

201322006B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療事業 免疫アレルギー研究分野)

免疫療法による花粉症予防と免疫療法の  
ガイドライン作成に向けた研究

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 岡本 美孝

平成26 (2014) 年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
免疫療法による花粉症予防と免疫療法のガイドライン作成に向けた研究	
岡本 美孝 . . . . .	2
II. 分担研究報告	
1. 舌下免疫療法の奏功機序と発症予防についての検討	
岡本 美孝 . . . . .	17
2. アレルゲン免疫療法に関するアンケート調査とバイオマーカーおよび 予防的二次介入の検討	
櫻井 大樹 . . . . .	22
3. スギ花粉症発症に関する遺伝子の同定	
藤枝 重治 . . . . .	25
4. スギ花粉症の感作と発症および鼻汁中のスギ特異的 IgE 抗体の測定に 関する研究の検討	
竹内 万彦 . . . . .	32
5. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の経年的効果に関する研究	
大久保 公裕 . . . . .	34
6. 小中学生のアレルギー性鼻炎の実態に関する調査ならびに免疫療法に 関する小児科医の意識に関する研究	
下条 直樹 . . . . .	39
7. スギ花粉症に対する早期介入の効果と効果評価に関する研究	
岡野 光博 . . . . .	44
III. 研究成果の刊行に関する一覧	. . . . . 47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	. . . . . 48

研究代表者 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

#### 研究要旨

スギ花粉症に対して、免疫療法を用いた早期介入による発症予防効果を検討し、さらに花粉症を含むアレルギー性鼻炎の治療内容、費用、効果、問題点を明らかにして、免疫療法の確立に向けたガイドラインの作成に取り組むことを目的に、以下の検討を行った。

（１）感作陽性未発症者 33 名が参加して発症の免疫学的なパラメーターを検討した（非介入 prospective）．8 名が翌年の花粉飛散期に初めてスギ花粉症を発症した。花粉飛散前のスギ花粉特異的 IgE と総 IgE の比 sIgE/tIgE は発症群で非発症群に比較して有意に高値であった。Cry j-1 特異的 IL-4, IL-5, IL-13 産生細胞は花粉飛散前には発症群と非発症群で差は見られなかったが、花粉飛散後には発症群で増加が見られた。非発症群では増加は明らかではなかった。

（２）スギ花粉感作陽性でかつ未発症者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法での発症予防としての介入試験を、プラセボを対照とした 2 重盲検試験により行った。4 施設での参加症例は平成 25 年 4 月末では 230 例で、3 施設では実薬群に有意に発症抑制効果が認められ、実薬群では特異的な制御性 T 細胞の増加が確認された。

（３）スギ花粉症患者群、感作陽性未発症者群、非アレルギー群からなる参加者を対象に、発症に及ぼす好塩基球、T 細胞、鼻粘膜上皮細胞の検討を行った。好塩基球の抗原に対する反応性、および血清 IgE と FcεRI との反応性は発症者と比較して感作陽性未発症者では低い傾向がみられた。発症者ではスギアレルゲンと IL-33 刺激で大量の Th2 サイトカインを産生する CD4 陽性メモリー T 細胞が存在した。また、鼻上皮細胞のマイクロアレイ解析で、Cystatin SN (CST-1) がスギ花粉症患者群と非アレルギー群との間で最も発現に違いがあった。CST-1 は鼻粘膜上皮細胞からスギ花粉と protease 活性を有する酵素やサイトカインなどにより誘導されることが確認されたが、発症のマーカーになる可能性も示唆された。

（４）研究班にて作成したアレルギー性鼻炎治療に関して、内容、費用、効果などから問題点を問うアンケート用紙を用いて 2810 名の患者への調査をおこなった。また、アレルギー性鼻炎患者を診察する機会を有する耳鼻咽喉科医、内科医、小児科医を対象に（計 250 名）現在の治療法の評価、舌下免疫療法への関心や実施に関するアンケート調査を行った。現在のアレルギー性鼻炎の治療に対する満足度は成人、小児患者ともに低く、効果不十分が半数を越えて最も多く、眠気などの副作用への危惧も 40%程度あった。免疫療法へは一定の期待がみられた。一方、患者の現行の治療への満足度は医師の調査でも低かった。舌下免疫療法に関心のある医師は 80-90%に達し、すべての科の医師に高い割合で見られた。

（５）ヒノキ花粉症の特徴とスギ花粉エキスをを用いた免疫療法の有効性について花粉飛散室を用いた検討を行った。ヒノキ花粉症症状は同じ濃度のスギ花粉曝露に比較して誘導する鼻症状は軽く免疫療法の評価を困難にしていたが、T 細胞の反応性の検討からはヒノキ花粉症にもスギ花粉アレルゲンをを用いた免疫療法は一定の効果が期待される結果であった。

（６）舌下免疫療法のアジュバントとして NKT 細胞のリガンドである α-GalCer を含むリポソームの有効性がマウスで確認され、特異的 IgE 値の低下、リンパ節 T 細胞からの Th2 型サイトカインの産生抑制、IFN-γ 産生増加を認めた。

（７）アレルギー性鼻炎/花粉症患者の QOL 調査票の最小変動値の有効性を明らかにした。舌下免疫療法を行っているスギ花粉症患者の QOL スコアは薬物療法を受療している患者と比較して有意に高値を示した。

#### 研究分担者

藤枝 重治	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授	下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授
竹内 万彦	三重大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授	岡野 光博	岡山大学大学院医歯総合研究科 耳鼻咽喉科学 准教授
大久保公裕	日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野 教授	櫻井 大樹	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

研究協力者  
 黒野 裕一 鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科  
 耳鼻咽喉科頭頸部外科 教授  
 増山 敬祐 山梨大学大学院医学工学総合研究部  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授  
 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 助教  
 山本陸三朗 千葉大学大学院医学研究院  
 先進気道アレルギー学寄附講座 特任助教  
 櫻井 利興 千葉大学医学部附属病院  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
 新井 智之 千葉大学医学部附属病院  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
 坂下 雅文 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助教

意元 義政 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助教  
 野山 和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
 檜垣 貴哉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
 春名 威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員  
 山本 健 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
 森田 慶紀 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
 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 三重大学医学部附属病院  
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 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 三重大学大学院医学系研究科 皮膚科講師

## A. 研究目的

アレルギー性鼻炎/花粉症は一旦発症すると中高年者を除き自然改善は非常に少ない。花粉症を含めて、アレルギー疾患の自然経過を改善させる可能性を有するのは、現在のところは唯一アレルギー免疫療法のみである。このアレルギー免疫療法によって新規感作の予防も図れることが欧米で報告され一定のエビデンスがあると評価されている。しかし、アレルギー免疫療法が発症の予防効果を有するかどうかについての検討、報告はこれまでにない。スギ花粉に感作陽性ながら未発症者は「発症予備軍」として捉えられ、感作陽性者の小学生では約 70%、青壮年で約 50%に達する。そこで、感作陽性者の発症予防の検討、すなわち花粉症発症に対するアレルギー免疫療法による二次介入の有効性を、このような感作陽性ながら未発症者を対象に検討する。これまでの検討で安全性を確認した舌下免疫療法を用いて、プラセボ対照二重盲検試験から発症予防効果を明らかにし、かつスギ花粉症発症の免疫学的機序についても検討を行う。

また、アレルギー性鼻炎の免疫療法による治療の普及に向けて、現在の花粉症治療の実態調査を行う。これまでは医療機関での受診患者の調査やインターネットを利用した治療の調査報告が多いが、調査対象者に少なからずバイアスがかかり調査の信頼性が問題であった。インターネットによる調査の対象者には一般の患者とは大きな乖離がみられることが、以前の代替医療の厚労科研究班研究で明らかであった。そこで、住民検診、学校健診といった調査の参加者の中におけるアレルギー性鼻炎患者を調査対象にすることでバイアスを除き、調査結果から現在の花粉症を含むアレルギー性鼻炎の治療の問題点を明らかにする。一方、

医師に対しても現在の花粉症治療に関する課題、舌下免疫療法に対する期待や対応について調査を行う。近い将来広く普及することが期待される免疫療法は、患者の治療満足度が高いとされるが、更なる QOL の改善の面からも検討をする。また、作用機序、バイオマーカー、効果予測因子についての検討を進め、その特徴を明らかにして免疫療法の確立に向けたガイドライン作成に取り組む。

## B. 方法

- (1) スギ花粉症発症に関する免疫学的パラメーターを明らかにするためにスギ花粉に感作陽性ながらこれまで未発症の成人を対象に前向き検討を行った（非介入 prospective 試験）。スギ花粉シーズン前の 12 月とシーズン後の 5 月に採血を行い、CAP-RAST 以外に総 IgE 値、スギ花粉主要抗原である Cry j-1 特異的 Th2 細胞数を ELISPOT 法により、Cry j-1 特異的制御性 T 細胞数を FACS により解析した。
- (2) スギ花粉感作陽性でかつ未発症者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法の発症予防についての介入試験を、プラセボエキス（溶剤）を対照とした 2 重盲検試験により行った。対象者は、スギ CAP-RAST スコアが 2 以上の 18 歳以上でスギ花粉に感作陽性ながらこれまでスギ花粉症の発症がなく、かつスギ抗原ディスクを用いた鼻粘膜抗原誘発試験で陰性であることを確認した感作陽性未発症者である。平成 23 年 12 月から平成 24 年 4 月末まで、あるいは平成 24 年 12 月から平成 25 年 4 月末までそれぞれ半年間、連日朝 1 回、トリスギ花粉エキス® 2000 JAU/ml の舌下投与を

おこなった。発症の確認はシーズン終了後にスギ抗原ディスクを用いた誘発試験による陽性反応により行った。データを固定後に平成 25 年 8 月にキーオープンを行った。スギ特異的 IgE 抗体値、総 IgE 値、スギ特異的制御性 T 細胞数の変動についても検討を行った。

- (3) 研究班にて作成したアレルギー性鼻炎治療に関して、内容、費用、効果などから問題点を問うアンケート用紙を用いて、学校健診、あるいは疫学調査など直接受療と関係なく医療機関を訪れたアレルギー性鼻炎患者に対して調査を行った。
- (4) アレルギー性鼻炎患者を診察する機会を有する耳鼻咽喉科医、内科医、小児科医を対象に現在の治療法の評価、舌下免疫療法への関心や実施に関するアンケート調査を行った。
- (5) スギ花粉症患者 17 名、スギ感作陽性未発症者 9 名、健常者（スギ花粉非感作非発症者）9 名を対象に、末梢血を用いて basophil activation test (BAT) による好塩基球のスギ抗原反応性を検討した。また、RS-ATL8 細胞を用いた IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) 法を用いて IgE 抗体と Fc $\epsilon$  受容体との反応性について比較検討を行った。
- (6) スギ花粉症患者群、感作陽性未発症者群、非アレルギー群からなる参加者を対象に、スギ花粉飛散時期に鼻粘膜を擦過し、抽出した RNA サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。得られた候補遺伝子を、アレルギー性鼻炎患者由来の下甲介粘膜を用いて発現部位を確認し、同時に培養した鼻粘膜上皮細胞と線維芽細胞において同定した候補遺伝子がどのような刺激により誘導されるかを確認し、機能解析を行った。
- (7) 18 ヶ月間、スギ花粉エキス連日投与による舌下免疫療法の有効性を検討したプラセボ対照 2 重盲検試験に参加したスギ花粉症患者 40 名を対象に、スギ花粉特異的 Th2 細胞、特異的制御性 T 細胞、EXiLE 法による IgE の反応性、BAT 法による好塩基球の反応性、特異的 IgE 抗体価/総 IgE 抗体価が舌下免疫療法の有効性を示すバイオマーカー、効果予測因子として有用か否かの検討を行った。
- (8) スギ花粉症患者 15 名を対象に千葉大学亥鼻キャンパスの花粉飛散室でスギ花粉の曝露試験を行

い、詳細な症状解析と花粉飛散室入室前、退室時、退室 6 時間後に、鼻腔 NO 値、鼻呼吸抵抗、鼻腔有効断面積を測定した。また、鼻汁を採取して各種炎症メディエーター、サイトカインを解析した。舌下免疫療法の 2 重盲検試験参加者に花粉飛散室での曝露試験を行い、即時相、遅発相での効果、メディエーターについて解析を進めた。

- (9) スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のアレルギー性鼻炎患者に対する有効性について、舌下免疫療法参加者を対象に花粉飛散室を用いたヒノキ花粉曝露、スギ花粉曝露から検討を行った。また、花粉飛散室でみられる症状とスギ、あるいはヒノキ花粉特異的 Th2 細胞の変動との関連について解析を行った。
- (10) アレルギー性鼻炎モデルマウスを用い、誘導した樹状細胞を  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) および抗原でパルスし、感作後のマウスの口腔底粘膜下に投与した。抗原点鼻による症状誘発を行った後、鼻症状・免疫学的パラメーターの解析、症状抑制機序の検討を進めた。さらに  $\alpha$ -GalCer あるいは抗原を包み込むリン脂質二重層で形成されるナノカプセルのリポソームを用いた舌下投与の検討を行った。
- (11) スギ花粉の非飛散期に、通年性鼻炎を有さないスギ花粉症患者 (n=20) を対象に、対照ディスクと低用量スギ花粉エキス付着ディスクによる鼻粘膜誘発試験を 3 日間連続して行い、誘発 5 分後の症状および局所所見を観察し、陽性（症状発現あり）と陰性（症状発現なし）の判定を行った。ディスクに付着した鼻汁を回収し、抽出液中の ECP、トリプターゼおよび Th2 サイトカイン濃度を測定した。
- (12) 舌下免疫によるスギ花粉症の治療研究に参加している患者の QOL 調査を行った。また、薬物治療も含めたスギ花粉治療の臨床試験に参加したスギ花粉症患者の日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) のフェイススケールのデータを基に、QOL スコアの最小変動値 (Minimal clinically important difference: MCID) の検出を行った。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、アンケート調査対象患者、検診対象者には十分な説明を行い了解を

得て行われた。小児では保護者から了解を得て行われた。舌下免疫療法を用いた臨床試験の実施にあたっては、厚生労働省の臨床研究に関する指針を遵守して、学内倫理委員会の許可を得た後に十分な説明をして、文書による同意を得た方を対象に実施した。同意の取得にあたっては不参加でも不利益は全く受けないこと、同意後も撤回は可能であることを説明した。使用したスギ花粉エキスについては非常に高額になるため、公正取引委員会へ申請し、許可が得られた後に製造企業より提供を受けた。

### C. 結果

- (1) 感作陽性未発症者 33 名が参加して発症の免疫学的なパラメーターを検討した（非介入 prospective）試験では 8 名が翌年の花粉飛散期に初めてスギ花粉症を発症した。発症した 8 名と発症しなかった 25 名について比較すると、年齢、性、飛散前のスギ花粉特異的 IgE 抗体値 (sIgE)、総 IgE 値 (tIgE)、ダニに対する感作率に 2 群間に差は認めなかった。飛散後にはいずれの群でもスギ花粉特異的 IgE 値の上昇が見られたが、発症群では非発症群に比較してスギ花粉特異的 IgE 値は有意に高値を示していた。総 IgE 値はいずれの群でも全体としては軽度の増加を認めたが、いずれの群でも個人差が大きく、群間でも差は明らかではなかった。一方、花粉飛散前のスギ花粉特異的 IgE と総 IgE の比 sIgE/tIgE は発症群で非発症群に比較して有意に高値であった。Cry j 1 特異的 IL-4, IL-5, IL-13 産生細胞は花粉飛散前には発症群と非発症群で差は見られなかったが、花粉飛散後には発症群で増加が見られた。非発症群では増加は明らかではなかった。Cry j 1 特異的制御性 T 細胞についてはいずれの群でも花粉飛散前後で有意な変動は無く、また群間での差も明らかではなかった。
- (2) 舌下免疫療法による介入によりスギ花粉症発症予防の有効性を検討する 2 重盲検試験には全体で 230 名が完了した。プラセボ群 107 名では 32% が発症し、実薬群 123 名では 22% が発症した ( $p=0.09$ )。千葉大学では 91 名が参加し、プラセボ群 40 名中 37.5% が、実薬群 51 名中 17.7% が発症した ( $p=0.03$ )。未発症者ではスギ花粉 (Cry j) 特異的制御性 T 細胞

数が有意に高値であった。一方、発症者では花粉飛散シーズン後の特異的 IgE 値が高く、シーズン前の特異的 IgE 値/総 IgE 値が低い傾向がみられた。三重大学では 33 名が参加し、プラセボ群 17 名では 47%、実薬群 16 名では 25% に発症を認めた。実薬群では IL-10 産生 T 細胞、B 細胞、単球がいずれも増加した。鹿児島大学では 10 例中、プラセボ群の 1 名のみが発症していた。一方、福井大学では 84 名が参加したが、プラセボ群 39 名中 26%、実薬群 45 名中 31% が発症した。

- (3) アレルギー性鼻炎の治療内容に関するアンケートによる調査を 2810 名を対象に行った。成人患者では最近受けた治療は、花粉症患者では病院での治療が 64% であったが、通年性では 45% 程度で無治療患者も 39% と多かった。治療に対する満足度は、通年性・花粉症とも満足、やや満足を合わせてもその割合が 20% 台にとどまった。治療に対する不満の理由は効果不十分が半数を越えて最も多く、眠気などの副作用への危惧も 40% 程度であった。今後希望する治療としては病院治療が花粉症でも 40% 程度と低かった。小児患者では通年性アレルギー性鼻炎患者の無治療者は少なかったが、治療に対する保護者の満足度はやや満足以上で 20% 前後と成人患者に比べてもさらに低値であった。一方、抗原特異的免疫療法への期待度は 25% 程度で、無回答者も多く免疫療法に対する患者の認知度は低い結果であった。
- (4) 医師へのアンケート調査では、患者が現在の治療に満足、あるいはほぼ満足していると考えている医師は耳鼻咽喉科医で 45%、内科医で 26%、小児科医で 36% であり、舌下免疫療法に関心のある医師は 80-90% に達し、病院勤務医、診療所医師に関わらず期待が高かった。舌下免疫療法を実施する、あるいは検討したいと回答した医師は 70% を越えていたが、実施に当たっては一定の講習会など教育の必要性を指摘する医師が半数以上を占めた。
- (5) 末梢血の BAT 法、EXILE 法の検討から、感作陽性未発症者においては好塩基球の反応性は特異的 IgE の濃度に依存する結果であったが、好塩基球の抗原に対する反応性、および血清 IgE と Fc $\epsilon$ R I との反応性は発症者と比較して感作陽性未発症者では低い傾向がみられた。

- (6) マイクロアレイ解析で、スギ花粉症患者群と非アレルギー群との間で最も発現に違いがあった Cystatin SN (CST-1) は花粉症患者で 151.4 倍増加していた。コントロール群と感作陽性未発症者には有意な変化は認めなかった。スギ抗原に対する皮内反応の陽性者と陰性者間では皮内反応陽性者では有意に陰性者より Cystatin SN が高発現していた。Cystatin SN は鼻粘膜上皮に存在していることが免疫染色で確認され、培養鼻粘膜上皮細胞では、Cystatin SN はスギ花粉（粗抗原）と protease 活性を有する papain、その他スギ花粉、IL-4 と IL-13, IL-25 と TSLP との共刺激により誘導された。鼻粘膜にスギ花粉投与を行うと、スギ花粉のみの刺激では鼻粘膜の ZO-1, claudi-1 の mRNA が減少したが、花粉を前もって Cystatin SN と培養したものでは発現減少が抑制された。
- (7) 舌下免疫療法の作用機序として EXiLE 法による検討から、プラセボ群では花粉飛散期にスギ IgE 値および EXiLE 値が増加したが、実薬群では IgE のみ上昇を認め、EXiLE 値の上昇は抑えられていた。実薬群における IgE 値の上昇と EXiLE 値の変動に関連は認めなかった。
- (8) 花粉飛散室内での 3 時間の花粉曝露により、全員に鼻症状が発現したが退室後にもくしゃみ、鼻漏、鼻閉症状が持続した。鼻汁中には IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカイン、ECP, ロイコトリエンの有意な増加が花粉飛散室退室後に認められたが、退室 6 時間後の鼻汁中にヒスタミンの増加が見られ、トリプターゼも高濃度に検出された。鼻汁細胞診では CD203C 陽性細胞が多数確認された。舌下免疫療法群ではプラセボ群に比較して特に遅発相での症状の改善傾向が認められた。
- (9) スギ花粉症患者 25 名に花粉飛散室でスギ花粉 8000 個/m<sup>3</sup> の濃度で 3 時間、ヒノキ花粉 8000 個/m<sup>3</sup> ならびに 12000 個/m<sup>3</sup> の濃度で 3 時間の曝露試験を行ったが、いずれもヒノキ花粉に比較して有意に強い鼻症状がスギ花粉曝露で認められた。ただ、喉頭症状はヒノキ花粉曝露で強く認められた。
- (10) 次にヒノキ花粉 12000 個/m<sup>3</sup> の濃度で 2 日連続で 3 時間の花粉曝露を行いその前後で末梢血中のヒノキならびにスギ花粉特異的 Th2 細胞数を ELISPOT 法により解析したところ症状が強く発現した症例ではヒノキ特異的 Th2 細胞が有意に上昇し、また同時にスギ花粉に対する Th2 細胞数も増加していた。一方、曝露前の特異的 Th2 細胞数には曝露症状の強弱での差は認めなかった。
- (11) 鼻アレルギーモデルマウスの検討から、 $\alpha$ -GalCer と抗原でパルスした樹状細胞投与群では症状の有意な改善を認め、特異的 IgE 値の低下、頸部リンパ節の T 細胞からの Th2 型サイトカインの産生抑制、IFN- $\gamma$  産生増加を認めた。また頸部リンパ節において IgE クラススイッチの抑制作用のある IL-21 の遺伝子発現が有意に上昇していたが、抗 IL-21 抗体、抗 IFN- $\gamma$  抗体の腹腔投与により、認められた症状抑制や IgE 値の低下は解除されることを確認した。 $\alpha$ -GalCer を含むリポソームを抗原と共に口腔底に投与すると有意な改善を認め、特異的 IgE 値の低下、リンパ節 T 細胞からの Th2 型サイトカインの産生抑制、IFN- $\gamma$  産生増加を認めた。
- (12) 抗原ディスク誘発試験により、日毎に陽性率が増加し、3 日目には 68% が陽性であった。鼻汁抽出液中に IL-5、IL-13、IL-31 は検出されなかった。ECP は誘発 1 日目には検出されなかったが、2 日目の対照ディスクで有意に検出された。トリプターゼは誘発 1 日目より対照ディスクに比較して花粉ディスクから有意に検出された。ECP、トリプターゼは抗原刺激により誘発症状陰性者でも徐々に増加が見られ、誘発陽性者と必ずしも差が認められなかった。
- (13) JRQLQ のフェイススケール 1 変動に対応する総 QOL スコアの変化値である MCID は 5 年間の花粉飛散シーズンでの検討から平均で 6.804 で 1 項目当たりでは 0.400 であった。年ごとの変化は少なく、抗原曝露量、あるいは治療薬の影響も少なかった。舌下免疫療法を行っているスギ花粉症患者の QOL スコアは薬物療法を受療している患者と比較して有意に低かった。また、経年的な QOL 調査からは花粉飛散が多いと 2 年間の施行症例では 3 年以上の症例に比較して QOL スコアが高かった。

#### D. 考察

スギ花粉症発症群、非発症群でのスギ花粉飛散期

前後での免疫パラメーターの検討では、飛散前のスギ花粉特異的 IgE 値には差が見られず、非発症群でも花粉曝露により sIgE の増加が見られたが、発症群の方が有意に高い増加が見られた。興味深いことに、花粉飛散前の sIgE/tIgE の割合は発症群で有意に高い数値であった。Cry j 1 特異的 Th2 細胞は飛散前には差が見られなかったものの、発症群では飛散後に増加が見られ、非発症群では増加が明らかではなかった。sIgE/tIgE は発症予測因子に、花粉曝露による特異的 Th2 細胞のクローンサイズの増加は発症のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

一方、スギ花粉感作陽性ながら未発症者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法による介入が発症抑制に作用するかどうかについてプラセボ投与を対照にした多施設共同 2 重盲検試験を行った。その結果、230 名の解析が可能であり、実薬投与群で発症が抑制される傾向にあった。試験参加 3 施設では有意に実薬群に高い抑制効果が確認されたが、1 施設の症例では差がみられなかった。舌下免疫療法については従来から治療脱落率が高いことが報告されており、今後、アレルギー疾患治療における舌下免疫療法を普及させるうえで大きな課題とされる。特に今回のような発症予防試験では実際にエキスの投与を続けているのか定期的な確認、検証が必要と考えられた。一方、IgE 値の変動については非介入試験の結果と同様で、やはり花粉飛散前の sIgE/tIgE の割合は発症群で有意に高い数値を示す傾向であった。発症機序に関する解析からは、制御性リンパ球の関与が示された。特に、実薬投与群で増加がみられたことは客観的にも予防投与の意義を示していると考えられる。さらに平成 25 年度も新たに 100 名の感作陽性未発症者が参加して試験を行っており、検証とさらに詳細な解析を進めている。

また、スギ花粉症の感作・発症に関連するマーカーとして、前述の抗原特異的制御性 T 細胞、抗原特異的 Th2 細胞、花粉飛散前の sIgE/tIgE 以外に、protease inhibitor である Cystatin SN がマーカーとして期待される結果であった。Cystatin SN はスギ花粉症患者だけでなく、抗原に対する皮内反応が陽性になる過程で誘導される遺伝子であるが、papain やスギ花粉は protease 活性を有しており、Cystatin SN は、上皮における protease に対する”

protector” として関与し発症関連マーカーの一つとして期待される。その他、今回の検討結果から、感作陽性未発症者では発症者と比較して好塩基球とスギ花粉との反応性、血清 IgE 抗体と Fc $\epsilon$  受容体との反応性が低値であり、これらもマーカーとして期待される可能性が示された。

一方、花粉飛散室を用いることで花粉症にみられる即時相と遅発相を分けての詳細な検討が可能になったことが明らかになった。これまでは、遅発相は鼻閉が中心で患者の約半数でみられると考えられていた。このような従来の鼻粘膜抗原ディスクを用いての鼻粘膜誘発試験の解析と異なり、花粉飛散室で一定時間花粉の曝露を受けることで、退室後に見られる遅発相は全症例で確認され、鼻閉のみならずくしゃみや鼻漏も強く即時相の症状より強い発現も見られた。自然飛散期の花粉症治療においても遅発相のコントロールが重要であることを示す結果だが、舌下免疫療法の受療者の検討では実薬群で特に遅発相の症状抑制が認められ、免疫療法の有用性を示した。

スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のヒノキ花粉症への効果については、これまでの自然飛散期での検討では結果は一致せず、効果を認めるシーズンもあれば花粉飛散が少ない年にはヒノキ花粉症に対する効果は明らかではないシーズンもあった。花粉飛散室を用いた検討では、ヒノキ花粉飛散数をスギ花粉飛散数の 1.5 倍に増やしても誘発される鼻症状はスギ花粉曝露による症状よりも即時相、遅発相共に軽い結果であった。また、ヒノキ花粉曝露により誘発される症状はスギ花粉エキス舌下免疫療法の実薬群とプラセボ群の間で差は明らかではなかった。症状が弱いことが差を生じにくく、解析を困難にしている可能性が考えられた。一方ヒノキ花粉曝露により強い症状が出現する症例ではヒノキ花粉特異的 Th2 細胞数が花粉曝露前に比較して増加し、かつスギ花粉特異的 Th2 細胞も同時に増加がみられた。このことは、ヒノキ花粉曝露で誘導されるヒノキ花粉特異的 Th2 細胞はスギ花粉も認識することを示すものと考えられ、スギ花粉エキスをを用いた免疫療法は、ヒノキ花粉症にも一定の効果は期待出来るものと考えられる。



また、花粉非飛散期の連続鼻粘膜抗原誘発試験の結果からは、スギ花粉症の発症前には主に肥満細胞と好酸球を介した最小持続炎症を認めることが示唆された。発症への T 細胞への関与が示唆される結果であった。

一方、免疫療法の新たなアジュバントとして NKT 細胞免疫系の活用が期待される。GMP 規格品での使用が可能であり、安全性の確認を進めながら臨床展開を進めたい。

アレルギー性鼻炎患者に対する治療内容に関するアンケート調査からは、これまで報告されている医療機関での受診患者を対象にした治療、あるいはインターネットを利用した調査に比較して、医療機関、市販薬による治療に対する満足度は非常に低値であった。他方、薬物療法群と比較した QOL スコアの検討では免疫療法で低かった。また、QOL スコアの変化の意味づけが明らかになった事は今後の免疫療法の評価、普及に役立つものと期待される。ただ一方で、免疫療法そのものについての患者の認知度は低い。実際の免疫療法の実施に当たっては内容、メリット、デメリットについても十分な情報提供が必要である。医師を対象としたアンケート調査からも医師教育の必要性が強く示されている。

#### E. 結論

スギ花粉感作陽性未発症者を対象に prospective な検討を行ったところ、抗原特異的制御性 T 細胞の減少、抗原特異的 Th2 細胞の増加、花粉飛散前の sIgE/tIgE の高値、鼻粘膜の protease inhibitor である Cystatin SN の発現亢進、好塩基球の反応性の亢進、IgE 抗体の反応性の変化が花粉症発症のマーカーとして見出された。また、感作陽性未発症者への二次介入として舌下免疫療法の有用性を検討したところ発症抑制効果が示された。一方、スギ花粉舌下免疫療法はヒノキ花粉症に対しても一定の効果が示されること、患者満足度を高める治療であることも確認され、将来の花粉症治療に大きなインパクトを与えることが期待された。今後、普及を目指して効果のバイオマーカー・効果予測因子の検証、ガイドラインの整備が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, Inamine A, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, and Okamoto Y. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in two-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clinical Immunology*. 139:65-74, 2011.
2. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 38:600-607, 2011.
3. Hisamitsu M, Okamoto Y, Chazono H, Yonekura S, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Terada N, Konno A, Matsuno Y, Todaka E, Mori O. The influence of environmental exposure to formaldehyde in nasal mucosa of medical students during cadaver dissection. *Allergology International* 60:373-379, 2011.
4. Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S: Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. *Acta Otolaryngol.* 131(1):96-100, 2011.1.
5. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology: Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int.* 60(2):171-89, 2011.3.
6. Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S: Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 60:87-92, 2011.3.
7. Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M: Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with

- susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One*. 6(11): e26987. 2011.11
8. Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S: Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int*. 60(4):449-57, 2011.12.
  9. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, saito H, Matsumoto K : Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Geget*. 7:e1002170, 2011.
  10. Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S: B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)- induced BLYS expression and production in human tonsillar fibroblasts. *Clin Immunol*. 141:365-71, 2011.12.
  11. Gotoh M, Suzuki H, Okubo K: Delay of onset of symptoms of Japanese cedar pollinosis by treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Allergology Int* 60: 483-489, 2011.
  12. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K: Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergology Int* 60: 171-189, 2011.
  13. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K: A randomized double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 38: 600-607, 2011
  14. Fujikura T, Okubo K: Adrenomedulin level in the nasal discharge from allergic rhinitis cohort. *Peptide* 32: 368-373
  15. Okano M, F Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K. Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.
  16. Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-131, 2011.
  17. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 38: 600-607, 2011.
  18. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Horiguchi S, Konno A. Effect of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in south Chiba, Japan. *International Archives of Allergy and Immunology*. 157:73-80, 2012.
  19. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Yonekura S, Shigtoshi H, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association of the MMP9 gene with childhood cedar pollen sensitization and pollinosis. *J Hum Genet on line publication*. 1-8, 2012.
  20. Uekusa Y, Inamine A, Yonekura S, Horiguchi S, Fujimura T, Sakurai D, Yamamoto H, Hanazawa T, Okamoto Y. Immunological parameters with the development of allergic rhinitis: A preliminary prospective study. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2012. *in press*
  21. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of *Lactobacillus paracasei* KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. *Clinical Immunology*, 2012. *in press*
  22. Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S: CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts. *Cytokine*. 57(2):245-50, 2012.2.

23. Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int in press*.
24. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における免疫療法, 喘息, 24:42-46, 2011.
25. 岡本美孝. 小児喘息に合併するアレルギー性鼻炎・副鼻腔炎の診断と治療, 小児科, 52:1029-1035, 2011.
26. 岡本美孝. アレルギー疾患の早期治療介入, アレルギー, 60:945-955, 2011.
27. 岡本美孝. 花粉症の舌下免疫療法, 小児内科, 43:1937-1941, 2011.
28. 意元義政、藤枝重治：スギ花粉症に関する鼻上皮細胞の網羅的遺伝子解析 耳鼻免疫アレルギー 29(3):201-207, 2011. 9.
29. 大久保公裕：アレルギー免疫療法の論理と展望. 呼吸 30: 759-760, 2011
30. 大久保公裕：アレルギー疾患に対する免疫療法の展望. アレルギー免疫 18: 783-787, 2011
31. 大久保公裕：慢性副鼻腔炎の多様性. アレルギー免疫 18: 1611-1613, 2011
32. 神崎晶、橋口一弘、若林健一郎、藤岡正人、末松潔親、大久保公裕：OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続暴露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD錠の効果. 新薬と臨床 60: 2216-2229, 2011.
33. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎の現在と未来. 日本医事新報 4530 : 74-77, 2011
34. 大久保公裕；スギ花粉症の舌下免疫療法. *Medical Practice* 28: 742-743, 2011.
35. 増野聡、大久保公裕：ステロイド点鼻薬の使い方. 呼吸器内科 19 : 152-159, 2011.
36. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎と気管支喘息の関連 - one airway one disease-. 東京都医師会雑誌 64: 13-18 , 2011
37. 岡野光博、難波弘行、佐橋紀男. 2011 年ヒノキ科花粉飛散予測. *アレルギーの臨床* 31: 21-26, 2011.
38. 岡野光博. スギ花粉飛散後の花粉症. *治療* 93: 395-400, 2011.
39. 岡野光博. 耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法. *アレルギー・免疫* 18: 21-31, 2011
40. 岡野光博. 疾患と病態生理：アレルギー性鼻炎. *JOHNS* 27: 1227-1233, 2011.
41. 岡野光博. アレルギー性鼻炎に対する薬物療法の展望. *アレルギー・免疫* 18: 1126-1133, 2011.
42. 岡野光博. 脂質メディエーターと PPAR. *JOHNS* 27: 1745-1750, 2011.
43. 意元義政、藤枝重治：網羅的遺伝子解析によるスギ花粉症発症に関する遺伝子解析 臨床免疫・アレルギー科 57: 39-44, 2012. 1.
44. 坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦：スギ花粉症未発症者におけるスギ花粉の感作に及ぼす因子の検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会誌(投稿中)
45. 大久保公裕、奥田稔：インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査. *アレルギー・免疫* 19(1):113-124, 2012
46. 岡野光博. 代替医療として有効なものに何があるか? *JOHNS* 28: 85-88, 2012.
47. 岡野光博. ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫* 19; 28-35, 2012.
48. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Yonekura S, Shigtoshi H, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association of the MMP9 gene with childhood cedar pollen sensitization and pollinosis. *J Hum Genet on line publication* 1-8, 2012.
49. Uekusa Y, Inamine A, Yonekura S, Horiguchi S, Fujimura T, Sakurai D, Yamamoto H, Hanazawa T, Okamoto Y. Immunological parameters with the development of allergic rhinitis: A preliminary prospective study. *American Journal of Rhinology and Allergy* 26: 92-96, 2012.
50. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of *Lactobacillus paracasei* KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. *Clinical Immunology* 143: 170-179, 2012.
51. Yonekura S, Okamoto Y, Horiguchi S, Sakurai D, Chazono H, Hanazawa T, Okawa T, Aoki S, Konno A. Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects

- in South chiba, Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 157: 73-80, 2012.
52. Yamamoto H, Yonekura S, Sakurai D, Inamine A, Sakurai T, Iinuma T, Horiguchi S, Okamoto Y. Comparison of nasal steroid with anti-histamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber. *Allergy and Asthma Proceeding* 33: 397-403, 2012.
53. Yonekura S, Okamoto Y, Shimojo N, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Inoue Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. The onset of allergic rhinitis in Japanese atopic children: A preliminary prospective study. *Acta Otolaryngol* 132: 981-987, 2012.
54. Ono M, Hamada Y, Horiuchi Y, Matsuo-Takasaki M, Imoto Y, Satomi K, Arinami T, Hasegawa M, Fujioka T, Nakamura Y, Noguchi E.: Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a sendai virus vector. *PLoS One*. 2012 ; 7(8): e42855.
55. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T.: A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):184-94.e11.
56. Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S.: CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts. *Cytokine*. 2012 Feb;57(2):245-50.
57. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, saito H, Matsumoto K : Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Geget*. 7:e1002170, 2011
58. Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S : Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 60:87-92, 2011
59. Ishida A, Ohta K, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H, Shiraishi H, Izuhara K. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *AllergologyInt* 61: 589-595, 2012.
60. Wakabayashi K, Hashiguchi K, Kanzaki S, Fujioka M, Tanaka N, Kawashima K, Suematsu K, Yamamotoya H, Iwasaki M, Gotoh M, Horibe S, Naito K, Okubo K. Puranlukast dry syrup inhibits symptoms of Japanese cedar pollinosis in children using OHIO chamber. *Allergy Asthma Proc* 33: 102-109, 2012.
61. Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. COX/PGE<sub>2</sub> axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.
62. Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M. Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope* 122: 2169-2174, 2012.
63. Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology* 160: 275-286, 2012.
64. 意元義政、藤枝重治
65. スギ花粉症に関する鼻上皮細胞の網羅的遺伝子解析 耳鼻免疫アレルギー 29(3):201-207, 2011
66. 意元義政、藤枝重治
67. 網羅的遺伝子解析によるスギ花粉症発症に関する遺伝子解析 臨床免疫・アレルギー科 57: 39-44, 2011
68. 岡野光博. こどものアレルギー性鼻炎. 耳鼻咽喉・頭頸部外科 84: 23-28, 2012.
69. 岡野光博. 序～真菌とアレルギー・炎症～. アレルギー・免疫 19: 1041-1042, 2012.
70. 岡野光博. アレルギー性鼻炎における治験の問題点. アレルギー・免疫 19: 1693-1700, 2012.

71. 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 臨床免疫・アレルギー科 58: 689-696, 2012.
72. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S.(2013) Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 41:1-5.
73. Yonekura S, Okamoto Y, Yamamoto H, Sakurai T, Iinuma T, Sakurai D, Hanazawa T : Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:71-8.
74. Hamasaki S, Okamoto Y, Yonekura S, Okuma Y, Sakurai T, Iinuma T, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Yokota M.: Characteristics of the Chiba Environmental Challenge Chamber. *Allergol Int*.2013 (in press)
75. 岡本美孝、鈴木五男. 小児通年性アレルギー性鼻炎に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の多施設共同、二重盲検。無作為化、プラセボ対照試験. *耳鼻臨*, 2013;106:1045-1057.
76. 岡本美孝 編. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科疾患 Q&A*. 中外医学社.
77. 岡本美孝. 花粉症、通年性アレルギー性鼻炎. 今日の治療 2013. 浦部晶夫、大田健編, pp641-647、メディカルレビュー社.
78. 岡本美孝. アレルギーをめぐるトレンド. 舌下免疫療法. *皮膚アレルギーフロンティア*. 2013;11:172-173.
79. 岡本美孝、稲嶺絢子. 粘膜アジュバントとしての乳酸菌. *医学のあゆみ*. 2013;247:12-13.
80. 岡本美孝. 医学の窓、各科の話題. 本年改訂されたアレルギー性鼻炎診療ガイドライン. *千葉県医師会雑誌*. 2013;65:485.
81. 岡本美孝. 花粉症の舌下免疫療法の安全性・有効性・作用機序. *日本医事新報*. 2013; 4651:66-67.
82. 岡本美孝. 患者視点からのアレルギー性鼻炎へのアプローチ. *日本医事新報*. 2013;4640:90-91.
83. 米倉修二, 岡本美孝 : 【アレルギー疾患治療の最前線】 セルフメディケーションの現状 : *医薬ジャーナル* 2013/49 (1) /129-132
84. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. : Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies *HLA-C* in a Japanese Population. *PLoS One*,2013 in press
85. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A. : Expression and Function of Allergin-1 on Human Primary Mast Cells. *PLoS One*. 7;8:e76160,2013
86. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S. : Cystatin SN Upregulation in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis.*PLoS One*. 12;8:e67057,2013
87. Haenuki Y, Matsushita K, Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T. : A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 130:184-94,2012
88. Ono M , Hamada Y , Horiuchi Y , Matsuo-Takasaki M , Imoto Y , Satomi K , Arinami T , Hasegawa M , Fujioka T , Nakamura Y , Noguchi E.: Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a sendai virus vector.*PLoS One*.2012 ; 7(8):e42855.
89. Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S.: CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts.*Cytokine*. 2012 ;57:245-50.
90. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y,Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, saito H, Matsumoto K : Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Geget*. 7:e1002170,2011

91. Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S : Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 60:87-92,2011
92. Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese cedar pollen-specific IgE in nasal secretions. *Allergology International* (in press)
93. Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Analysis of factors influencing sensitization of Japanese cedar pollen in asymptomatic subjects. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40(6):543-7
94. Hashiguchi K, Kanzaki S, Wakabayashi K, Tanaka N, Kawashima K, Suematsu K, Tokunaga S, Ogawa K, Okubo K(2013) Efficacy of fluticasone furoate nasal spray and levocetirizine in patients with Japanese cedar pollinosis subjected to an artificial exposure chamber. *JDA* 2: 94-105.
95. Sashihara T, Nagata M, Mori T, Gotoh M, Okubo K, Uchida M, Itoh H(2013): Effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and alfa-lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 38: 1228-1235.
96. Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gothoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K(2013): Determining Minimal Clinically Important Differences in Japanese Cedar/Cypress Pollinosis Patients. *Allergology Int* 62(4):487-93.
97. Gotoh M, Yuta A, Ohta N, Matsubara A, Okubo K (2013) Severity Assessment of Japanese Cedar Pollinosis Using the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan and the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guideline. *Allergology Int* 62(2): 181-189.
98. Gotoh M, Okubo K, Hashiguchi K, Wakabayashi K, Kanzaki S, Tanaka N, Fujioka M, Kawashima K, Suematsu K, Sasaki K, Iwasaki M, Yamamotoya H(2013) Noninvasive biological evaluation of response to pranlukast treatment in pediatric patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* 33(6): 459-466. 19(1):113-124, 2012.
99. 眞弓光文、佐藤俊明、高木善治、大久保公裕 : 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象としたフェキソフェナジン塩酸塩ドライシロップ剤の安全性及び有効性の検討 : 第Ⅲ相、他施設共同、非盲検、無対照試験. *アレルギー・免疫* 21(2): 306-317, 2014.
100. 大塚博邦、高梨征雄、大久保公裕 : スギ花粉症における鼻腔細菌と鼻汁細胞診一季節前無症状群、季節前発症群および季節中発症群の比較ーアレルギー 62(6): 689-697, 2013.
101. 菅原一真、御厨剛史、橋本誠、原浩貴、大久保公裕、山下裕司 : プランルカスト水和物と鼻噴霧用ステロイド薬を併用した花粉症初期療法 (3年間の検討) *アレルギー・免疫* 20(12): 1866-1874, 2013.
102. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎. *アレルギー疾患ガイドライン改訂について.* *アレルギー・免疫* 21(3) : 418-424, 2014.
103. 大久保公裕 : 近年のスギ・ヒノキ花粉症. *アレルギー・免疫* 21(1): 11-16, 2014.
104. 大久保公裕 : 花粉症治療最前線. *公衆衛生* 78(2):116-120, 2014.
105. 大久保公裕 : 「アレルギー性鼻炎診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2013年版」の変更点について. *鼻アレルギーフロンティア* 14(1): 28-32. 2014.
106. 大久保公裕 : アレルギー性疾患に対する舌下免疫療法. *東京小児科医会報* 32(2): 68-73, 2013.
107. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎診療ガイドライン改訂のポイント. *日本薬剤師雑誌* 65(6): 619-622. 2013.
108. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎. *JOHNS* 29(3): 495-502, 2013.
109. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法. *耳鼻臨床* 106(9): 769-775, 2013.
110. 大久保公裕 : アレルギー性鼻炎診療ガイドライン 2013年版ー通年性鼻炎と花粉症ー. *アレルギー* 62(11): 1458-1463, 2013.
111. 大久保公裕 : 気管支喘息とアレルギー性鼻炎. *アレルギー・免疫* 20(7) : 985-990, 2013.
112. 1. Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. *Allergology International* 62: 487-493, 2013.
113. 2. Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara

- A, Okubo K. Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline. *Allergology International* 62: 181-189, 2013.
114. 3. Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K. Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77: 674-676, 2013.
115. 4. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One* 8: e67057, 2013.
116. 5. 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. *日医雑誌* 141: 2191-2194, 2013.
117. 6. 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. *アレルギーの臨床* 33: 37-41, 2013.
118. 7. 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. *医薬ジャーナル* 49: 75-82, 2013.
119. 8. 岡野光博. 免疫担当細胞とその分化. *JOHNS* 29: 297-301, 2013.
120. 9. 岡野光博. Q7:アレルギー性鼻炎の治療法は成人と同じでよいですか?. *ENTONI* 152: 43-50, 2013.
121. 10. 岡野光博、假谷伸. 成人気管支喘息の難治化要因とその対策, 鼻炎や副鼻腔炎の合併. *アレルギー・免疫* 20: 514-523, 2013.
122. 11. 岡野光博. 気道疾患に対する治療戦略: ステロイド薬の使い方. *JOHNS* 29: 889-893, 2013.
123. 12. 岡野光博、野山和廉. IL-31 とアレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 60: 12-19, 2013.
124. 13. 岡野光博. 検査結果をどう読むか? 鼻汁中好酸球検査. *JOHNS* 29: 1591-1595, 2013.
125. 14. 岡野光博. 一歩進んだ鼻アレルギー治療: 鼻噴霧用ステロイド薬. *アレルギーの臨床* 33: 1107-1111, 2013.
2. 学会発表
1. 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 米倉修二, 櫻井大樹, 中山俊憲, 岡本美孝. スギ舌下減感作療法とそのアジュバント開発. 第23回日本アレルギー学会臨床大会, ミニシンポジウム, 千葉, 5月14-15日, 2011.
2. 米倉修二, 岡本美孝. アレルギーマーチの進展予防を目指してアレルギーマーチの実態とその予防の可能性について耳鼻咽喉科の立場から, シンポジウム, 千葉, 5月14-15日, 2011.
3. 櫻井大樹, 米倉修二, 山本陸三朗, 稲嶺絢子, 中山俊憲, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法、最新の知見と展望, 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, シンポジウム, 東京都, 11月10-12日, 2011.
4. 櫻井利興, 稲嶺絢子, 櫻井大樹, 飯沼智久, 石井保之, 中山俊憲, 岡本美孝.  $\alpha$ -GalCer パルス DC の口腔粘膜投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明. 第40回日本免疫学術集会, 口頭発表, 千葉, 11月27-29日, 2011.
5. Imoto Y, Fujieda S: Upregulation of Intelectin 1 in nasal epithelial cells during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Infection and Allergy of the Nose* 2011.9. Tokyo, Japan
6. Fujieda S, Sakashita M, Hirota T, Osawa Y, Harada M, Yoshimoto T, Tamari M: Association between genetic variant of interleukin-33 and seasonal allergic rhinitis in the Japanese population. *Collegium Oro-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum* 2011.9. Bruges, Belgium
7. Fujieda S: New clinical marker for allergic rhinitis. 14th International Rhinology Society & 30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose 2011.9. Tokyo, Japan
8. Fujieda S: New therapeutic strategy for allergic rhinitis. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2011.12. Kobe, Japan
9. 意元義政、藤枝重治: スギ花粉症に関する鼻上皮細胞も網羅的遺伝子解析 第29回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2011.2
10. 意元義政、野口恵美子、有波忠雄、藤枝重治: 鼻副鼻腔炎におけるアレルギー性鼻炎関連遺伝子との関連 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11
11. 坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦: スギ花粉症未発症者におけるスギ花粉の感作に及ぼす因子の検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2011年: 大津
12. 岡野光博. 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年 (シンポジウム)
13. 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年.
14. 岡野光博. 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年 (シンポジウム).
15. 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011年.

16. 櫻井利興、稲嶺絢子、飯沼智久、米倉修二、櫻井大樹、石井保之、中山俊憲、岡本美孝.  $\alpha$ -GalCer-DCの口腔粘膜下投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012年. 大阪市.
  17. 櫻井利興、稲嶺絢子、船越うらら、米倉修二、櫻井大樹、岡本美孝.  $\alpha$ -GalCerパルスDCの口腔粘膜投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2013年. 倉敷市.
  18. 森田慶紀他. 千葉市内中学生を対象とするアレルギー性鼻炎の治療法とその効果に関するアンケート調査. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年. 大阪市.
  19. 竹内万彦、坂井田 寛、増田佐和子、岡本美孝. 小中学生を対象とした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31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2013年. 倉敷市.
  20. 坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦. 鼻汁中のスギ特異的IgE抗体測定を試み. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2013年. 倉敷市.
  21. 坂井田 寛、岩田賢治、山崎皓亮、増田佐和子、竹内万彦. スギ花粉症未発症者におけるスギ花粉の感作に及ぼす因子の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012年. 大阪市.
  22. 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012年 (シンポジウム).
  23. Okamoto Y. Immunological changes after immunotherapy and their clinical uses IFOS(国際耳鼻咽喉科学会)、シンポジウム、2013年6月 ソウル
  24. Okamoto Y. Allergen specific immunotherapy against cedar pollinosis.、小児アレルギー学会、国際シンポジウム、2013年10月、横浜
  25. Okamoto Y. Development of New Treatments for Allergic Rhinitis 16<sup>th</sup> Asian research symposium in rhinology. 2013.8月 Tokyo
  26. 意元義政、坂下雅文、山田武千代、藤枝重治: スギ花粉症発症関連遺伝子の機能解析. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2013.2
  27. 意元義政、坂下雅文、徳永貴広、山本英之、加藤雄士、山田武千代、藤枝重治: アレルギー性鼻炎のバイオマーカー, 第25回日本アレルギー学会春季学術大会 2013.5
  28. 意元義政、徳永貴広、藤枝重治: スギ花粉症圧勝に関する遺伝子解析. 第52回日本鼻科学会総会, 2013.9
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013年 (シンポジウム).
  33. 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013年 (教育講演).
  34. 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013年 (教育セミナー).
  35. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎に対する「一舌下免疫療法」. 日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、教育講演、2013年11月名古屋
  36. 岡本美孝. 舌下免疫療法の臨床効果: 現状と課題 第63回日本アレルギー学会、シンポジウム、2013年11月 東京.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1、特許取得
    - ①特願 2011-076653: 花粉症ワクチンの治療効果を予測するバイオマーカー: 岡本美孝, 稲嶺絢子, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 中山俊憲
    - ②特願 2011-213257: 情報処理システム、医療情報収集装置、医療情報収集方法、医療情報収集プログラム、申告情報収集方法、申告情報収集プログラム、及び、患者側端末用プログラム: 岡本美孝、米倉修二、堀口茂俊、横田匡彦
    - ③特願 2008-053768: 藤枝重治、高橋昇、大澤陽子、窪誠太、有波忠雄、野口恵美子、牧野友香、内田和



彦、大久保公裕：アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマーカ―（特許第 5176229 号）登録日：平成 25 年 1 月 18 日

④特願 2011-178391：野口恵美子、三浦謙治、藤枝重治、伊藤有未、意元義政：活性化型リコンビナント花粉アレルゲンの作製方法

2、実用新案登録

なし

3、その他

なし

スギ花粉感作陽性者に対する舌下免疫療法の発症予防効果の検討、ならびにスギ花粉エキスをを用いた免疫療法のヒノキ花粉症への影響に関する研究

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 米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教  
山本 陸三朗 千葉大学医学部先進気道アレルギー学寄付講座 特任助教  
櫻井 大樹 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

スギ花粉感作陽性ながら未発症者を対象に、prospective な検討から発症の機序を検討すると共に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法による発症予防効果の有無についてプラセボ対照 2 重盲検試験により検討した。花粉飛散により初めて発症した患者は、非発症者に比較して花粉飛散前には免疫学的なパラメーターに差は認めなかったが、特異的 IgE 値、特異的 Th2 細胞数は飛散後にはより高値を示していた。また、感作陽性未発症者を対象とした舌下免疫療法による介入試験には 91 名が試験に参加して、21 名にスギ花粉症の発症が花粉飛散期の症状ならびに誘発試験で確認されたが、実薬舌下投与群では有意に発症の抑制がみられた。また、非発症群ではスギ花粉特異的制御性 T 細胞の増加がみられた。ヒノキ花粉症の特徴を明らかにするために花粉飛散室でヒノキ花粉曝露試験を行ったが、同じ花粉数でのスギ花粉曝露に比較して誘発症状は軽度であった。一方、ヒノキ花粉曝露によりヒノキ特異的並びにスギ特異的 Th2 細胞の増加がみられ、両者の相関も確認され、スギ花粉症とヒノキ花粉症との関連を示す結果であった。

## A. 研究目的

スギ花粉症患者の増加が認められるが、一方で感作陽性ながら未発症者も多い。この中には今後発症すると考えられる発症予備軍が含まれる。発症の機序と共に、免疫治療による介入によって発症の予防が可能かどうかを検討することを目的として、感作陽性未発症者を対象に舌下免疫療法の予防効果の検討を進める。また、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法がヒノキ花粉症に効果を示すのかどうかについても検討を進める。

## B. 方法

- スギ花粉症発症に関する免疫学的パラメーターを明らかにするためにスギ花粉に感作陽性ながらこれまで発症したことが無い成人を対象に前向き検討を行った。スギ花粉シーズン前の 12 月とシーズン後の 5 月採血を行い、CAP-RAST 以外に総 IgE 値、スギ花粉主要抗原である Cry j-1 特異的 Th2 細胞数を ELISPOT 法により、Cry j-1 特異的制御性 T 細胞数を FACS により解析した。
- スギ花粉に感作陽性ながらこれまで発症したことが無い成人を対象に前向き検討を行った。2011 年 12 月から 2012 年 4 月末、2012 年 12 月から 2013 年 4 月末まで、トリイ スギ花粉エキス 2000JAU 連日舌下投与をプラ

セボ投与対照に 2 重盲検試験として実施した。

- スギ花粉症患者 30 名を対象に千葉大学 亥鼻の花粉飛散室でヒノキ花粉の 3 時間曝露試験を 2 日間行い、症状解析と 1 日目の花粉飛散入室前、2 日目の花粉曝露後の飛散室退室時に採血を行い、スギ花粉、ならびにヒノキ花粉特異的な Th2 細胞を ELISPOT 法により解析した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、舌下免疫療法を用いた臨床研究への参加者からは、十分な説明後に文書による同意を得て行った。

提供される血液解析に際しては、本研究の方法、必要性、安全性および有用性、さらに拒否しても不利益にならないことを十分説明した後、同意の得られた場合にのみ行った。これらの検討は千葉大学内の倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

## C. 結果

感作陽性未発症者 33 名が参加して発症の免疫学的な検討では 8 名が翌年の花粉飛散期に初めてスギ花粉症を発症した。発症した 8 名と発症しなかった 25 名について比較すると、年齢、性、飛散前のスギ花粉特異的 IgE

抗体値(sIgE)、総 IgE 値(tIgE)、ダニに対する感作率に 2 群間に差は認めなかった。飛散後にはいずれの群でもスギ花粉特異的 IgE 値の上昇が見られたが、発症群では非発症群に比較してスギ花粉特異的 IgE 値は有意に高値を示していた。総 IgE 値はいずれの群でも軽度の増加が全体としては認めたが、個人差がいずれの群でも高く、群間でも差は明らかではなかった。一方、花粉飛散前のスギ花粉特異的 IgE と総 IgE の比 sIgE/tIgE は発症群で非発症群に比較して有意に高値であった。Cry j-1 特異的 IL-4, IL-5, IL-13 産生細胞は花粉飛散前には発症群と非発症群で差は見られなかったが、花粉飛散後には発症群で増加が見られた。非発症群では増加は明らかではなかった。Cry j-1 特異的制御性 T 細胞についてはいずれの群でも花粉飛散前後で有意な変動は無く、また群間での差も明らかではなかった。

舌下免疫療法を用いた介入試験の参加者は 91 名でプラセボ群 40 名、実薬群 51 名で、平均年齢はプラセボ群 30.6 歳、実薬群 33.7 歳で差はなかった。性、喘息合併率、アトピー性皮膚病合併率、通年性アレルギー性鼻炎合併率、スギ IgE 値、ダニ IgE 値、総 IgE 値についても 2 群間に差は認めなかった。プラセボ群では 15 名 37.5%に、実薬群では 6 名 17.7%にスギ花粉症の発症が認められたが、実薬群で有意に低かった。末梢血中の IL-10<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> iTreg の比率は実薬群の非発症群で有意に高かった。スギ IgE 値は介入開始前と花粉飛散後では、発症群では非発症群に比較して有意に上昇していた。また、スギ IgE 値/総 IgE 値が低い事が舌下免疫療法によるスギ花粉発症予防の効果予測因子となる可能性が示唆された。

スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法の 2 重盲検試験の解析からヒノキ花粉が中心となる 4 月の症状薬物スコアを舌下実薬群、プラセボ舌下群で比較すると年により実薬群でスコアが低値を示す年もあれば差を認めない年もあった。花粉飛散が少ないと差が明らかではない傾向があった。花粉飛散室の検討ではヒノキ花粉曝露は 12000 個/m<sup>3</sup>/hr の濃度でも、スギ花粉曝露で用いている 8000 個/m<sup>3</sup>/hr でみられる症状よりも軽症であった。しかし、2

日間連続のヒノキ花粉曝露前後で末梢血のヒノキ特異的 Th2 細胞数は増加がみられ、同時に測定したスギ花粉特異的 Th2 細胞数と相関がみられた。

#### D. 考察

スギ花粉症発症群、非発症群で飛散前のスギ花粉特異的 IgE 値には差が見られず、非発症群でも花粉曝露により特異的 IgE 抗体の増加が見られたが、発症群の方が有意に高い増加が見られた。また、花粉飛散前の sIgE/tIgE の割合は発症群で有意に高い数値であった。Cry j-1 特異的 Th2 細胞は飛散前には差が見られなかったものの、発症群では飛散後に増加が見られ、非発症群では増加が明らかではなかった。sIgE/tIgE は発症予測因子に、花粉曝露による特異的 Th2 細胞のクローンサイズの増加は発症のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

スギ花粉感作陽性未発症者に対するスギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法はスギ花粉症の発症を有意に抑制した。スギ IgE 値は発症群で非発症群に比較して花粉飛散後には有意に増加していたが、プラセボ群と実薬群では差は明らかではなかった。花粉飛散前の花粉エキスの投与期間が 2 カ月未満で短かった影響もあると考えられた。一方、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法の臨床効果は花粉飛散数による影響を受け、かつヒノキ花粉による症状はスギ花粉による症状に比較して軽症であることが評価を難しくしている可能性がある。しかし、ヒノキ花粉による花粉飛散室での検討から、ヒノキ花粉を認識する Th2 細胞はスギ花粉も認識することが示唆され、スギ花粉エキスをを用いた免疫療法はヒノキ花粉症にも効果を示すことが示唆された。

#### E. 結論

スギ花粉飛散前の sIgE/tIgE は発症予測因子に、花粉曝露による特異的 Th2 細胞のクローンサイズの増加は発症のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。また、花粉症発症の二次介入として舌下免疫療法の有効性が示めされた。スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法はヒノキ花粉症にも一定の有効性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, Inamine A, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, and Okamoto Y. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in two-year sublingual immunotherapy (SLIT) for *Japanese cedar pollinosis*. *Clinical Immunology*. 139:65-74, 2011.
2. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 38:600-607, 2011.
3. Hisamitsu M, Okamoto Y, Chazono H, Yonekura S, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Terada N, Konno A, Matsuno Y, Todaka E, Mori O. The influence of environmental exposure to formaldehyde in nasal mucosa of medical students during cadaver dissection. *Allergology International* 60:373-379, 2011.
4. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Horiguchi S, Konno A. Effect of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in south Chiba, Japan. *International Archives of Allergy and Immunology*. 157:73-80, 2012.
5. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Yonekura S, Shigtoshi H, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association of the MMP9 gene with childhood cedar pollen sensitization and pollinosis. *J Hum Genet on line publication*. 1-8, 2012.
6. Uekusa Y, Inamine A, Yonekura S, Horiguchi S, Fujimura T, Sakurai D, Yamamoto H, Hanazawa T, Okamoto Y. Immunological parameters with the development of allergic rhinitis: A preliminary prospective study. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2012. *in press*
7. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of *Lactobacillus paracasei* KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. *Clinical Immunology*, 2012. *in press*
8. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における免疫療法, 喘息, 24:42-46, 2011.
9. 岡本美孝. 小児喘息に合併するアレルギー性鼻炎・副鼻腔炎の診断と治療, 小児科, 52:1029-1035, 2011.
10. 岡本美孝. アレルギー疾患の早期治療介入, アレルギー, 60:945-955, 2011.
11. 岡本美孝. 花粉症の舌下免疫療法, 小児内科, 43:1937-1941, 2011.
12. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Yonekura S, Shigtoshi H, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association of the MMP9 gene with childhood cedar pollen sensitization and pollinosis. *J Hum Genet on line publication* 1-8, 2012.
13. Uekusa Y, Inamine A, Yonekura S, Horiguchi S, Fujimura T, Sakurai D, Yamamoto H, Hanazawa T, Okamoto Y. Immunological parameters with the development of allergic rhinitis: A preliminary prospective study. *American Journal of Rhinology and Allergy* 26: 92-96, 2012.
14. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of *Lactobacillus paracasei* KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. *Clinical Immunology* 143: 170-179, 2012.
15. Yonekura S, Okamoto Y, Horiguchi S, Sakurai D, Chazono H, Hanazawa T, Okawa T, Aoki S, Konno A. Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in South chiba, Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 157: 73-80, 2012.
16. Yamamoto H, Yonekura S, Sakurai D, Inamine A, Sakurai T, Iinuma T, Horiguchi S, Okamoto Y. Comparison of nasal steroid with anti-histamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber. *Allergy and Asthma*