

スギ花粉症の感作と発症および舌下免疫療法の効果に関連する因子の検討

研究分担者 竹内 万彦 三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科・教授
研究協力者 増田佐和子 国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科・医長
坂井田 寛 三重大学医学部付属病院・助教
水谷 仁 三重大学大学院医学系研究科皮膚科・教授
山中 恵一 同皮膚科・講師

研究要旨

スギの感作に有意に関連する因子は、多変量回帰ロジスティック分析の結果、ダニ感作とスギ花粉症の家族歴であった。一方、スギ花粉症の発症に影響を及ぼす因子として、スギ花粉症家族歴、1回30分以上の運動を週2回以上、1年以上していることの2項目が有意であった。

舌下免疫の臨床試験に関しては、平成24年度は実薬群で有意に発症が抑えられたが、平成23年度では実薬群と偽薬群で発症率の差がみられなかった。実薬群において、治療開始前のスギ特異的IgE/総IgEの比を発症群と非発症群で比較すると、非発症群でこの比が有意に低く、免疫療法開始前の効果のパラメータとなると思われた。IL-10産生の諸細胞の動きは、平成23年度では実薬群においてTr1およびIL-10産生性単球の割合が投与後有意に増加した。平成24年度におけるTr1とIL-10産生性B細胞の割合は実薬群で有意に増加し、IL-10産生性単球の割合は偽薬群で投与後に有意に減少した。また、平成24年度の全例でみるとmiR-223の血清での発現は試験薬投与後に有意に増加していたが、実薬群と偽薬群で差はみられなかった。let-7bの発現は偽薬群と発症群では投与後に有意に低値を示したが、実薬群と非発症群では投与前後に有意差はみられなかった。

A. 研究目的

スギ花粉症の感作と発症に関してはいくつかの先行研究があるが、最近の急激な患者の増加を考えると、遺伝因子より環境因子の関与が強いと推定される。これまでスギ花粉症未発症感作陽性者を対象に感作に関与する因子を検討した結果、多変量解析ではダニの感作のみが有意にスギの感作と関連した。しかし、最近のライフスタイルの変化などが関与している可能性は否定できず、今回対象を増やして検討し、スギ花粉症の感作と発症に関連する因子を明らかにすることを目的とした。また、平成23年度から行ってきたスギ花粉症未発症感作陽性者に対する舌下免疫療法のキーオープンもなされたので、舌下免疫療法の予防投与の効果と関連する因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

三重県に勤務あるいは在住する5～75歳（平均41歳）160名（男性53名、女性107名）を対象に、スギ、ヒノキ、ダニの特異的IgE抗体を測定し、スギ花粉症を含むアレルギー疾患の罹患状況、家族歴、運動、ペットの飼育、食品の嗜好などについてアンケート調査を行った。

平成23年度、24年度とも17名がスギ舌下免疫予防投与の二重盲検比較試験に参加し完遂した。試験薬投与前後でのIL-10産生性T細胞(Tr1)、IL-10産生性B細胞、IL-10産生性単球の割合を測定した。具体的には、患者末梢血からficolleを用いて末梢血中単核球数を精製、これをスギ花粉標準化アレルギー治療エキスと一晩培養し、抗CD4抗体、抗IL-10抗体、抗CD14抗体、抗CD19抗体を用い染色後、FACSにてIL-10産生性細胞の割合を測定した。また、平成24年度のみ前後の血清を用いてア

アレルギー性炎症に関与すると思われる14のmicroRNAsの測定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は三重大学医学部倫理委員会の審査にて承認されている。

C. 研究結果

多変量回帰ロジスティック分析 (JMP version 5.1.1(SAS Institute Inc., USA))の結果、スギの感作に有意に関連する因子はダニ感作とスギ花粉症の家族歴であった。前者ではダニのImmunoCAP値が1増加するとオッズ比は1.8増加した。また、家族にスギ花粉症患者がいるとオッズ比は3.7増加した。一方、スギ花粉症の発症に影響を及ぼす因子として、スギ花粉症家族歴(オッズ比 5.2)、1回30分以上の運動を週2回以上、1年以上していること(オッズ比0.33)の2項目が有意であった。

2012年(平成23年度)の三重県津市におけるスギの総飛散数は5372個、2013年(平成24年度)のそれは11098個と多数であった。平成24年度は実薬群で有意に発症が抑えられたが、平成23年度では実薬群と偽薬群で発症率の差がみられなかった。実薬群において、治療開始前のスギ特異的IgE/総IgEの比を発症群と非発症群で比較すると、非発症群でこの比が有意に低く、免疫療法開始前の効果のパラメータとなると思われる。IL-10産生の諸細胞の動きは、平成23年度では実薬群においてTr1およびIL-10産生性単球の割合が投与後有意に増加した。平成24年度におけるTr1とIL-10産生性B細胞の割合は実薬群で有意に増加し、IL-10産生性単球の割合は偽薬群で投与後に有意に減少した。また、平成24年度の全例でみるとmiR-223の血清での発現は試験薬投与後に有意に増加していたが、実薬群と偽薬群で差はみられなかった。let-7bの発現は偽薬群と発症群では投与後に有意に低値を示したが、実薬群と非発症群では投与前後に有意差はみられなかった。そのほかのマイクロRNAでは実薬群と偽薬群で差はみられなかったが、全例の血清で発現が認められた。

D. 考察

スギ花粉症の感作と発症に関連する因子に関してはさらに対象数を増やして検討すべきであり、今後、何らかの因子が明らかになれば、スギ花粉症を予防するための提言が可能になると思われる。

二重盲検比較試験の結果は平成23年度と平成24年度で異なっていたがその原因を明らかにすることはできなかった。スギ花粉舌下免疫療法の予防投与においてIL-10を産生するT細胞、B細胞、単球が変化した。このことより、スギ花粉に感作された未発症者においても舌下免疫療法はIL-10産生細胞を増加させることにより効果を発揮するものと思われる。微量の血清を用いた検討であったが、14のmiRNAが全て測定可能であった。また、このうちのいくつかは、舌下免疫療法により変化することが判明した。この意義は今後の検討課題である。

E. 結論

IL-10産生性単球、T細胞、B細胞の動きが予防的舌下免疫の効果発現に関与している。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese cedar pollen-specific IgE in nasal secretions. *Allergology International* (in press)

Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. An analysis of factors influencing sensitization of Japanese cedar pollen in asymptomatic subjects. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(6):543-7

2. 学会発表

坂井田 寛、山中恵一、増田佐和子、竹内万彦、岡本美孝:スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした舌下免疫療法による末梢血中の免疫学的変化の検討. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、徳島、2014年

中村 哲、坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦:スギ花粉症の感作と発症に関連する因子の検討. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、徳島、2014年

坂井田 寛、竹内万彦、増田佐和子、岡本美孝:アレルギー性鼻炎に対する治療の実態と治療に対する満足度調査. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2013年

H. 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