

201441003A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡本 美孝

平成27 (2015) 年 3月

目 次

- I. 業務委託成果報告（総括）
免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究
岡本 美孝 3
- II. 業務委託成果報告（業務項目）
1. 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討 13
舌下療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討
岡本 美孝
(資料) スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果の検討と早期介入に向けて
の検討
2. 小児でのアレルギー性鼻炎の診断法の確立を目指したコホート研究 17
花澤 豊行
(資料) 小児アレルギー性鼻炎の診断基準作成に関する検討
3. アジュバントの開発 19
櫻井 大樹
(資料) スギ舌下免疫療法におけるアジュバントの開発とバイオマーカーの確立、
およびアレルギー性鼻炎発症における好塩基球の遺伝子変動解析の研究
4. 小児でのアレルギー性鼻炎の診断法の確立を目指したコホート研究 22
下条 直樹
(資料) 出生コホートにおける感作と気道アレルギー発症調査
5. 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討 25
岡野 光博
(資料) 舌下免疫療法アジュバントとしての黄色ブドウ球菌プロテイン A の可能性
6. 舌下免疫療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討 27
藤枝 重治
(資料) スギ花粉症発症に関する遺伝子の同定

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| 7. 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討 | ・ ・ ・ ・ ・ 30 |
| 舌下療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討 | |
| 竹内 万彦 | |
| (資料)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 | |
| 8. 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討 | ・ ・ ・ ・ ・ 33 |
| 大久 保公裕 | |
| (資料)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 | |
| 9. 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討 | ・ ・ ・ ・ ・ 36 |
| 太田 伸男 | |
| (資料)スギ花粉は予防できるか？ | |
| -抗原舌下投与の感作陽性未発症者への効果についての検討- | |
| 10. アジュバントの開発 | ・ ・ ・ ・ ・ 40 |
| 石井 保之 | |
| (資料)免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究 | |
| III. 学会等発表実績 | ・ ・ ・ ・ ・ 41 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ・ ・ ・ ・ ・ 47 |

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

業務主任者 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

舌下免疫療法の有効な普及を目指して、治療の特徴を明らかにし、アドヒアランスの向上を図るため舌下免疫療法受療者の QOL 調査、携帯電話による相互連絡、スギ花粉飛散シーズン後の意識調査を進めている。また、舌下免疫療法の臨床効果評価の困難性と non-responder の存在から客観的バイオマーカーと効果予測因子の解明の検討を進めた。さらに舌下免疫療法を用いてスギ花粉症に対する発症予防への早期介入についての有効性を明らかにするための臨床試験を進めた。発症に関する基礎的検討から、制御性 T 細胞、Pathogenic Th2 細胞、好塩基球の遺伝子発現、Cystatin 遺伝子発現といった発症に関わる候補マーカーを明らかにした。舌下免疫療法のアジュバントとして α -galactosylceramide を封入したリポソーム、protein A について臨床試験に向けた検討を進めた。小児アレルギー性鼻炎の診断法の作成に向け、5 歳以上の小児の診断調査表からの検討、4 歳までの年少児については新生児コホート研究を継続した解析を進めた。

研究分担者

花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
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
藤枝 重治 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授
竹内 万彦 三重大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 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

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授
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
太田 伸男 山形大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
石井 保之 独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センターワクチンデザイン研究チーム

A 研究目的：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法が有する特徴を活用して治療の有効な展開を図る。患者の QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す。さらに、依然として患者数が増加するスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義を検討する。また、治療効果を高める粘膜アジュバントの開発を進める。一方、小児アレルギー性鼻炎の診断基準が

明らかにされていない。小児アレルギー性鼻炎の診断について検証し、また新生児対象に進めてきたコホート研究を継続してアレルギー性鼻炎/花粉症の発症経過の解明、年少児での診断基準の作成を行い、早期介入の準備に向けた取り組みを行う。

B 研究方法：①スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法を受療する患者を対象に、スギ花粉飛散前と飛散ピーク時に JRQLQ 調査表を用いて QOL 調査を行う。また飛散終了後に費用便益の検討を行う。従来の薬物療法群を比較対照として行う。こ

のうち 30 名の患者には携帯端末を貸し出して、舌下免疫療法の実施に関して定期的な確認を行う一方、花粉飛散情報の提供や治療相談を提供して相互の情報交換を進める。

これまで本研究助成で明らかにした舌下免疫療法の効果予測因子（特異的 IgE/総 IgE 値比、舌下免疫開始後 2 カ月で発現が変動し効果予測遺伝子として捉えた遺伝子）バイオマーカー（スギ特異的 Th2 細胞クローン変化、スギ花粉特異的制御性 T 細胞）について検証を進める。特に遺伝子発現に関しては蛋白としての発現の有無の確認、さらにキット化による一般への普及を目指す。

②スギ花粉感作陽性・未発症者に対して、花粉飛散 2 カ月前から飛散中のスギ花粉エキスの舌下投与がスギ花粉症発症を抑制するかどうかと発症のバイオマーカーについて、多施設共同プラセボ対照 2 重盲検試験で明らかにする。

③花粉飛散開始直前、花粉飛散後に末梢血、鼻汁、鼻粘膜上皮擦過検体を採取し、免疫学的パラメーターの変動、遺伝子発現の変動などの検討から、スギ花粉症発症のマーカー、舌下免疫療法の効果のバイオマーカーについて検討した。特に発症の候補遺伝子としての Cystatin SN(CST1)について、鼻粘膜上皮での発現機序と機能解析を行った。

④舌下免疫療法の効果の向上を目指したアジュバントの開発を進めるため、NKT 細胞の外因性リガンドとして知られる海綿由来の糖脂質 α -Galactosylceramide(α -GalCer)をリポソームに封入してアレルギー性鼻炎モデルマウスへの舌下投与を行い免疫学的解析を行う。

また、血液透析で臨床に用いられている protein A に注目し、protein A と IgA との複合体が末梢血単核球への影響について検討を行った。

⑤保護者にアトピー素因を持つ千葉県在住の新生児約 260 名を対象に、アレルギー疾患発症に関してのコホート研究を進めているが、検討を継続して 2 年目の調査を行なった。

また、アレルギー専門医で診断を受けた小児に関してその診断と経過に関する調査票を作成し、診断の適確性について検討を進めた。

C 結果：①舌下免疫療法の課題の改善のために、バイオマーカー、効果予測因子の確立に向けた取り組みを施設の倫理委員会承認後に進めた。これまでの候補マーカーに加えて pathogenic Th2 細胞の存在を明らかにして新たなマーカーとして確認した。本年度 10 月から開始になった舌下免疫療法で受療症例を対象に検証を進めている。治療開始後早期に見られる遺伝子発現の変動につ

いても検証を行っている。また、アドヒアランスの向上に向けた携帯端末を用いた取り組み、QOL 調査、費用便益に関する調査も本年 2 月からのスギ花粉飛散期に進めていく予定で倫理委員会の承認を得て準備した。

②舌下免疫療法を利用した、スギ花粉感作陽性・未発症者に対する発症予防試験については新規に研究計画書を作成し、千葉大学臨床試験部でデータ管理、監査、統計解析を行うことになった。症例数の設定は、これまでの観察研究および介入試験の結果から平年並みの花粉飛散量であれば、実薬群 6%の発症、プラセボ群 20%の発症が想定され、有意水準 5%、検出力 0.8 で臨床試験を計画すると、1 群 90 名計 180 名の症例数が必要になる。1 割の脱落を見越して計 200 症例を設定した。平成 25 年度、26 年度の 2 年間の試験とし、本年度は 50 名が参加して実施している。

③三重大学の研究班の検討では IL-10 産生 CD4 陽性 T 細胞、IL-10 産生 B 細胞が舌下免疫療法の実薬群で増加していた。また、鼻水中のスギ特異的 IL-4 の測定についての検討からは感作陽性者では発症の有無に関わらず血清中のスギ特異的 IgE 値と正の相関がみられた。一方、山形大学の研究班の検討では、むしろ実薬群でこれらの細胞数の低下が見られ、またスギ抗原刺激 IL-10 産生細胞数の増加がみられた。千葉大の検討ではスギ花粉感作陽性者では末梢血中に ST2 陽性 Th2 細胞の増加が見られるが、発症者ではその数の増加がみられ発症への関与が想定された。また、末梢血の好塩基球の遺伝子発現解析から感作、発症に伴って発現が変動する遺伝子が確認され検証が進められている。

発症候補遺伝子としての Cystatin についてはその誘導に IL-4, IL-13 さらに tryptase が関与し、tryptase は IL-4 と IL-13 の Cystatin 誘導を増強した。Cystatin を鼻線維芽細胞に作用させると fibronectin と type 1 collagen の遺伝子発現の増加がみられた（福井大）。

④舌下免疫療法のアジュバントとして NKT 細胞のリガンドを含むリポソームの頸部リンパ節移行、誘発症状の改善効果をマウスの試験で確認した。また、岡山大学の研究班の検討では、protein A/IgA 複合体が末梢血単核球から著明な IL-10 の産生を誘導することが確認された。

⑤260 名の新生児を対象にしたコホート試験から、1 歳時にアレルギー性鼻炎と診断したのは 5 例（2%）で、2 歳時では 8 例（3.2%）であった。保護者が正確に症状を把握していない症例も少なくなかった。鼻腔所見に関しては、鼻炎の所見

を認める症例は多数存在するものの、アレルギー性鼻炎に特徴的な所見を呈しているかを判断することは困難であった。吸入抗原に対する特異的 IgE が陰性であっても、鼻粘膜スミアで好酸球の浸潤を認める症例は 1 歳時、2 歳時ともに 48% 程度存在し、この年代では診断の有用性は明らかではなかった。ダニ感作率は ImmunoCAP で class ≥ 2 を陽性とする、感作率は 1 歳時では 7%、2 歳時では 26% であったが、Class ≥ 1 とすると 1 歳時では 10%、2 歳時では 27% であった。但し、有病率の変化はなかった。

5 歳以上の小児アレルギー性鼻炎の診断に関するアンケート調査は症例の集積を進めている。

D 考察：平成 26 年 10 月にスギ花粉症に対するスギ花粉エキス舌下液が市販され、我が国においても舌下免疫療法が標準治療として開始された。今後、アレルギー性鼻炎の治療の向上が期待されているが、普及には課題も多い。特に、治療期間が長いことから服薬アドヒアランスが低いことが先行する欧米からは報告されている。国内での課題を明らかにするために舌下免疫療法受療者の QOL 調査、費用便益調査を行い、さらに専用の携帯電話を貸し出して患者と医師の相互対話を介して免疫療法の患者の免疫療法の課題を明らかにしていきたい。また、花粉飛散期終了後に脱落患者が多いと考えられるが、治療継続についての意識調査をすることは重要な課題を提起できるものと考えられる。

また、舌下免疫療法の治療効果の特徴をさらに明らかにするために花粉飛散時期による効果の違い、スギ花粉飛散の下気道に及ぼす影響の検討を舌下免疫療法の介入による影響を明らかにしていく。

舌下免疫療法を用いた発症予防試験は、試験計画書を新たに作成し、データ管理、監査、統計解析などを千葉大学の臨床試験部で管理していく形で進めたが、IRB での認可が 11 月にずれ込み、スギ花粉飛散開始時期から 12 月に開始の必要があったため参加施設は千葉大学と飛散開始が遅い山形大学のみとなった。現在試験が進行中であるが来年度は参加者を大幅に増やして実施したい。制御性 T 細胞以外に、Pathogenic Th2 細胞と考えられる ST2 陽性 Th2 細胞の存在と発症による増加、発症による好塩基球に発現する遺伝子の変化、発症に関与する遺伝子やリンパ球についてもいくつかの候補が明らかとなりその検証が進められている。特に、Cystatin は Th2 環境下に誘導され、鼻粘膜における線維化に関与するこ

とで抗原からの防御機構を担うこと、さらにリモデリングを介して重症化にも関与することが示唆された。Tryptase を産生する肥満細胞の関与も見られた。さらに免疫療法の介入による変化について検証を進める必要がある。

舌下免疫療法の効果を高めるアジュバントについては NKT 細胞の外因性リガンドである α -GalCer を封入したリポソームの有効性がマウスの検討で明らかになった。このリポソームは GMP 規格のものを用いた米国で GVHD の治療の臨床試験が行われており、同じ規格の製品を用いて phase 1 臨床試験の開始を進めていきたい。

小児アレルギー性鼻炎は自然改善が得難く、多くが改善がないまま成人に移行している。早期介入による発症予防が期待されるが、そのためには精度が高い診断基準が必要である。的確な問診、鼻内診察、血液検査からアレルギー性鼻炎/花粉症の発症の詳細な経過を検討し、この結果に基づいて小児のアレルギー性鼻炎/花粉症の診断法の確立を進めたい。

E 結論：舌下免疫療法の有効な普及を図るため①治療効果の特徴、バイオマーカー、効果予測因子、②早期介入に向け舌下免疫療法の発症予防効果の有効性、③アジュバント開発、④小児アレルギー性鼻炎の診断法に向けた検討を進め、期待できる候補、項目を含めて研究が進んだ。今後は得られた内容の検証、臨床展開に向けた取り組みを進めていく必要がある。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1、論文発表

1. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity. in press.*
2. Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai D, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.*
3. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual

- immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol. in press*
4. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. : Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Head Neck.* 2014
 5. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. : Feasibility of carbon ion radiotherapy for locally advanced sinonasal adenocarcinoma. *Radiotherapeutic Oncology.* 113(1):60-5.2014
 6. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzaki H, Haruna S, Hotomi M, Horiguchi S, Mashima Y, Matsubara S, Nakayama T, Hirakawa K, Okamoto Y; on behalf of Drafting Committee for Acute Rhinosinusitis Management Guideline, the Japanese Rhinologic Society. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* (14)00105-9.2014
 7. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. : Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiation Oncology.* 3:9(1):92.2014
 8. Kikkawa N, Kinoshita T, Nohata N, Hanazawa T, Yamamoto N, Fukumoto I, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. : microRNA-504 inhibits cancer cell proliferation via targeting CDK6 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *International Journal of Oncology.*:44(6):2085-92.2014
 9. Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ . *Clin Exp Immunol* 2014;178:55-74
 10. Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *The Journal of Laryngology and Otology* 128: 255-262, 2014.
 11. Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K. Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy and Rhinology* 5: 22-27, 2014.
 12. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2015) Safety and efficacy of fluticasone furorate nasal spray in Japanese children 2 to <15 years of age with perennial allergic rhinitis: A mutisentre, open-label trial. *Allergology International* 64(1)Jan: 60-65.
 13. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2014) Efficacy and safety of fluticasone furorate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a mutisentre, randomized, double-blind, placebo-contorlled trial. *Allergology International* 63(4)543-551.
 14. Hosoya K, Masuno S, Hashiguchi K, Okubo K(2014) Placebo-controlled study with OHIO chamber of prophylactic puranlukast for children with Japanese cedar pollinosis: TOPIC-J III study. *Journal of Drug Assessment* 3: 51-59.
 15. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H(2014) Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. *Allergology International* 63: 357-375.
 16. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K (2014) Expression and roles of periostine in otolarngological disease. *Allergology International* 63(2): 171-180.
 17. Yamanaka K, Shah AH, Sakaida H,

- Yamagiwa A, Masuda S, Mizutani H, Takeuchi K. Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen. *Allergology International*. 2015;64(1):54-59.
18. Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese Cedar Pollen-Specific IgE in Nasal Secretions. *Allergology International*. 2014. 63(3):467-73
 19. Kojima A, Imoto Y, Osawa Y, Fujieda S : Predictor of rehabilitation outcome for dysphagia. *Auris Nasus Larynx*. 41(3):294-8, 2014
 20. 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.: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 41:1-5, 2014
 21. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K: The Expressions and Roles of Periostin in Otolaryngological Diseases. *Allergology International*. 63(2):171-180, 2014
- 邦文論文
1. 岡本美孝：アレルギー免疫療法の基礎と臨床。呼吸33：1183-1189。2014
 2. 高井敏朗, 岡本美孝, 大久保公裕, 他：ダニアレルギーワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告：アレルギー63：1229-1240。2014
 3. 岡本美孝：ガイドラインのワンポイント解説 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版(改訂第7版) 改訂のポイント 花粉症に対する初期療法の考え方：アレルギー63:1216-1222. 2014
 4. 岡本美孝：【アレルギー診療最前線】 アレルギー免疫療法のリバイバル：メディカル朝日43：22-24。2014
 5. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：大阪小児科医学会報171：13-15。2014
 6. 岡本美孝：【アレルギー疾患におけるアレルギー再考】 アレルギー疾患の積極的治療 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：小児科診療77：1337-1342。2014
 7. 岡本美孝：医学の窓 各科の話題 耳鼻咽喉科 スギ花粉症に対する舌下免疫療法：千葉県医師会雑誌 66：297-298。2014
 8. 岡本美孝：新規医療技術の保険診療化を目指して 舌下免疫療法：日本耳鼻咽喉科学会会報117：714-716。2014
 9. 岡本美孝：上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がん に対して：日本耳鼻咽喉科学会会報117：345-350。2014
 10. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 我が国におけるアレルギー性鼻炎の現状と治療：日本鼻科学会会誌52：435-441。2014
 11. 岡本美孝, Crawford Bruce, 奥泉薫：鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失：医学ジャーナル50：983-991
 12. 岡本美孝【アレルギー性鼻炎 適切に患者対応するための多角的視点】 アレルギー性鼻炎の実態と変遷：薬局 65：361-366。2014
 13. 岡本美孝, 米倉修二：いま知りたい 花粉症に対する舌下免疫療法：薬事56：382-385。2014
 14. 鈴木五男, 岡本美孝：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：Progress in Medicine 34：1475-1489。2014
 15. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 大熊雄介, 山本陸三朗, 花澤豊行, 岡本美孝：舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する早期介入 スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした発症予防についての検討。耳鼻咽喉科免疫アレルギー32：197-201。2014
 16. 米倉修二, 岡本美孝：アレルギー用語解説 シリーズ アレルギー免疫療法。アレルギー34:1719-1722。2014
 17. 米倉修二, 岡本美孝：【アレルギー免疫療法～臨床の最前線～】 アレルギー性鼻炎におけるアレルギー免疫療法の意義と効果。アレルギー・免疫 21:1074-1082。2014
 18. 米倉修二, 岡本美孝：【専門医のためのアレルギー学講座】 妊娠とアレルギー疾患 妊娠とアレルギー性鼻炎。アレルギー63:661-667.2014
 19. 岡野光博. ここだけは押さえておきたいアレルギー総合診療から専門医へ：耳鼻咽喉科専門医へ. 大久保公裕編集 全日本病院出版会 東京 72-77 2014

20. 岡野光博. スギ花粉症ではなく、スギ・ヒノキ花粉症であることの意味. アレルギー・免疫 21: 27-36, 2014.
 21. 野山和廉, 岡野光博. 花粉症に対する基本的な薬物療法. アレルギーの臨床 34: 27-31, 2014.
 22. 岡野光博. アレルギー用薬の上手な使い方: 6. 点鼻抗アレルギー薬. 耳喉頭頸 86:218-221, 2014
 23. 岡野光博. くしゃみがおこるメカニズムは?. JOHNS 30: 861-865, 2014.
 24. 岡野光博. セマフォリン 3 A. アレルギー 63: 809-810, 2014.
 25. 岡野光博. 耳鼻咽喉科 喘息合併時における鼻アレルギー治療薬の選択. 日本医事新報 4712: 60, 2014.
 26. 岡野光博. アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎と喘息. 呼吸 33: 982-989.
 27. 岡野光博. 舌下免疫療法. 岡山医学会会誌 126: 165-166, 2014.
 28. 岡野光博. 鼻アレルギー診療におけるエビデンス: 重症度の臨床評価. Progress in Medicine 34: 1729-1737, 2014.
 29. 岡野光博. 「アレルギー疾患の治療薬」抗プロスタグランジン D2・トロンボキサン A2 薬. アレルギー・免疫 21: 1978-1985, 2014.
 30. 岡野光博. コホート研究. アレルギー 63: 1273-1274, 2014.
 31. 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎. 小児耳鼻咽喉科 35: 217-221, 2014.
 32. 意元義政, 藤枝重治: スギ花粉症の感作・発症と Cystatin SN の役割: 耳鼻免疫アレルギー. 32:211-215.2014
 33. 太田伸男, 鈴木祐輔, 倉上和也, 千田邦明, 古川孝俊, 欠畑誠治: イネ科花粉症患者の睡眠障害および労働生産性に対する第2世代抗ヒスタミン薬の治療効果. Progress in Medicine 34:785-791, 2014
 34. 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応. その他. 他のアレルギー疾患を合併している患者への注意点. 気管支喘息, アレルギー性結膜炎, 口腔アレルギー症候群, アトピー性皮膚炎. 日本鼻科学学会会誌 52:475-479, 2014
 35. 鈴木祐輔, 太田伸男: 一歩進んだ鼻アレルギー治療. 第二世代抗ヒスタミン剤. アレルギーの臨床 33:1096-1100, 2014.
 36. 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する治療戦略と治療薬の使い分け. 花粉症 薬局 65:375-379, 2014.
 37. 黒野祐一, 鴻信義, 太田伸男: スギヒノキ花粉症に対する効果的な薬物治療. 内科 113:K1-k6, 2014
 38. 太田伸男:耳鼻咽喉科免疫疾患 基礎と臨床のクロストーク. 都耳鼻会報 144:43-47, 2014
 39. 太田伸男: 鼻の疑問に答える. 鼻乾燥感, 痲疲形成の診療は? JOHNS 30:720-726, 2014
 40. 太田伸男: アレルギー用薬を処方する際のポイント. 季節性アレルギーへの薬物治療. 耳鼻咽喉頭頸部外科 86:232-236, 2014
 41. 太田伸男: アレルギー性鼻炎・花粉症. アレルギー専門医セミナー 149:25-29, 2014
- 2、学会発表
- 国外発表
1. Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T. Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award.,Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月
 2. Okamoto Y. Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 3. Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y. A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber:Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 4. Daiju Sakurai, Shuji Yonekura, Tomohisa Iinuma, Yoshitaka Okamoto. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 5. Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi KohnoPrevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月
 6. Yoshimasa Imoto, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu Fujieda: The upregulation of Cystatin SN in nasal epithelial cells among patients with allergic rhinitis. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月

国内発表

1. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用; アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡
2. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略. 教育セミナー. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
3. 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
4. 岡本美孝. 小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から、シンポジウム. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
5. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陸三朗, 花澤豊行, 岡本美孝. 花粉症発症に対するアレゲン舌下免疫療法による 2 次介入の有効性の検討. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
6. 新井智之, 米倉修二, 櫻井大樹, 鈴木智, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第 74 回臨床アレルギー研究会. 2014 年 11 月東京
7. 新井智之, 山本陸三朗, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的 IgE の検討. 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014 年 8 月大阪.
8. 大熊雄介, 飯沼智久, 山本陸三郎, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討. 日本鼻科学会総会・学術講演会、2014 年 9 月大阪
9. 飯沼智久, 米倉修二, 大木雄示, 大熊雄介, 山崎一樹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2 細胞の検討. 日本鼻科学会、2014 年 9 月大阪
10. 新井智之, 山本陸三朗, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と IgE の反応性の検討. 第 53 回鼻科学会. 2014 年 9 月大阪.
11. 大木雄示, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝. 慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討. 日本鼻科学会、2014 年 9 月大阪
12. 船越うらら, 仲野敦子, 有本友季子, 山崎一樹, 茶菌英明, 花澤豊行, 岡本美孝. 日本口腔・咽頭科学会 2014 年 9 月札幌
13. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の検査と治療. 耳鼻咽喉科専門医講習会. 2014 年 11 月横浜
14. 岡本美孝. 免疫療法における主観的と客観的評価法の検討. ランチョンセミナー. 日本免疫学会. 2014 年 12 月京都
15. 岡本美孝. 舌下免疫療法の実際. 第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜
16. 山出史也, 下条直樹, 米倉修二, 鈴木裕子, 山本健, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 岡本美孝, 河野陽一. 千葉市出生コホート集団におけるアレルギー性鼻炎の有病率 (1 歳での中間解析) 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜
17. 岡野光博. 黄色ブドウ球菌コンポーネントによる好酸球性副鼻腔炎の制御. 第 53 回日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
18. 岡野光博. 花粉症とプロバイオティクス. 日本アレルギー学会第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜
19. 竹内万彦, 中村 哲, 坂井田寛, シャーセイド, 侯 波, アル サリヒモハメド, 増田佐和子. スギ花粉感作とスギ花粉症の発症に関連する因子の検討. 第 26 回日本アレルギー学会 2014 年 5 月京都
20. 坂井田 寛, 山中恵一, 水谷 仁, 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パラメータの変化の検討. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2014 年 2 月徳島
21. 中村 哲, 坂井田 寛, 増田佐和子, 竹内万彦. スギ花粉感作とスギ花粉症の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. 2014 年 2 月徳島
22. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: スギ花粉症発症の感作・発症と Cystatin SN の役割. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2014 年 2 月徳島
23. 意元義政, 山田武千代, 藤枝重治: 喉頭アレルギー患者における呼気 NO の検討. 第 26 回喉頭科学会総会 2014 年 3 月沖縄
24. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: スギ花粉症の感作・発症に関する遺伝子の機能解析, 第 26 回日本アレルギー学会春季学術大会 2014 年 5 月京都
25. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: アレルギー性鼻炎の感作・発症に関する因子の検討, 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 2014 年 5 月福岡
26. 意元義政, 徳永貴広, 藤枝重治: 疾患における鼻腔一酸化窒素 (NO) の検討. 第 53 回日

本鼻科学会総会,2014年9月大阪

27. 太田伸男:ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎の治療 アレルギー炎症と鼻噴霧用ステロイド薬. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2014年2月徳島
28. 太田伸男:シンポジウム 非定型性鼻炎 その本態は? 血管運動性鼻炎の病態 第26回日本アレルギー学会 2014年5月京都
29. 太田伸男:花粉症・アレルギー性鼻炎 日本アレルギー学会専門医講習会 2014年8月東京
30. 太田伸男:ランチョンセミナー 上下気道の局所ステロイド薬の役割 耳鼻科の立場から. 第53回日本鼻科学会 2014年9月大阪
31. 太田伸男:ランチョンセミナー 花粉症の睡眠障害と労働生産性 第27回日本口腔咽頭科学会 2014年9月札幌
32. 太田伸男:パネルディスカッション 気道粘膜の炎症病態における上気道と下気道の相互作用 上気道好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 その病態とマネジメント 第66回日本気管食道科学会 2014年11月高知
33. 太田伸男:Total Allergist をめざして 花粉症診療Q&A 鼻炎 第1回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会 2014年12月横浜

H 知的財産権の出願

石井 保之:特許第4889485号

岡野 光博:特許出願 PCT/JP2014/73752

「免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究」

1、免疫療法による治療の展開:

目的: 舌下免疫療法の有効な普及を目指して、治療の特徴を明らかにし、アドヒアランスの向上を図る。

①患者調査

- 携帯電話: 患者専用供与し、服薬状況の調査と相談の受付を行う。
- QOL、費用便益の調査; 薬物療法との比較を行う。
- 1シーズン終了後に患者満足度調査、医師への調査; 継続への課題を検討する。

②舌下免疫療法の臨床効果評価の困難性とnon-responderの存在; 客観的バイオマーカーと効果予測因子の解明

2シーズンのプラセボ対照比較試験から

スギ花粉特異的IL-4産生T細胞の変動 **IL-10⁺Foxp3⁺ cells in CD4⁺CD25⁺の変動**

Score: p=0.002
Time: p=0.003
Time point score: p=0.027 (ANOVA)

2) マイクロアレイとPCRの検討から; 治療開始8週後で変動するPBMCの遺伝子発現変動と2シーズン後の症状との関連

- ・アレイとPCR実験結果で投与前に飛散前の変動に相関があるもの (p<0.05かつ相関係数0.8以上)
- ・アレイとPCRの実験結果に相関があり、かつ、good responderとpoor responderで発現に差のあるもの。

| | | | |
|---------|-------|-------|-------|
| ARGS | COL2 | EREB | IGHA1 |
| IL1B | KLF10 | MGST1 | HCF1 |
| JNH4 | PDX4 | DPC7 | RAED1 |
| S100A12 | X | Y | Z |

効果予測因子の探索; 昨年度市販後に舌下免疫療法を開始したスギ花粉症患者を対象に検証試験を実施中

1) スギ花粉特異的Th2細胞の変動から

特異的IL-4産生T細胞の投与前と1シーズン後の変動

Score: p=0.002
Time: p=0.003
Time point score: p=0.027 (ANOVA)

2) マイクロアレイとPCRの検討から; 治療開始8週後で変動するPBMCの遺伝子発現変動と2シーズン後の症状との関連

- ・アレイとPCR実験結果で投与前に飛散前の変動に相関があるもの (p<0.05かつ相関係数0.8以上)
- ・アレイとPCRの実験結果に相関があり、かつ、good responderとpoor responderで発現に差のあるもの。

| | | | |
|---------|-------|-------|-------|
| ARGS | COL2 | EREB | IGHA1 |
| IL1B | KLF10 | MGST1 | HCF1 |
| JNH4 | PDX4 | DPC7 | RAED1 |
| S100A12 | X | Y | Z |

2、予防試験の進捗

高い安全性と花粉症の病態の根本改善につながる舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する発症予防への早期介入(2次介入)についての有効性を検証する。

研究計画書の作成(データセンター、解析専門家、症例数)による治験につながる質の高い臨床試験の実施を目指す。

スギ花粉症の発症と早期介入

出生
遺伝要因
環境要因
スギ特異的IgE
花粉症の発症
重症化慢性化

1次介入
2次介入
3次介入

3

投与開始 12月
投与終了 4月末
投与終了後 5月

採血 誘発試験
投薬期間(20週間)
飛散前8週間 花粉飛散期12週間
スギエキス 連日
プラセボ 連日
症状の確認・症状日記

- ・主要評価項目: スギ花粉飛散後のスギ抗原誘発試験による発症の有無の確認
- ・副次評価項目: パラメーターの変動

- ・平成26年度、27年度で計190名の参加予定
- ・これまでの試験の参加者の継続効果について検討
- ・発症に関する基礎的検討: 制御性T細胞、Pathogenic Th2細胞、好塩基球について

5 IL-33陽性鼻粘膜上皮細胞

花粉症発症への Pathogenic Th2細胞の関与

ウイルス 細菌 ダニ 花粉
真菌

好酸球 IL-33 IL-33 好塩基球
IL-33受容体
OD4陽性メモリーT細胞

IL-4, 5, 9, 13: 大量のTh2サイトカインを産生

花粉症の病態形成・維持に作用する: IL-33受容体陽性Th2細胞

6 発症機序の研究②未感作者、感作未発症者、発症患者でTh2細胞の機能が異なる

CD3⁺CD4⁺ gated

| | | | | |
|--------|------|-----------|---------------|------|
| | 無刺激 | Cryj1+2のみ | Cryj1+2 IL-33 | |
| | 0.47 | 0.17 | 0.73 | 0.15 |
| 未感作未発症 | 1.09 | 1.41 | 1.51 | 0.38 |
| | 1.13 | 0.09 | 2.00 | 0.17 |
| 感作未発症 | 0.59 | 1.06 | 1.32 | 0.31 |
| | 0.83 | 0.13 | 4.59 | 1.09 |
| 発症 | 1.42 | 2.39 | 7.76 | 3.19 |

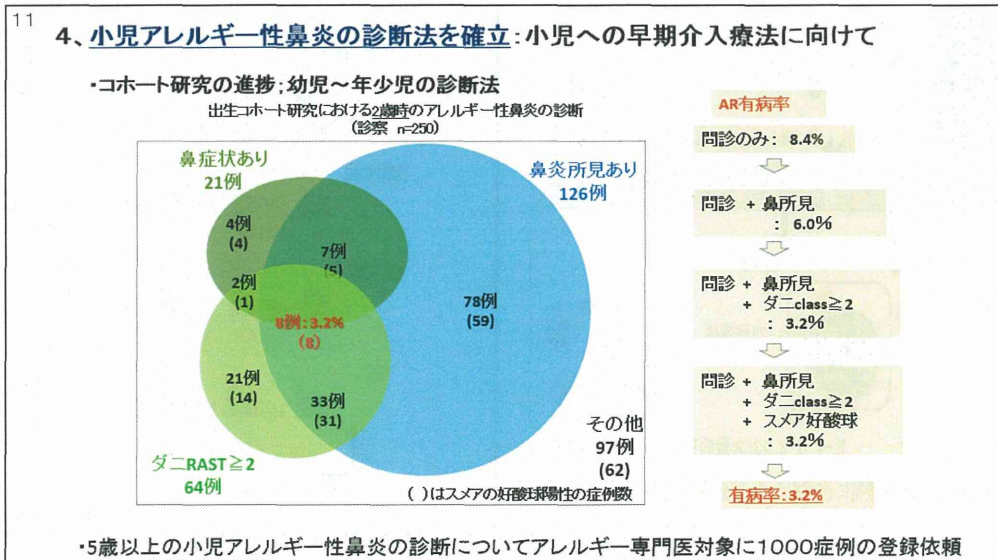
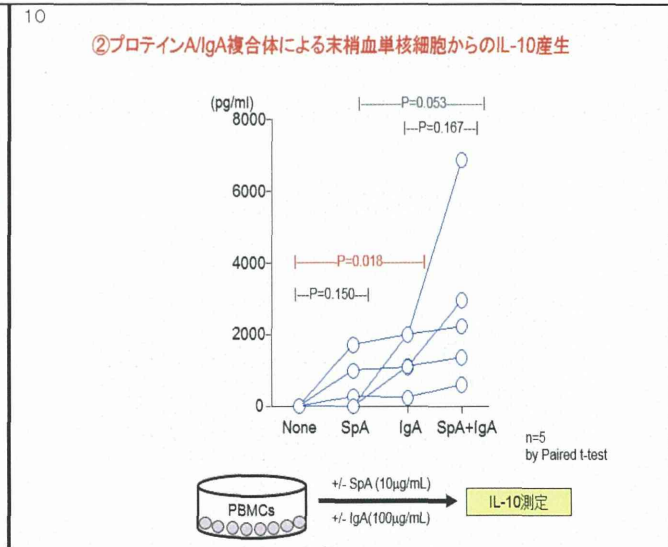
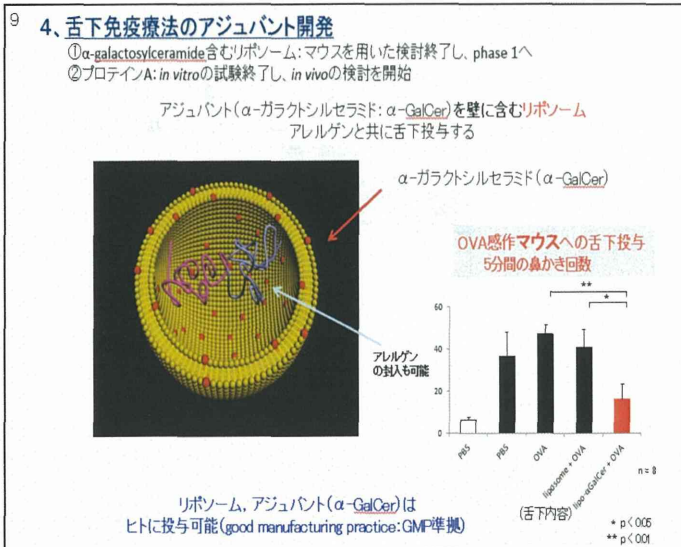
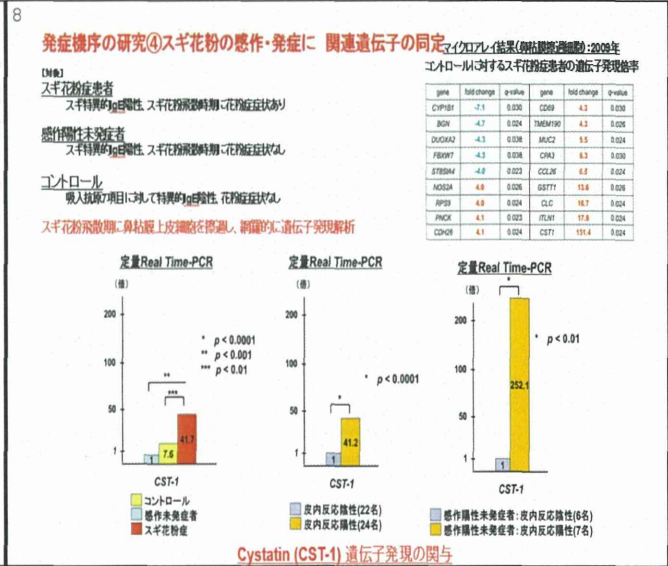
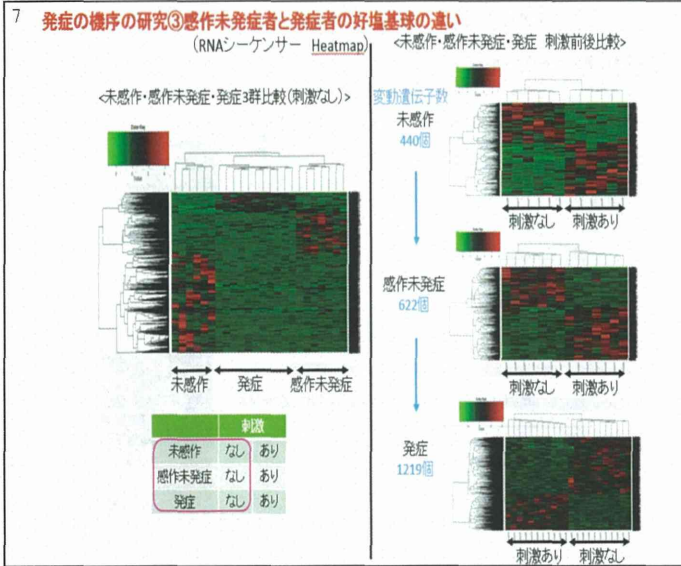
IL-13

relative expression

IL-33
Cryj1+2

Flow cytometry
real-time PCR

*P<0.05 **P<0.01



スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果の検討と早期介入に向けての検討

| | | | | |
|-------|--------|--------------|----------------|------|
| 業務主任者 | 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 |
| | 飯沼 智久 | 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 |
| | 舩越 うらら | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 医員 |
| | 浜崎 佐和子 | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 医員 |
| | 大熊 雄介 | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 医員 |
| | 大木 雄示 | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・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・頭頸部外科 | 医員 |
| | 鈴木 智 | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 医員 |
| | 森本 侑樹 | 千葉大学医学部附属病院 | 耳鼻咽喉・頭頸部外科 | 医員 |

研究要旨

花粉症に対する舌下免疫療法特徴を明らかにして治療の有効な展開を図るために、患者の QOL への影響、費用便益を検討した。また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対しても本治療法の有効な普及を目指す検討を進めた。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとする有効性の検討を進めた。また、スギ花粉症患者の末梢血中には ST2 陽性 Th2 細胞が存在し、発症に関与する pathogenic Th2 細胞としての可能性が示唆された。

A 研究目的：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義を検証する。また、発症の機序としてメモリーTh2細胞の役割について検討を進めた。

B 研究方法：①スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法を受療する患者を対象に、スギ花粉飛散期前と飛散ピーク時に JRQLQ 調査表を用いて QOL 調査を行う。また飛散終了後に費用便益の検討と免疫療法の継続に関する患者の意識調査を行う。また、携帯端末を貸し出して、舌下免疫療法の実施に関して定期的な確認を行う一方、花粉飛散情

報の提供や治療相談を提供して相互の情報交換を進める。

②スギ花粉感作陽性・未発症者に対して、花粉飛散2カ月前から飛散中のスギ花粉エキスの舌下投与がスギ花粉症発症を抑制するかどうかと発症のバイオマーカーについて、多施設共同プラセボ対照2重盲検試験で明らかにする。

③スギ花粉症患者の末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の ST2 の発現解析、スギ花粉抗原ならびに IL-33 刺激後の各種サイトカイン産生について検討する。また、スギ花粉感作陽性・未発症者のスギ花粉飛散前、飛散後に ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞について解析を行う。

C 結果：①舌下免疫療法受療者を対象に、スギ花粉飛散期前から QOL 調査と、30名には携帯端末を貸し出して医師との情報交換を通して舌下免疫療法の課題の検討を進めている。

②スギ花粉感作陽性・未発症者に対する発症予防

試験については新規に研究計画書を作成し、千葉大学臨床試験部でデータ管理、監査、統計解析を行うことになった。

症例数の設定は、これまでの観察研究および介入試験の結果から平年並みの花粉飛散量であれば、実薬群 6%の発症、プラセボ群 20%の発症が想定され、有意水準 5%、検出力 0.8 で臨床試験を計画すると、1群 90 名計 180 名の症例数が必要になる。1割の脱落を見越して計 200 症例を設定した。平成 25 年度、26 年度の 2 年間の試験とし、本年度は当科で 20 名が参加して実施している。

③スギ花粉症患者では健常人（感作陰性・未発症）に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数が多く認められた。末梢血 CD 陽性 4T 細胞をスギ抗原、IL-33 で刺激することによって健常者では IL-5 など Th2 サイトカインの産生はほとんどみとめられないが、スギ花粉症患者では IL-5, IL-13 などのサイトカインの産生が認められ、さらにスギ花粉抗原と IL-33 の同時刺激により Th2 サイトカインの産生は相乗的に増加がみられた。感作陽性・未発症者では、スギ花粉飛散により発症することで非発症者に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数の増加がみられた。

D 考察：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す意義は大きい。今後はさらに、舌下免疫療法が有する治療の特徴を明らかにしていく必要がある。また、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義は大きく、今後検討を継続する。

ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞はスギ花粉抗原と IL-33 の共刺激により多量の Th2 サイトカインの産生を介して発症や発症後の慢性化、重症化に作用している可能性が示唆された。

E 結論：舌下免疫療法の特徴を活用して、寛解、予防を目指した治療の有効な展開を図る必要がある。Pathogenic Th2 細胞の発症、重症化への関与が示唆される。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1、論文発表

1. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity. in press.*
2. Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.*
3. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol. in press*
4. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzaki H, Haruna S, Hotomi M, Horiguchi S, Mashima Y, Matsubara S, Nakayama T, Hirakawa K, Okamoto Y; on behalf of Drafting Committee for Acute Rhinosinusitis Management Guideline, the Japanese Rhinologic Society. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* (14)00105-9.2014
5. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. : Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiat Oncol.* 3;9(1):92.2014
6. Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ . *Clin Exp Immunol* 2014;178:55-74

邦文論文

1. 岡本美孝：アレルギー免疫療法の基礎と臨床。呼吸33：1183-1189。2014
2. 高井敏朗，岡本美孝，大久保公裕，他：ダニアレルギーワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告：アレルギー63：1229-1240。2014
3. 岡本美孝：ガイドラインのワンポイント解説 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版(改訂第7版) 改訂のポイント 花粉症に対する初期療法の考え方：アレルギー63：1216-1222。2014
4. 岡本美孝：【アレルギー診療最前線】 アレルギー免疫療法のリバイバル：メディカル朝日43：22-24。2014
5. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：大阪小児科医会会報171：13-15。2014
6. 岡本美孝：【アレルギー疾患におけるアレルギー再考】 アレルギー疾患の積極的治療 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：小児科診療77：1337-1342。2014
7. 岡本美孝：医学の窓 各科の話題 耳鼻咽喉科 スギ花粉症に対する舌下免疫療法：千葉県医師会雑誌 66：297-298。2014
8. 岡本美孝：新規医療技術の保険診療化を目指して 舌下免疫療法：日本耳鼻咽喉科学会会報117：714-716。2014
9. 岡本美孝：上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して：日本耳鼻咽喉科学会会報117：345-350。2014
10. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 我が国におけるアレルギー性鼻炎の現状と治療：日本鼻科学会会誌52：435-441。2014
11. 岡本美孝，Crawford Bruce，奥泉薫：鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失：医学ジャーナル50：983-991
12. 岡本美孝【アレルギー性鼻炎 適切に患者対応するための多角的視点】 アレルギー性鼻炎の実態と変遷：薬局 65：361-366。2014
13. 岡本美孝，米倉修二：いま知りたい 花粉症に対する舌下免疫療法：薬事56：382-385。2014
14. 鈴木五男，岡本美孝：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：Progress in Medicine 34：1475-1489。2014
15. 米倉修二，櫻井大樹，櫻井利興，飯沼智久，大熊雄介，山本陸三朗，花澤豊行，岡本美孝：舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する早期介入 スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした発症予防についての検討。耳鼻咽喉科免疫アレルギー32：197-201。2014
16. 米倉修二，岡本美孝：アレルギー用語解説シリーズ アレルギー免疫療法。アレルギー34：1719-1722。2014
17. 米倉修二，岡本美孝：【アレルギー免疫療法～臨床の最前線～】 アレルギー性鼻炎におけるアレルギー免疫療法の意義と効果。アレルギー・免疫 21：1074-1082。2014
18. 米倉修二，岡本美孝：【専門医のためのアレルギー学講座】 妊娠とアレルギー疾患 妊娠とアレルギー性鼻炎。アレルギー63：661-667。2014

2、学会発表

国外発表

1. Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T. Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award., Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月
2. Okamoto Y. Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
3. Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y. A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber:Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
4. Sakurai D, Yonekura S, Iinuma T, Okamoto Y. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
5. Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi Kohno Prevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月

国内発表

1. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用; アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡
2. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略. 教育セミナー. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
3. 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
4. 岡本美孝. 小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から、シンポジウム. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
5. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陸三朗, 花澤豊行, 岡本美孝. 花粉症発症に対するアレルギー舌下免疫療法による 2 次介入の有効性の検討. 日本アレルギー学会、2014 年 5 月京都
6. 新井智之、米倉修二、櫻井大樹、鈴木智、岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第 74 回臨床アレルギー研究会. 2014 年 11 月東京
7. 新井智之、山本陸三朗、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的 IgE の検討. 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014 年 8 月大阪.
8. 大熊雄介, 飯沼智久, 山本陸三郎, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討. 日本鼻科学会総会・学術講演会、2014 年 9 月大阪
9. 飯沼智久, 米倉修二, 大木雄示, 大熊雄介, 山崎一樹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2 細胞の検討. 日本鼻科学会、2014 年 9 月大阪
10. 新井智之、山本陸三朗、飯沼智久、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と IgE の反応性の検討. 第 53 回鼻科学会. 2014 年 9 月大阪.
11. 大木雄示, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝. 慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討日本鼻科学会、2014 年 9 月大阪
12. 船越うらら, 仲野敦子, 有本友季子, 山崎一樹, 茶菌英明, 花澤豊行, 岡本美孝. 日本口腔・咽頭科学会 2014 年 9 月札幌
13. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の検査と治療. 耳鼻咽喉科専門医講習会. 2014 年 11 月横浜
14. 岡本美孝. 免疫療法における主観的と客観的評価法の検討. ランチョンセミナー. 日本免疫学会. 2014 年 12 月京都
15. 岡本美孝. 舌下免疫療法の実際. 第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

小児アレルギー性鼻炎の診断基準作成に関する検討

研究分担者 花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 准教授
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

研究要旨

小児アレルギー性鼻炎の診断基準を作成に向けて千葉大学で行われている出生コホート研究からアレルギー性鼻炎の発症、診断について検討を進めた。2歳児までの検討では、吸入抗原に対して血清中のIgE抗体が検出限界以下でも鼻水中に好酸球を認める児童が約半数認められた。一方、血清IgEのclass分類についてはclass1とclass2の間で陰性/陽性を分けてもその後の有病率の違いは明らかではなくさらに検討が必要と考えられた。また、診断シートを用いて、4歳以上12歳以下の鼻炎診断についても現在検証を多施設ですすめている。

A. 研究目的

現行の鼻アレルギー診療ガイドラインではアレルギー性鼻炎診断基準について記載があるが、成人患者を想定したものである。しかし、小児患者においては問診内容や施行可能な検査に限られるため、成人とは別の診断基準の作成が必要と考えられる。現在のスギ花粉症に対する舌下免疫療法の適用年齢は12歳以上となっているが、今後さらに低年齢に適用が広がることが期待されている。また、ダニアレルゲンを用いた舌下免疫療法も開発中であり、小児における需要が大きいと考えられる。これらの治療を施行する際には、正確なアレルギー性鼻炎の診断は必須であり、小児アレルギー性鼻炎の診断基準を作成することは急務である。本研究では千葉大学で行われた出生コホート研究においてアレルギー性鼻炎の有病率を調べる過程で、その診断法について検討を進めた。また、4歳以上12歳以下の鼻炎診断については、これまで行われている診断法について検証を進める。

B. 研究方法

対象は千葉大学医学部附属病院または千葉メディカルセンターにて出生し、両親あるいは同胞にアレルギー疾患をもつハイリスク児 269例であった。耳鼻咽喉科医師によるアレルギー性鼻炎の診断は2011年から開始した。アレルギー性鼻炎の診断項目として、鼻症状、鼻腔所見、鼻粘膜スミア細胞診、ダニ特異的IgEの4項目について調べた。

(倫理面への配慮)

アンケート調査にあたっては、保護者に書面による十分な説明をし、同意を得たうえで行われた。調査の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。

C. 研究結果

1歳時にアレルギー性鼻炎と診断したのは5例(2%)で、2歳時では8例(3.2%)であった。症状に関しては保護者の問診が中心となるが、鼻症状に関心が薄く正確に症状を把握していない症例も少なくなかった。鼻腔所見に関しては、鼻炎の所見を認める症例は多数存在するものの、アレルギー性鼻炎に特徴的な所見を呈しているかを判断することはこの年代では困難であった。吸入抗原に対する特異的IgEが陰性であっても、鼻粘膜スミアで好酸球の浸潤を認める症例は1歳時、2歳時ともに48%程度存在し、この年代では特異性に乏しい検査である可能性が示唆された。ダニ感作率はImmunoCAPでClass ≥ 2 を陽性とする、感作率は1歳時では7%、2歳時では26%であったが、Class ≥ 1 とすると1歳時では10%、2歳時では27%であった。但し、有病率の変化はなかった。

D. 考察

小児アレルギー性鼻炎の症状の内容と程度に関しては今後の検証が必要と考えられた。小児において感作の基準を成人と同様にClass ≥ 2 とするかについては今後の検証が必要であるが、吸入抗原に対する感作と鼻症状からアレルギー性鼻炎を診断することが現状では妥当であり、鼻所見や鼻粘膜スミア細胞診はこの年代では補助的項目と考えられた。症例の経過を追うことで診断についての精度の検証・修正も重要と考えられる。

E. 結論

4歳未満の小児に関しては、コホート研究を継続することで、アレルギー性鼻炎診断基準に関する検証をすすめる。また本研究班で作成した小児アレルギー性鼻炎の診断シートを用いて、4歳以上

12 歳以下の鼻炎診断についても検証を多施設です
すめていく。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

委託業務成果報告(分担)

スギ舌下免疫療法におけるアジュバントの開発とバイオマーカーの確立、およびアレルギー性鼻炎発症における好塩基球の遺伝子変動解析の研究

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
大熊 雄介 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
鈴木 智 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発症機序は未だ明らかではない。好塩基球の応答変化が、感作から発症に関与する可能性が示唆され、機序の解明、発症のマーカーの探索目的に、好塩基球の遺伝子変化の検討を行った。また舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎の根本治療として期待されるが、安定した効果を得るため年単位の治療期間が必要であり依然として負担も大きい。そこで早期の強力な治療効果を期待し NKT 細胞のリガンドである α GalCer を封入した liposome を舌下免疫療法のアジュバントとして用い検討した。さらに、アレルギー性鼻炎の治療効果を判定することは現状難しく、舌下免疫療法の有効性を客観的に評価するためには、治療効果を反映するマーカーを明らかにし、評価法として確立する必要がある。今回、候補となるスギ特異的 IL-10 陽性制御性 T 細胞、スギ特異的 Th2 細胞について検討を行った。

A. 研究目的

- 1) 近年、免疫応答における好塩基球の様々な機能が注目され、アレルギー疾患の発症初期における関与の可能性も報告されている。好塩基球のアレルゲンに対する特異性は基本的には IgE に依存するが、実際には特異的 IgE が同程度でもスギ花粉症の発症者と未発症者が存在し、またこれまでの検討から特異的 IgE の濃度が同程度でも、好塩基球の応答は感作未発症者より発症者の反応が高く、発症者においては抗原に対する好塩基球の反応性の増強といった変化が示唆される。このようにアレルギー性鼻炎の未発症から発症への段階における好塩基球の機能的変化が示唆されることから、好塩基球の遺伝子レベルにおける変化を検討した。
- 2) アレルギー性鼻炎に対して唯一自然経過を改善させることが期待できる免疫療法は、従来の皮下注射法の欠点を補う治療法として舌下免疫療法が開発され、本邦でも 2014 年に保険診療として開始された。しかし安定した効果を得るためには長期間の投与が必要であり、治療期間の短縮とさらなる効果の向上が課題である。そのため有効なアジュバントの開発が期待される。そこで我々は免疫調整作用を持つ NKT 細胞に注目し、リガンドである α GalCer を舌下免疫療法のアジュバントとし、アレルギーモデルマウスを用いて基礎検討を行った。
- 3) アレルギー性鼻炎の治療評価にはプラセボ効果が大きく関与することから、有効性の評価、と

くに個人の治療効果を判定することは難しい。これまでの舌下免疫療法の臨床試験において、実薬でも効果が低い症例や、プラセボ群でも軽症で推移した症例が少なからず認められている。舌下免疫療法の有効性を客観的に評価するためには、治療効果を反映するバイオマーカーを明らかにし、評価法として確立する必要がある。

B. 研究方法

- 1) 健常者およびスギ花粉症のボランティア 22 名(男性 16 名、女性 6 名)に対し、問診・診察・採血・誘発テストを行い、未感作群・感作未発症群・発症群に分け、それぞれ未感作群は 5 名、感作未発症群は 6 名、発症群は 11 名で検討を行った。3 群からそれぞれ末梢血採血をおこない negative selection による好塩基球分離を行った。分離した好塩基球に、スギ抗原(0.1ng/ml)による刺激、もしくは培養液のみを加え 4 時間培養し、total RNA を抽出した。抽出した total RNA を、次世代シーケンサーを用いて解析し、感作・発症に関連のある遺伝子を検索した。
- 2) OVA 感作未発症マウスの検討では、OVA の腹腔内投与を 3 回/3 週行い 1 次感作させたのち、Lipo- α GalCer および OVA を 1 週間舌下投与し、その後 1 週間再度 OVA の曝露を行い、くしゃみ・鼻搔きのアレルギー症状を 5 分間観察し回数を計測した。その後採血および、リンパ節中 CD4 陽性 T 細胞と脾臓中の抗原提示細胞を回収し、これらの細胞と OVA を共培養し産生されるサイトカインを ELIS