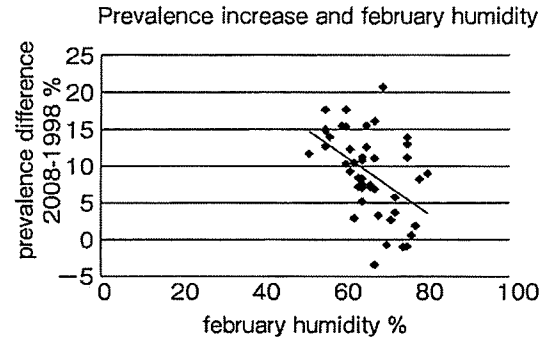


Fig. 5. There was a significantly positive correlation between the increase in the prevalence of cedar-pollen allergy and the average humidity in February in each region.

なかった。特定の地域内での調査ではダニの関与による影響は無視できないが、本研究のように日本全体の有病率の差を検討した場合には明瞭な差は検出できなかった。

花粉量、飛散期間、湿度の3つの因子が花粉症の有病率に影響していることは、10年間の花粉症有病率の増加に関しても全く同様の結果になったことからかなり確からしいと考えることができる。

また、スギ花粉症有病率に関しては大気汚染物質の影響はSPM, SO₂, NO_x, O_xのいずれでも有意な関係がなく、花粉症全体、さらに通年性アレルギー性鼻炎でも関係が見られなかったことは、少なくとも大気汚染物質がスギ花粉症の発症には関与している可能性が極めて小さいか、単独での関与が小さいことを示している。安田らが京都府の職員を対象に行った調査⁹⁾では居住地の大気汚染物質の内、SPMと窒素酸化物濃度において花粉症疑い群と非疑い群で、マン・ホイットニーのU検定では有意差が認められたとしている。しかし、筆者も参加した東京都のディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査¹⁰⁾では、アンケートのみではなく、医師の診断を受けて花粉症と診断された群と非花粉症群に分け、さらに個人サンプラーもつけてもらってデータを得たが、大気汚染物質と花粉症の間に有意なオッズ比はどの項目でも得られなかった。本研究の全国都道府県

Prevalence cedar allergy and pollen disperse period

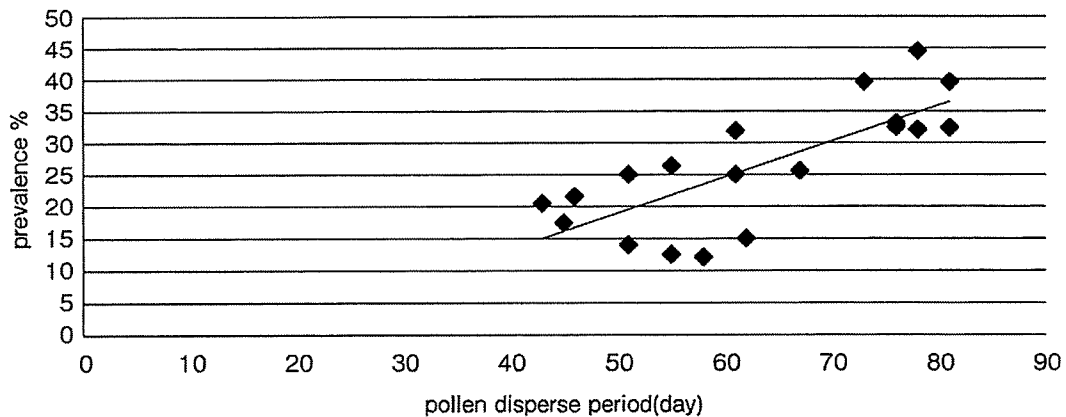


Fig. 6. There was a significantly positive correlation between the prevalence of cedar-pollen allergy and the average exposure to pollens.

別の有病率の差においても、少なくとも調査した大気汚染物質と花粉症の有病率の間には有意な関係は見いだせなかった。なお、通年性アレルギー性鼻炎と大気汚染物質との関係は、SPMではスギ花粉症よりやや高い相関になったが、有意ではなく、SO₂、NO_x、O_xはいずれも相関係数が極めて小さくなっていった。

食生活に関しては、鶏卵で関与を疑わせる部分があるが、食生活は個人差、地域差が大きく、今回の検討では関与の度合いについて記述するほどの結果は得られなかった。食生活の中でヨーグルトは花粉症全体の有病率とやや高い相関が見られるが、ヨーグルトはSPMと逆相関になっており、これは大気汚染の低い地域、すなわち大都市以外でヨーグルトが多く摂取されていることを意味しており、イネ科花粉などその他の花粉が多くなっている可能性が考えられる。

本研究は地域ごとのスギ花粉症有病率とその差に影響する幾つかの因子を統計的に調べたもので、花粉飛散時期の乾燥がどのようなメカニズムで発症などに影響しているかは明らかではない。また、花粉の飛散量よりも花粉の飛散期間の相関が高いことも含めて、その原因に関しては今後の医学的な研究を待たねばならない。

なお、本研究はスギ花粉症の有病率の地域差に

ついて検討したものであり、花粉症症状の憎悪に関して、大気汚染などの関与を否定するものではない。

文 献

- 1) 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学. *Prog Med* 2008; 28: 2001-12.
- 2) 中村昭彦, 浅井忠雄, 吉田博一, 馬場廣太郎, 中江公裕. アレルギー性鼻炎の全国疫学調査—全国耳鼻科医および家族を対象にして. *日耳鼻* 2002; 105: 215-21.
- 3) Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 288-96.
- 4) 森 朗子. 小児におけるスギ花粉症の感作と発症に関与する因子について. *アレルギー* 1995; 44: 7-15.
- 5) 馬場廣太郎. スギ花粉症有病率—正しい疫学的方法論に立って. *Prog Med* 2000; 20: 2411-5.
- 6) 中江公裕. 最近のアレルギー性鼻炎の疫学. *Prog Med* 2002; 22: 329-34.
- 7) 西端慎一. スギ花粉飛散状況とスギ花粉症患者受診動. *Modern Physician* 1996; 16: 145-50.
- 8) 東京都環境局. ディーゼル車排出ガスと花粉症の関連に関する調査委員会報告書. 2003.

- 9) 安田繁伸, 出島健司, 安田 誠, 濱 雄光, 久 育男. スギ花粉症と大気汚染. 疫学調査の結果から. 耳鼻免疫アレルギー 2003 ; 21 : 64-5.
- 10) 佐橋紀男. 2008 年のスギ花粉前線. 日本花粉学会誌 2008 ; 1 : 29-37.

REGIONAL DIFFERENCES IN THE PREVALENCE OF JAPANESE CEDAR-POLLEN ALLERGY

Koji Murayama¹⁾, Kotaro Baba²⁾ and Kimihiro Okubo³⁾

¹⁾*Japan Meteorological Bujines Support Center*

²⁾*Dokkyo Medical Club*

³⁾*Department of Otolaryngology, Nippon Medical School*

Purpose: According to the 2008 survey conducted by Baba et al., the average prevalence of Japanese cedar-pollen allergy is 26.5% in Japan, although there are great regional differences in the prevalence of this disease. In this study, we investigated the causes of its regional differences.

Methods: Regional differences in the 2008 prevalence of cedar-pollen allergy in 47 prefectures, obtained by Baba et al., were examined in terms of the correlations with the following factors: mean cedar pollen count in each region, the pollen dispersal period, relative humidity in February and March, and the concentrations of SPM, NO_x and O_x. The pollen counts of cedar and cypress and the sum of these pollen counts were also measured.

Results: The prevalence of cedar-pollen allergy had the highest correlation with the pollen dispersal period, followed by the correlation with the pollen count and relative humidity in the order. There was no statistically significant correlation between the prevalence of cedar-pollen allergy and air pollutants such as SPM.

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

自動花粉測定器の精度改善に向けての検討と主要花粉抗原ペプチドを用いた
特異的 T 細胞クローンの測定についての検討

研究分担者	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	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
	米倉 修二	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
	鈴木 誉	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
	横田 匡彦	ウェザー・サービス株式会社

研究要旨

自動花粉測定器の精度向上を図るため、地域毎の花粉見逃し率、花粉誤認率を算出して改め、補正を加える方法の有効性について空中浮遊全粒子と花粉認識数の両方の表示が可能な自動花粉測定器を利用して検討を継続した。その結果、補正を加えることで、自動花粉測定器の花粉測定値とダーラム花粉測定値との間の相関をより向上させることが可能であった。

一方、花粉特異的なメモリー T 細胞数の測定をスギ花粉特異的 T 細胞ペプチドを利用して、ELISPOT 法で測定する系の特異性、再現性について明らかにした。

A. 研究目的

正確な花粉飛散情報の提供は患者のセルフケアに意義があるが、リアルタイムで花粉測定が可能な自動花粉測定器の活用は大きな期待される。しかし、これまでの検討で空中浮遊微粒子には、径が 30μ 、球形に近く表面が比較的滑らかで花粉の形状に似ているものが少なくないことから、自動花粉測定器の花粉と微粒子との鑑別に限界があることが明らかになった。そこで、花粉見逃し率、花粉誤認率を算定して、補正を加えることで自動花粉測定器の精度向上を図っている。本年もその有用性を検証した。また、花粉症の発症や治療効果の客観的な評価が可能なバイオマーカーの検出が求められているが、花粉抗原特異的なメモリー T 細胞クローンの測定方法について検討を行った。

B. 研究方法

測定全粒子数と花粉測定数の両値の表示が可能で、かつ比較的安価な自動花粉測定器（神栄）を用いて、本年 1 月の千葉市及び成田市での花粉非飛散期の測定データを利用して、花粉誤認率から補正マトリックスを作成した。この補正式を利用して本年のスギ花粉飛散期の自動花粉測定器による検出花粉数とダーラム式による花粉測定結果について相関を検討した。一方、スギ花粉の主要抗原である Cry j1 から 4 種類、Cry j2 から 3 種類のペプチドを選定してリジンでそれぞれのペプチドを連結させた合成ペプチドを利用して、スギ花粉症患者末梢血のスギ花粉特異的 T 細胞クローンの測定を ELISPOT 法により試みた。

(倫理面への配慮)

スギ花粉症患者からの採血については、目的を十分に説明して同意を文書により得て実施した。また、試験計画は千葉大学の倫理委員会に申請して許可を得た後に実施した。

C. 研究結果

昨年 12 月から本年 1 月の花粉非飛散期の検討から千葉市、成田市の花粉誤認率は 0.069, 0.101 であった。自動花粉測定器による本年 2 月 1 日から 4 月 30 日の間の自動花粉測定器の測定値 ($1\text{ m}^3/\text{day}$) とダーラム法による花粉測定数 ($1\text{ cm}^3/\text{day}$) との相関は千葉市で 0.75、成田市で 0.74、補正式を用いた修正値との相関は、千葉市で 0.81、成田市で 0.77 であった。一方、合成ペプチドを用いた ELISPOT 法によるスギ花粉症患者末梢血リンパ球のスギ花粉特異的 IL-4 産生 T 細胞クローン、IL-5 産生 T 細胞クローン数は $5\sim 100$ 個/ $10^6\text{CD}3\text{T}$ 細胞であった。CD4T 細胞の除去によりこれらの SPOT が消失すること、CD8T 細胞の除去には影響を受けないことから、Th2 細胞と判断された。他方、IFN- γ 産生クローンは検出されなかった。患者自身の末梢血樹状細胞をスギ精製抗原 Cry j で刺激して患者末梢血リンパ球と混合培養することで得られた SPOT 数と高い相関がみられた。

D. 考察

本年は千葉市、成田市とも大量のスギ花粉飛散がみられた。スギ花粉飛散量が多い時には自動花粉測定器とダーラム法による花粉測定数に高い相

関がみられることをすでに報告しているが、本年も千葉市、成田市いずれも 0.7 を越える高い相関がみられた。花粉誤認率、花粉見逃し率を考慮した補正を加えることで、さらに相関の向上がみられた。本年は千葉県では黄砂飛散の影響は不明であった。

スギ花粉合成ペプチドを用いたスギ花粉特異的 T 細胞クローンの測定は、自己樹状細胞を抗原でパルスして用いる従来の検出法と比較して簡便であり、相関もみられた。但し、問題点としてスギ花粉症患者の約 60~70%でのみ検出が可能であったことはペプチドの選定を含め、今後の課題と考えられた。

E. 結論

自動花粉測定器の測定精度の向上が不可欠であるが、新たな補正を加えることで精度の向上が期待される。花粉抗原ペプチドを用いた特異的 T 細胞クローンの測定は簡便で臨床応用が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto Y, Yonekura S, Horiguchi S, Yokota K, Takahashi Y. Revaluation of pollen quantitation by an automatic pollen counter. Allergy and Asthma Proceedings. *in press*

2. 学会発表

岡本美孝. アレルギー疾患の予防はどこまで可能か-アレルギー性鼻炎 シンポジウム. 日本アレルギー学会秋季大会. 2009年10月. 秋田.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

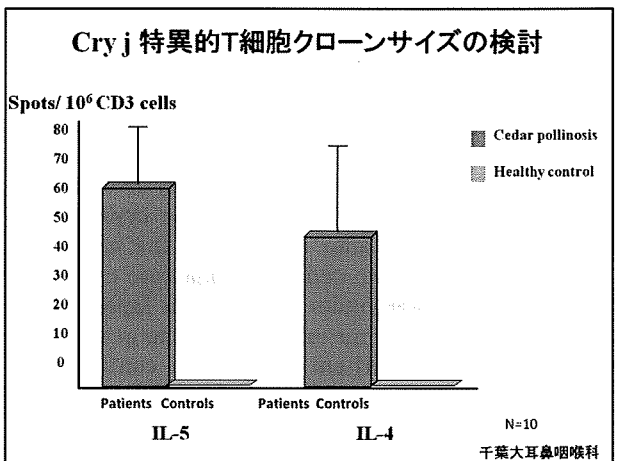
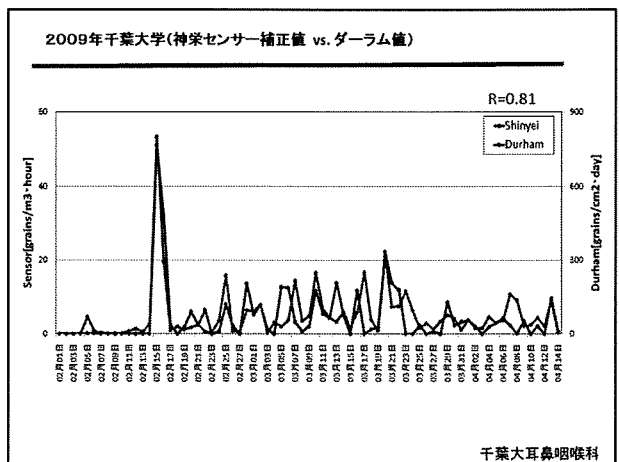
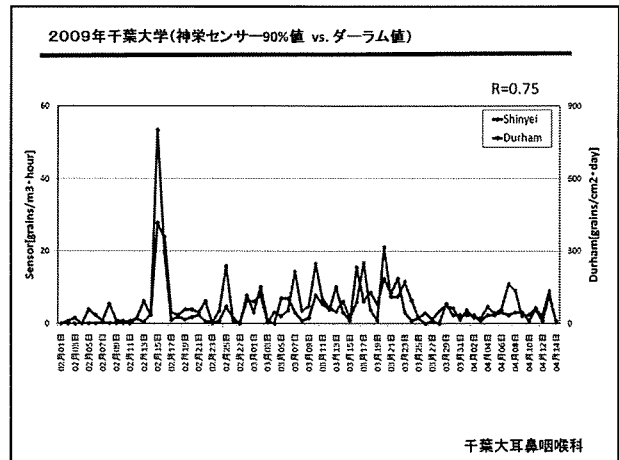
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



Present Situation of Cedar Pollinosis in Japan and its Immune Responses

Yoshitaka Okamoto¹, Shigetoshi Horiguchi¹, Heizaburo Yamamoto¹, Syuji Yonekura¹ and Toyoyuki Hanazawa¹

ABSTRACT

Recent observations have suggested significant worldwide increase in the prevalence of allergic rhinitis and cedar pollinosis. In Japan, Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollens are considered to be the major unique allergens and their extent of dispersal is quite large, traveling more than 100 km and thus causing serious pollinosis. Cedar pollinosis is a typical type 1 allergic disease by an adaptive immune response that occurs through the induction of allergen-specific effector T cells from naïve T cells. We examined the number of Japanese cedar pollen specific memory Th cells in the peripheral blood of the patients and found that the cedar pollen specific IL-4-producing Th2 memory cells increased during the pollen season and decreased during the off-season. However, more than 60% of the cedar-specific memory Th2 cells survived up to 8 months after the pollen season. Natural killer T(NKT) cells represent a unique lymphocyte subpopulation and their activity is not restricted to MHC antigens. NKT cells play an important role in innate immunity, however, the participation in development of allergic rhinitis could not be clarified.

KEY WORDS

cedar pollinosis, cedar specific Th memory cell, epidemiology, natural killer T cell

CEDAR POLLEN

In recent years, many countries have experienced an increase in the prevalence of allergic rhinitis.^{1,2} Dust mite allergen is responsible for at least 90% of cases of perennial allergic rhinitis, while arboreal pollen, including that of cedar and Japanese cypress, is important in Japan.^{3,4} Cedar forest covers nearly 18% of the total land area of Japan, while Japanese cypress is concentrated in the Kanto region and the western part of the country. Both cedar and Japanese cypress produce enormous amounts of pollen. In Japan, pollen counts are typically measured using the gravimetric method with a Durham sampler, in contrast to Western countries in which a Burkard sampler is typically used. In a study in Chiba Prefecture in 2005, the amount of air-borne pollen counted with a Burkard sampler was about 12 times greater than that counted with a Durham sampler.⁵ In addition, distinct from grass pollen, which only spreads less than 100 meters, cedar and cypress pollen travel a long distance and reach major cities, including Tokyo and

Osaka, causing wide-spread pollinosis, although no actual data describing the distance traveled was available. A detailed simulation study considering the results of real-time pollen distributing information was conducted using large computers and Figure 1 shows the source and areas from which the cedar pollen detected at Chiba University Hospital had spread. These dark spots indicate the areas where the cedar pollen originated. Pollens blow to Chiba city from the cedar planting areas of Boso Peninsula, as well as from the north Kanto area, Nikko, Izu Peninsula and Shizuoka Prefecture. This study suggests that cedar pollen actually can travel more than 100 km and cause pollinosis in a large area.

Cedar pollen dispersal precedes Japanese cypress pollen dispersal, and approximately 70% of patients with cedar pollinosis are also allergic to Japanese cypress pollen because of a common antigen.⁶ Dispersal of cedar and Japanese cypress pollen generally exhibits an arch-shaped pattern with time: cedar pollen dispersal starts in early February and reaches a peak between late February and early March, and is fol-

¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
Correspondence: Yoshitaka Okamoto, MD, PhD, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-

8670, Japan.
Email: yokamoto@faculty.chiba-u.jp
Received 9 December 2008.
©2009 Japanese Society of Allergology