

アレルギー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

研究分担者	櫻井 大樹	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 講師
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 陸三郎	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
	櫻井 利興	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 医員
	新井 智之	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 医員

研究要旨

アレルギー性鼻炎の患者数は増加しており、患者の治療動向や、効果・満足度、舌下免疫療法の認知の程度を把握することは今後の治療を考える上で重要である。患者および医師に対するアンケートから、アレルギー性鼻炎診療に対し満足のかゆく効果が得られていない実態が明らかとなり、根治的な治療法となりうる特異的免疫治療への期待が高いことが明らかとなった。またアレルギー免疫療法の治療効果を判定するバイオマーカーがなく、今後の普及に際しマーカーの確立が期待されている。今回舌下免疫療法の機序に関連し変動するマーカーを検討し、特異的制御性T細胞と症状との関連および血清IgEの反応性を解析した。さらに今後予防治療の確立は課題であり、NKT細胞免疫系を利用した新たな治療法の可能性について検討した。-GalCer が組み込まれたliposomeと抗原の舌下投与は、抗アレルギー作用を発現させる可能性が示された。この効果は、局所リンパ節におけるTh1/Th2バランスの改善や、抗原特異的IgE産生の低下に起因する可能性が示唆され、舌下免疫療法の治療効果を増強することで有効な二次介入となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎の患者数は近年増加し、患者の治療動向・効果・満足度の実態把握は今後の治療を考える上で重要である。薬剤治療は近年治療効果が向上しているが、対症療法にとどまっている。特異的免疫療法は、アレルギー性鼻炎に対し唯一自然経過を改善しうる治療法であり、舌下免疫療法は従来の副作用などの問題を大きく軽減する方法として期待されている。スギ花粉症に対する舌下免疫療法の安全性と有効性が認められ、一般診療としての開始が期待されているが、その普及には舌下免疫療法に関わる可能性のある医師の現状の治療満足度、舌下免疫療法の認知度、治療実施に対する考え方などについて把握することが重要である。またアレルギー免疫療法の治療効果を客観的に判定するバイオマーカーがないことは大きな問題であり、舌下免疫療法の普及に際しマーカーについて検討した。さらに花粉症に対し早期に高い治療効果を発揮し、有効な二次介入となりうるNKT細胞免疫系を利用した新たな免疫療法の可能性について検討を行った。

B. 研究方法

- 1) 病院外において一般のアレルギー性鼻炎患者を対象に、これまでの治療内容、効果、費用、満足度、不満の理由、今後希望する治療についてアンケートによる調査を行った。
- 2) アレルギー性鼻炎の治療に関して、医師に対し患者の治療満足度、アレルギー舌下免疫療法に関心があるか、治療を自分で実施したいと考えているか、講習会及び治療資格に関する考え方など質問項目について調査を行った。
- 3) 舌下免疫療法のプラセボ対照二重盲検比較試験参加者を対象とし、舌下免疫療法の施行前、施行中、施行後に採取された採血を用い、スギ特異的制御性T細胞の変動と症状改善度との関連を調べた。また血

清を用いIgE Crosslinking-induced Luciferase Expression (EXiLE)法を施行した。ヒトIgEレセプターを発現するラット肥満細胞にスギ花粉症患者の血清を加え、スギ抗原にて刺激しルシフェラーゼの発現をEXiLE値として評価した。

4) 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 -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行った。さらに同様の検討を -GalCerが組み込まれたリン脂質二重層のナノカプセル (liposome- -GalCer) を舌下投与し、鼻症状ならびに免疫学的パラメーターの検討を行った。

(倫理面への配慮)

アンケート調査、臨床試験において、参加者に書面による十分な説明を行い、同意を得たうえで行われた。内容や実施法について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。動物実験にあたっては、動物実験に対して動物愛護の面からの配慮を最大限払って行い、学内の実験動物実施規定を遵守し、委員会の許可を得て行われた。

C. 研究結果

1) 患者背景は10歳未満から70歳代と幅広い年齢層に渡り、通年性319名、スギ花粉症295名より回答を得た。小児は通年性、成人は花粉症が大多数を占めていた。小児では約80%程度、成人の40 - 60%程度が病院を受診していた。成人の通年性アレルギー性鼻炎では無治療の割合が高かった。治療に対する満足度は、通年性・花粉症ともやや満足以上の割合は30%に及ばず、不満の割合は両者とも30%を超えていた。不満の理由として小児・成人とも効果不十分の割合が最も高く、治療効果はある程度認められ

るものの、患者はさらに高い効果を望んでいる可能性が示唆された。今後の治療に関して、小児では30%程度、成人では20%程度が免疫治療に期待していた。2)耳鼻咽喉科医師163名、およびアレルギーを専門とする内科医師39名がアンケート調査に参加した。それぞれ勤務先は、クリニック：耳鼻科60.1%、内科23.1%、一般病院19.0%、46.2%、大学病院18.4%、28.2%であった。アレルギー専門医の割合は9.8%、59.0%、免疫療法の経験があるのはともに50%程度であった。治療に満足しているのは44.8%、25.6%で、満足していないが53.4%、71.8%と半数以上を占めていた。舌下免疫療法に関心があると回答したのは90.2%、82.1%で、このうち、舌下免疫療法をぜひ自分で実施したいはともに25%程度、場合によっては自分での実施が59.9%、46.9%自分で実施する気はないが8.2%、21.9%であった。講習を受けた専門の耳鼻咽喉科医やアレルギー専門医が実施すべきが60.7%、81.3%、安全性がたかいのだから講習を受ければ耳鼻咽喉科医やアレルギー専門医以外に誰でも実施可能にすべきが28.3%、15.6%であった。

3)舌下免疫療法の実薬群において施行1年目からスギ特異的誘導性制御性T細胞(IL-10⁺iTreg)の上昇を認め、2年目においてさらに上昇を認めた。舌下免疫療法実薬群におけるIL-10⁺iTregの上昇例では、花粉飛散ピーク時の症状が軽症である傾向を認めた。また飛散前の1年目と2年目を比較すると、プラセボ群・実薬群ともに特異的IgE値は有意に上昇していたが、EXiLE値の上昇は実薬群で抑えられていた。2年目の飛散前後を比較すると、IgE値は実薬群で有意に低下しており、またプラセボ群において有意に上昇していたEXiLE値は実薬群において上昇が抑えられていた。

4) -GalCerと抗原でパルスした樹状細胞投与群では鼻アレルギー症状の有意な改善を認め、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- γ 産生増加を認めた。また頸部リンパ節においてIgEクラススイッチ抑制作用のあるIL-21の遺伝子発現が有意に上昇しており、同時にIL-21産生性NKT細胞数の増加も確認された。上記の症状軽減作用はNKT細胞非存在下では認められず、抗IL-21抗体、抗IFN- γ 抗体の腹腔投与によってこれらの症状抑制効果やIgE値の低下は解除されることを確認した。以上のことから、活性化したNKT細胞はIL-21やIFN- γ の産生増加を介してアレルギー応答の軽減効果を発揮したと考えられた。一方、liposome- γ -GalCerを感作後のマウス舌下粘膜上へ抗原とともに投与する方法でも、鼻アレルギー症状の増悪や抗原特異的IgE値、リンパ節T細胞におけるTh2型サイトカインの産生はいずれも有意に抑制された。

D. 考察

1)アレルギー性鼻炎の罹患年数は10年以上と長い患者が多かったが、通年性では無治療の患者も多く、長期にわたる通院の困難さが示唆される。現治療に対する効果や副作用に対する不満も多い一方、今後希望する治療として根治的な治療法となりうる免疫療法への期待が高いことも明らかとなった。

2)耳鼻咽喉科、内科ともに一般治療における患者の満足度は低いと感じており、今後の舌下免疫療法に対する期待は高いと考えられる。耳鼻咽喉科医師の9割以上、内科医師の8割以上がアレルギー免疫療法に関心があるが、実際に自分で治療を行うと回答

したのは25%前後であり、「場合によっては自分での実施を考える」という慎重な意見が最も多かった。これは、治療資格取得の詳細や、今後保険収載された際の診療報酬などが明かになっていないことも影響していると考えられる。治療資格に関しては、「講習を受けた専門の耳鼻咽喉科医やアレルギー専門医が実施すべき」との回答が最も多かったが、「安全性がたかいのだから講習を受ければ耳鼻咽喉科医やアレルギー専門医以外に誰でも実施可能にすべき」と治療の門戸を広げける意見も少なからず認められた。

3)特異的制御性T細胞(IL-10⁺iTreg)は舌下免疫療法実薬群で早期に上昇し、症状改善との関連も示唆され、マーカーとしての有用性が期待された。また舌下免疫療法は早期にはIgE抗体の産生を増加させるが、継続することでIgE抗体の低下・不応答を誘導する可能性が考えられる。さらにIgE抗体の変動とは独立しIgE抗体の反応性を低下させている可能性も示唆された。

4) -GalCerと抗原をパルスした樹状細胞の口腔粘膜下投与や -GalCer が組み込まれたliposomeと抗原の舌下投与は、抗アレルギー作用を有効に且つ迅速に発現させることが可能であった。これらの症状変化は、局所リンパ節におけるTh1/Th2バランスの改善や、抗原特異的IgE産生の低下に起因する可能性が示唆された。

E. 結論

アレルギー性鼻炎患者、診療に対する調査から、小児・成人とも現治療では十分に満足のかゆく効果が得られていない実態と、根治的な治療法となりうる免疫療法への期待が高いことが明らかとなった。医師においても今後の舌下免疫療法に対する期待は高く、治療資格の認定、診療報酬など環境を整えれば多くの医師が治療を積極的に行うことが予想される。特異的制御性T細胞の変動は舌下免疫療法の効果と関連しマーカーとしての有用性が期待された。また抗原とliposome- γ -GalCerの舌下投与によるNKT細胞免疫系を利用した新たな免疫療法は、有効な二次介入になる可能性が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1)櫻井大樹、米倉修二、山本陞三郎、稲嶺絢子、堀口茂俊、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．2011年．東京都

2)櫻井大樹．International session. Advancement of Research on Allergic Rhinitis. 第51回日本鼻科学会総会・学術講演会．2012年．千葉市

3)櫻井大樹 シンポジウム5 ,アレルギー性鼻炎の発症メカニズムと治療：制御性T細胞の役割．第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.横浜市.

4)櫻井大樹 基礎シンポジウム,アレルギー性鼻炎の感作と発症における免疫細胞の役割：感作陽性未発症者の検討から.第52回日本鼻科学会総会・学術講演会．2013年．福井市

5)櫻井大樹、米倉修二、佐々木絢子、山本陞三郎、岡本美孝・シンポジウム19、アレルギー疾患の免疫療法-舌下免疫療法の導入に向けて-:舌下免疫療法における作用機序と効果判定および予測因子の検討．

第63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 2013年 .
東京都

6) 櫻井利興、稲嶺絢子、櫻井大樹、飯沼智久、米倉修二、石井保之、中山俊憲、岡本美孝. Gal Cer Ag 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61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011年. 千葉市.

7) 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. Gal Cer 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回日本免疫学会. 2011年. 千葉市.

8) 櫻井利興. Gal Cer パルス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24回気道病態研究会. 2012. 東京都千代田区.

9) 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. Gal Cer Ag 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. 大阪市.

10) 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. Gal Cer 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.

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