

クロストーク-, 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演 2014, 名古屋 愛知. 玉利真由美

- 3) Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases, The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia 2014, 名古屋 愛知. Mayumi Tamari
- 4) アレルギー疾患関連遺伝子 ゲノムワイド関連解析によるアレルギー疾患関連遺伝子の同定, 日本アレルギー学会 第一回総合アレルギー講習会 2014, 横浜 神奈川. 玉利真由美

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーに対する新規免疫療法開発に関する研究

研究分担者 藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院 副院長
研究協力者 長門 直香 理化学研究所統合生命医科学研究センター
長尾 みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部 室長
下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授
岩田 力 東京家政大学家政学部 教授
岡田直樹 大阪大学大学院薬学研究科 准教授
中川晋作 大阪大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

鶏卵および牛乳に対するランダム化比較試験による経口免疫療法の長期経過を解析し、そこから得られた課題に基づき、新規免疫療法開発に着手した。まず、経口免疫療法の長期経過では、鶏卵は維持2年後に加熱卵1個以上の摂取ができていた例は69.0%であり、多くは副反応なく一定の有効性は示された。新規免疫療法としては、TGF- β 併用の経口免疫療法と経皮免疫療法に着手した。前者では、TGF- β 高含有食品を開発し、プラセボとともに補助食品としての安全性を確認した後にランダム化比較試験を開始した。経皮免疫療法については、牛乳蛋白濃縮物を添加した親水性ゲルパッチを作成し、まずオープン法にて経皮免疫療法を開始し、有効性と安全性への検討を行った。現時点では8週の治療終了した5例において、微量ではあるが、全員において閾値の上昇がダブルブラインドの経口負荷試験にて確認できている。治療期間や安全性の検討を継続中である。

A. 研究目的

食物アレルギーはアナフィラキシーなど生命リスクを抱え、疾病負担は多大である。しかし有効な予防法、根治的治療法は確立されていない。我々は重症の鶏卵・牛乳アレルギーに対する経口免疫療法をわが国初のランダム化比較試験(RCT)で行い、その有効性を証明した(平成22-24年厚生労働科学研究;研究代表者 岩田力)が、一方で現状の経口免疫療法の限界(治療過程における副反応、脱感作到達は可能ながら耐性獲得は必ずしも容易でない)も明らかとした。そこで、より安全で有効な治療法を確立するため、本研究ではこの臨床試験に参加した児の長期経過を追って、予後とその予測因子の検討を進めるとともに、免疫調節物質併用による経口免疫療法および経皮免疫療法の開発に着手した。

B. 研究方法

- 1) 平成22-24年に行った急速経口免疫療法の多施設共同ランダム化比較試験について、鶏卵について、維持2年の状態を確認し集計した。
- 2) TGF- β 高含有食品を用いた新規診療試験
サイトカインの1種であるTGF- β は多様な作用をもつが、過剰な免疫反応を抑制、TGF- β 含有

量が多い母乳を摂取した乳児にアレルギー疾患発症が少ないことが報告されている。そこで本研究では、TGF- β の免疫調節効果に期待して、牛乳の成分調整過程で得られる高濃度TGF- β を含有する食品(TGF素材)をこれまでに確立したOITに併用することで、より安全で高い治療効果が得られるかを検証する二重盲検プラセボ対照試験を開始した。

3) 「貼るワクチン」としての親水性ゲルパッチデバイスの臨床試験

新規経皮送達デバイス=親水性ゲルパッチ(コスメディ製薬開発)に牛乳蛋白濃縮物(脱脂・脱糖処理)を保持させた食物アレルギー経皮ワクチンを作成、経皮免疫療法として、健常皮膚に1日12時間、8週間貼付、前後で負荷試験閾値を比較するオープン試験を開始した。

C. 研究結果

- 1) 鶏卵経口免疫療法試験において、維持1年後に84%が鶏卵1個以上の摂取が可能であったが、2週間以上の完全除去後の経口負荷試験では53%に軽度または明らかな閾値の低下を認めた。今回、維持2年を経過した症例について、除去試験は行わず、現在の摂取状況を問診にて確認した。

維持1年まで到達した42例の全例が2年後も維持療法を継続しており（脱落なし）、42例中16例（38.1%）は加熱卵1個以上かつ、半熟卵を少量以上摂取しており、順調な経過であった。13例（31.0%）は加熱卵1個以上摂取しているが、非加熱卵は摂取していなかった。14例（33.3%）は加熱卵少量に留まっている状態であった。

維持1年の除去後負荷試験結果と維持2年における実際の摂取状況との関連をみると（表1）、維持1年での負荷試験で閾値低下がなくても、2年後の日常摂取は加熱卵少量になっている例がある一方、維持1年で明らかな閾値低下があっても維持2年での日常摂取は非加熱卵1個に達している例があった維持1年時点で非加熱卵を継続できず脱落として扱った症例においても、加熱卵は摂取できていた。

		2年後の摂取状況				計
		非加熱卵	加熱卵1個	加熱卵少量	完全除去	
1年後の除去後負荷試験結果	完全除去後も閾値低下なし	7	6	5	0	18
	軽度の閾値低下あり	6	2	4	0	12
	明らかな閾値低下あり	3	3	1	0	7
	脱落例	0	2	3	0	5
計		16	13	13	0	42

いずれもエピネフリン使用など重大な副反応はなく、軽微な副反応で維持量を減量しても、その後は副反応なく、経過していた。

非加熱卵摂取群、加熱卵摂取群、微量摂取群における特異的IgE抗体と活性化好塩基球試験の経過を検討したところ、特異的IgE抗体では経時変化に差はみられなかった。（図1）しかし、オボムコイドやオボムコイドドメイン3刺激による活性化好塩基球試験では、微量摂取群よりも非加熱卵摂取群のほうが、より明瞭な低下傾向がみられた。（図2,3）

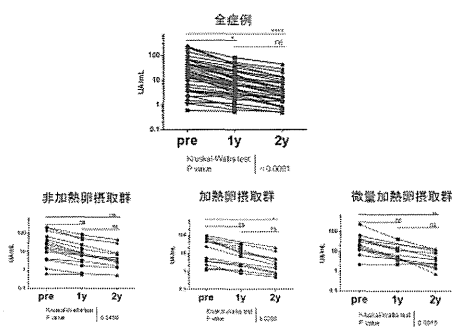


図1 OM 特異的 IgE 抗体の変化

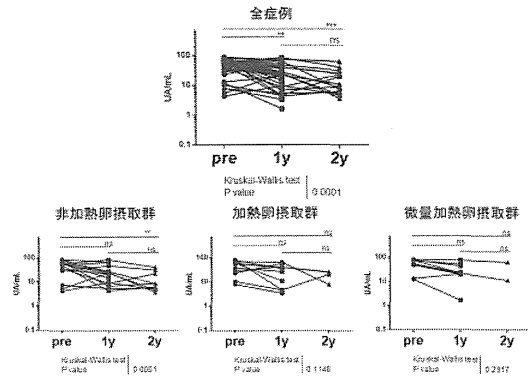


図2 OM 刺激による活性化好塩基球試験

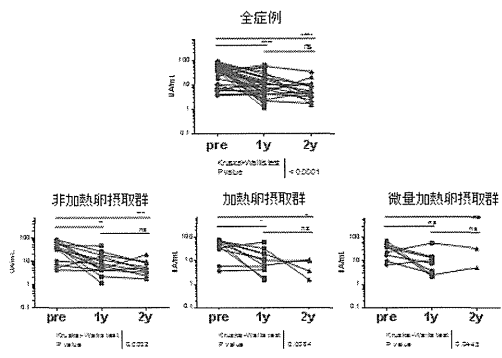


図3 OM ドメイン3 刺激による活性化好塩基球試験

2) TGF-β 高含有食品を用いた新規診療試験

牛乳には免疫調節作用を有する TGF-β が含まれるが、これを高濃度に精製した TGF-β 高含有食品をビーンスタークスノー株式会社との共同研究で開発した。通常の乳製品の約 1000 倍の TGF-β 1, 2 を含有する素材を作成し、デキストリン等を添加して、プラセボとともに補助食品としての安全性を確認した。二重盲検プラセボ対照試験の参加者募集を開始し、症例登録を進めている。（図4）

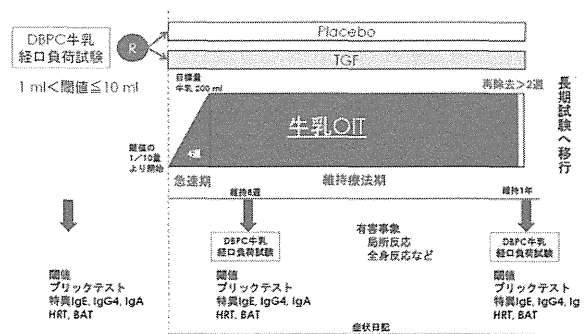


図4 TGF-β 高含有食品併用牛乳 OIT 試験

3) 親水性ゲルパッチデバイスの開発

牛乳蛋白濃縮物(milk protein concentrate: MPC)に滅菌水を加えソニケーションにより溶解し、遠心分離してその上清をフィルターに通した。この溶液を親水性ゲルパッチに滴下、吸収保持させて、1mg/パッチ、0.1mg/パッチ製剤を作成した。外観、色調、匂い、溶出試験、粘着性、微生物学的品質は製品として規格内として適合することを確認した。

臨床では、きわめて閾値の低い重症牛乳アレルギー患者を対象として、安全性と有効性を確認するオープン試験を開始した。(図5)

現在、5例中全例において、わずかながら閾値の上昇がみられているが(図6)、現在閾値の上昇が不十分な症例については、さらに貼付を継続し8週間毎に閾値の変化を検討し、貼付免疫療法の治療期間など基礎検討を行っている。

経皮免疫療法(食物アレルギー経皮ワクチン)

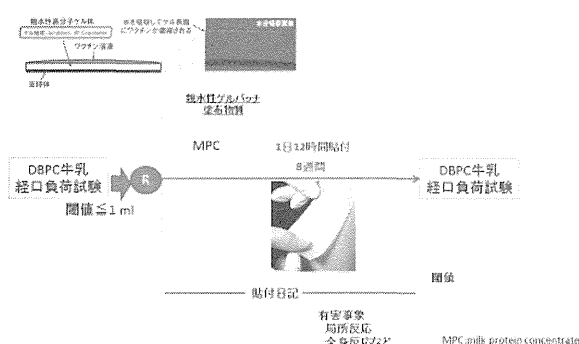


図5 牛乳経皮免疫療法オープン試験

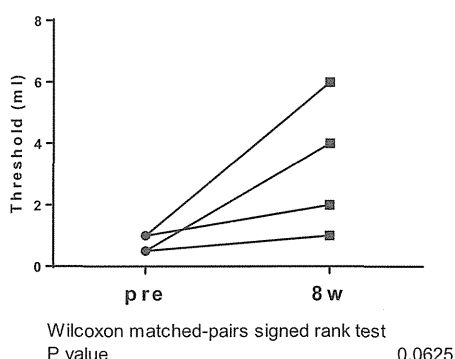


図6 牛乳ゲルパッチ貼付8週後の閾値の変化

D. 考察

多施設共同臨床試験の維持経過から、鶏卵については、維持2年の時点で67.5%が加熱卵1個以上の摂取ができていた。維持1年を経過してからは、日々の維持摂取については規定を設けておら

ず、加熱卵の少量摂取に留まっている症例の中には鶏卵の味が気に入らないために摂取量が多い症例が含まれること、維持1年から2年の間で完全除去に戻る症例はみられなかったことから、鶏卵の免疫療法は維持1年を過ぎれば摂取量の低下がみられることはあっても危険性は減少すると考えられた。しかし、1年後の除去負荷試験結果と2年後の摂取状況は必ずしも一致せず、除去負荷試験は長期の予後を必ずしも予測しないと考えられた。

牛乳に関しては、これまでの検討から、副反応への対応と、再び摂取を続けるとによって維持量に戻すことは可能であっても真の耐性獲得には課題が残る。昨年度、Th1 アジュバント効果が in vitro 動物実験で示されており、ヒトでの安全性も報告されている KW 乳酸菌 3110 株の摂取を牛乳の免疫療法に併用することを試みたが、現時点で、乳酸菌では期待する効果が得られなかった。

そこで、今年度は TGF- β に注目した。TGF- β はこれまでの母乳 TGF- β 濃度とアレルギー発症に関する疫学研究や動物への経口投与モデルにおいて食物アレルギー予防効果が証明されており、経口免疫療法の副反応軽減および耐性誘導促進に効果が期待できると考えられる。

親水性ゲルパッチでは研究協力者がすでにジフテリア・破傷風トキソイドワクチンの臨床試験で高い IgG 産生誘導作用を観察すると共に、動物モデルで IgE 産生誘導が極めて低いことも確認しており、食物アレルギーに対する新規治療ワクチンとしてこれまでとは全く異なる治療法となり得る。現在少数例のオープン試験ではあるが、安全に進行しており、閾値の上昇も観察されており、新規治療法として期待できる。

E. 結論

鶏卵、牛乳の経口免疫療法の成績から、食物アレルギーの新規免疫療法として実用化可能な新規臨床試験を開始することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤澤隆夫. 【小児食物アレルギー診療 UP DATE-診る前に確認したい最新知見-】 (5章) 診断 食物アレルギーと食物不耐症. 小児科 2014;55:619-23.

- 2) 藤澤隆夫. 【食物アレルギー～研究の最前線～】序 食物アレルギー カオスから何が見えるのか? アレルギー・免疫 2014;21:895-7.
 - 3) 藤澤隆夫. 【食物アレルギー-その発症と寛解のメカニズム-】免疫療法と寛解のメカニズム. アレルギーの臨床 2014;34:1063-7.
 - 4) Iwamoto S, Yonekawa T, Azuma E, Fujisawa T, Nagao M, Shimada E, Nakamura R, Teshima R, Ohishi K, Toyoda H, Komada Y. Anaphylactic transfusion reaction in homozygous haptoglobin deficiency detected by CD203c expression on basophils. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61: 1160-1161.
 - 5) 藤澤隆夫. 喘息の周辺疾患: 食物アレルギー. アレルギー・免疫 2014; 21(4), 656-665
 - 6) 藤澤隆夫 抗 IgE 抗体オマリズマブの食物アレルギー治療への応用 薬局 64(3), 2013
2. 学会発表
- 1) 杉本真弓, 亀村典生, 鈴木宏一, et al. 経口免疫療法 高感度定量測定法による、急速経口免疫療法における抗原特異的免疫グロブリンの検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 2) 長門直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT研究グループ. 経口免疫療法 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法の予後予測は可能か? 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 3) 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 経口免疫療法 急速経口免疫療法による脱感作誘導の可否を予測する因子の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 4) 古屋かな恵, 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. アラスタット 3gAllergy の食物経口負荷試験結果予測性能について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 5) 徳田玲子, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. ピーナッツアレルギー経口急速減感作療法における好塩基球活性化マーカーCD203c測定 抗原改良について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 6) Itoh-Nagato N, Fujisawa T, Shimojo N, Nagao M, Iwata T. Can we predict success or failure of oral immunotherapy for food allergy before intervention? *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014 7-11 June, Copenhagen, Denmark*
 - 7) Itoh-Nagato N, Fujisawa T, Shimojo N, Nagao M, Iwata T. High rate of desensitization and tolerance induction by rush oral immunotherapy for anaphylactic children with egg allergy: a randomized controlled study. *EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013.6.24, Milan*
 - 8) Nagao M, Tokuda R, Sugimoto M, Kondo M, Kainuma K, Amano N, Chuang T, Burns DH, Fujisawa T, Prevalence of fruit allergy in general risk children in Japan. *EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013.6.24, Milan, Italy*
 - 9) Takao Fujisawa Symposium " Food allergies:opportunities and challenges from clinical practice to patient management " *Clinical application of molecular diagnostics in food allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012. 2012.6.18, Geneva, Switzerland*
 - 10) 古屋かな恵, 小林正美, 山下敦士, et al. 脳性麻痺を伴う経口摂取拒否から体重増加不良をきたした食物アレルギー児への栄養管理. 第31回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2014年6月28-29日 名古屋
 - 11) 矢野有起, 長尾みづほ, 小林正美, et al. 食物アレルギー経口免疫療法による疾患特異的QOL(保護者)の変化. 第31回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2014年6月28-29日 名古屋
 - 12) 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 高橋純哉, 藤澤隆夫. 体重増加不良を伴った食物アレルギーの乳児例. 第261回日本小児科学会東海地方会 2014年5月18日
 - 13) 長門直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT研究グループ. 経口免疫療法 経口免疫療法における抗原特異的 IgE、IgG4 抗体の抗原結合活性の変化. 第51回日本小児アレルギー学会 2014年11月8-9日 四日市
 - 14) 徳田玲子, 長尾みづほ, 森田栄伸, 松田幹, 藤澤隆夫. 経口免疫療法 小麦アレルギー経口急速減感作療法における好塩基球活性化マーカーCD203c測定による抗原反応性の変化解析. 第51回日本小児アレルギー学会 2014年11月8-9日 四日市
 - 15) 平山淳也, 長尾みづほ, 伊藤直香, 藤澤隆夫, 下条直樹, 岩田力. 鶏卵アレルギーの急速免疫療法多施設共同研究 維持2年目の経過. 第51回日本小児アレルギー学会 2014年11月8-9日 四日市
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

